

**UNIVERSITE DE LIMOGES**  
**FACULTE DE MEDECINE**

---

ANNEE 2010

THESE N°

**EPIDEMIOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 1**  
**DE L'ENFANT**  
**EN LIMOUSIN ENTRE 1995 ET 2009**

**T H E S E**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

---

présentée et soutenue publiquement le 29 Octobre 2010

**PAR**

**Florence SILVESTRE DA CONCEICAO**

**Née le 3 Août 1981 à Rouen (Seine-Maritime)**

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Mme le Professeur Anne LIENHARDT-ROUSSIE..... - Président

Mme le Professeur Françoise ARCHAMBEAUD..... - Juge

M le Professeur Régis HANKARD..... - Juge

M le Docteur Jean-Louis SOULIER..... - Juge

---

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

**ASSESEURS:**

Monsieur le Professeur LASKAR Marc

Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques

Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

\* C.S = Chef de Service

<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ADENIS</b> Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX</b> Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBARD</b> Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>BEAULIEU</b> Pierre	ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
<b>BEDANE</b> Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
<b>BONNAUD</b> François (C.S)	PNEUMOLOGIE
<b>BONNETBLANC</b> Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
<b>BORDESSOULE</b> Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
<b>COGNE</b> Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
<b>COLOMBEAU</b> Pierre	UROLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE

<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>DE LUMLEY WOODYEAR</b> Lionel ( <b>Sur 31/08/2011</b> )	PEDIATRIE
<b>DENIS</b> François ( <b>Sur 31/08/2011</b> )	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
<b>DUMONT</b> Daniel ( <b>Sur 31/08/2012</b> )	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FEISS</b> Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
<b>FEUILLARD</b> Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
<b>GAINANT</b> Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GAROUX</b> Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
<b>GASTINNE</b> Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LASKAR</b> Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne (CS)	PEDIATRIE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MAUBON</b> Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MERLE</b> Louis (C.S)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>MONTEIL</b> Jacques (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
<b>MOULIES</b> Dominique (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
<b>PARAF</b> François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>RIGAUD</b> Michel ( <b>Sur 31/08/2010</b> )	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE

<b>SALLE</b> Jean-Yves (C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis (C.S)	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
<b>SAUVAGE</b> Jean-Pierre ( <b>Sur 31/08/2011</b> )	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
<b>STURTZ</b> Franck (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES</b> Richard	RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
<b>VALLAT</b> Jean-Michel (C.S)	NEUROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
<b>VANDROUX</b> Jean-Claude ( <b>Sur 31/08/2011</b> )	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
<b>VIDAL</b> Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION MEDICALE
<b>VIROT</b> Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
<b>WEINBRECK</b> Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
<b>YARDIN</b> Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

#### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>ANTONINI</b> Marie-Thérèse (C.S)	PHYSIOLOGIE
<b>BOURTHOMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
<b>BOUTEILLE</b> Bernard	PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
<b>CHABLE</b> Héléne	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE – CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>FUNALOT</b> Benoît	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>MOUNIER</b> Marcelle	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE HOSPITALIERE
<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>QUELVEN-BERTIN</b> Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>WEINBRECK</b> Nicolas	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

#### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
-----------------------	----------------

**P.R.A.G.**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

**BUCHON** Daniel

MÉDECINE GÉNÉRALE

**BUISSON** Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

**DUMOITIER** Nathalie

MÉDECINE GÉNÉRALE

**PREVOST** Martine

MÉDECINE GÉNÉRALE

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

A Anthony, mon époux,

Je te remercie d'avoir été patient et aimant au cours de ces longues années.

Tu as su m'écouter, me conseiller et me reconforter.

Merci pour ton enthousiasme, ta générosité et ton amour.

A mes parents, Françoise et Norbert,

Merci de m'avoir guidée et toujours soutenue dans mes projets.

Merci d'avoir su m'écouter et me comprendre.

Merci d'avoir cru en moi. Merci, c'est grâce à vous.

A mon frère Julien, à Elise,

Avec tout mon amour.

A mes grands parents et à mes beaux-parents,

Merci pour votre gentillesse et votre générosité.

A toute ma famille.

Je tiens à exprimer mes remerciements aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon travail de thèse.

A Madame le Professeur Anne Lienhardt-Roussie,

Je vous remercie de m'avoir fait confiance depuis mon arrivée à Limoges.

Vous m'avez guidée dans la pédiatrie et l'endocrino-pédiatrie.

Merci de m'avoir aidée à mener à bien mes projets, de m'avoir confiée ce travail et de m'avoir donnée vos conseils si précieux et avisés.

Merci pour votre disponibilité.

A Madame le Professeur Françoise Archambeaud,

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être dans mon jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Régis Hankard,

Merci d'avoir fait naître en moi la passion pour la pédiatrie lors de mon externat.

Merci de me faire l'honneur d'être dans mon jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Soulier,

Avec vous, j'ai réalisé les premiers pas de mon internat de pédiatrie,

Merci de m'avoir guidée dans ma formation et de m'avoir fait aimer votre métier.

Merci de me faire l'honneur d'être dans mon jury de thèse.

A tous les pédiatres de l'HME,  
Merci de m'avoir accompagnée au long de ces années  
Merci de m'avoir fait confiance

A mes amis,

A Isa et Marjo, mes fidèles amies poitevines, merci pour votre amitié.

La distance nous éloigne, les sentiments perdurent...

A Alex, mon plus vieil ami, A Stéphanie,  
Avec toute mon affection

A Sophie et Rémi, merci pour ces bonnes soirées passées chez vous,  
Vous êtes mon soleil corrézien.

A Julie et à Fanny, mes fidèles amies limougeaues,  
A tous les bons moments ensemble passés et futurs,  
A une escapade à Brive  
Julie, A notre semestre parisien.

Aux amis que j'ai eu la chance de rencontrer au long de mes études,  
A Amélie, à Nico, et à nos souvenirs poitevins,  
A Cécile (merci pour ton écoute, ta relecture et nos débriefings télévisés),  
A Marie-Lucile, à Marianne, à Marie, à Alexandra L, à Alexandra M,  
Merci les filles, pour tous ces bons moments passés ensemble.

# **SOMMAIRE**

	<u>Pages</u>
<b><u>Introduction</u></b>	10
<b><u>Première partie</u></b> : Données cliniques - Données épidémiologiques.	11
<b><u>Deuxième partie</u></b> : Etude de l'incidence régionale et des circonstances de diagnostic du diabète de type 1 de l'enfant en Limousin entre 1995 et 2009.	38
<b><u>Troisième partie</u></b> : Discussion.	84
<b><u>Bibliographie</u></b>	102
<b><u>Annexes</u></b>	107
<b><u>Table des illustrations</u></b>	117
<b><u>Liste des abréviations</u></b>	120
<b><u>Table des matières</u></b>	121

# **INTRODUCTION**

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui est responsable de la destruction des cellules bêta du pancréas d'où le déficit en insuline. Elle atteint principalement l'enfant et l'adulte jeune. Il s'agit d'une maladie grave autant à la phase aiguë du diagnostic qu'au long cours avec le risque de complications.

L'incidence du diabète dans la population pédiatrique de moins de 15 ans était de 7,4 pour 100 000 enfants par an en France en 1988 et a augmenté à 9,58 pour 100 000 enfants par an en France en 1997. Cette augmentation continue est décrite depuis la seconde Guerre Mondiale et concerne le monde entier. Une grande étude européenne décrit depuis plus de 20 ans l'incidence du diabète et son évolution.

Il nous a semblé intéressant d'étudier l'épidémiologie du diabète de type 1 en Limousin. Nous nous sommes intéressés à l'incidence et son évolution entre 1995 et 2009 ainsi qu'aux circonstances de découverte du diabète.

**PREMIERE PARTIE**

**Données Cliniques – Données Epidémiologiques**

## 1 Définition du diabète

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par un état d'hyperglycémie chronique. Cet état peut être causé par une carence en insuline ou par une insulino-résistance. Dans certains cas, les deux mécanismes peuvent coexister.

Le diabète est défini chez l'adulte et chez l'enfant par (définition ADA 2003) (1):

- Glycémie plasmatique après au moins huit heures de jeûne supérieure à 1,26 g/L soit 7 mmol/L.  
ou
- Glycémie plasmatique post-prandiale supérieure à 2 g/L soit 11,1 mmol/L.  
ou
- Glycémie plasmatique à T120 d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (charge en glucose de 1,75 g/kg avec un maximum de 75 g) supérieure à 2 g/L soit 11,1 mmol/L. Cette épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) ne doit être réalisée qu'en l'absence des deux premiers critères et n'est pas recommandée en routine.

Il est précisé qu'en l'absence d'hyperglycémie certaine associée à une décompensation métabolique aigue, les critères de glycémie plasmatique (hors HGPO) doivent être confirmés par des tests répétés (1).

## 2 Types de diabète chez l'enfant

Les termes de diabète insulino-dépendant et de diabète non insulino-dépendant ne sont plus employés car ils sont source de confusion et classent les patients selon le traitement et non selon l'étiologie ; les termes diabète de type 1 et diabète de type 2 doivent être utilisés depuis 2003 (1).

Le diabète de type 1 représente plus de 90 % des diabètes de l'enfant. Le diabète de type 2 et les autres types de diabète sont beaucoup plus rares, les principaux sont développés dans ce chapitre. L'ensemble des types de diabète définis lors de la commission de 2003 est présenté en Annexe 1.

### 2.1 Le diabète de type 1 ou diabète auto-immun

Le pancréas endocrine contient les îlots de Langerhans qui sont constitués de 4 types de cellules dont les principales, les cellules bêta, sécrétant l'insuline.

Le diabète de type 1 est lié à la destruction auto-immune de ces cellules bêta du pancréas. Chez un individu présentant une prédisposition génétique et sous l'influence de facteurs environnementaux, les îlots de Langerhans sont infiltrés par les cellules mononucléées donnant le statut d'insulite. Dans ces infiltrats sont retrouvés principalement des lymphocytes T CD8 dirigés contre des auto-antigènes de la cellule bêta, avec lesquels coexistent des lymphocytes T CD4, des lymphocytes B et des macrophages. Le processus de destruction implique essentiellement l'immunité à médiation cellulaire (de type Th1) et pourrait passer, entre autres, par des mécanismes d'apoptose (2).

La maladie se présente en 3 phases (cf Figure 1):

- Une phase de latence caractérisée par les prédispositions génétiques.
- Une phase pré-clinique silencieuse comprenant l'atteinte auto-immune responsable de l'insulite suivie de la phase de pré-diabète où la glycémie à jeûn est encore préservée mais la glycémie après charge en glucose est pathologique du fait d'une sécrétion d'insuline diminuée mais encore équivalente à 20 % de la sécrétion normale.

- La phase clinique de diabète avec l'état d'hyperglycémie par carence en insuline; moins de 10-15 % des cellules bêta sont fonctionnelles (2).

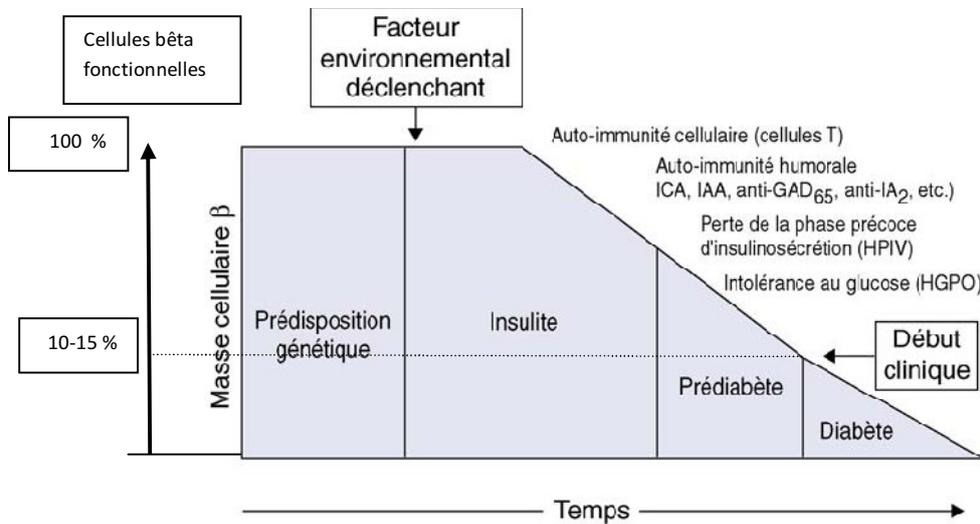


Figure 1: Histoire naturelle du diabète de type 1 (2).

Le diabète de type 1 se déclare habituellement chez des enfants sans surpoids par un syndrome polyuro-polydipsique et une perte de poids. Cependant, du fait de l'augmentation de l'incidence de l'obésité chez l'enfant, actuellement 24% des enfants sont en surpoids au moment du diagnostic du diabète de type 1. Les symptômes sont de courte durée et une acidocétose est présente dans 30 à 40 % des cas (3).

## 2.2 Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 est un désordre métabolique causé par différents facteurs (sociaux, comportementaux, environnementaux et génétiques) entraînant dans un premier temps une résistance à l'insuline avec hyperinsulinémie et dans un second temps un défaut de sécrétion de l'insuline par la cellule bêta (1). La part génétique du diabète de type 2 est mal connue car multigénique (3).

Ce diabète est rare chez l'enfant mais son incidence est en augmentation continue parallèlement à l'augmentation de l'incidence de l'obésité. En France, l'incidence du diabète de type 2 chez les enfants de moins de 16 ans est passée de 2,2 % à 5,2 % des cas de diabète

de l'enfant entre 1993 et 2003 (4). Dans les séries américaines, 50 % des diabètes de l'enfant sont de type 2. Quatre-vingt cinq pour cent des enfants présentant un diabète de type 2 sont obèses au diagnostic ce qui entraîne un certain degré d'insulinorésistance (3). Ce diabète apparaît généralement à la puberté (période d'insulinorésistance via l'augmentation de sécrétion des hormones stéroïdes et de l'hormone de croissance) chez des enfants obèses avec des antécédents familiaux de diabète de type 2. Certaines ethnies semblent présenter des prédispositions génétiques (Afro-Américains, Hispaniques, Indiens, Asiatiques) (2).

Le diagnostic va se poser par élimination du type 1 (insulinémie et peptide C à jeûn normaux ou élevés, absence d'haplotype de susceptibilité) et devant des arguments cliniques et anamnestiques (obésité, acanthosis nigricans, antécédents familiaux de diabète de type 2 et autres désordres métaboliques) (2). Les auto-anticorps spécifiques du diabète (principalement anti GAD et anti-IAA) peuvent être positifs au diagnostic ; leur fréquence peut aller jusqu'à 30 % des patients dans certaines études (5). Le mode de découverte est différent du diabète de type 1: glycosurie généralement sans cétonurie, syndrome polyuro-polydipsique absent ou modéré, perte de poids absente ou modérée. Cependant la présentation peut être trompeuse car 25 % ont une cétonurie au diagnostic et 5 % sont en acidocétose (3). Un acanthosis nigricans est présent dans 90 % des cas au diagnostic. Le syndrome des ovaires polykystiques est associé au diabète de type 2 dans 10 % des cas chez l'adolescente (3).

Des explorations à la recherche d'un diabète de type 2 sont recommandées chez les enfants présentant les critères suivants :

- Présence d'un surpoids défini par un indice de masse corporelle supérieure au 95<sup>ème</sup> percentile.
- Deux des facteurs de risque suivants :
  - o Antécédents familiaux, de diabète de type 2 au 1<sup>er</sup> ou au 2<sup>nd</sup> degré.
  - o Ethnie : Afro-Américains, Hispaniques, Indiens, Asiatiques.
  - o Signes d'insulinorésistance (acanthosis nigricans présent dans 90 % des cas (6)) ou conditions fréquemment associées à une insulinorésistance : syndrome des ovaires polykystiques, dyslipidémie, hypertension artérielle.

Les explorations doivent être débutées dès l'âge de 10 ans ou avant si la puberté est débutée et doivent être répétées tous les 2 ans. L'exploration recommandée en première intention est le dosage de la glycémie plasmatique à jeûn (3).

## 2.3 Les autres types de diabète

### 2.3.1 Les diabètes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

Les diabètes MODY sont une forme rare de diabète causé par un défaut fonctionnel des cellules bêta d'origine monogénique et de transmission autosomique dominante (3). Ils représentent 2 à 5 % des diabètes non insulino-dépendants de l'adulte. Ce diabète est non insulino-dépendant, non cétosique, non associé à une obésité et débute avant l'âge de 25 ans (2). Il est décrit actuellement 6 sous-types, les plus fréquents en France étant les MODY 2 et 3 (dans plus de 80 % des cas) (2, 7)

Tous les gènes de diabète MODY ne sont pas identifiés et aucune anomalie n'est retrouvée pour 20 à 40 % des diabètes dont la présentation évoque un diabète MODY (8).

L'un est causé par un défaut de fonctionnement d'une enzyme glycolytique la glucokinase (MODY 2), les 5 autres sont causés par un défaut de facteurs de transcription : Hepatocyte Nuclear Factor 4 $\alpha$  (HNF-4 $\alpha$ ), HNF-1 $\alpha$ , Insulin Promotor factor 1 (IPF-1), HNF-1 $\beta$  et Neurogenic Differentiation Factor 1 (Neuro-D1) (cf Figure 2) (8) :

- MODY 1 : mutation du gène de HNF-4 $\alpha$ .
- MODY 2 : mutation du gène de la glucokinase (à l'état homozygote, la mutation est responsable d'un diabète néonatal permanent).
- MODY 3 : mutation du gène HNF-1 $\alpha$ .
- MODY 4 : mutation du gène d'IPF-1 qui joue un rôle dans la genèse pancréatique (à l'état homozygote il est responsable de diabète néonatal par agénésie pancréatique) et dans le fonctionnement de la cellule bêta.
- MODY 5 : mutation du gène de HNF-1 $\beta$  entraînant un diabète, des anomalies rénales sur le plan morphologique (kystes, malformations) et fonctionnelle (insuffisance rénale), une atrophie pancréatique, des anomalies des voies génitales et du bilan hépatique.
- MODY 6 : mutation du gène de Neuro-D1.

#### Physiopathologie :

Le glucose entre dans la cellule bêta par un transporteur spécifique GLUT-2 situé à la surface de la cellule. Sous l'action de la glucokinase, le glucose est transformé en glucose-6-phosphate. Celui-ci va être dégradé via la glycolyse et le cycle de Krebs dans la mitochondrie

pour produire de l'ATP. Il en résulte une augmentation du rapport ATP/ADP intracellulaire d'où une fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants faisant augmenter la concentration intracellulaire de potassium. La surface de la membrane cellulaire est donc dépolarisée ce qui va permettre l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. Ceci entraîne une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium responsable de l'exocytose des granules d'insuline (8).

Dans le MODY 2, le diabète est lié à l'inefficacité de la glucokinase d'où une sécrétion insuffisante d'insuline mais également à une insuffisance de synthèse post-prandiale de glycogène hépatique qui fait intervenir la même enzyme. La glucokinase est en réalité le « glucose sensor » de la cellule bêta et son dysfonctionnement entraîne une modification du seuil de normoglycémie (8).

Dans les MODY 3, 4, 5 et 6, les facteurs de transcription impliqués jouent un rôle dans la transcription du gène de l'insuline. Dans le MODY 1, le HNF-4 $\alpha$  est un facteur de transcription des gènes codant pour des transporteurs du glucose (8).

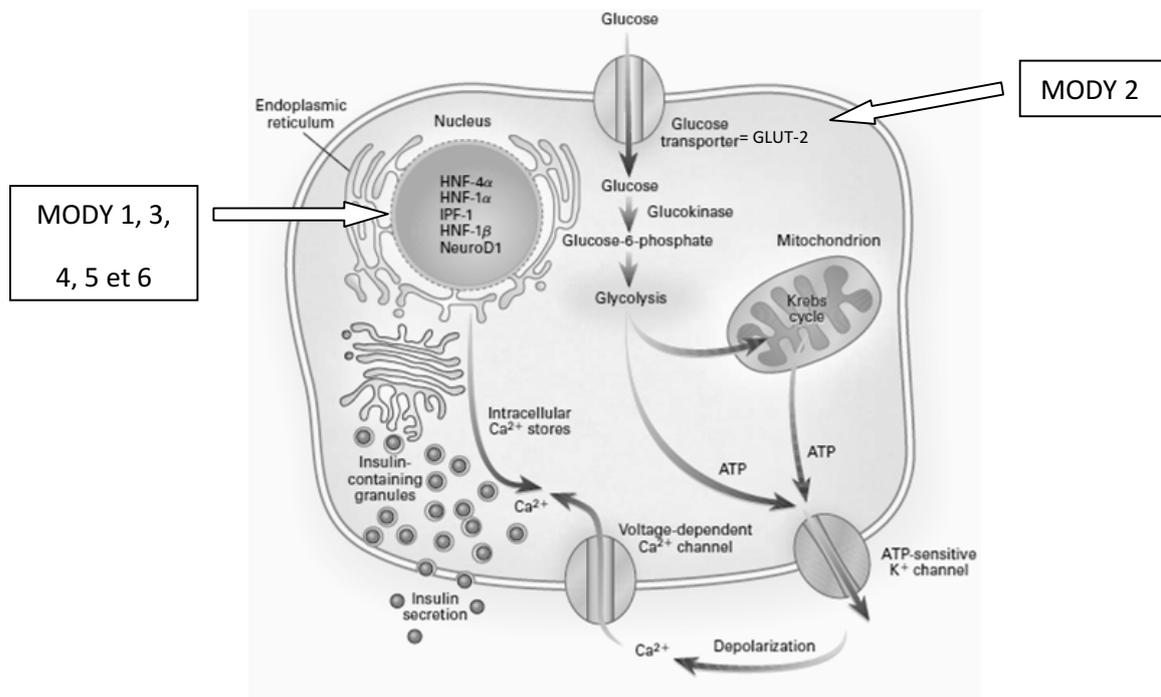


Figure 2: La cellule bêta et les protéines impliquées dans le diabète MODY (8).

En France, le MODY 2 représente 63 % des cas de diabète MODY (7). Plus de 130 mutations du gène de la glucokinase ont été identifiées. Les anomalies métaboliques sont présentes dès la naissance et sans doute in utero car les enfants atteints à l'état hétérozygote

ont un plus faible poids de naissance (la réduction de l'insulinosécrétion est responsable d'une croissance in utero plus faible). La transmission est autosomique dominante avec pénétrance complète. L'hyperglycémie est généralement modérée et stable au cours de la vie et le diabète est asymptomatique au diagnostic dans la plupart des cas. Les complications du diabète sont plus rares que pour les autres MODY et que pour le diabète de type 2 (8).

En France, le diabète MODY 3 représente 21% des diabètes MODY (7). Plus de 120 mutations du gène HNF-1 $\alpha$  ont été décrites. L'expression phénotypique est très variable d'une famille à l'autre et au sein d'une même famille. Il existe des porteurs sains (normoglycémiques malgré une mutation présente à l'état hétérozygote) cependant l'exploration de l'insulinosécrétion est pathologique. Le diabète est généralement diagnostiqué en période post-pubertaire. Il peut exister un syndrome polyuro-polydipsique dans 50% des cas. Les complications de microangiopathie sont aussi fréquentes que pour les diabètes de type 1 et 2 (8).

### **2.3.2 Le diabète néonatal**

Le diabète néonatal est défini par un état d'hyperglycémie persistant survenant avant le 6<sup>ème</sup> mois de vie. Rare, il touche 1 enfant sur 300 000 en France. Il en existe deux types (9):

- Le diabète néonatal transitoire se manifeste dans les premières semaines de vie dans le cadre d'un retard de croissance intra-utérin, puis disparaît en quelques mois. Il récidive sous forme d'un diabète définitif, souvent vers l'adolescence. Certaines causes ont été identifiées : anomalies du chromosome 6 (duplication paternelle, isodisomie paternelle, anomalie de la méthylation), mutation du gène KCNJ11 et du gène ABCC8 qui codent pour le canal potassique ATP-dépendant de la cellule bêta (sous-unité Kir6.2 et SUR1 respectivement).
- Le diabète néonatal définitif se manifeste très rapidement après la naissance (mauvaise prise pondérale, déshydratation, hyperglycémie) car la sécrétion d'insuline devient insuffisante. Certaines causes moléculaires sont connues : mutation du gène KCNJ11 et du gène ABCC8 qui codent pour le canal potassique ATP-dépendant de la cellule bêta (sous unité Kir6.2 et SUR1, respectivement), agénésie pancréatique liée à une mutation homozygote du gène IPF1, mutation homozygote du gène de la glucokinase...

### **2.3.3 Le diabète mitochondrial**

Le diabète mitochondrial représente 1 % des diabètes (enfants et adultes) et est secondaire à une mutation de l'ADN mitochondrial. Dans 80 % des cas il se présente comme un diabète de type 2, dans 20 % des cas c'est l'insulinopénie qui prime. L'intolérance glucidique serait liée à une détérioration progressive avec l'âge de l'insulinosécrétion par les cellules  $\beta$  du pancréas, en rapport avec une diminution des concentrations cytosoliques en ATP/adénosine diphosphate (ADP) (2). Le plus fréquent est le MIDD (Maternal Inherited Diabetes and Deafness) associant des troubles de l'audition, des altérations de l'épithélium pigmentaire rétinien, des troubles neurologiques et des anomalies de la régulation glycémique. La transmission est toujours maternelle. Enfin, le diabète mitochondrial a été rapporté dans des maladies comportant des réarrangements complexes de l'ADN mitochondrial, comme le syndrome de Pierson ou le syndrome de Kearns-Sayre (10).

### **2.3.4 Le diabète dans le syndrome de WOLFRAM**

Le syndrome de Wolfram est une affection neuro-dégénérative rare : 1 enfant sur 770 000 dans le monde. Il comporte plusieurs atteintes regroupées sous l'acronyme DIDMOAD (Diabetes Insipidus, insulin-deficient Diabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness) : diabète insipide, diabète insulinodépendant, atrophie optique et surdité. D'autres signes neurologiques (syndrome cérébelleux, neuropathie périphérique, vessie neurogène, retard mental, nystagmus, épilepsie, démence) ont été décrits. Les manifestations psychiatriques (dépression, psychose) semblent être très fréquentes.

Il représente un cas de diabète de l'enfant sur 150 (11). Le diabète insulinodépendant est la première manifestation et survient en moyenne vers l'âge de 6 ans (10), tandis que l'atrophie optique apparaît en moyenne vers l'âge de 11 ans. Soixante-treize pour cent des patients développent un diabète insipide et 62 % une surdité de perception au cours de la deuxième décennie. Les anomalies de l'appareil urinaire sont décrites chez 58 % des patients au cours de la troisième décennie ; les complications neurologiques dans 62 % des cas au cours de la quatrième décennie. La médiane de survie est de 30 ans, le décès étant dû à l'importance de l'atteinte du système nerveux central ou bien aux conséquences de l'atteinte de l'appareil urinaire. La transmission est autosomique récessive. Le gène WFS-1 codant pour la

wolframine (protéine transmembranaire), situé sur le chromosome 4, est muté dans 90% des cas ; d'autres gènes ont été décrits plus récemment (2). Le rôle de la wolframine est mal connu mais elle interviendrait dans la signalisation cellulaire et l'homéostasie calcique de la cellule (11).

### **2.3.5 Le diabète de la mucoviscidose**

Le diabète dans le cadre de la mucoviscidose est de plus en plus fréquent du fait de l'augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose. Il apparaît à l'adolescence et chez l'adulte jeune ; sa fréquence est inférieure à 10 % avant 10 ans et égale à 30 % à l'âge de 30 ans. L'âge moyen de survenue est de 20 ans. Il est lié à plusieurs mécanismes : carence en insuline (par atteinte du pancréas endocrine) et à une résistance à l'insuline liée aux infections répétées et à certains traitements (glucocorticoïdes et broncho-dilatateurs). Son apparition entraîne une augmentation de la morbidité et de la mortalité ; en effet la survie à 30 ans passe de 60 à 20 % quand le diabète apparaît.

### **2.3.6 Les diabètes iatrogènes**

Plusieurs traitements sont connus pour entraîner des diabètes transitoires ou permanents. Les glucocorticoïdes et la L-asparaginase sont responsables d'une insulino-résistance aboutissant au diabète. Ce diabète disparaît plus ou moins rapidement à l'arrêt du traitement. Le tacrolimus et la ciclosporine peuvent induire une destruction des cellules  $\beta$  de Langerhans responsable d'un diabète permanent.

### **3 Diagnostic du diabète de type 1**

#### **3.1 Symptômes d'hyperglycémie**

Dans 60 à 75 % des cas, le diagnostic de diabète est posé devant le syndrome cardinal.

Ce syndrome est lié à l'état d'hyperglycémie et comprend 3 symptômes principaux (2) :

- Polyurie par diurèse osmotique, diurne et nocturne.
- Polydipsie.
- Perte de poids par l'absence d'absorption des carbohydrates (éliminés par voie urinaire) et par la lipolyse et le catabolisme musculaire (du fait de l'insulinopénie).

#### **3.2 Symptômes d'acidocétose**

Elle est présente au diagnostic dans 30 à 40 % des cas chez l'enfant. Plus l'enfant est jeune au moment de la découverte, plus l'acidocétose est fréquente. Les signes cliniques sont ceux de l'hyperglycémie (syndrome cardinal) et ceux liés à l'accumulation des corps cétoniques dans le sang (2) :

- Haleine acétonémique dite de « pomme reinette ».
- Dyspnée de Kussmaul liée à l'acidose métabolique.
- Signes digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales.
- Altération de la conscience : de la somnolence (40 % des cas) au coma (10 %).

### 3.3 Examens complémentaires

Devant une suspicion de diabète, il est nécessaire de réaliser un certain nombre d'examens complémentaires pour :

- Affirmer l'hyperglycémie selon les critères de l'ADA en 2003 (1).
- Affirmer l'insulinopénie
  - Bandelette urinaire : la présence de glucose traduit une glycémie élevée. Le seuil rénal d'excrétion du glucose est variable selon les individus et au cours de la vie ; il varie entre 1,30 et 3,00 g/L (12); la présence d'acétone traduit la carence en insuline (utilisation des réserves du tissu adipeux responsable de fabrication des corps cétoniques par  $\beta$ -oxydation des acides gras) (2) (cf Figure 3).
  - Dosage du peptide C plasmatique à jeûn (1).
- Affirmer la nature auto-immune du diabète
  - Rechercher, dès le diagnostic, les auto-anticorps (Ac) anti-ICA (anti îlots), anti GAD (anti glutamate décarboxylase), anti-IAA (anti insuline) et anti-IA2 (anti tyrosine-phosphatase). Un ou plusieurs auto-anticorps sont présents au diagnostic dans 85 à 90 % des cas (1). Les Ac anti-ICA (anti-îlots) sont les plus fréquents chez l'enfant; ils sont présents dans 80 % des cas au diagnostic. Les auto-Ac anti-GAD sont présents dans 80 % des cas au début du diabète; les auto-Ac anti-IA2 dans 38 à 51 % et les Ac anti-IAA dans 30 à 40 % des cas, essentiellement chez les moins de 5 ans (2).
  - Recherche des haplotypes de susceptibilité : HLA DR3-DQ2 et DR4-DQ8.

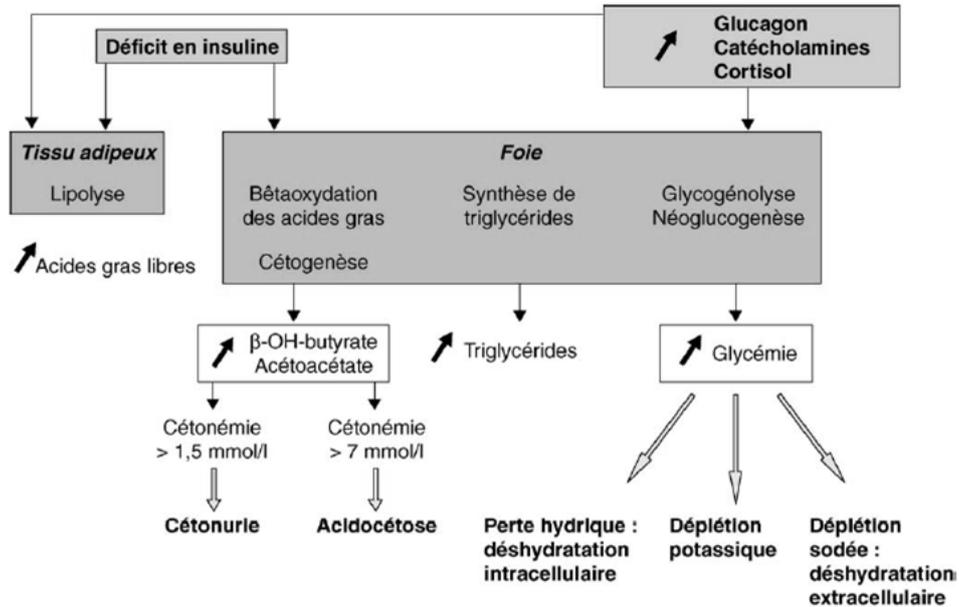


Figure 3: Physiopathologie du syndrome cardinal et de l'acidocétose (2).

- Rechercher une acidocétose :

L'acidocétose diabétique est définie selon la conférence de consensus ESPE/LWPES de 2003 par une glycémie veineuse supérieure à 11 mmol/L, un pH veineux inférieur à 7,30 et/ou des bicarbonates inférieurs à 15 mmol/L. Trois stades de sévérité ont été définis (13):

- Acidocétose légère : pH < 7,30 et /ou bicarbonates < 15 mmol/L.
- Acidocétose modérée : pH < 7,20 et /ou bicarbonates < 10 mmol/L.
- Acidocétose sévère : pH < 7,10 et /ou bicarbonates < 5 mmol/L.

Les paramètres biologiques associés sont :

- Présence d'une cétonurie supérieure à deux croix.
- Présence d'une cétonémie supérieure à 0,6 mmol/L si l'on dispose des bandelettes réactives spécifiques.

- Intérêt de l'HbA1c :

L'hémoglobine glycosylée ou HbA1c est un reflet de la glycémie des trois mois précédents. Elle peut aider au diagnostic de diabète mais ne peut être un critère suffisant. Plusieurs études ont montré que son évolution est parallèle à celle de la glycémie à jeûn (études de cas de diabète de type 2) (1). L'ADA définit la valeur seuil à 6,5% pour le diagnostic de diabète de type 2 car la rétinopathie diabétique apparaît au-delà de cette valeur (cf Figure 4).

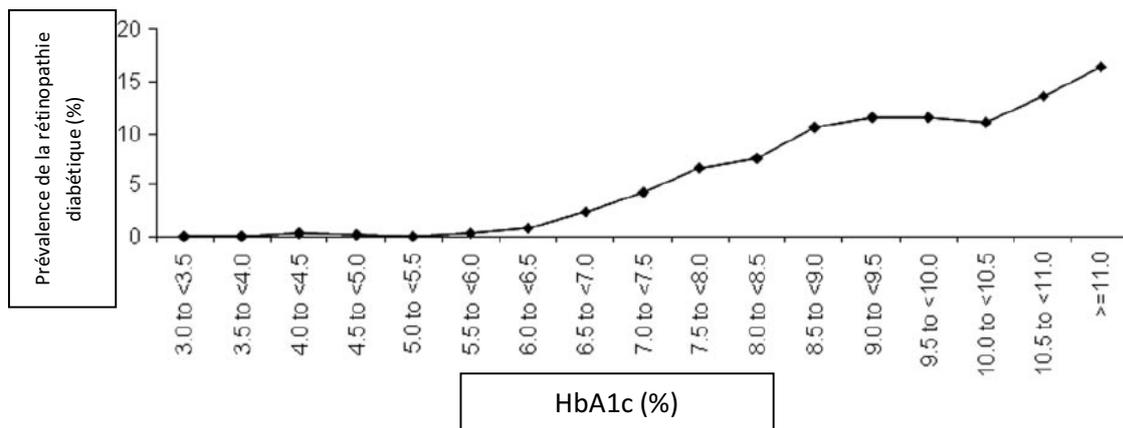


Figure 4: Risque de rétinopathie diabétique en fonction du taux d'HbA1c (14).

Chez l'enfant le dosage de l'HbA1c pour le diagnostic de diabète n'est indiqué qu'en l'absence des symptômes cliniques habituels (polyurie, polydipsie et perte de poids) et de glycémie veineuse supérieure à 11 mmol/L (14).

## 4 Historique de l'épidémiologie du diabète de type 1 chez l'enfant

### 4.1 Dans le Monde

Des années 1960 à 1980, de nombreux registres épidémiologiques sur le diabète de type 1 de l'enfant sont réalisés à travers le monde, mais les données disponibles concernent des pays à forte ou à moyenne incidence pour cette pathologie. L'absence de standardisation des recueils rend difficile l'appréciation des variations d'incidence du diabète.

Les premiers recueils commencent dans la fin des années 1970 avec le DERI (Diabetes Epidemiology Research International Group) puis apparaît le projet international DIAMOND (World Health Organization Project of Childhood Diabetes) par l'OMS en 1990. Son objectif est de surveiller l'incidence du diabète de type 1 de l'enfant de moins de 15 ans. Les données vont alors être recueillies entre 1990 et 1999 dans 112 centres sur 57 pays ; la population étudiée est de 84 millions d'enfants soit 4,5 % de la population mondiale avec 43 013 cas de diabète de type 1 soit une incidence globale du diabète à 5 / 100 000 enfants par an (15).

En 2000, une méta analyse mondiale est publiée, basée sur les relevés des cas de diabète de type 1 d'enfants dans 37 groupes de population originaires de 27 pays. L'incidence est très variable d'un pays à l'autre avec 60 fois plus de cas dans les populations caucasiennes (essentiellement du nord de l'Europe : 30,3 cas / 100 000 enfants par an) que dans les populations d'Asie et d'Amérique du Sud (0,5 / 100 000 enfants par an). L'augmentation annuelle du diabète au niveau mondial est estimée à +3 % entre 1960 et 1990 (16). (cf Annexe 2).

L'augmentation de l'incidence du diabète de type 1 de l'enfant est plus marquée en Grande-Bretagne (Leicestershire, population étudiée entre 1965-1981 âgée de 0 à 14 ans) avec +9,5% par an et la moins importante aux Etats-Unis (Colorado, population étudiée entre 1978-1988 âgée de 0 à 17 ans) avec -0,2% par an. Le Colorado est la seule région où une diminution significative de l'incidence du diabète de type 1 a été constatée. L'augmentation de l'incidence est plus importante chez les populations avec une faible incidence (cf Annexe 3) (16).

L'incidence du diabète de type en Océanie est proche de 20 / 100 000 enfants par an (17). Il existe très peu de données d'incidence du diabète de type 1 de l'enfant en Afrique, en

Asie et en Amérique du Sud en raison des difficultés à établir des relevés et aux difficultés de la prise en charge (nombreux décès chez l'enfant).

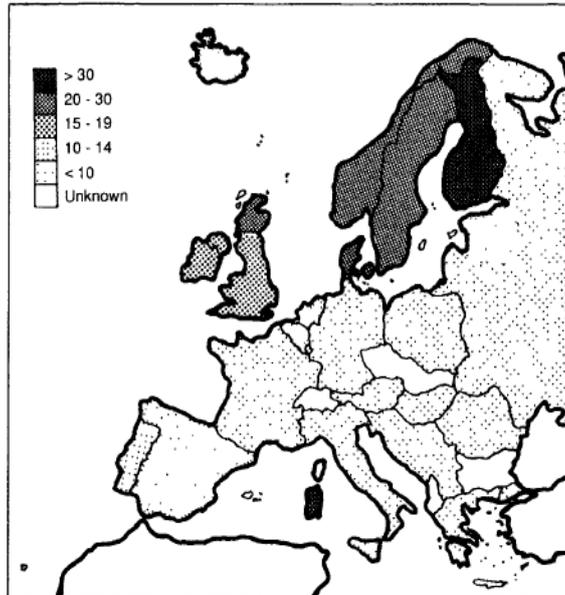
En 2003, il est dénombré 65 000 nouveaux cas de diabète de type 1 par an chez les enfants de moins de 15 ans dans le monde. La population pédiatrique diabétique est estimée à 430 000 enfants (17).

Des prévisions de l'incidence mondiale du diabète de type 1 de l'enfant ont été établis pour 2010 et prédisent une incidence du diabète de type 1 chez l'enfant de moins de 15 ans entre 50 / 100 000 par an pour la Norvège, le Canada, l'ouest de l'Australie, la Grande-Bretagne et la Suède et 2 / 100 000 par an en Chine et au Pérou (16).

Enfin, aux Etats-Unis, une variation de l'incidence a été mise en évidence en fonction des ethnies : hispanique > afro-américaine > caucasienne (15).

## **4.2 En Europe**

L'épidémiologie du diabète de type 1 de l'enfant de moins de 15 ans est étudiée dans 36 centres dès 1988 par le groupe EURODIAB complétée secondairement par l'EURODIAB Tiger. Le registre comprend initialement 24 423 enfants diabétiques entre 1988 et 1998 sur une population de 20 millions. Est considéré comme diabète de type 1 tout diabète idiopathique insulino-dépendant. L'Europe est partagée en 9 régions : Finlande, Sardaigne, Europe du Nord (Danemark, Norvège, Suède), Europe Atlantique (Grande Bretagne et Islande), Baltique (Lituanie, Lettonie, Estonie), Europe Centre-Ouest (Autriche, Belgique, Allemagne, Luxembourg, Tchécoslovaquie), Europe Centre-Est (Hongrie, Roumanie, Pologne, Slovaquie), Europe méditerranéenne (Italie, Portugal, Espagne) et les Balkans (Grèce, Bulgarie, Yougoslavie). L'incidence est la plus importante en Finlande (43,9/100 000 par an), la Sardaigne occupe le second rang (européen et mondial) avec une incidence de 37,8/100 000 enfants par an ce qui en fait une exception parmi les pays du sud de l'Europe, le taux est 5 à 7 fois supérieur à celui de l'Italie continentale. Les plus faibles incidences sont retrouvées en Europe centrale, du Sud et de l'Est (en dernière position la Macédoine avec 3,6/100 000 par an) (cf Figure 5 et Tableau 1). La répartition ne correspond pas stricto sensu à un gradient Nord-Sud mais plutôt à un gradient double Nord-Sud et Ouest-Est (18). Cf Annexe 4.



Age-standardised incidence rates (per 100 000 per year) of IDDM (onset 0-14 years).

Figure 5: Répartition européenne du diabète de l'enfant en 1992 (19).

<u>Pays</u>	<u>Incidence pour 100 000 enfants par an</u>
Finlande	42,9
Sardaigne	30,2
Danemark	21,5
Norvège	20,8
Grande-	16,6
Luxembourg	12,4
Pays-Bas	11
Espagne	10,6
Autriche	9,8
Belgique	9,8
Grèce	9,3
<b>France</b>	<b>7,8</b>
Hongrie	7,6
Portugal	7,5
Italie	6,8
Slovénie	6,5
Pologne	5,8
Israël	5,5
Roumanie	5,1

Tableau 1: Incidence du diabète de type 1 de l'enfant dans le monde, publication de 1999 (16).

L'augmentation annuelle du diabète en Europe est de 3,2 % selon les données de l'EURODIAB publiées en 1999 (18). Cette augmentation est importante en Europe centrale et peu prononcée en Sardaigne (Pays au deuxième rang mondial et européen d'incidence du diabète de type 1 de l'enfant) et en Europe du Nord, c'est-à-dire que l'augmentation du diabète est plus marquée dans les pays à incidence faible que dans ceux où l'incidence est la plus haute (18) (cf Figure 6). Il semble que l'incidence du diabète de type 1 de l'enfant dans les régions européennes à haut risque ait atteint un plateau (excepté pour la Finlande) (18).

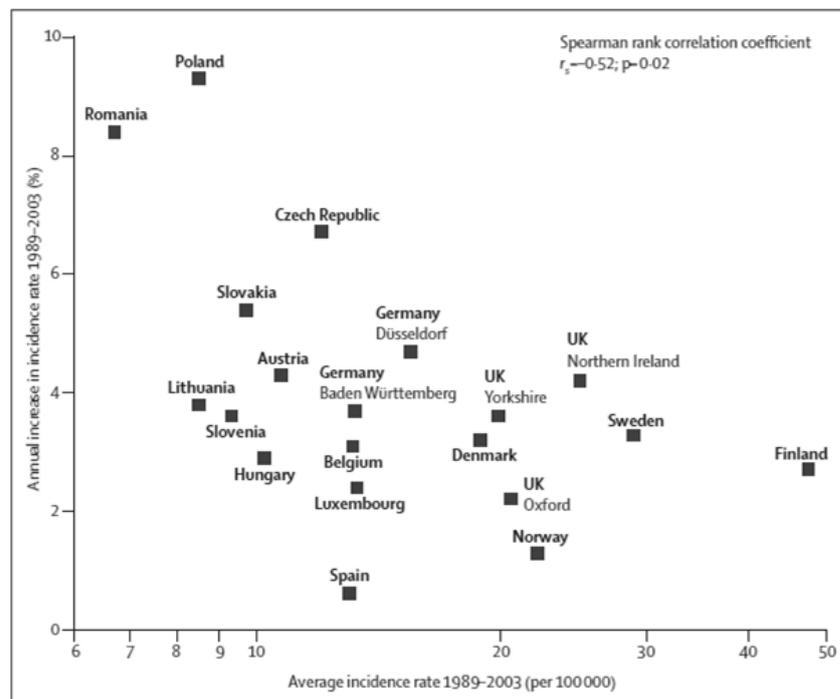


Figure 6: Association inverse entre l'incidence et son augmentation en Europe (20).

Une étude suédoise sur l'épidémiologie du diabète de 0 à 34 ans entre 1983 et 1998 suggère que l'incidence du diabète n'a pas augmenté mais que la découverte est plus précoce d'où une augmentation de l'incidence dans l'enfance et une nette diminution à l'âge adulte (21). Cependant ces données ne sont pas confirmées par d'autres études telles que la cohorte italienne de Turin (22) et la cohorte anglaise du Yorkshire (23).

Des groupes d'étude du diabète de l'enfant ont été créés en Europe : Finlande, Italie, Grande-Bretagne, Hongrie, Sardaigne, Suisse, Luxembourg, Suède, Lituanie, Espagne...

### 4.3 Cas de la Finlande

La Finlande a la plus haute incidence du diabète de type 1 de l'enfant au monde. L'incidence est passée de 31,4 / 100 000 par an en 1980 à 64,2 / 100 000 par an en 2005. L'augmentation annuelle moyenne sur les 25 années étudiées est de 3 % mais est différente en fonction des tranches d'âge. Les enfants de 0 à 4 ans sont les plus touchés avec une augmentation de +4,7%, puis les 5 à 9 ans avec +2,7% et enfin les 10 à 14 ans avec +1,7% (cf Figure 7) (24).

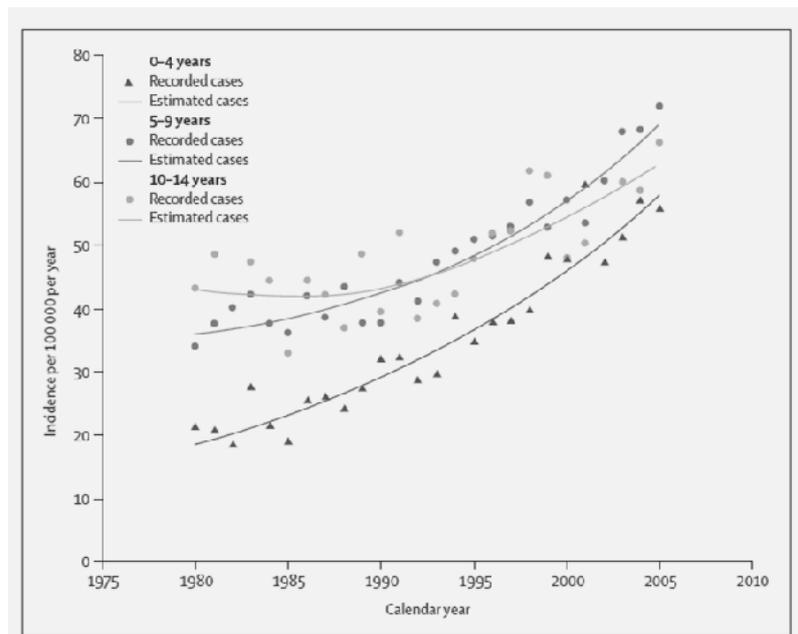


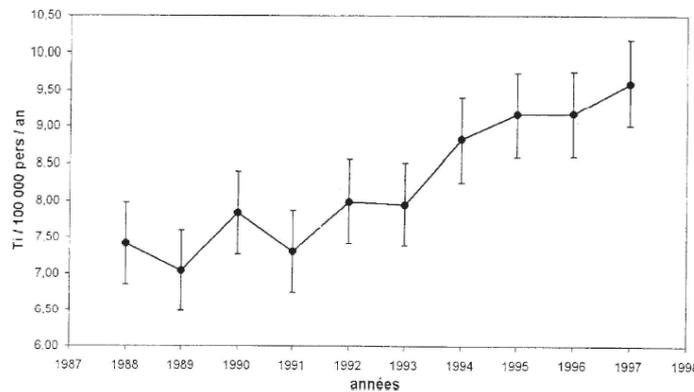
Figure 7: Augmentation d'incidence du diabète en fonction de l'âge de 1980 à 2005 en Finlande (24).

De nombreuses études de la population diabétique finlandaise ont permis d'émettre des hypothèses étiologiques qui seront développées ultérieurement dans ce travail.

#### 4.4 En France

Le premier registre régional a été conduit en Franche-Comté entre 1980 et 1998 sur les nouveaux cas de diabète de type 1 de l'enfant de moins de 15 ans et il a été constaté une augmentation annuelle de 4,9 % (25).

Le premier registre « national » des nouveaux cas de diabète de type 1 a fonctionné entre 1988 et 1997 dans quatre régions (Aquitaine, Lorraine, Haute et Basse Normandie) censées représenter 15 % de la population des moins de 20 ans en France métropolitaine. Le taux d'incidence du diabète de type 1 de 0 à 19 ans était de 7,41 / 100 000 par an en 1988 pour 9,58 en 1997, soit une augmentation de 3,7% par an. Ce taux d'incidence a augmenté pour les 0-14 ans et a diminué pour les 15-19 ans (cf Figure 8) (26, 27)



**Figure 8** : Evolution du taux d'incidence du diabète de 0 à 19ans dans 4 régions françaises entre 1988 et 1997 (26).

L'étude a été poursuivie jusqu'en 2004 en Aquitaine et montre que l'augmentation de l'incidence du diabète de type 1 se poursuit : 8,86/100 000 enfants par an en 1988 à 13,47/100 000 enfants par an toutes tranches d'âge confondues (28).

## **5 Revue de la littérature : hypothèses sur l'origine de l'augmentation du diabète de type 1**

Il existe une augmentation nette de l'incidence du diabète de type 1 chez l'enfant à travers le Monde. L'amélioration de la prise en charge du diabète à sa phase initiale et au long cours a permis une augmentation de la survie des patients atteints d'où une augmentation lente de la fréquence des susceptibilités génétiques dans la population. Cependant, ceci ne suffit pas à expliquer l'augmentation majeure de l'incidence du diabète chez l'enfant. Il est légitime de suspecter des facteurs environnementaux responsables dès la petite enfance de la production d'auto-anticorps dirigés contre la cellule bêta. Au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle, la majorité des patients diabétiques présentait un ou plusieurs haplotypes de susceptibilité (DR3-DQ2 / DR4-DQ8) alors qu'à l'heure actuelle, les enfants diabétiques ne présentent généralement qu'un seul de ces 2 haplotypes. Les facteurs environnementaux sont multiples et variés ; il peut s'agir d'une exposition plus importante à un facteur (par exemple : les infections à entérovirus, l'exposition précoce au lait de vache ...) ou d'une diminution de l'exposition à d'autres facteurs (par exemple les apports en vitamine D, hypothèse hygiéniste...) (29).

### **5.1 Facteurs de risque génétiques ou l'hérédité du diabète**

Il existe une part génétique à la survenue du diabète de type 1. L'EURODIAB a étudié la prévalence d'un antécédent de diabète de type 1 chez l'un des deux parents lors de la découverte du diabète de l'enfant : 3,4 % des enfants ont leur père diabétique contre 1,8 % leur mère. La répartition est différente selon l'âge et le sexe de l'enfant. La tranche d'âge la plus concernée est les 0-4 ans. Le risque est maximum pour les filles de moins de 4 ans dont le père est diabétique (5,8 % des filles diabétiques de 0 à 4 ans ont leur père atteint). Les raisons pour lesquelles le diabète semble plus transmis par les pères que les mères ne sont pas élucidées ; des facteurs génétiques et hormonaux sont probablement intriqués (30).

Le risque d'avoir un membre de la famille diabétique pour une personne atteinte est détaillé dans le Tableau 2 (2):

Patient diabétique	Risque
Père	6 % (pour son enfant)
Mère	2 % (pour son enfant)
Père et mère	30 % (pour leur enfant)
Frère ou sœur	5 % (pour le frère ou la sœur)
Jumeau monozygote	33 % (pour son jumeau)

Tableau 2 : Risque de diabète dans la famille d'un membre atteint (2).

Les gènes connus pour contribuer au risque de diabète sont ceux du système HLA avec l'existence d'haplotypes de susceptibilité (DR3-DQ2 et DR4-DQ8) et d'haplotypes protecteurs. Le système HLA serait responsable de la moitié de la part génétique dans le diabète et 17 gènes ont été décrits (31). Les haplotypes de susceptibilité sont différents en fonction de l'ethnie. La part de transmission génétique liée au système HLA est détaillée dans les Tableaux 3 et 4 (2):

	Incidence cumulée du diabète au cours de la vie
Population générale	0,3 %
<b>HLA-DR</b>	
HLA-DR3-DR4	5,11 %
HLA-DR3-X ou DR4-X	1,58 %
Non DR3, non DR4	0,11 %
DR2	< 0,1 %
<b>HLA-DQ</b>	
DQB1*0201-DQB1*0302	4,94 %
DQB1*0302-X	3,46 %
DQB1*0302-DQB1*0302	5 %
DQB1*0602	0,06 %

Tableau 3: Risque de diabète en fonction des haplotypes (2).

Partage d'haplotypes HLA avec le probant diabétique	Risque absolu
Frère ou sœur	5 %
Frère ou sœur HLA bi-identiques	12 %
Frère ou sœur HLA bi-identiques DR3-DR4	20 %
Frère ou sœur HLA haplo-identiques	6 %
Frère ou sœur HLA différents	1 %
Jumeau monozygote	33 %
Jumeau monozygote DR3-DRX	38 %
Jumeau monozygote DR4-DRX	42 %
Jumeau monozygote DR3-DR4	70 %

Tableau 4: Haplotypes communs dans une fratrie d'un enfant diabétique (2).

Le gène de l'insuline est le second gène candidat. Il existe plusieurs variants alléliques; certains sont protecteurs, d'autres responsables d'une susceptibilité au diabète (31).

## **5.2 Facteurs de risque (non génétiques) de diabète de l'enfant**

Les études du diabète de type 1 chez des jumeaux homozygotes montrent un risque de diabète de 30 % quand l'un des deux jumeaux est atteint, ce qui laisse supposer que les facteurs non génétiques sont responsables à 70 % de la maladie... De plus, la prévalence des anticorps contre la cellule bêta est similaire d'un pays à l'autre or l'incidence du diabète de type 1 est très variable... (32). Selon une étude de l'EURODIAB, 83 à 98 % des cas de diabète de l'enfant sont sporadiques (30).

### **5.2.1 Infections**

Le rôle des infections dans la survenue du diabète est évoqué du fait de la saisonnalité du début de la maladie. En effet le diabète débute souvent en automne ou en hiver, période où les infections sont plus fréquentes. L'infection pourrait agir par deux mécanismes : stimulation de l'immunité donc initiation d'une auto-immunité contre les cellules bêta et inflammation responsable de besoins accrus en insuline (32).

Par ailleurs, deux virus sont beaucoup étudiés pour leur rôle dans la survenue du diabète : coxsackie B qui présente une homologie de séquence avec la GAD (31) et entérovirus. Une exposition précoce aux paraxomyxovirus peut être responsable de manifestations auto-immunes car il a été démontré que 10 à 20 % des enfants ayant présenté une rubéole congénitale et ayant des haplotypes de susceptibilité développent un diabète. D'autres études sur le lien entre entérovirus et diabète ne retrouvent pas cette concordance (33).

### **5.2.2 Alimentation et diversification dans la petite enfance**

Plusieurs études ont montré que l'exposition au lait de vache dès les premiers mois de vie est associée au risque de diabète de type 1. Il en est de même pour l'exposition au gluten dans les trois premiers mois de la vie. Cependant, toutes les études n'aboutissent pas à la même conclusion (33). Il n'est pas prouvé que la diversification précoce (avant l'âge de 3 mois) soit associée à un risque plus important de diabète (34).

Certaines études ont fait le lien entre les conséquences de l'alimentation des enfants dans les 50 dernières années et l'augmentation du diabète par le biais de l'augmentation du

pois, de la taille et de l'IMC. En effet, notre mode de vie est responsable de l'accroissement de l'obésité et donc de l'insulinorésistance. L'excès pondéral et alimentaire nécessite un fonctionnement accru de la cellule bêta qui pourrait déclencher la réponse auto-immune et induire son apoptose. C'est l'hypothèse accélératrice qui pourrait, en partie, expliquer l'augmentation des diabètes de type 1 et 2 (cf Figure 9) (29). Une étude américaine a prouvé une relation linéaire entre l'âge au diagnostic du diabète et l'IMC : plus l'IMC est important, plus le diabète est précoce (35). Les diabètes de type 1 et 2 pourraient être envisagés comme un continuum de la maladie diabétique avec un facteur déclencheur commun (suralimentation, obésité) mais une rapidité d'installation de la maladie variable selon les susceptibilités génétiques (36, 37).

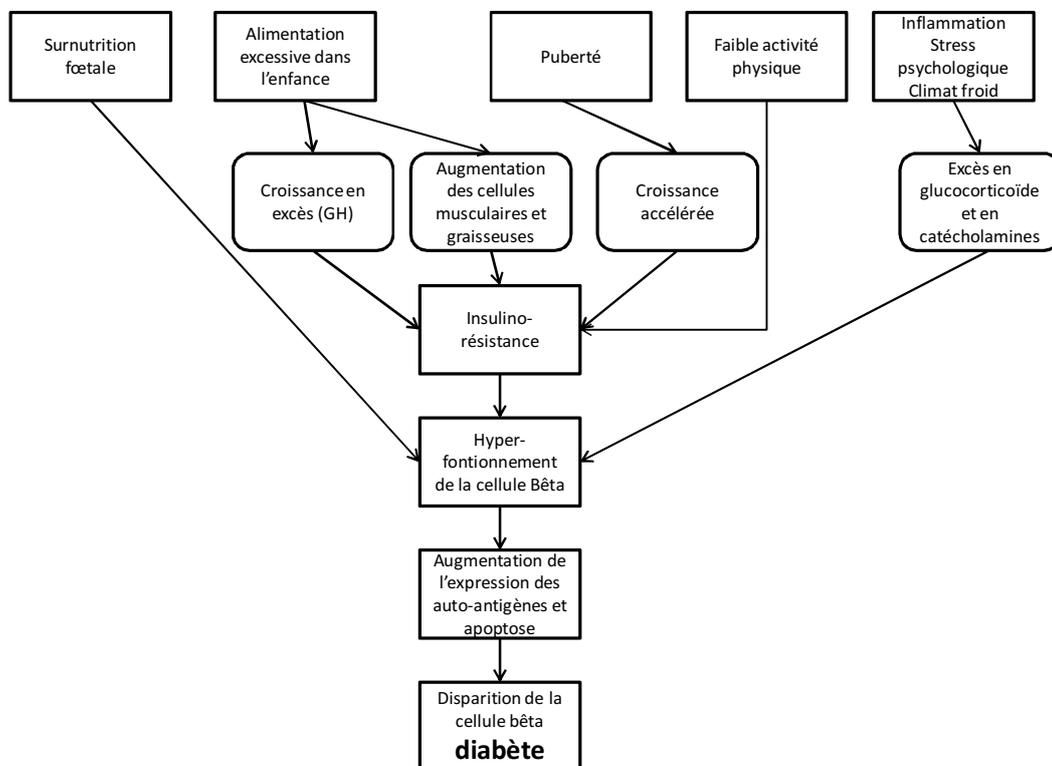


Figure 9: L'hypothèse accélératrice (32).

L'étude TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically et Risk) est actuellement en cours, en Europe, aux Etats-Unis, au Canada et en Australie, pour évaluer l'incidence de l'alimentation en protéines de lait de vache dans la petite enfance sur la survenue du diabète de type 1. Une publication de 2005 montre que l'alimentation initiale en hydrolysate de protéines de lait de vache permet de diminuer le risque d'apparition d'auto-anticorps

spécifiques du diabète chez des nouveau-nés avec un antécédent de diabète de type 1 au premier degré (38).

### **5.2.3 Influence des mensurations de naissance**

Une augmentation du poids ou de la taille de naissance entraîne un risque plus important de diabète de type 1; le retard de croissance intra-utérin est connu pour être responsable de syndrome métabolique à l'âge adulte et est associé à un faible risque de diabète de type 1. L'excès nutritif chez le fœtus rendrait la cellule bêta plus fragile alors que le défaut d'apports entraînerait une insulino-résistance des tissus périphériques. L'hypothèse du rôle des modifications épigénétiques liées à la nutrition du fœtus in utero reste non élucidée (32)... Une étude américaine de 2006 sur 447 enfants diabétiques montre une différence de 1 an de l'âge au diagnostic du diabète entre le premier quartile du poids de naissance et le dernier quartile, avec un diagnostic plus précoce pour le premier quartile (35). Il semblerait que le risque de diabète augmente avec le poids de naissance mais que le diabète serait plus précoce en cas petit poids de naissance.

Différentes équipes ont étudié la relation entre le groupe HLA et les mensurations de naissance, mais leurs résultats sont discordants (32).

### **5.2.4 Vitesse de croissance staturale et pondérale**

Le principal déterminant de la croissance staturale-pondérale est la nutrition. Les enfants diabétiques semblent sur-nourris dans la période précédant le diabète essentiellement en mono et en disaccharides. L'hyperglycémie entraîne une augmentation de l'expression de GAD à la surface de la cellule bêta ce qui pourrait favoriser l'atteinte auto-immune.

La prise de poids dans la petite enfance est responsable d'un excès de stimulation de la cellule bêta ce qui la rend plus vulnérable aux phénomènes auto-immuns. La croissance pondérale les années précédant le diabète est plus importante pour les enfants qui vont devenir diabétiques que pour les autres (32).

Il existe un pic d'incidence du diabète au moment de la puberté, période où l'augmentation de l'hormone de croissance entraîne une insulino-résistance d'où des besoins accrus en insuline. Ce phénomène montre qu'il existe une relation étroite entre croissance et diabète. La vitesse de croissance dans les années précédant le diabète est plus importante pour les enfants qui vont devenir diabétiques que pour les autres (32). On peut facilement imaginer une période d'insulino-résistance précédant le diabète insulino-pénique et responsable d'une accélération de la croissance.

Les enfants diabétiques sont plus grands que les autres enfants au même âge et l'augmentation du risque de diabète est linéaire avec la taille et ceci est plus significatif chez le garçon (39):

- Pour les garçons, les odds ratio sont de 1 pour une taille sous la moyenne, 1,57 pour une taille entre la moyenne et 1 DS et 2,46 pour une taille supérieure à 1 DS.
- Pour les filles les odds ratio sont respectivement de 1, 1.44 et 1.43.

Le groupe EURODIAB a comparé les poids, taille et IMC de 500 enfants avant la découverte de diabète avec les mensurations d'enfants sains dans 5 pays européens. Le poids et la taille sont significativement plus élevés entre l'âge de 6 mois et l'âge de 2 ans pour les enfants qui vont devenir diabétiques. Dans cette cohorte européenne, 24% du risque de diabète est attribué au poids (>1 DS) entre 12 et 24 mois et 17 % à la taille (>1 DS) au même âge. Seul le poids est significativement plus important des quatre années précédant le diabète. Les mensurations dans les mois précédant le diagnostic ne sont pas différentes de celles des enfants sains du même âge (34).

Cependant il est difficile de comprendre l'implication du facteur « croissance » celle-ci étant liée à la génétique, à la nutrition et à des facteurs hormonaux. La corrélation entre croissance et diabète pourrait résulter d'un trait génétique commun....

Les deux dernières hypothèses suggèrent que le diabète de type 1 est favorisé par un excès nutritif en période anténatale et en période postnatale. L'alimentation est donc un des principaux facteurs environnementaux sur lequel on peut agir pour freiner l'augmentation de l'incidence du diabète. Cette prévention primaire concerne les jeunes enfants et les femmes enceintes (32).

### 5.2.5 Apports en vitamine D

La vitamine D agit sur des tissus autres que l'os tel que les cellules immunitaires qui présentent des récepteurs à la vitamine D et à la 1-25-dihydroxyvitamine D. Le déficit en vitamine D est susceptible de favoriser les maladies auto-immunes. L'exposition aux rayons UV a augmenté sur Terre mais le temps d'exposition a diminué (mode de vie à l'intérieur et protection solaire) et les enfants reçoivent actuellement moins de vitamine D par peur de la toxicité dans les 20 dernières années.

### 5.2.6 Climat froid

Le climat froid augmente les besoins en insuline et pourrait expliquer le classique gradient Nord-Sud du diabète de type 1 en Europe et aux Etats-Unis (32, 15). Cependant les autres maladies auto-immunes présentent ce même gradient.

### 5.2.7 Hypothèse hygiéniste

L'EURODIAB Study Group a cherché à déterminer les facteurs environnementaux/écologiques qui influenceraient la survenue du diabète de type 1. Certains paramètres tels qu'une hygiène correcte, un faible taux d'infections infantiles et la rareté des contacts avec les autres enfants sont marqueurs d'une certaine richesse et peuvent influencer le développement du système auto-immun en favorisant l'auto-immunité. C'est l'hypothèse hygiéniste.

Douze indicateurs ont été étudiés dans 34 centres européens regroupant 16 362 découvertes de diabète de moins de 15 ans. Six d'entre eux présentent une association significative avec la survenue du diabète (40):

- Faible mortalité infantile.
- Revenu du foyer élevé.
- Consommation de lait de vache importante.
- Consommation de café dans la population.
- Espérance de vie.
- Latitude (en rapport avec une faible exposition aux rayons UV d'où un déficit en vitamine D).

**DEUXIEME PARTIE : Etude de**  
**l'incidence régionale et des**  
**circonstances de découverte du diabète**  
**de type 1 de l'enfant en Limousin**  
**entre 1995 et 2009**

## 1 Objectifs

En Limousin, il n'existe pas de registre du diabète de type 1 chez l'enfant. L'objectif de cette étude est d'établir un relevé des découvertes de diabète de type 1 chez l'enfant de moins de 15 ans dans les 3 départements de la région (Corrèze, Creuse et Haute-Vienne) pour déterminer l'incidence du diabète et son évolution entre le 1<sup>er</sup> Janvier 1995 et le 31 Décembre 2009. Nous souhaitons comparer cette évolution dans les différentes tranches d'âge avec les données de la littérature, notamment avec l'étude EURODIAB, ainsi que les modes de découverte.

L'objectif ultime est de poursuivre ce registre régional au-delà de ce travail.

## 2 Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective menée dans les 4 services de pédiatrie des centres hospitaliers de la région : Brive et Tulle en Corrèze, Guéret en Creuse et Limoges en Haute-Vienne. Il s'agit des seuls centres hospitaliers de la région Limousin présentant un service de pédiatrie. 51 % des enfants habitent en Haute-Vienne, 33 % en Corrèze et 17 % en Creuse.



Figure 10 : Carte du Limousin.

## 2.1 Population

La population de l'étude est constituée de l'ensemble des enfants de moins de 15 ans résidant en Limousin soit 1% de la population française selon les données de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques). Les données INSEE sont basées sur le recensement de la population de 1995 à 2008; les données de population de 2009 sont des estimations à partir du nombre d'enfants par tranche d'âge en 2008 ajusté avec le même coefficient de progression qu'entre 2007 et 2008. Le recensement de la population en Limousin est présenté en Annexe 5.

## 2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Le diabète est défini selon les critères de l'ADA en 2003 (1). Il est considéré de type 1 dans les cas suivants :

- si un ou plusieurs des anticorps recherchés sont positifs.
- s'il est « idiopathique » (les anticorps sont absents ou n'ont pas été recherchés) et insulino-dépendant.

La date de la première injection d'insuline est considérée comme étant la date de la découverte du diabète. L'étude concerne les découvertes de diabète de type 1 entre le 1<sup>er</sup> Janvier 1995 et le 31 Décembre 2009 dans les 4 centres hospitaliers.

Les critères d'inclusion sont :

- Enfant de moins de 15 ans au début du traitement.
- Diabète de type 1 ou « idiopathique » et insulino-dépendant.
- Enfant résidant en région Limousin au moment du diagnostic.

Les critères d'exclusion sont les diabètes de type 2, MODY et néonataux.

## 2.3 Méthodes

### 2.3.1 Recueil de données

Pour les centres hospitaliers de Brive, Tulle et Limoges, les patients sont retrouvés grâce au motif d'hospitalisation dans le codage PMSI. Les termes du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'information) recherchés sont : diabète, hyperglycémie, acidocétose.

Pour le centre hospitalier de Guéret, le mode de recherche des patients varie selon la période de découverte du diabète :

- De 1995 à 1996 : les patients sont recherchés dans le registre manuscrit des hospitalisations dans le service de pédiatrie ; seuls les dossiers des enfants hospitalisés pour syndrome polyuro-polydipsique, troubles de la conscience, troubles digestifs et hospitalisés pendant plus de 3 jours ont été consultés.
- De 1996 à 1999 : les patients sont recherchés dans le registre informatique Excel des hospitalisations dans le service de pédiatrie selon le motif d'hospitalisation (diabète ou acidocétose).
- De 2000 à 2009 : les patients sont recherchés par le codage PMSI comme décrit précédemment.

Pour chaque patient, les paramètres suivants ont été recueillis :

- données inhérentes au patient : sexe, année de naissance, département d'habitation, antécédents médicaux et chirurgicaux, obésité antérieure.
- données administratives sur la découverte de diabète : mois et année de la découverte, 1<sup>er</sup> médecin consulté, nombre de consultations avant l'hospitalisation, âge à la 1<sup>ère</sup> injection d'insuline, nombre de jours écoulés entre la 1<sup>ère</sup> consultation et la mise en place du traitement, nature du service hospitalier initial, nécessité d'un transfert. Le début du diabète est le jour de la 1<sup>ère</sup> injection d'insuline.
- données sur le mode de découverte : motif initial d'hospitalisation, présence et durée du syndrome polyuro-polydipsique (SPUPD).
- paramètres cliniques : poids, taille, perte de poids, état de conscience.

- paramètres biologiques : glycémie veineuse à l'arrivée, pH, PCO<sub>2</sub>, bicarbonates, natrémie corrigée lors du 1<sup>er</sup> bilan, dosage d'HbA1c initiale, réalisation d'une bandelette urinaire avec recherche de glycosurie et d'acétonurie.

- bilan étiologique du diabète : recherche des auto-anticorps anti-GAD (anti-glutamate décarboxylase), anti-IAA (anti-insuline), anti-IA2 (anti-tyrosine phosphatase) et anti-ICA (anti-ilots de Langerhans), recherche des haplotypes de susceptibilité DR3-DQ2 et DR4-DQ8, recherche d'autres maladies auto-immunes (hypothyroïdie, hyperthyroïdie, maladie cœliaque).

- antécédents familiaux de diabète de type 1 et de type 2 et de maladies auto-immunes avec précision sur le degré de parenté.

La feuille de recueil de données est présentée en Annexe 6.

Pour répondre aux objectifs de l'étude, 3 groupes d'âge sont constitués en accord avec les données INSEE :

- 0 à 4 ans (jusqu'à 4 ans révolus. Par exemple, un enfant de 4 ans et 8 mois est dans le groupe des 0 à 4 ans).
- 5 ans à 9 ans.
- 10 ans à 14 ans.

Ces mêmes groupes d'âge sont utilisés dans la plupart des études épidémiologiques sur le diabète de l'enfant.

Afin d'étudier les variations d'incidence du diabète, 3 périodes vont être comparées : 1995-1999, 2000-2004 et 2005-2009.

On considère les mois d'Octobre à Mars comme la saison hivernale, ceux d'Avril à Septembre comme la saison estivale.

Pour évaluer le degré d'exhaustivité du recueil de données, les Caisses Primaires d'Assurance Maladie (CPAM) des départements Corrèze, Creuse et Haute-Vienne ont été contactées afin de connaître le nombre de demande de prise en charge à 100 % pour diabète chez des enfants de moins de 15 ans résidant dans le département concerné.

L'Organisation Régionale de la Santé (ORS) a été contactée également. Les données régionales sont disponibles de 1997 à 2008 (cf Tableau5) et ne concernent que les enfants assurés sous le régime général ce qui représente 86 % de la population en Limousin. Il n'est

pas fait de distinction des types de diabète. Les données sont transmises en valeur absolue, sans nomination des patients ni intitulé exact de la pathologie pour des raisons de secret médical.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Nombre de demandes de 100% pour diabète chez les enfants de moins de 15 ans	12	9	10	9	17	13	21	11	13	8	15	15

Tableau 5 : Nombre de demandes de prise en charge à 100 % pour diabète de l'enfant, transmises par l'ORS du Limousin.

### 2.3.2 Définition des paramètres étudiés

La date de la première injection d'insuline est considérée comme étant la date de la découverte du diabète.

La définition du syndrome polyuro-polydipsique est ici une définition clinique subjective correspondant à l'impression que l'enfant boit plus en quantité et plus souvent et urine plus souvent qu'avant. Cette donnée se base sur l'interrogatoire de l'entourage et de l'enfant s'il est en âge de comprendre. Les patients sont répartis en 5 groupes selon la durée du syndrome polyuro-polydipsique :

- Absence de syndrome polyuro-polydipsique.
- < 1 semaine.
- 1-2 semaines.
- 3-4 semaines.
- >4 semaines.

L'indice de masse corporelle (IMC) est calculé selon la formule :

$\text{IMC} = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (cm}^2\text{)}$
--

Le poids considéré est le poids avant le diabète (soit la somme du poids à l'entrée en hospitalisation et du poids perdu estimé grâce aux dernières données du carnet de santé). Les déviations standard des tailles et IMC sont obtenues grâce au logiciel PNNS (Plan Nutrition National Santé) : « Evaluer et suivre la corpulence des enfants », version 2. Ce logiciel utilise les courbes de référence françaises de M Sempé de 1979 actualisées en 2007. L'obésité est définie par un IMC supérieur au 97<sup>ème</sup> percentile pour l'âge.

La perte de poids est estimée à partir du poids d'entrée et du dernier poids connu pour l'enfant (dernière donnée du carnet de santé).

L'état de conscience va être classifié en 3 grades selon les données disponibles : normale / altérée / coma.

### **2.3.3 Analyses des données**

Les données sont collectées dans un tableau Excel. Les variables qualitatives ont été codifiées en valeurs numériques (cf. Annexe 7) et sont exprimées dans les résultats en valeur absolue et en pourcentage. Les valeurs quantitatives sont exprimées dans les résultats en valeur moyenne +/- écart-type  $\sigma$ .

Pour les variables qualitatives, le test utilisé est le test du Chi-2 ( $\chi^2$ ). Pour les variables quantitatives, le test de Student est utilisé si les effectifs sont supérieurs à 30 et la répartition gaussienne pour comparer deux populations. L'analyse de variance est utilisée pour comparer trois populations. Les tendances temporelles ont été recherchées avec le test de Spearman. Le seuil de significativité est établi à  $p = 0,05$  pour l'ensemble de l'étude.

Le logiciel utilisé est Statview 5.0 (SAS Institute, Cary, USA).

L'incidence est le nombre de nouveaux cas de diabète de type 1 par an pour une population de 100 000 enfants. Les droites de tendance sur le graphique de l'incidence permettent de calculer le taux d'accroissement annuel moyen.

## 3 Résultats

### 3.1 Dossiers étudiés

245 dossiers ont été étudiés.

159 enfants sont inclus avec 79 filles et 80 garçons.

86 dossiers ne sont pas inclus dont:

- 11 enfants pour lesquels le diagnostic de diabète est antérieur à 1995.
- 26 enfants pour lesquels le diagnostic de diabète a été porté dans une autre région avant qu'ils déménagent en Limousin.
- 4 diabètes non insulino-dépendants ont été exclus (1 diabète MODY 2, 1 diabète MODY 3 tous deux avec des antécédents familiaux, 1 diabète néonatal, 1 diabète de type 2 chez un enfant obèse).
- 6 enfants étaient en vacances en Limousin lors du diagnostic et ne résidaient pas dans la région (dont 4 pris en charge à Limoges, 1 à Brive et 1 à Tulle).
- 26 enfants habitent un département limitrophe mais ont été pris en charge dans un des 4 centres de l'étude (dont 13 à Brive, 10 à Limoges et 3 à Tulle).
- 13 enfants pour lesquels le diabète survient après l'âge de 15 ans.

Le nombre de dossiers inclus par année est comparé aux données des demandes de prise en charge à 100 % fournies par l'ORS. Il représente 87 % du nombre de dossiers déclarés par l'ORS (cf Tableau 6).

Tableau 6 : Comparaison des données transmises par l'ORS et des données de l'étude.

	<u>1997</u>	<u>1998</u>	<u>1999</u>	<u>2000</u>	<u>2001</u>	<u>2002</u>	<u>2003</u>	<u>2004</u>	<u>2005</u>	<u>2006</u>	<u>2007</u>	<u>2008</u>	<u>Total</u>
<b>Nombre de demandes de 100% pour diabète chez les enfants de moins de 15 ans</b>	12	9	10	9	17	13	21	11	13	8	15	15	153
<b>Nombre de patients inclus</b>	7	6	10	8	16	10	19	12	10	7	15	13	133
<b>Pourcentage Etude/ORS</b>	58 %	66 %	100%	89 %	94 %	77 %	90 %	109%	77 %	88 %	100%	87 %	87 %

## 3.2 Incidence

Il y a 159 découvertes de diabète chez des enfants de moins de 15 ans résidant en Limousin entre 1995 et 2009 pris en charge dans les services de pédiatrie du CHU de Limoges et des CH de Brive, Guéret et Tulle.

Soixante-deux pour cent des enfants sont pris en charge à Limoges, 18 % à Brive, 15 % à Tulle et 5 % à Guéret. Cinquante-huit pour cent des enfants habitent en Haute-Vienne au moment du diagnostic, 35 % en Corrèze et 7 % en Creuse.

Vingt-cinq pour cent des enfants sont âgés de 0 à 4 ans, 36 % de 5 à 9 ans et 39 % de 10 à 14 ans.

Vingt-trois pour cent des découvertes de diabète ont lieu entre 1995 et 1999, 41 % entre 2000 et 2004 et 36 % entre 2005 et 2009.

Les données concernant le nombre de découvertes de diabète en fonction du centre de prise en charge, le sexe, la tranche d'âge et la période sont résumées dans les tableaux 7, 8 et 9.

<b><u>CENTRE</u></b>	<b>0-4 ans</b>			<b>5-9 ans</b>			<b>10-14 ans</b>			<b>Total</b>	
	<b>filles</b>	<b>garçons</b>	<b>total</b>	<b>filles</b>	<b>garçons</b>	<b>total</b>	<b>filles</b>	<b>garçons</b>	<b>total</b>		
<b><u>Limoges</u></b>	13	10	<b>23</b>	18	19	<b>37</b>	19	19	<b>38</b>	<b>98</b>	<b>62 %</b>
<b><u>Brive</u></b>	2	7	<b>9</b>	8	4	<b>12</b>	6	1	<b>7</b>	<b>28</b>	<b>18 %</b>
<b><u>Tulle</u></b>	1	4	<b>5</b>	1	4	<b>5</b>	7	7	<b>14</b>	<b>24</b>	<b>15 %</b>
<b><u>Guéret</u></b>	1	1	<b>2</b>	2	2	<b>4</b>	1	2	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>5%</b>
<b><u>Total</u></b>	17	22	<b>39</b>	29	29	<b>58</b>	33	29	<b>62</b>	<b>159</b>	<b>100 %</b>
	<b>25 %</b>			<b>36 %</b>			<b>39 %</b>			<b>100 %</b>	

Tableau 7 : Répartition des patients selon le centre de prise en charge et l'âge à la découverte.

<u>Période</u>	<b>1995-1999</b>				<b>2000-2004</b>				<b>2005-2009</b>			
<u>Tranche d'âge</u>	<b>0-4</b>	<b>5-9</b>	<b>10-14</b>	<b>Total</b>	<b>0-4</b>	<b>5-9</b>	<b>10-14</b>	<b>Total</b>	<b>0-4</b>	<b>5-9</b>	<b>10-14</b>	<b>Total</b>
<u>Limoges</u>	2	8	10	<b>20</b>	9	15	17	<b>41</b>	12	14	11	<b>37</b>
<u>Brive</u>	2	3	1	<b>6</b>	4	6	1	<b>11</b>	3	3	5	<b>11</b>
<u>Tulle</u>	1	1	7	<b>9</b>	2	2	4	<b>8</b>	2	2	3	<b>7</b>
<u>Guéret</u>	0	1	0	<b>1</b>	2	1	2	<b>5</b>	0	2	1	<b>3</b>
<u>Total</u>	<b>36</b>				<b>65</b>				<b>58</b>			
	<b>23 %</b>				<b>41 %</b>				<b>36 %</b>			

Tableau 8 : Répartition des patients selon la période de découverte du diabète, l'âge et le centre de prise en charge.

<u>Période</u> <u>Tranche d'âge</u>	<u>1995-1999</u>	<u>2000-2004</u>	<u>2005-2009</u>
<b>0-4 ans</b>	5 (14%)	17 (26 %)	17 (29 %)
<b>5-9 ans</b>	13 (36 %)	24 (37 %)	21 (36%)
<b>10-14 ans</b>	18 (50 %)	24 (37 %)	20 (35 %)
<u>Total</u>	<b>36 (100%)</b>	<b>65 (100 %)</b>	<b>58 (100 %)</b>

Tableau 9: Evolution du nombre de découverte de diabète de l'enfant entre 1995 et 2009 (en valeur absolue et en pourcentage pour une période donnée).

Le nombre de nouveaux cas de diabète par an, par âge et par ville est décrit dans les deux tableaux 10 et 11.

<b>Ville</b> <b>Année</b>	<b>Limoges</b>	<b>Brive</b>	<b>Guéret</b>	<b>Tulle</b>	<b>Total</b>
<b>1995</b>	2	1	0	2	5
<b>1996</b>	4	2	0	2	8
<b>1997</b>	5	0	0	2	7
<b>1998</b>	3	2	0	1	6
<b>1999</b>	6	1	1	2	10
<b>2000</b>	5	1	0	2	8
<b>2001</b>	12	2	1	1	16
<b>2002</b>	7	1	1	1	10
<b>2003</b>	11	4	3	1	19
<b>2004</b>	6	3	0	3	12
<b>2005</b>	6	1	0	3	10
<b>2006</b>	6	1	0	0	7
<b>2007</b>	10	3	2	0	15
<b>2008</b>	8	2	0	3	13
<b>2009</b>	7	4	1	1	13

Tableau 10 : Répartition des nouveaux cas de diabète par ville et par année.

<b>Age</b> <b>Année</b>	<b>0-4 ans</b>	<b>5-9 ans</b>	<b>10-14 ans</b>	<b>Total</b>
<b>1995</b>	0	3	2	5
<b>1996</b>	1	2	5	8
<b>1997</b>	1	1	5	7
<b>1998</b>	1	4	1	6
<b>1999</b>	2	3	5	10
<b>2000</b>	2	2	4	8
<b>2001</b>	5	5	6	16
<b>2002</b>	2	5	3	10
<b>2003</b>	4	8	7	19
<b>2004</b>	4	4	4	12
<b>2005</b>	4	3	3	10
<b>2006</b>	2	2	3	7
<b>2007</b>	6	5	4	15
<b>2008</b>	4	5	4	13
<b>2009</b>	1	6	6	13

Tableau 11 : Répartition des nouveaux cas de diabète par âge et par année.

Les tableaux 12 et 13 et la figure 11 décrivent le nombre de cas de diabète par an en fonction de la classe d'âge et du sexe. La population de référence (Pop. ref) correspond aux données INSEE.

	Age de 0 à 4 ans				Age de 5 à 9 ans				Age de 10 à 14 ans			
	Garçons		Filles		Garçons		Filles		Garçons		Filles	
	nombre	Pop. ref	nombre	Pop. ref	nombre	Pop. ref	nombre	Pop. ref	nombre	Pop. ref	nombre	Pop. ref
1995	0	16348	0	15850	3	18705	0	17780	1	20644	1	19249
1996	1	16279	0	15720	1	18608	1	17590	2	20096	3	18830
1997	1	16205	0	15677	1	18548	0	17347	1	19543	4	18611
1998	1	16220	0	15625	3	18164	1	17165	0	19223	1	18402
1999	1	16403	1	15714	2	17767	1	16952	2	19112	3	18307
2000	1	16798	1	16007	1	17433	1	16704	1	19270	3	18264
2001	3	17143	2	16387	0	17525	5	16605	5	19356	1	18211
2002	1	17612	1	16567	2	17434	3	16677	2	19505	1	18109
2003	2	17836	2	16774	7	17496	1	16783	6	19309	1	18028
2004	3	17893	1	16761	2	17798	2	16979	1	18970	3	17897
2005	2	18057	2	16852	1	18229	2	17316	3	18571	0	17627
2006	1	17995	1	17217	2	18440	0	17769	2	18443	1	17524
2007	3	18127	3	17592	1	18999	4	18066	0	18565	4	17814
2008	2	18245	2	17813	1	19248	4	18346	2	18760	2	17960
2009	0	18363	1	18036	2	19500	4	18630	1	18957	5	18107

Tableau 12 : Nombre de cas et population de référence par tranche d'âge et par année.

	Garçons		Filles		Total	
	nombre	Pop. ref	nombre	Pop. ref	nombre	Pop. ref
1995	4	55697	1	52879	5	108576
1996	4	54983	4	52140	8	107123
1997	3	54296	4	51635	7	105931
1998	4	53607	2	51192	6	104799
1999	5	53282	5	50973	10	104255
2000	3	53501	5	50975	8	104476
2001	8	54024	8	51203	16	105227
2002	5	54551	5	51353	10	105904
2003	15	54641	4	51585	19	106226
2004	6	54661	6	51637	12	106298
2005	6	54857	4	51795	10	106652
2006	5	54878	2	52510	7	107388
2007	4	55691	11	53472	15	109163
2008	5	56253	8	54119	13	110372
2009	3	56820	10	54773	13	111593
Total	80	821742	79	782241	159	1603983

Tableau 13 : Nombre de cas et population de référence par année et par sexe.

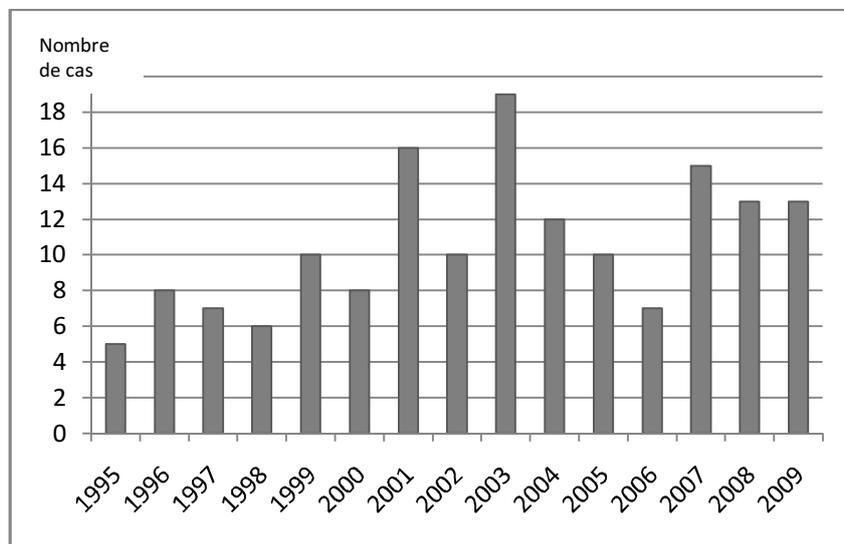


Figure 11 : Nombre de cas en Limousin par année.

On constate un pic d'incidence du diabète de l'enfant en Limousin en 2003 avec 36 % des cas répartis sur les mois d'Août et Septembre (cf Figure 12). Il existe un pic d'incidence moindre en 2001 et les cas sont répartis de façon homogène sur l'année (cf Figure 13).

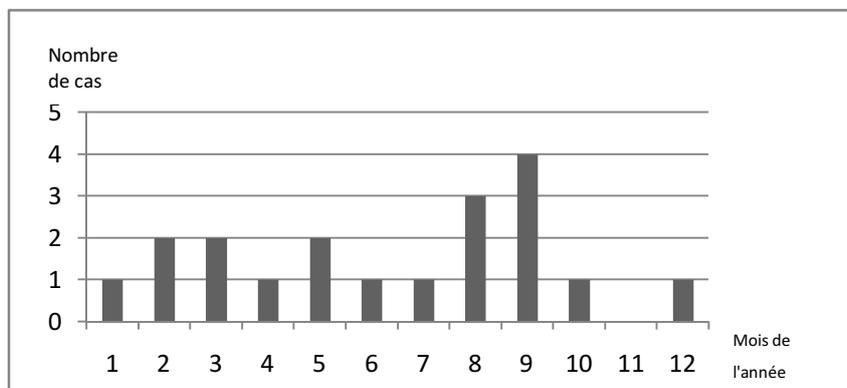


Figure 12 : Répartition des nouveaux cas sur l'année 2003.

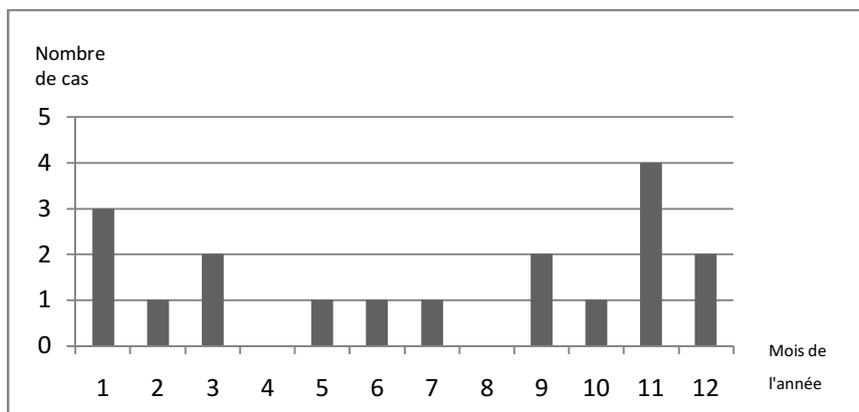


Figure 13 : Répartition des nouveaux cas sur l'année 2001.

L'incidence globale du diabète sur les 15 années est de 9,9 / 100 000 enfants par an [5,8 -16,2]. L'incidence du diabète est de 6,8 / 100 000 enfants par an entre 1995 et 1999, de 12,3 entre 2000 et 2004 et de 10,6 entre 2005 et 2009. On constate une progression de 13,0 % par an pendant la première période, de 9,0 % par an sur la deuxième période et de 3,1 % par an sur la troisième période soit un taux d'accroissement annuel moyen du diabète de type 1 de l'enfant de moins de 15 ans de 7,5 % par an entre 1995 et 2009 (cf Figures 14 et 15).

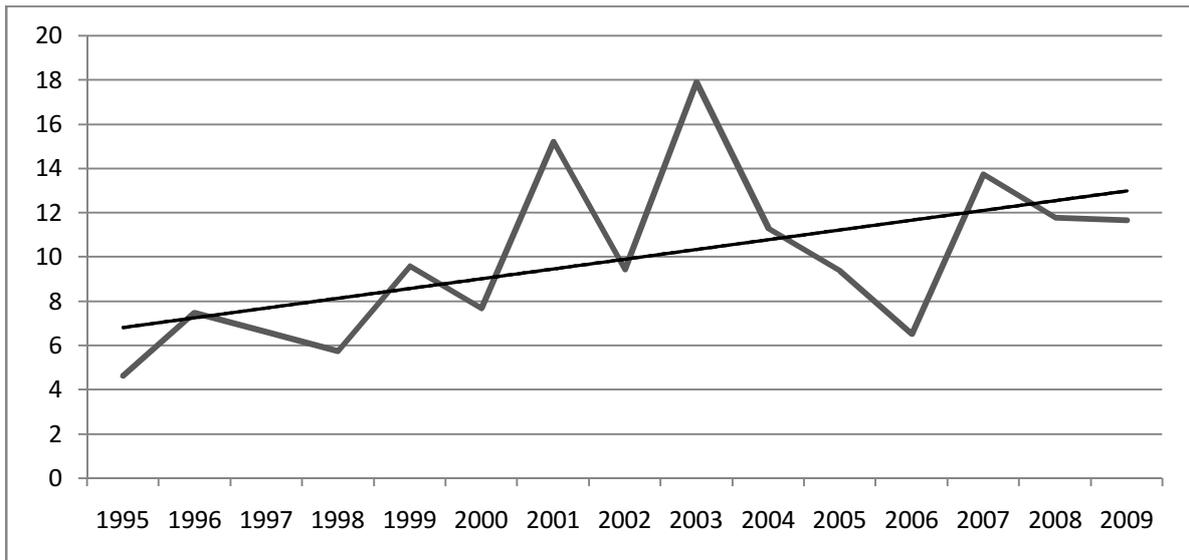


Figure 14 : Incidence du diabète entre 1995 et 2009.

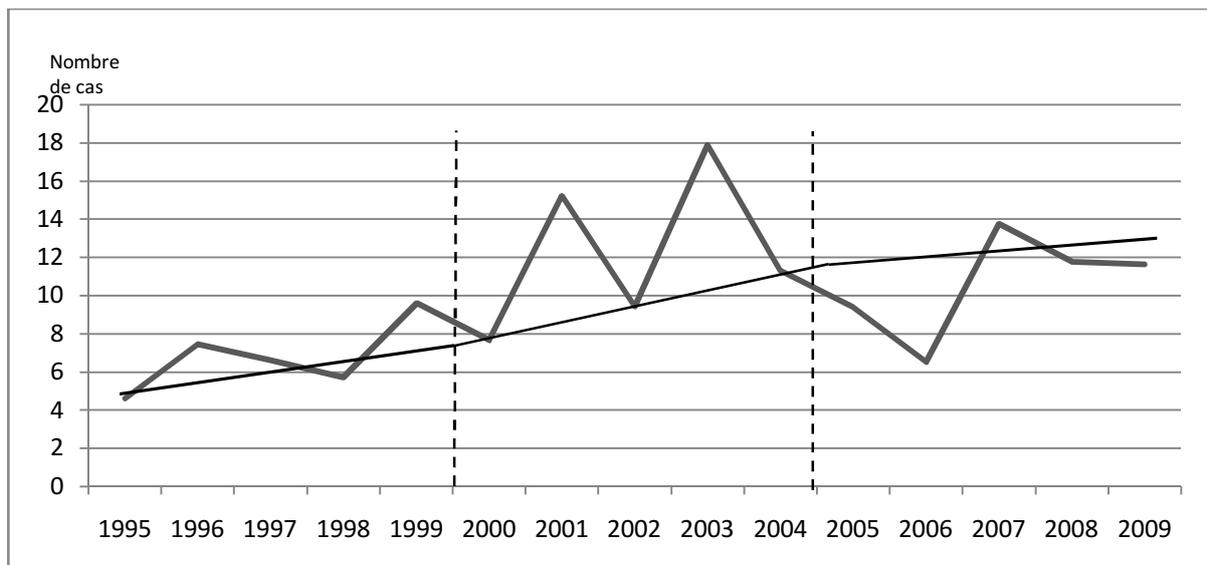


Figure 15 : Incidence du diabète entre 1995 et 2009.  
avec la courbe de tendance pour chaque période.

- Incidence du diabète de type 1 chez les enfants de 0 à 4 ans

L'incidence du diabète de type 1 chez les enfants de 0 à 4 ans est de 7,6 / 100 000 enfants par an entre 1995 et 2009. Elle est de 3,1 / 100 000 enfants par an entre 1995 et 1999, de 10 entre 2000 et 2004 et de 9,6 entre 2005 et 2009. On constate une progression de 26 % par an pendant la première période (mais seulement 5 cas), de 13 % par an sur la deuxième période et une diminution de 25 % par an sur la troisième période soit un taux d'accroissement annuel moyen du diabète de type 1 chez les enfants de 0 à 4 ans de 11% par an entre 1995 et 2009 ( $p = 0,03$ ) (cf Figure 16).

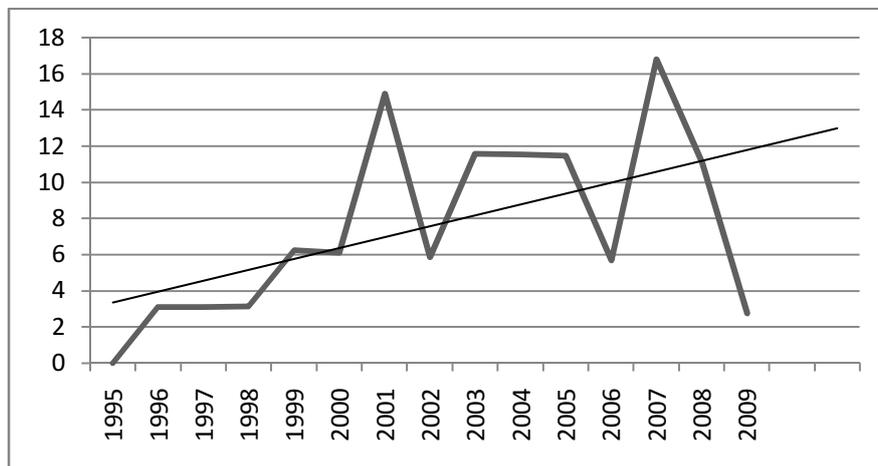


Figure 16 : Incidence du diabète chez les enfants de 0 à 4 ans.

- Incidence du diabète de type 1 chez les enfants de 5 à 9 ans

L'incidence du diabète de type 1 chez les enfants de 5 à 9 ans est de 10,9 / 100 000 enfants par an entre 1995 et 2009. Elle est de 7,3 / 100 000 enfants par an entre 1995 et 1999, de 14,0 entre 2000 et 2004 et de 11,3 entre 2005 et 2009. On constate une progression de 0,8 % par an pendant la première période, de 5,8 % par an sur la deuxième période et de 6,2 % par an sur la troisième période soit un taux d'accroissement annuel moyen du diabète de type 1 chez les enfants de 5 à 9 ans de 4,5 % par an entre 1995 et 2009 ( $p = 0,04$ ) (cf Figure 17).

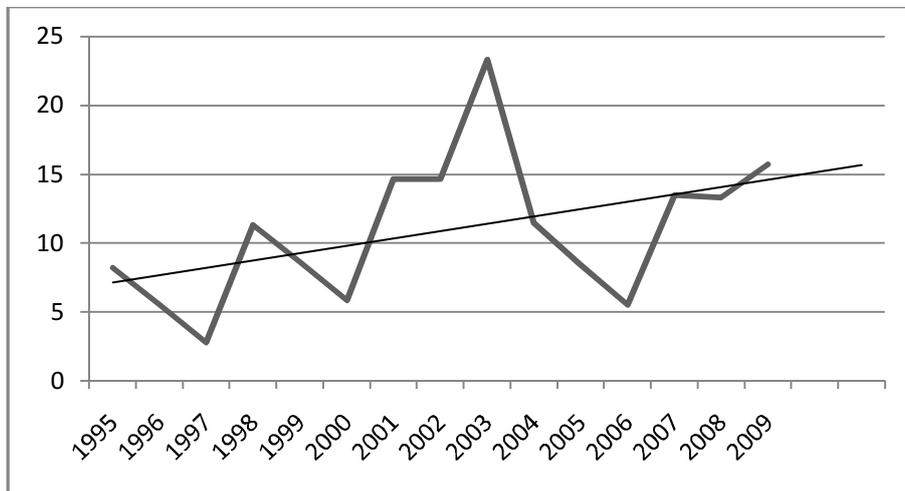


Figure 17 : Incidence du diabète chez les enfants de 5 à 9 ans.

- Incidence du diabète de type 1 chez les enfants de 10 à 14 ans

L'incidence du diabète de type 1 chez les enfants de 10 à 14 ans est de 11,1 / 100 000 enfants par an entre 1995 et 2009. Elle est de 9,4 / 100 000 enfants par an entre 1995 et 1999, de 12,8 entre 2000 et 2004 et de 10,9 entre 2005 et 2009. On constate une progression de 8,6 % par an pendant la première période, une diminution de 4 % par an sur la deuxième période et une augmentation de 8,4 % par an sur la troisième période soit un taux d'accroissement annuel moyen du diabète de type 1 chez les enfants de 10 à 14 ans de 3,8 % par an entre 1995 et 2009 ( $p = 0,64$ ) (cf Figure 18).

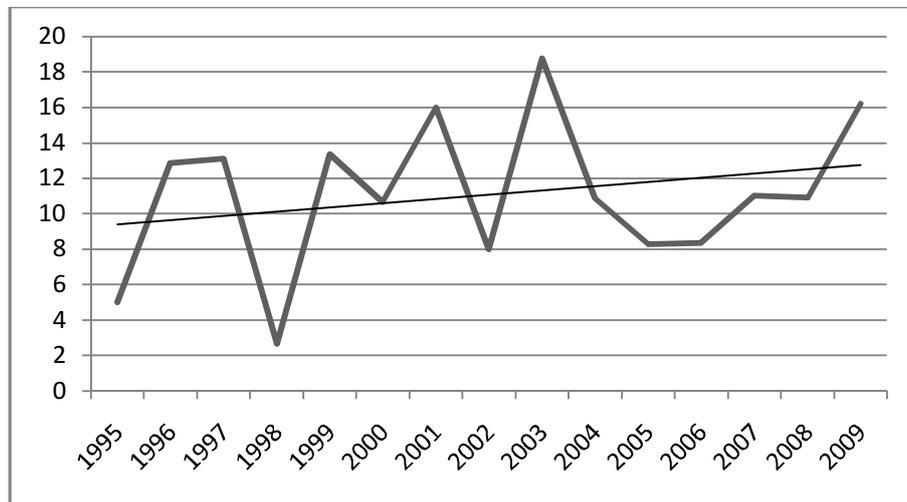


Figure 18 : Incidence du diabète chez les enfants de 10 à 14 ans.

L'incidence du diabète est plus faible chez les enfants de 0 à 4 ans que chez les enfants de plus de 5 ans mais l'incidence de la tranche d'âge 0-4 ans augmente beaucoup plus rapidement que pour les deux autres tranches d'âge (cf Tableau 14 et Figure 19).

<b><u>TABLEAU</u></b> <b><u>RECAPITULATIF</u></b>	<b><u>Incidence pour 100 000</u></b> <b><u>enfants par an</u></b>	<b><u>Augmentation de</u></b> <b><u>l'incidence</u></b>
<b><u>Enfants de 0 à 4 ans</u></b>	7,6	+ 11 %
<b><u>Enfants de 5 à 9 ans</u></b>	10,9	+ 4,5 %
<b><u>Enfants de 10 à 14 ans</u></b>	11,1	+ 3,8 %
<b><u>Total</u></b>	9,9	+ 7,5 %

Tableau 14 : Incidence et taux d'accroissement annuel par tranche d'âge.

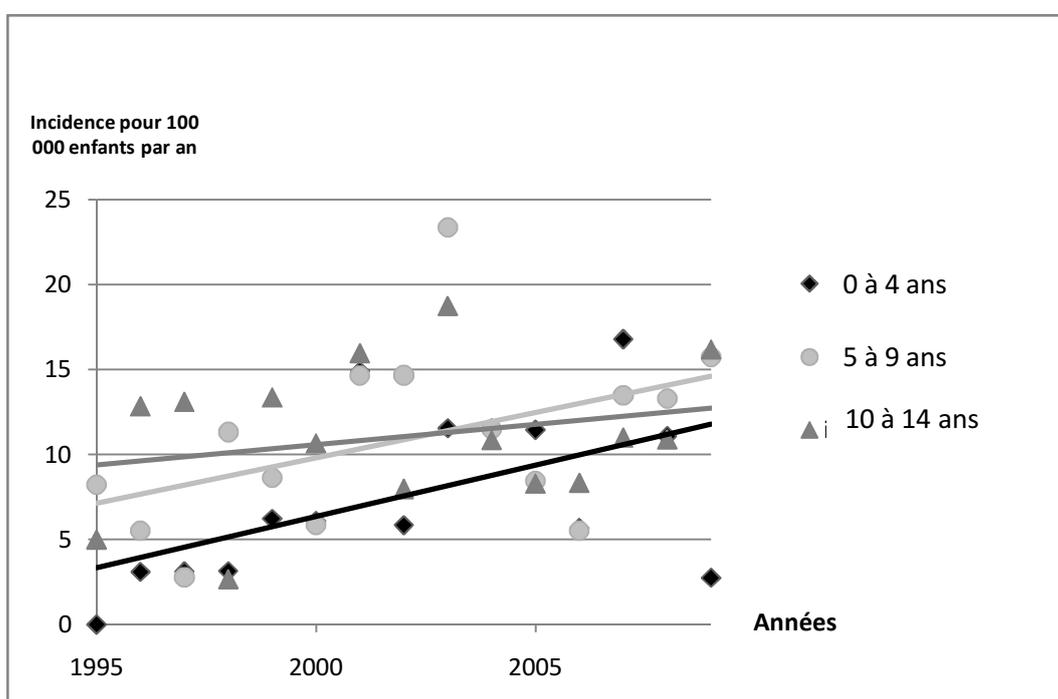


Figure 19 : Incidence et taux d'accroissement annuel selon les tranches d'âge.

### 3.3 Population

#### 3.3.1 Âge au diagnostic :

Trente-neuf enfants (25%) ont entre 0 et 4 ans au diagnostic du diabète, 58 (36%) entre 5 et 9 ans et 62 (39%) entre 10 et 14 ans.

La répartition des âges suit une courbe de Gauss ce qui permet d'utiliser le test de Student (cf Figure 20). La moyenne d'âge au diagnostic est de 8,29 ans +/- 4,03 (IC 95%). Les âges extrêmes vont de 11 mois à 14 ans et 10 mois sur l'ensemble de l'étude.

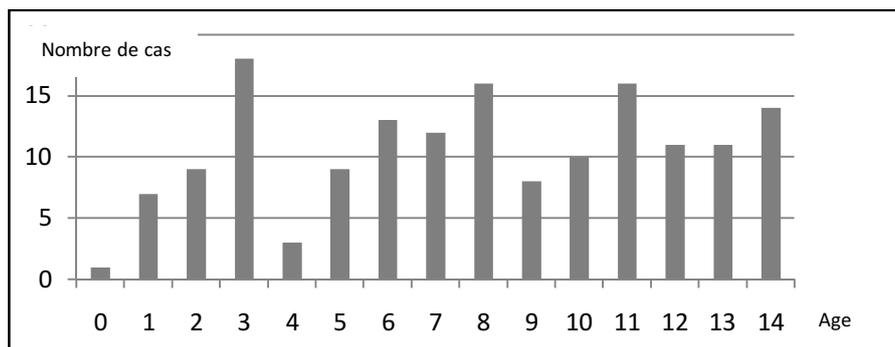


Figure 20 : Age au diagnostic.

On constate une diminution non significative de l'âge moyen au diagnostic dans le temps ( $p=0,13$ ) : 8,93 ans +/- 3,71 entre 1995 et 1999, 8,16 ans +/- 4,18 entre 2000 et 2004 et 8,04 ans +/- 4,08 entre 2005 et 2009 (cf Figures 21 à 24).

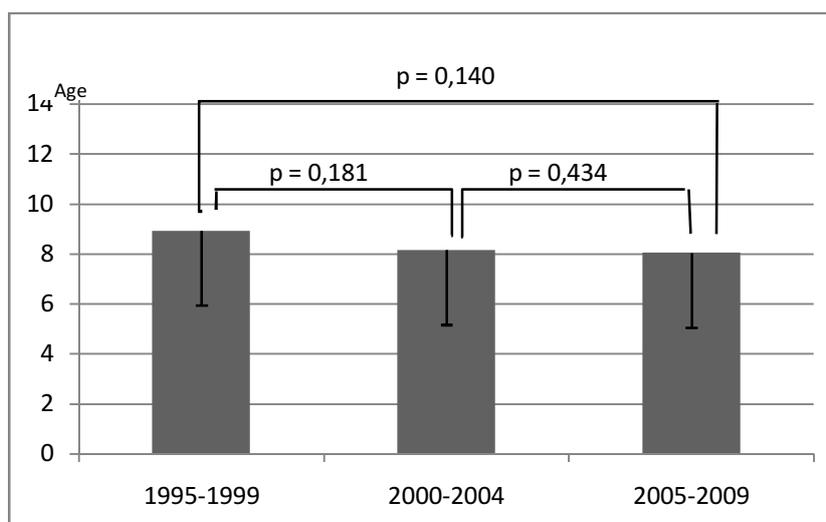


Figure 21 : Age moyen au diagnostic selon les périodes.

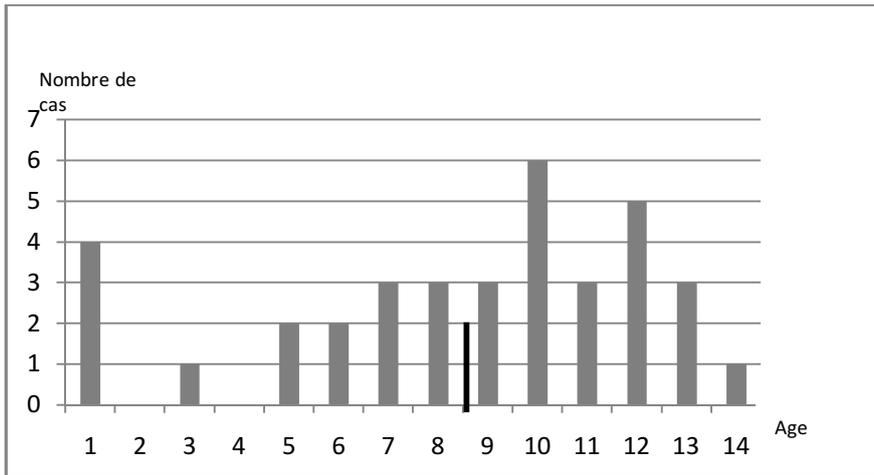


Figure 22 : Age au diagnostic entre 1995 et 1999.

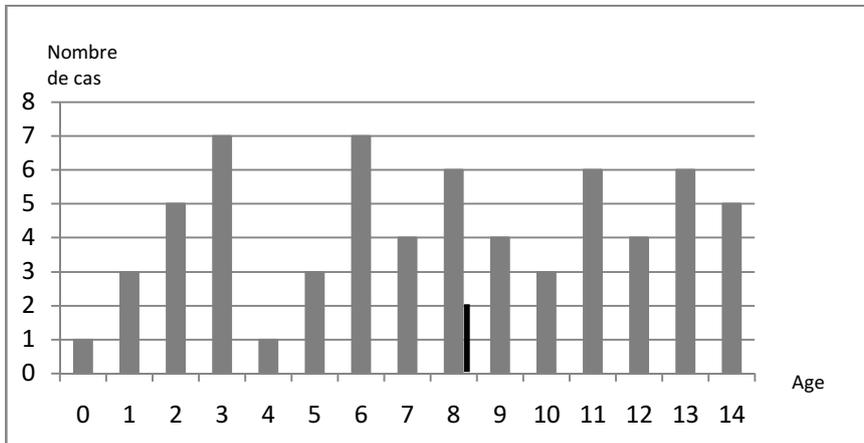


Figure 23 : Age au diagnostic entre 2000 et 2004.

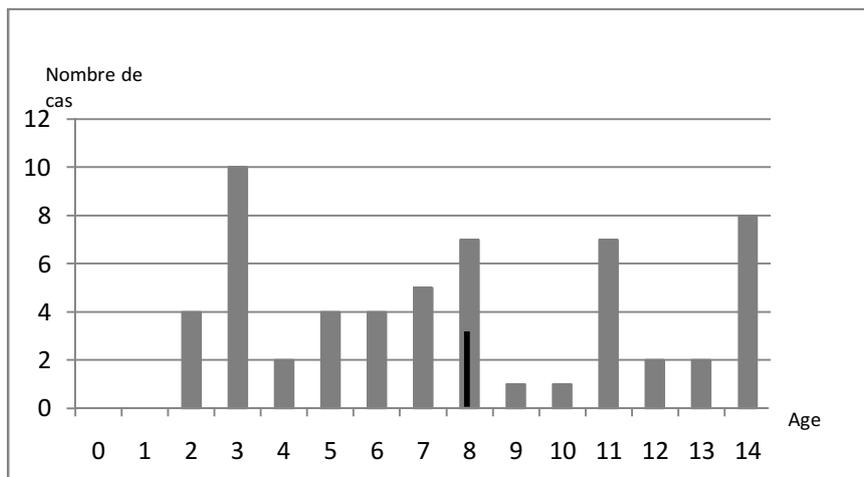


Figure 24 : Age au diagnostic entre 2005 et 2009.

Les répartitions des âges au diagnostic sont étudiées pour chaque service hospitalier. Seule la différence d'âge au diagnostic à Tulle est significative ( $p = 0,01$ ) comparée à la moyenne d'âge globale sur l'étude (cf Tableau 15).

	<u>Âge moyen au diagnostic</u>
<u>Limoges</u>	8,41 ans +/- 4,04 ( $p = 0,15$ )
<u>Brive</u>	7,23 ans +/- 3,79 ( $p = 0,36$ )
<u>Guéret</u>	7,71ans +/- 3,68 ( $p = 0,38$ )
<u>Tulle</u>	9,28 ans +/- 4,30 ( $p = 0,01$ )

Tableau 15 : Age moyen au diagnostic dans chaque centre.

### 3.3.2 Sexe

Parmi les 159 découvertes de diabète, on retrouve 80 garçons et 79 filles soit un sex ratio à 1. La répartition des âges au diagnostic selon le sexe est présentée dans les figures 24 et 25). L'âge moyen de découverte du diabète chez les garçons est de 8,11 ans +/- 4,18 et chez les filles de 8,48 ans +/- 3,89 (non significatif  $p = 0,28$ ) (cf. Figures 27 et 28).

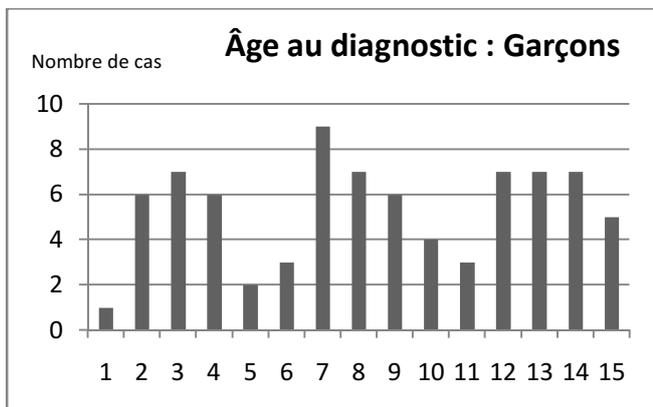


Figure 25 : Age au diagnostic pour les garçons.

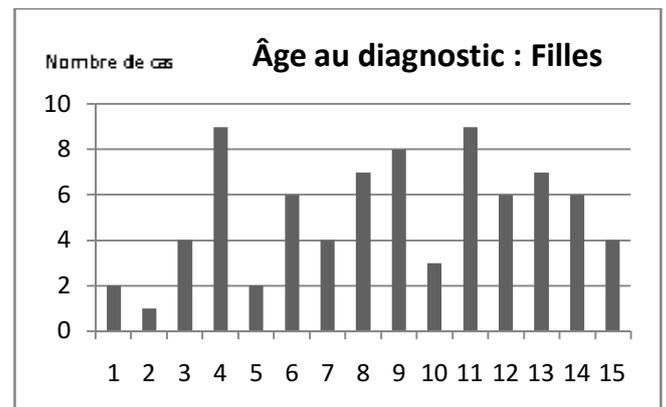


Figure 26 : Age au diagnostic pour les filles.

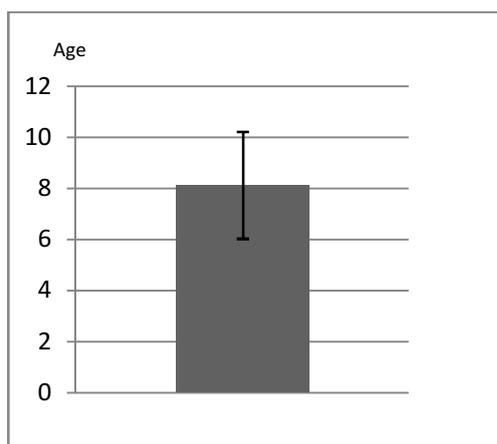


Figure 27 : Moyenne d'âge chez les garçons.

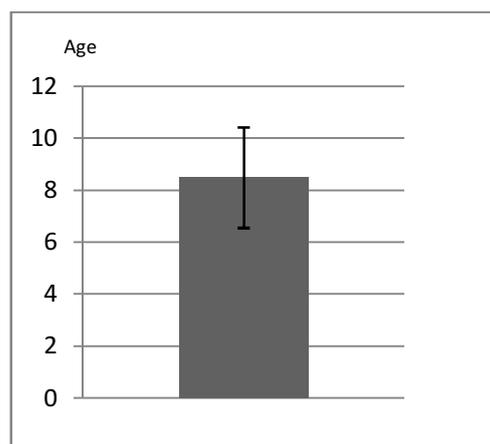


Figure 28 : Moyenne d'âge chez les filles.

Le sex ratio garçon/fille varie selon la tranche d'âge étudiée :

- Entre 0 et 4 ans : sex ratio à 1,29 garçon/1 fille
- Entre 5 et 9 ans : sex ratio à 1,00 garçon/1 fille
- Entre 10 et 14 ans : sex ratio à 0,88 garçon/1 fille

Cependant, la comparaison des différents sex ratio en fonction des tranches d'âge n'est pas significative :

- $\chi^2=0,384$  si on compare les 0-4 ans aux deux autres ( $p > 0,5$ ).
- $\chi^2=0,004$  si on compare les 5-9 ans aux deux autres ( $p > 0,5$ ).
- $\chi^2=0,769$  si on compare les 10-14 ans aux deux autres ( $p > 0,3$ ).

Le sex ratio varie sur les 3 périodes étudiées :

- De 1995 à 1999 : sex ratio à 1,25 garçon/1 fille
- De 2000 à 2004 : sex ratio à 1,32 garçon/1 fille
- De 2005 à 2009 : sex ratio à 0,66 garçon/1 fille

La variation des sex ratio en fonction de la période étudiée n'est pas significative pour les 2 premières périodes :  $\chi^2=0,512$  (soit  $p > 0,30$ ) si on compare la période 1995-1999 aux 2 suivantes et  $\chi^2= 1,92$  si on compare la période 2000-2004 aux deux autres. Cependant la diminution du sex ratio en faveur des filles dans la dernière période 2005-2009 est significative avec un  $\chi^2= 4,15$  soit  $p < 0,05$ .

L'incidence du diabète n'est pas significativement différente selon le sexe. Sur les 15 années de l'étude, l'incidence est de 9,74/100 000 garçons/an et de 10,10/100 000 filles/an. L'évolution de l'incidence n'a pas le même profil selon le sexe (cf Tableau 16 et Figure 29).

	<u>Garçon</u>		<u>Fille</u>	
	<u>Nombre de cas</u>	<u>Incidence pour 100 000 garçons par an</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>Incidence pour 100 000filles par an</u>
<u>1995-1999</u>	20	7,35	16	5,4
<u>2000-2004</u>	37	13,65	28	10,9
<u>2005-2009</u>	23	8,25	35	13,15

Tableau 16 : Répartition des cas de diabète par sexe et par période avec l'incidence par période.

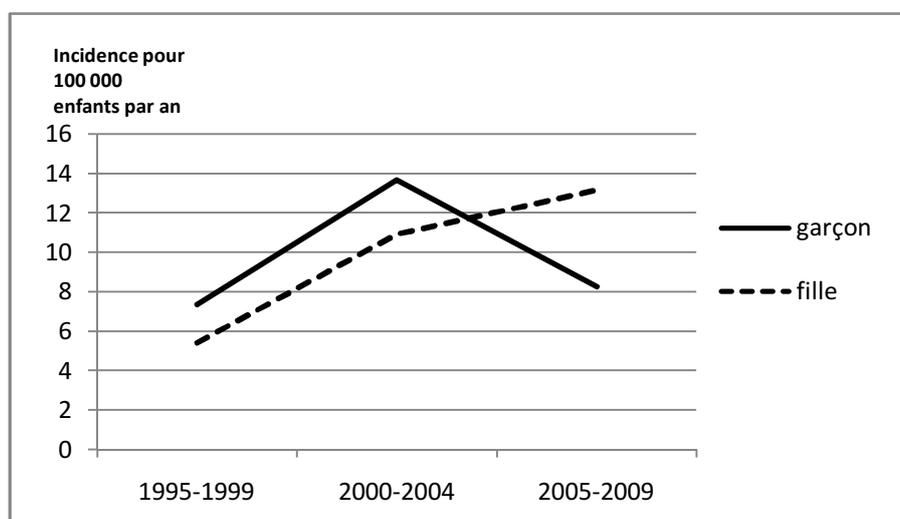


Figure 29 : Evolution de l'incidence selon le sexe

### 3.3.3 Mensurations avant le diagnostic de diabète

La taille à l'arrivée est connue pour 131 enfants. Les tailles varient de -3DS à +4,62 DS (cf Figure 30). La moyenne des tailles est de 0,70 DS +/- 2,6.

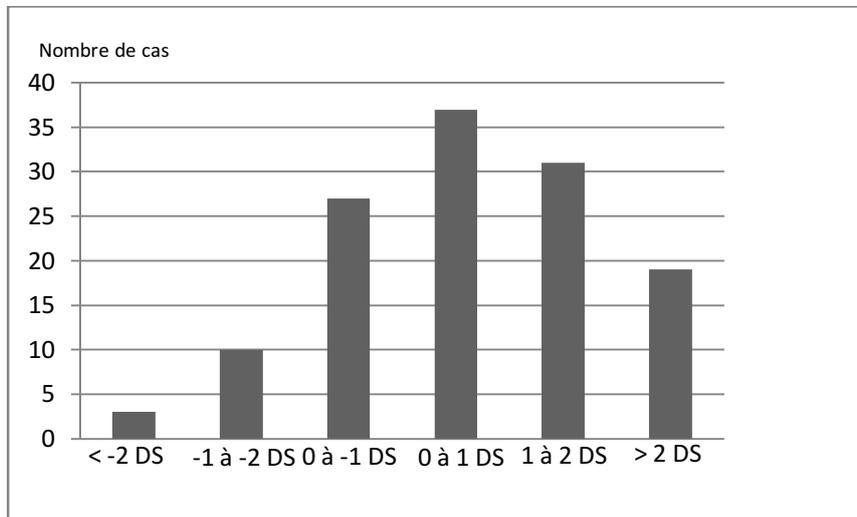


Figure 30 : Taille au diagnostic.

Les IMC sont connus pour 99 enfants. Ils varient de -4,42 DS à 5,79 DS (cf Figure 31). La moyenne des IMC est de 0,34 kg/m<sup>2</sup> +/- 3,40. Dix-neuf enfants sur 99 sont obèses dans les mois précédents le diabète (19 %).

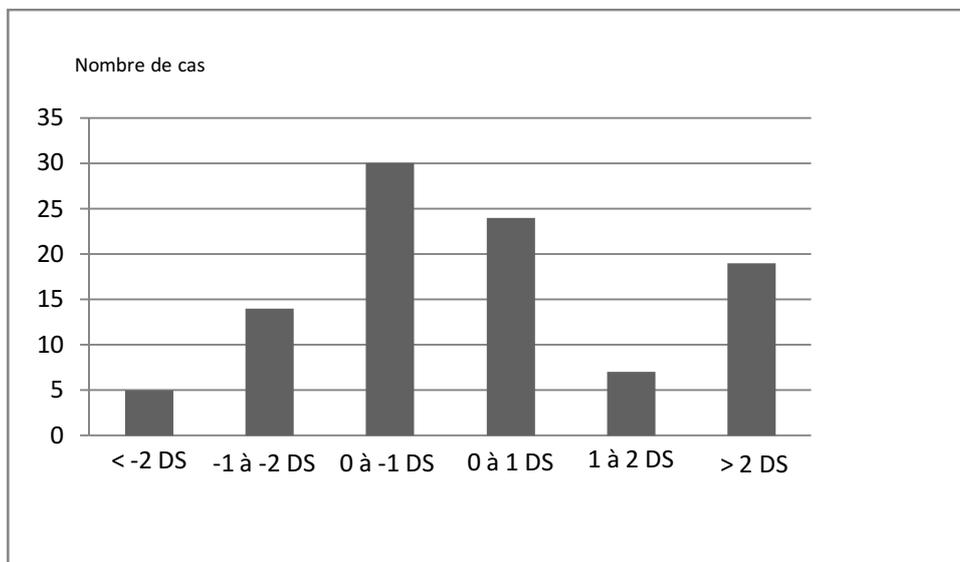


Figure 31 : Indice de masse corporelle avant le diabète.

### 3.3.4 Antécédents familiaux

#### 3.3.4.1 Antécédents de diabète de type 1

Les antécédents familiaux sont indiqués dans 83% des dossiers soit 131 patients. Dans 31% des cas (40 patients) il existe un ou plusieurs cas de diabète de type 1 ou de diabète directement insulino-dépendant dont 8% (11 cas) d'antécédent au 1<sup>er</sup> degré (parents ou fratrie). Sur ces 11 derniers patients, 3 ont leur père atteint, 1 leur mère et 7 un membre de la fratrie (3 garçons et 4 filles).

Dans 60% des cas, l'autre cas de diabète de type 1 est dans la famille paternelle, dans 40% des cas dans la famille maternelle.

Pour 8 patients, il existe plus de 2 personnes atteintes du diabète de type 1 dans la famille soit 20% des cas avec antécédent familial.

L'âge moyen au diagnostic ne diffère entre le groupe des enfants avec antécédent familial de diabète de type 1 et le groupe sans antécédent : respectivement 7,72 ans +/- 4,10 et 8,55 ans +/- 3,96 ( $p = 0,130$ ) (cf Figure 32).

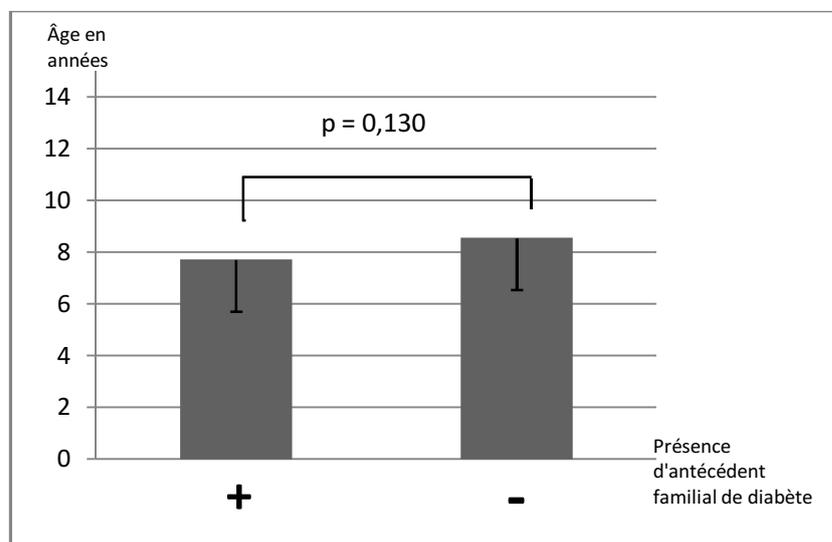


Figure 32 : Age moyen au diagnostic selon la présence d'antécédents familiaux de diabète.

Pour 42 patients, il existe un ou plusieurs cas de diabète de type 2 dans la famille.

### 3.3.4.2 Antécédents de maladies auto-immunes

Le recueil de maladies auto-immunes dans la famille est difficile car basé sur les arbres généalogiques présents dans les dossiers.

Huit patients ont un membre de la famille atteint d'une maladie auto-immune. Ces renseignements sont indiqués dans le tableau 33.

<u>Lien de parenté</u>	<u>Maladie auto-immune</u>	<u>Nombre de cas</u>
Mère	Hypothyroïdie	3
Mère	Maladie de basedow	1
Mère	Maladie cœliaque	1
Mère	Polyarthrite rhumatoïde	1
Père	Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale	1
Tante maternelle	Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale	1

Figure 33 : Présence de maladies auto-immunes dans la famille.

Il est à noter que dans 7 cas sur 8, l'antécédent de maladie auto-immune est du côté maternel.

### 3.4 Saisonnalité du diabète

Le mois de découverte du diabète est connu pour 157 des 159 patients (cf Figure 34). Pour les enfants de 0 à 4 ans (38 enfants), 45% sont diagnostiqués en hiver. Pour les enfants de 5 à 9 ans (58 enfants), 58 % sont diagnostiqués en hiver. Pour les enfants de 10 à 14 ans (61 enfants), 57 % sont diagnostiqués en hiver. En considérant les 157 enfants, la découverte du diabète se fait dans 55% des cas en hiver. La différence de répartition observée n'est pas significative quelle que soit la tranche d'âge étudiée ( $p > 0,20$  lors du test de  $\chi^2$ ).

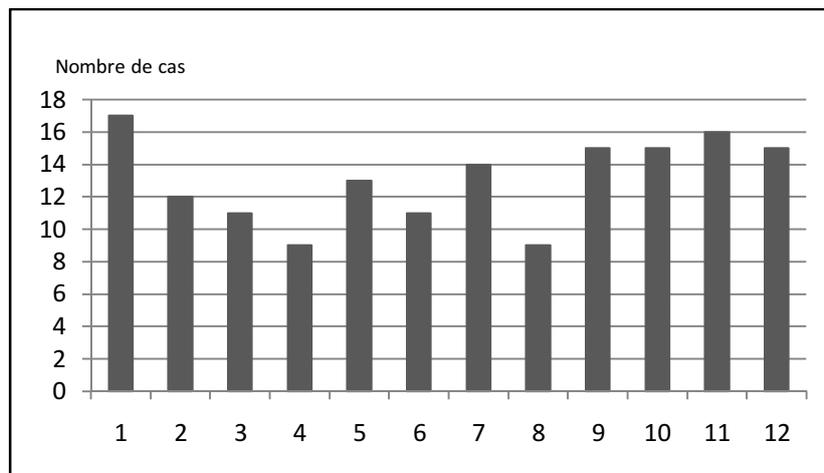


Figure 34 : Nombre de cas par mois.

## **3.5 Modes de découverte du diabète**

### **3.5.1 Première consultation**

Cette information est connue pour 140 des 159 patients.

Dans 70% des cas (98 enfants), le premier médecin consulté est le médecin traitant (médecin généraliste) mais cette proportion est variable selon la tranche d'âge :

- 54 % des enfants de 0 à 4 ans.
- 80% des enfants de 5 à 9 ans.
- 92% des enfants de 10 à 14 ans.

Sept des 140 enfants (5 %) sont vus initialement par le pédiatre dont un pédiatre de PMI pour 1 enfant.

Vingt-trois enfants (16 %) consultent directement un service d'urgences dans un centre hospitalier (dont 26% des enfants de moins de 4 ans, 19 % des enfants de 5 à 9 ans et 6 % des enfants de 10 à 14 ans).

Deux enfants de moins de 4 ans sont adressés par d'autres médecins : 1 par un urologue (consultation pour énurésie) et 1 par un endocrinologue adulte (car la mère est elle-même diabétique et a signalé à son diabétologue le syndrome polyuro-polydipsique de son enfant).

### **3.5.2 Nombre de consultations avant le diagnostic**

Vingt-trois des 140 enfants consultent directement aux urgences. Trois enfants vont consulter 2 fois aux urgences avant que le diagnostic ne soit posé et l'enfant hospitalisé. Cent-sept enfants vont avoir une seule consultation pré-hospitalière (dont 98 avec le médecin généraliste, 7 avec le pédiatre et 2 avec d'autres spécialistes). Huit enfants vont avoir 2 consultations avec le médecin généraliste avant d'être hospitalisés et 2 vont en avoir 3. Le nombre de consultations préalables ne varie pas avec l'âge de l'enfant.

### 3.5.3 Délai entre la première consultation et le diagnostic

Ce délai est renseigné dans 128 dossiers (cf Figure 35). Pour les 20 enfants hospitalisés dès la 1<sup>ère</sup> consultation aux urgences, le traitement par insuline est débuté le jour même de l'hospitalisation. Pour 47 autres enfants, le délai entre la consultation en ville et le début de l'insulinothérapie est également de 0 jour soit au total 67 enfants sur 128 (52 % des enfants). Pour 29 enfants soit 23% le délai est de 1 jour. Pour 13 enfants (10 %) il est de 2 jours. Dans 85 % des cas, le diagnostic est porté en 2 jours maximum et l'insulinothérapie débutée. Pour 17 enfants, le délai est compris entre 3 et 5 jours, pour 5 entre 6 et 10 jours et pour 3 d'entre eux entre 10 et 20 jours. Le délai moyen est de 1,52 jour.

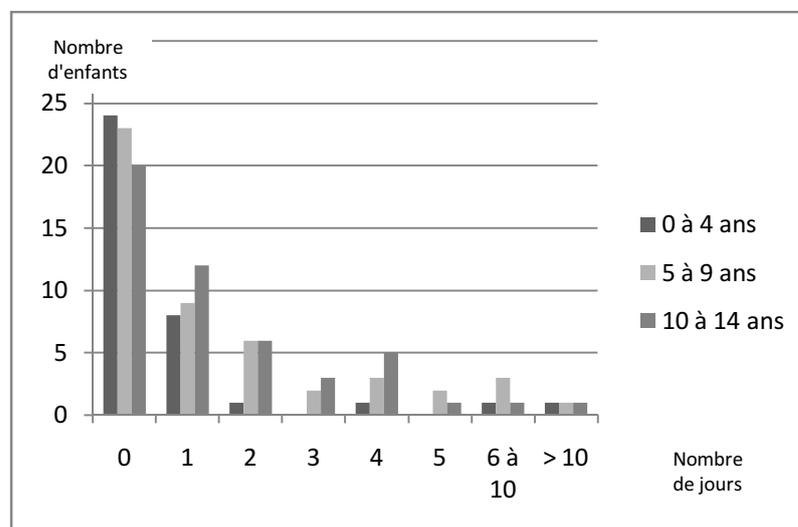


Figure 35 : Délai moyen entre la première consultation et le diagnostic.

### 3.5.4 Motif d'admission

Le motif d'admission en service de pédiatrie n'a pas la même signification selon que l'enfant est adressé en hospitalisation par un médecin de ville ou s'il est amené aux urgences par sa famille.

Pour les patients adressés, le motif d'admission peut être un symptôme (altération de l'état général, perte de poids, douleurs abdominales, troubles de la conscience, dysurie...)

ou un diagnostic probable (suspicion de diabète évoqué par le 1<sup>er</sup> médecin consulté devant un syndrome polyuro-polydipsique) ou un diagnostic certain (glycémie capillaire pathologique, bandelette urinaire avec glycosurie ou bilan sanguin veineux en ville).

Pour les patients amenés aux urgences par leur entourage, le motif d'admission peut être un symptôme ou un diabète certain (examen sanguin ou urinaire réalisé à domicile avec le matériel d'un membre de la famille).

Le motif initial d'admission en pédiatrie est connu pour 80 % des patients.

Parmi les 117 patients adressés par un médecin en cabinet, le motif d'admission est connu pour 101 d'entre eux :

- Le diagnostic de diabète est **certain** pour **80 %** des enfants : 50 % ont bénéficié d'un bilan en laboratoire de ville, 26 % ont eu un examen au cabinet et 4 % avaient eu une glycémie capillaire au domicile avec le matériel d'un membre de la famille.
- Le diagnostic de diabète est **probable** pour **9 %** des enfants.
- 11% des enfants sont adressés pour une symptomatologie aspécifique :
  - 4 pour altération de l'état général avec perte de poids.
  - 3 pour douleurs abdominales.
  - 2 pour troubles de la conscience dont 1 pour coma.
  - 1 pour détresse respiratoire.
  - 1 pour dysurie.

Parmi les 9 enfants adressés par un médecin spécialiste (7 pédiatres, 1 urologue et 1 endocrinologue d'adultes), le diagnostic est posé dans 100 % des cas :

- 6 diagnostics certains avec 3 bilans en laboratoire et 3 examens paracliniques au cabinet.
- 3 diagnostics probables évoqués devant un syndrome polyuro-polydipsique.

Un examen paraclinique est réalisé au cabinet du médecin de ville pour 32 sur 117 enfants (27 %). Il s'agit d'une glycémie capillaire dans 58 % des cas, d'une bandelette urinaire dans 18 % des cas et des deux examens dans 24 % des cas.

Vingt-trois enfants sont amenés en consultation aux urgences directement par la famille. Le motif de consultation est connu pour 18 d'entre eux :

- 6 glycémies capillaires réalisées au domicile et 2 bandelettes urinaires ; cinq de ces patients ont un membre de la famille proche présentant un diabète de type 1 (parents, oncle, tante, fratrie) ; les trois autres enfants ont tous des antécédents familiaux de diabète de type 2. Les deux patients qui ont eu une analyse urinaire à domicile ont leur mère qui exerce une profession médicale ou paramédicale.
- Les autres motifs de consultation sont variés : troubles de la conscience (3 enfants), altération de l'état général (2 enfants), symptômes digestifs (2 enfants), symptômes respiratoires (2 enfants), syndrome polyuro-polydipsique (1 enfant).

### 3.5.5 Durée du syndrome polyuro-polydipsique

L'information est disponible pour 132 patients (cf Figures 36 et 37). Il n'existe pas de syndrome polyuro-polydipsique dans 1,5 % des cas.

La durée du syndrome polyuro-polydipsique est significativement plus courte pour les enfants de 0 à 4 ans que pour les autres :  $p < 0,01$  si on compare 2 groupes selon une durée  $< 2$  semaines ou  $\geq 2$  semaines (cf Tableau 17). Il n'est pas retrouvé de différence significative entre le groupe des 5-9 ans et celui des 10-14 ans ( $p > 0,3$ ).

	<b>0 à 4 ans</b>	<b>5 à 14 ans</b>	<b>p</b>
<b>SPUPD &lt; 2 semaines</b>	24 (73%)	41 (41%)	$< 0,01$
<b>SPUPD <math>\geq 2</math> semaines</b>	9 (27 %)	58 (59%)	

Tableau 17 : Comparaison du taux de SPUPD < 2 semaines entre les 0-4 ans et les 5-14 ans.

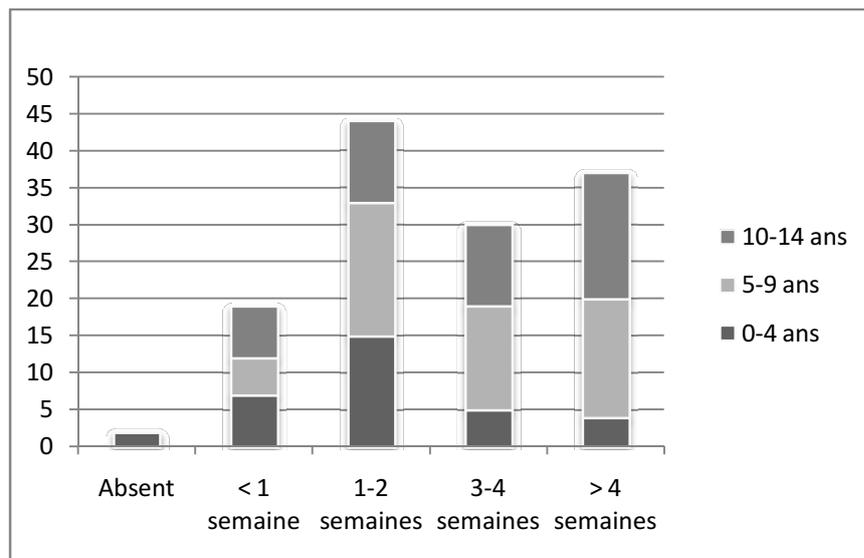
La différence reste significative pour les enfants de 0 à 4 ans si on compare les syndromes polyuro-polydipsiques de moins de 4 semaines à ceux de durée  $\geq 4$  semaines selon la tranche d'âge ( $p = 0,047$ ) (cf Tableau 18). Il n'est pas retrouvé de différence

significative entre le groupe des 5 à 9 ans et le groupe des 10 à 14 ans. Plus l'enfant est jeune au diagnostic, moins le syndrome polyuro-polydipsique est long.

	<b>0 à 4 ans</b>	<b>5 à 14 ans</b>	<b>p</b>
<b>SPUPD &lt; 4 semaines</b>	29 (88%)	66 (67%)	0,047
<b>SPUPD ≥ 4 semaines</b>	4 (12%)	33 (33%)	

**Tableau 18** : Comparaison du taux de SPUPD < 4 semaines entre les 0-4 ans et les 5-14 ans.

A noter que parmi l'ensemble des enfants de l'étude, 3 ont reçu un traitement pour une énurésie nocturne dans les 2 mois précédant le diagnostic.



**Figure 36** : Durée du syndrome polyuro-polydipsique.

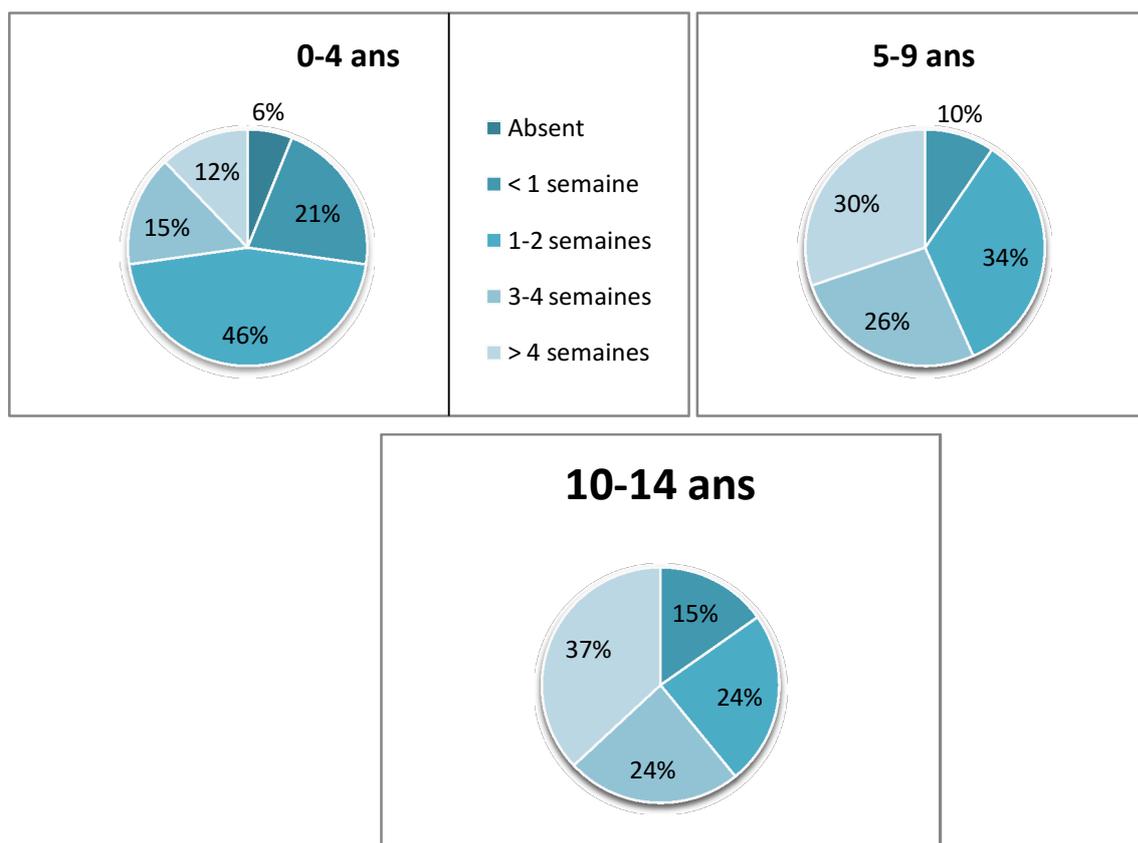


Figure 37 : Fréquence et durée du syndrome polyuro-polydipsique.

### 3.5.6 Services d'hospitalisation

5 des 159 enfants sont hospitalisés initialement en réanimation pédiatrique. Les autres sont hospitalisés en service de pédiatrie générale.

## 3.6 Signes cliniques au diagnostic

### 3.6.1 Perte de poids au diagnostic

Cette information est disponible pour 112 enfants. Les pertes de poids varient de 0,4 à 15 kg toutes tranches d'âge confondues. La perte de poids varie entre 0 et 15% du poids initial avec une moyenne à 8,95 % :

- 10% des enfants n'ont pas perdu de poids.
- 11,6% des enfants ont perdu entre 1 et 4 % de poids.

- 34,8% des enfants ont perdu entre 5 et 9 % du poids.
- 43,8% des enfants ont perdu plus de 10 % du poids.

Le pourcentage de perte de poids augmente avec la tranche d'âge (cf Figure 38):

- 6,53 % +/- 4,78 % du poids pour les 0-4 ans.
- 9,64 % +/- 5,40 % du poids pour les 5-9 ans.
- 10,05 % +/- 5,60 % du poids pour les 10-14 ans.

Ces différences sont significatives (test de Spearman avec un  $p = 0,0157$ ) donc plus l'enfant est jeune au moment de la découverte plus la perte de poids est importante.

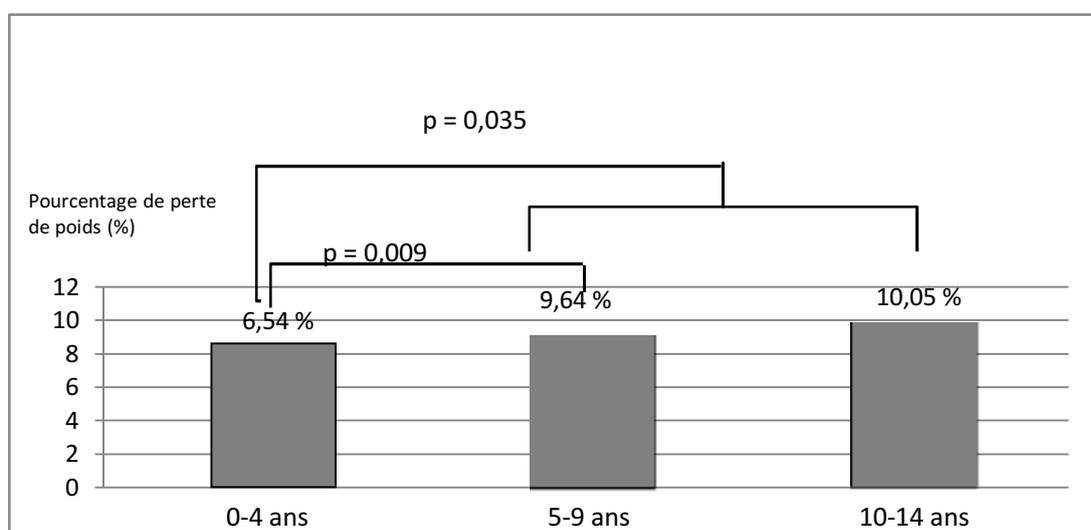


Figure 38 : Perte de poids moyenne par tranche d'âge.

### 3.6.2 Etat de conscience à l'arrivée à l'hôpital

Les scores de Glasgow ne sont pas disponibles dans la quasi-totalité des dossiers. L'état de conscience est connu dans 138 dossiers. 80 % des enfants ont une conscience normale à l'arrivée, 16 % une conscience altérée et 4 % sont dans le coma.

66 % des enfants se présentant avec une altération de la conscience sont âgés de 0 à 4 ans. 39 % des enfants de 0 à 4 ans ont un état de conscience altérée contre 6 % pour les 5 à 9 ans et 18 % pour les 10 à 14 ans ; cette différence est hautement significative avec  $p = 0,0002$ .

Parmi les 5 enfants arrivant dans le coma, 1 est âgé de moins de 4 ans et les 4 autres sont âgés de plus de 10 ans. Un des enfants (fille de 12 ans), arrivé dans le coma, décède en réanimation dans les heures qui suivent son arrivée. Il s'agit du seul décès de cette étude.

### 3.7 Biologie à l'arrivée

#### 3.7.1 Glycémie veineuse

La glycémie veineuse n'est retrouvée que pour 135 dossiers. A l'arrivée, elle varie de 6 à 84 mmol/L (cf Figure 39). La moyenne est de 27 mmol/L +/- 19,5 mmol/L. Cette moyenne est comparable dans les 3 tranches d'âge : 28 mmol/L pour les 0-4 ans, 26 pour les 5-9 ans et 28 pour les 10-14 ans ( $p > 0,25$ ). La répartition des glycémies veineuses selon l'âge au diagnostic suit une courbe de Gauss.

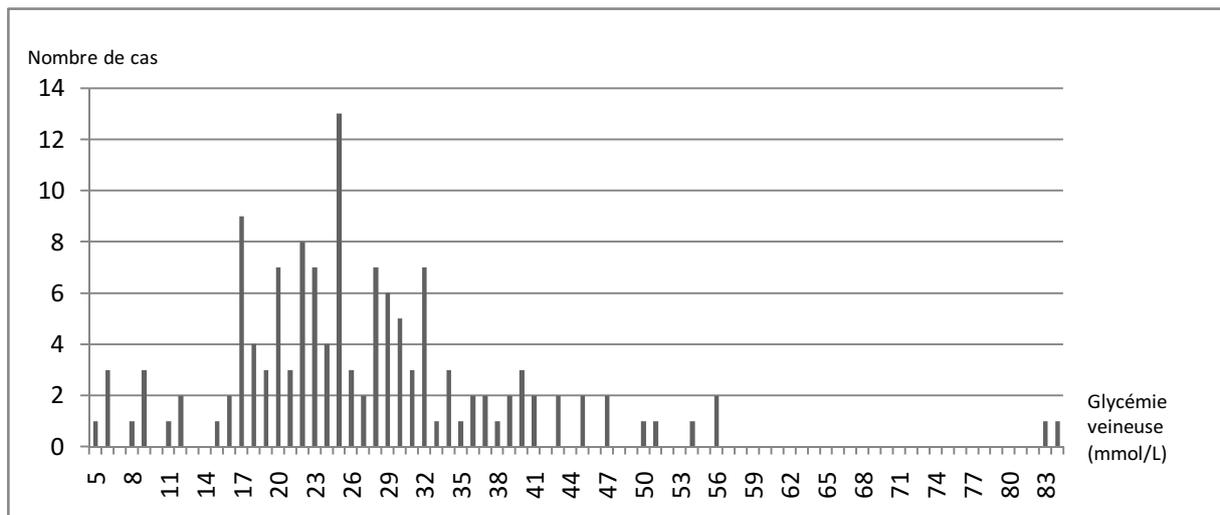


Figure 39 : Glycémie veineuse à l'arrivée.

La moyenne de glycémie veineuse chez les garçons au diagnostic est de 27,6 mmol/L +/- 20, celle chez les filles est de 27,1 mmol/L +/- 14, ce qui est comparable ( $p = 0,41$ ).

### 3.7.2 Glycosurie et cétonurie

Un résultat de bandelette urinaire est retrouvé dans 109 dossiers (69 %).

La glycosurie est présente dans 99 % des cas, la cétonurie dans 95 % des cas ce qui traduit l'insulinopénie en faveur du diagnostic de diabète de type 1.

### 3.7.3 Acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique est définie selon la conférence de consensus internationale ESPE/LWPES en 2003 (13) avec 3 stades de gravité cités préalablement dans la partie « Diagnostic du diabète ».

43 % des enfants se présentent en acidocétose. La proportion d'acidocétose est variable selon la tranche d'âge :

- 60 % des enfants de 0 à 4 ans.
- 31 % des enfants de 5 à 9 ans.
- 41 % des enfants de 10 à 14 ans.

Cette différence est significative pour l'augmentation du taux d'acidocétose au diagnostic chez les enfants du groupe 0-4 ans ( $p = 0,046$ ) comparé aux 5-14 ans. Il n'est pas retrouvé de différence significative entre les groupes des enfants de 5 à 9 ans et les enfants de 10 à 14 ans ( $p = 0,0890$ ) (cf Figure 40).

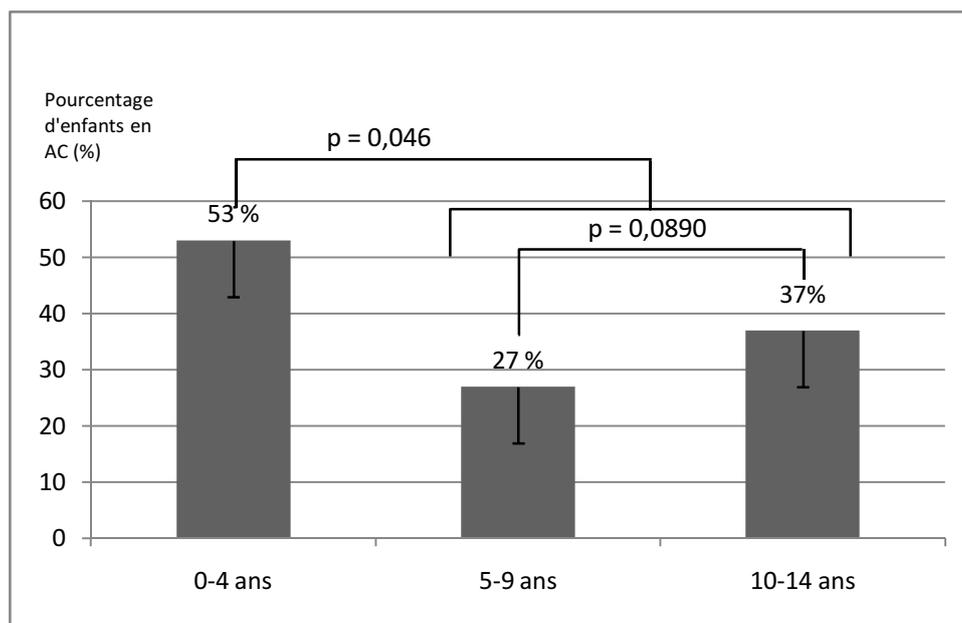
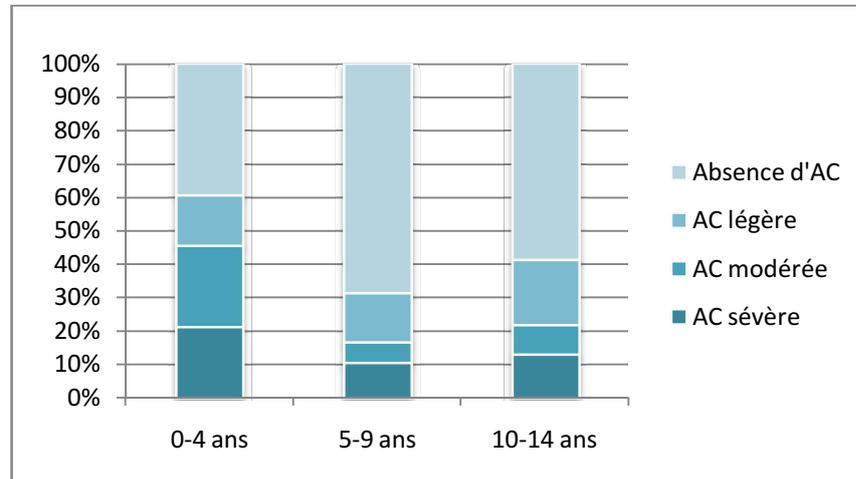


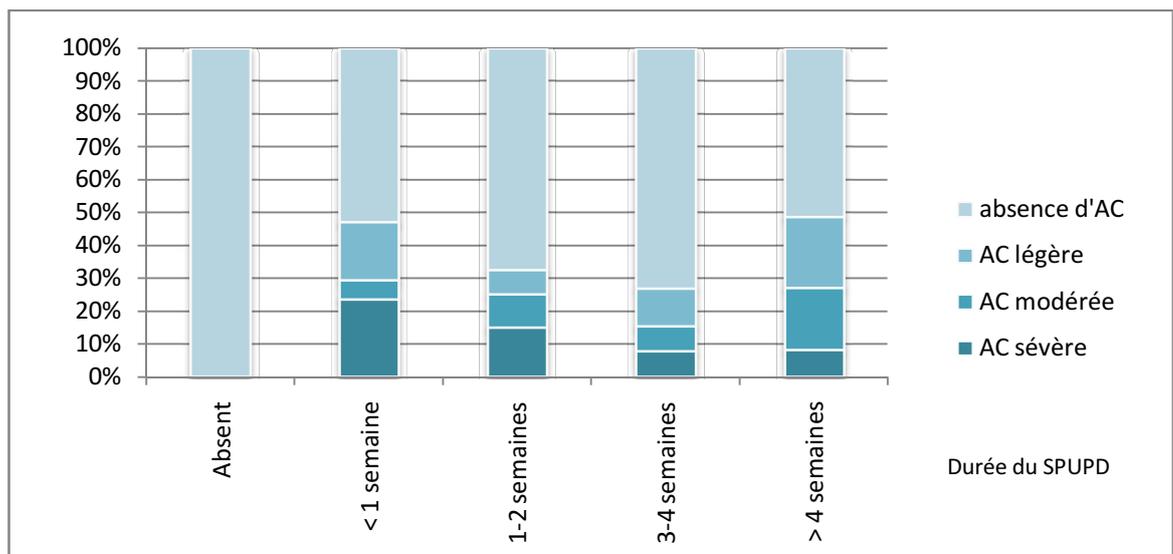
Figure 40: Acidocétose au diagnostic dans chaque tranche d'âge.

Chez les enfants de 0 à 4 ans, l'acidocétose est légère dans 15 % des cas, modérée dans 24% des cas et sévère dans 21 %. Chez les enfants de 5 à 14 ans, l'acidocétose est légère dans 17% des cas, modérée dans 7 % des cas et sévère dans 12 % des cas. L'acidocétose au diagnostic est plus sévère chez les enfants de 0 à 4 ans que chez les plus grands ( $p = 0,0187$ ) (cf Figure 41).



**Figure 41** : Gravité de l'acidocétose pour chaque tranche d'âge.

Il n'est pas retrouvé de relation entre la durée du syndrome polyuro-polydipsique et la sévérité de l'acidocétose quelle que soit la tranche d'âge étudiée ( $p > 0,30$ ) (cf Figures 42 et 43).



**Figure 42** : Répartition des enfants entre la gravité de l'acidocétose et la durée du SPUPD.

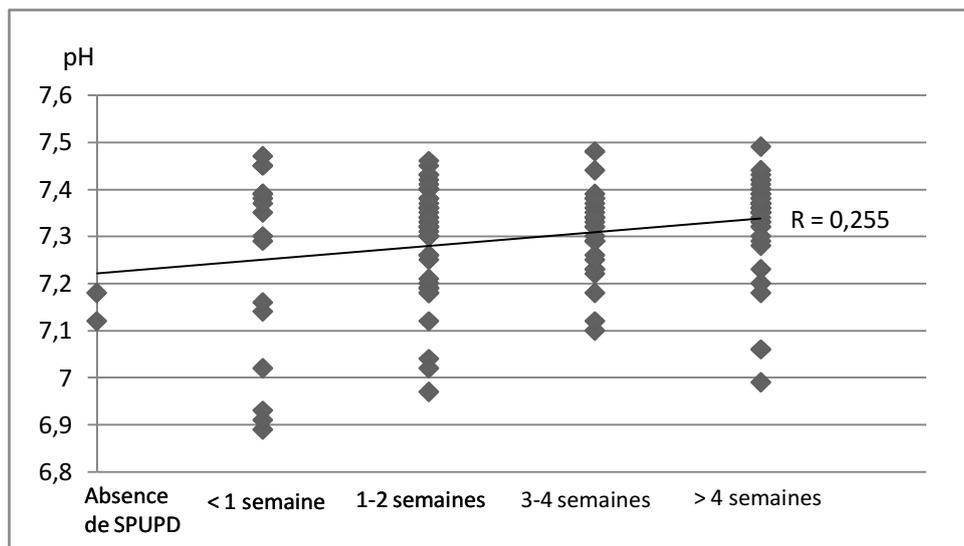


Figure 43 : Corrélation entre le pH et la durée du SPUPD.

Il n'est pas retrouvé de corrélation significative entre le stade de gravité de l'acidocétose et le délai entre la première consultation et la prise en charge quelle que soit la tranche d'âge de l'enfant ( $p > 0,30$ ) (cf Figures 44 et 45).

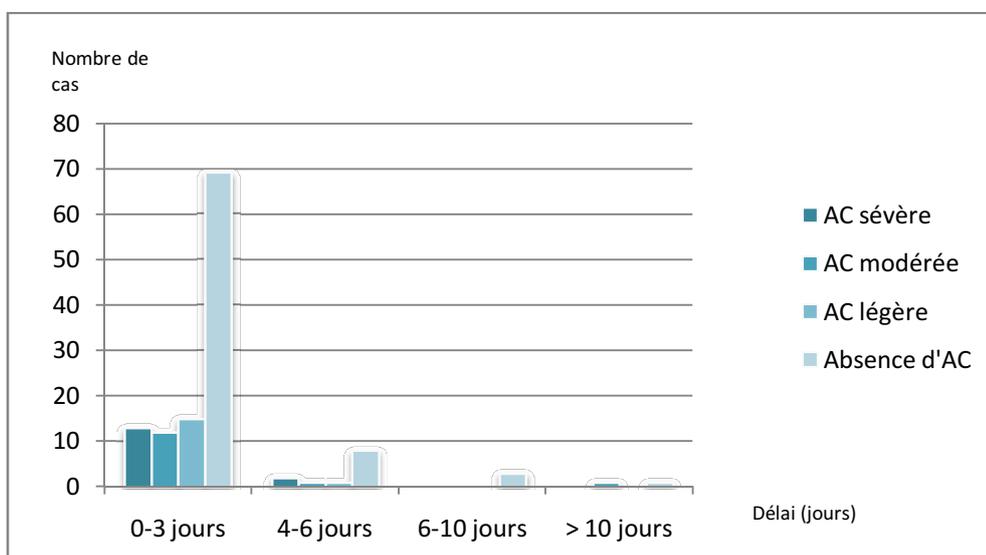


Figure 44 : Relation entre gravité de l'acidocétose et délai de prise en charge.

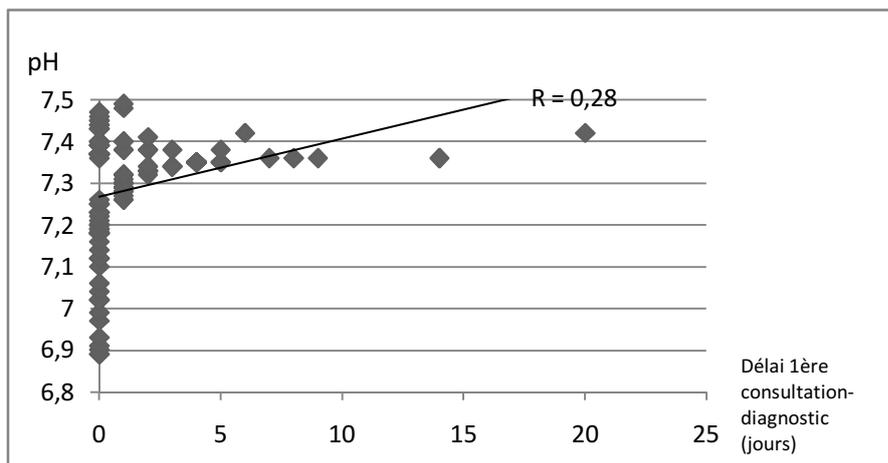


Figure 45 : Corrélation entre le pH et le délai de prise en charge.

### 3.7.4 HbA1c au diagnostic

Elle est renseignée pour 132 patients (83%).

L'HbA1c moyenne au diagnostic est de 11,8 +/- 4,6%. Les extrêmes sont 6,8 % et 17,4 %. La répartition des HbA1c au diagnostic suit une courbe de Gauss (cf Figure 46).

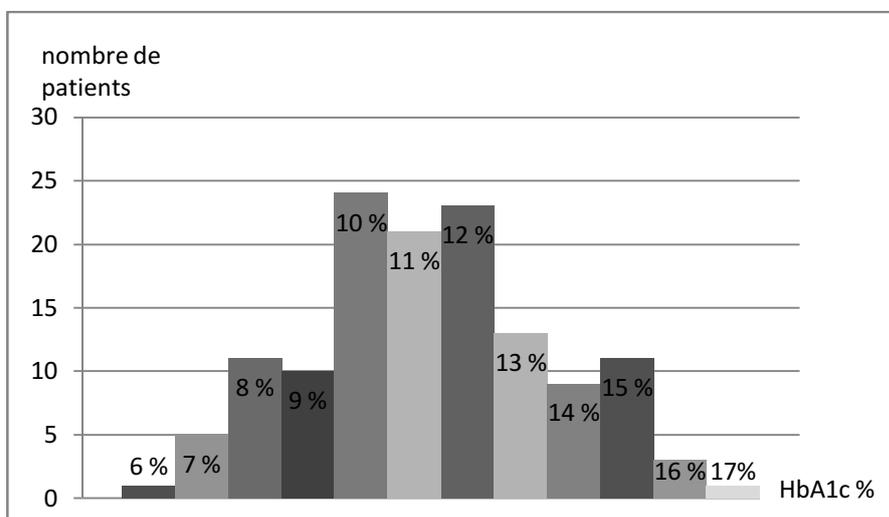


Figure 46 : HbA1c au diagnostic.

L'HbA1c varie selon les tranches d'âge. Plus l'âge au diagnostic est important, plus l'HbA1C est élevée ce qui traduit une évolution plus longue avant le diagnostic ( $p = 0,002$ ).

La moyenne des HbA1C pour chaque tranche d'âge est (cf Figure 47):

- Pour les 0-4 ans : 10,9 % +/- 2,25 %.
- Pour les 5-9 ans : 11,7% +/- 2,18 %.
- Pour les 10-14 ans : 12,7% +/- 2,23 %.

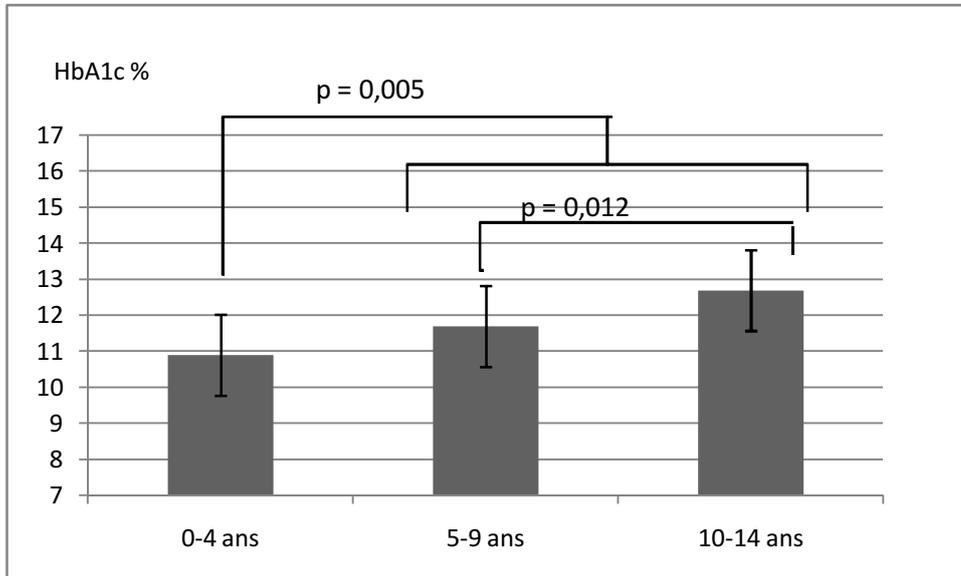


Figure 47 : HbA1c au diagnostic par tranche d'âge.

L'HbA1C moyenne des garçons est de 11,5 % +/- 2,3, celle des filles de 12,2 % +/- 2,3 (p = 0,042) (cf Figure 48).

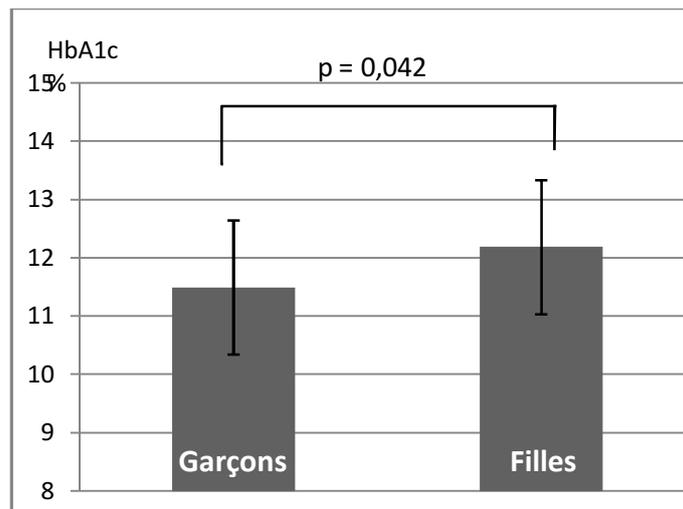


Figure 48 : HbA1c au diagnostic en fonction du sexe.

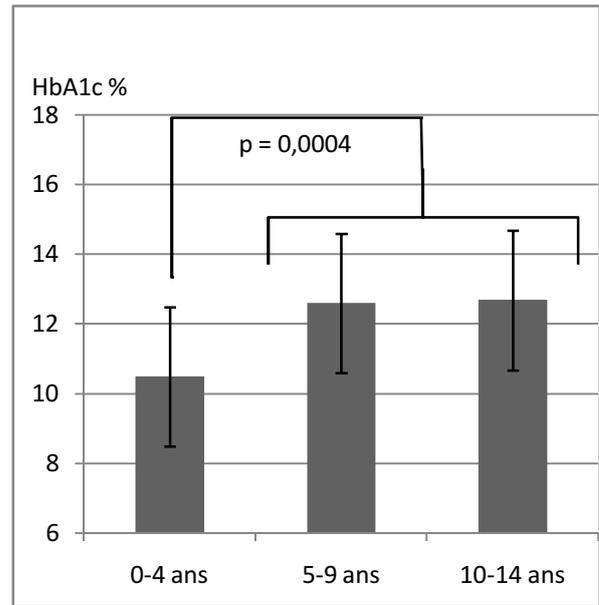
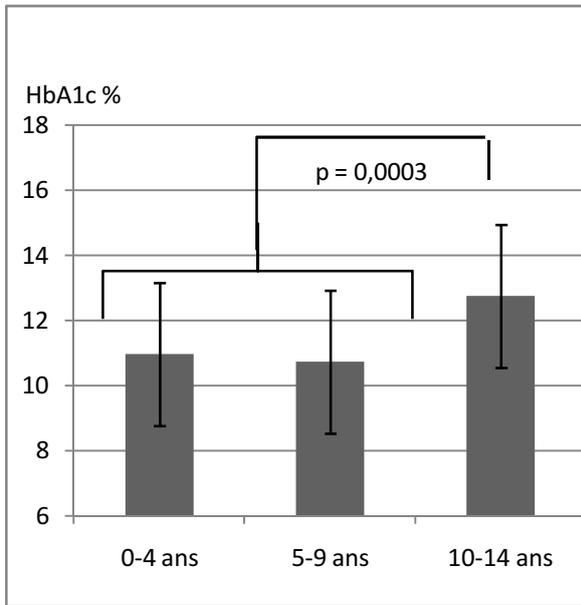


Figure 49 : HbA1c chez les garçons selon l'âge. Figure 50 : HbA1c chez les filles selon l'âge.

Chez les garçons, la moyenne de l'HbA1c est de 10,97 % +/- 2,15 pour les 0-4 ans, de 10,78 % +/- 2,11 pour les 5-9 ans et de 12,75 % +/- 2,24 pour les 10-14 ans. Seule la différence entre les groupes 0-9 ans et 10-14 ans est significative (p = 0,003) (cf Figure 49).

Chez les filles, la moyenne de l'HbA1c est de 10,49 % +/- 2,19 pour les 0-4 ans, de 12,60 % +/- 1,85 pour les 5-9 ans et de 12,68 % +/- 2,05 pour les 10-14 ans. Seule la différence entre les groupes 0-4 ans et 5-14 ans est significative (p = 0,004) (cf Figure 50).

Le taux d'HbA1c est corrélé à la durée du syndrome polyuro-polydipsique (cf Figure 51 et Tableau 19).

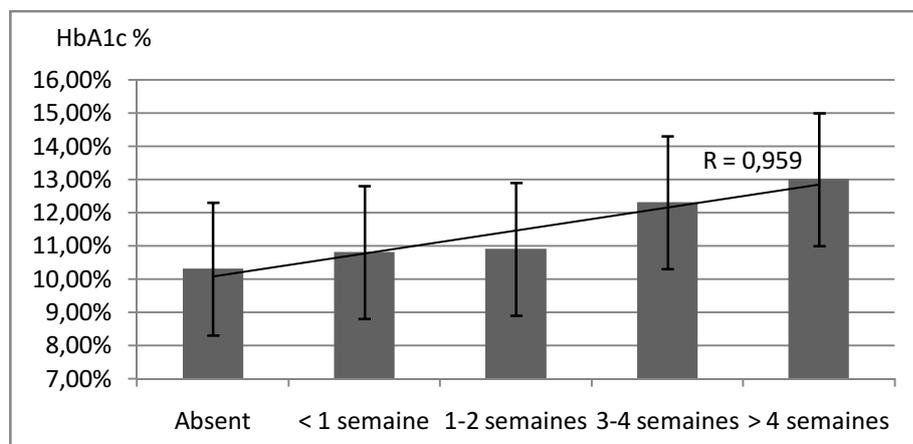


Figure 51 : Corrélation HbA1c et durée du SPUPD.

<u>SPUPD</u>	<u>HbA1C</u>	<u>Nombre de patients</u>
<u>Absent</u>	10,30 %	2
<u>&lt; 1 semaine</u>	10,80 % +/- 4,00	16
<u>1-2 semaines</u>	10,90 % +/- 4,10	42
<u>3-4 semaines</u>	12,30 % +/- 4,30	25
<u>&gt; 4 semaines</u>	13,00 % +/- 4,45	34

Tableau 19 : Moyenne de l'HbA1c selon la durée du SPUPD.

### **3.8 Bilan étiologique du diabète**

#### **3.8.1 Dosage du C-peptide**

Le C-peptide a été dosé dans le sang pour 84 patients soit 53% des cas. Les valeurs normales à jeûn sont comprises entre 1,1 et 4,4 ng/mL pour certains laboratoires et entre 1,3 et 4,6 ng/mL pour d'autres. Il n'est pas précisé dans les dossiers si le dosage est réalisé à jeûn ; cependant il est pathologique dans 86 % des cas. Un dosage non à jeûn entraînerait une augmentation des faux négatifs qui ne représentent dans cette étude que 14% des cas.

Le C-peptide urinaire sur 24 heures a été dosé pour 5 enfants et s'avère pathologique pour l'ensemble d'entre eux.

Un seul enfant a bénéficié des 2 techniques et les 2 valeurs sont effondrées.

#### **3.8.2 Recherche d'auto-anticorps**

La recherche d'un ou plusieurs auto-anticorps spécifiques du diabète est retrouvée dans 124 dossiers soit 78 % des cas. Le nombre de d'auto-anticorps recherché par patients est très variable :

- 1 seul auto-anticorps pour 26 patients (Ac anti îlots dans 77 % des cas).
- 2 auto-anticorps pour 60 patients (Ac anti-GAD et AC anti-IA2 dans 73 % des cas).
- 3 auto-anticorps pour 31 patients.
- 4 auto-anticorps pour 7 patients.

Quatre-vingt-onze patients ayant bénéficié d'un bilan immunitaire ont au moins 1 auto-anticorps positif soit une étiologie auto-immune identifiée dans 73 % des cas avec bilan immunitaire et 57 % de l'ensemble des patients de cette étude (cf Tableau 20).

<b><u>Nombre d'auto-Ac spécifiques du diabète recherchés</u></b>	<b><u>Nombre de patients</u></b>	<b><u>Nombre de patients ayant au moins 1 auto-Ac positif</u></b>
<b><u>1</u></b>	26	9 (35 %)
<b><u>2</u></b>	60	49 (82 %)
<b><u>3</u></b>	31	26 (84 %)
<b><u>4</u></b>	7	7 (100 %)

**Tableau 20** : Nombre d'auto-Ac spécifiques du diabète recherchés (GAD, IAA, IA2 et ICA) et nombre d'auto-Ac positifs au diagnostic (pourcentage de vrais positifs).

Les auto-anticorps les plus fréquemment positifs au diagnostic sont les auto-anticorps anti-GAD dans 74 % des cas et les auto-Ac anti-IA2 dans 63 % des cas. La répartition selon les tranches d'âge n'est pas significativement différente pour les 4 types d'anticorps ( $p = 0,1$ ) (cf Tableau 21 et Figure 52).

	<b><u>Recherche des auto-Ac nombre de patients (% par rapport à l'ensemble des patients)</u></b>	<b><u>Auto-Ac positifs (% par rapport au nombre de patients ayant bénéficié d'un bilan immunitaire)</u></b>	<b><u>0-4 ans</u></b>	<b><u>5-9 ans</u></b>	<b><u>10-14 ans</u></b>
<b>Ac anti-GAD</b>	98 (62%)	<b>74%</b>	72%	75%	75%
<b>Ac anti-IA2</b>	82 (52%)	<b>63%</b>	77%	77%	66%
<b>Ac anti-IAA</b>	38 (24%)	45%	58%	45%	33%
<b>Ac anti-ICA</b>	52 (33%)	33%	27%	37%	32%

**Tableau 21** : Positivité de chaque auto-anticorps par tranche d'âge.

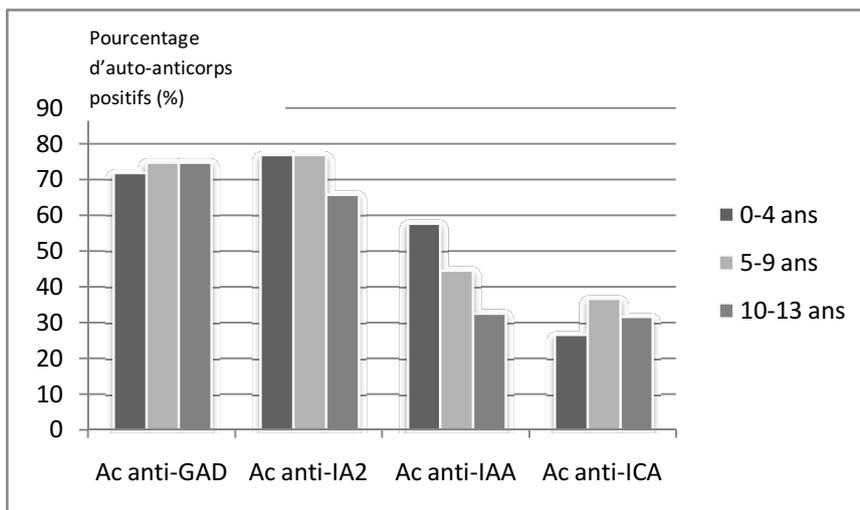


Figure 52 : Positivité des auto-anticorps par tranche d'âge.

### 3.8.3 Recherche d'haplotypes de susceptibilité

Les groupages HLA à la recherche des haplotypes de susceptibilité DR3 et DR4 ont été effectués pour 68 patients soit 43 % des cas :

- DR3-DQ2 et DR4-DQ8 présents dans 63 % des cas.
- DR3-DQ2 seul dans 9 % des cas.
- DR4-DQ8 seul dans 3 % des cas.
- Aucun haplotype de susceptibilité dans 25 % des cas.

Au total, 75 % des patients de l'étude ont au moins un haplotype de susceptibilité au diabète.

### 3.8.4 Maladies auto-immunes associées

Pour deux enfants une hypothyroïdie périphérique sur thyroïdite est diagnostiquée en même temps que le diabète. Il n'y a aucun cas de maladie auto-immune autre préexistante au diabète dans cette série.

# **TROISIEME PARTIE**

## **Discussion**

La première étude française sur l'incidence du diabète de type 1 de l'enfant a été menée du 1<sup>er</sup> Janvier 1988 au 31 Décembre 1997 dans le cadre de l'EURODIAB Study (41). Le recueil a été fait dans 4 régions (Aquitaine, Lorraine, Haute et Basse Normandie). L'incidence du diabète de type 1 de l'enfant de moins de 15 ans est passée de 7,41 / 100 000 enfants par an en 1988 à 9,58 en 1997. L'étude a été prolongée en Aquitaine de 1997 à 2004 et l'incidence est passée de 8,94 / 100 000 enfants par an en 1997 à 13,51 en 2004 soit une poursuite de l'augmentation de l'incidence (42).

Le but de ce travail est d'évaluer l'incidence du diabète de type 1 de l'enfant de moins de 15 ans dans la région Limousin et d'étudier son évolution sur une période de 15 ans : 1995 à 2009. Ce travail porte également sur les circonstances de découverte du diabète de l'enfant. Le dernier objectif est d'établir un registre régional pour permettre de suivre de près cette évolution.

Un travail de thèse en 1999 en Limousin avait porté sur les circonstances du diagnostic du diabète de type 1 de l'enfant à partir des cas hospitalisés au CHU de Limoges (43).

## **1 Recueil de données**

Le recueil des dossiers a concerné seulement les patients hospitalisés en service de pédiatrie lors de la découverte. Les 4 hôpitaux publics avec un service de pédiatrie de la région Limousin ont été contactés. Il n'existe pas en Limousin de clinique privée avec service d'hospitalisation pédiatrique ce qui limite le nombre de cas méconnus. Les patients ont été listés en grande partie grâce aux données du PMSI ce qui laisse supposer une bonne exhaustivité du recueil dans les services pédiatriques.

Dans le registre français pour l'EURODIAB, il est précisé que 99 % des enfants sont hospitalisés lors du diagnostic du diabète (44). Dans l'étude de l'incidence du diabète de l'enfant en Aquitaine, seules les hospitalisations en service de pédiatrie sont recensées car les hospitalisations en secteur pour adultes sont exceptionnelles (42).

Pour notre étude, les services de médecine interne et endocrinologie pour adultes et les diabétologues en cabinet n'ont de ce fait pas été contactés.

L'ORS nous a gracieusement transmis ses données concernant le nombre de demandes de prise en charge à 100 % pour diabète chez l'enfant de moins de 15 ans. Nous avons colligé

133 cas entre 1997 et 2008 ce qui représente 87 % des cas connus de l'ORS. Cependant, les données de l'ORS sont surestimées car elles concernent non seulement tous les types de diabète mais aussi les enfants pour lesquels le diagnostic a été porté hors région Limousin puis qui ont déménagé et sont donc exclus. Mais, on peut également considérer que ces données sont sous-estimées car ne concernent que les enfants assurés sous le régime général (ce qui représente 86 % de la population en Limousin). Ces deux biais rendent l'évaluation de l'exhaustivité de notre recueil difficile.

Le nombre de cas de diabète de l'enfant est certainement sous-estimé en Creuse (prise en charge dans des centres hospitaliers hors Limousin) car la proportion d'enfants habitant en Creuse dans la population limousine (17 %) diffère de la population d'enfants diabétiques (7 %). L'hypothèse principale est que des découvertes de diabète d'enfants habitant en Creuse seraient prises en charge à Montluçon dans l'Allier, département limitrophe de la Creuse. Une hypothèse moins probable est que l'incidence du diabète serait plus faible en Creuse que dans les autres départements du Limousin. Cependant, aucune étude française n'a retrouvé de disparités géographiques au sein de la France (45).

Ainsi, malgré quelques biais de recueil, notre étude semble donc représentative de la population diabétique en Limousin, ce qui permet d'analyser l'incidence et les circonstances de découverte.

## **2 Population étudiée**

Cette étude est basée sur la population de la région Limousin qui correspond à 1 % de la population Française.

Parmi les enfants diabétiques de l'étude, 25 % sont dans la tranche d'âge 0-4 ans, 36 % dans la tranche d'âge 5-9 ans et 39 % dans la tranche d'âge 10-14 ans. Ces proportions sont similaires à celle de l'étude en Aquitaine où les enfants étaient répartis en 20 %, 34 % et 45 % respectivement (28), ce qui permet de comparer l'évolution du diabète dans ces deux régions.

Dans notre étude, les enfants ont été séparés en 3 tranches d'âge en fonction des données INSEE (regroupage identique). Ces tranches d'âge sont les mêmes que celles utilisées dans la littérature française et européenne ce qui permet de comparer les données (18, 18, 22, 23, 26, 28, 41, 44, 28).

### 3 Incidence

#### 3.1 Incidence globale entre 1995 et 2009

Dans notre étude, 23 % des découvertes de diabète ont lieu dans la première période (1995-1999), 41 % dans la deuxième période (2000-2004) et 36 % dans la troisième période (2005-2009).

En Limousin, **l'incidence globale du diabète de type 1 sur les 15 années est de 9,9 / 100 000 enfants par an [5,8-16,2].**

L'incidence du diabète de type 1 est de **6,8** / 100 000 enfants par an entre 1995 et 1999, de **12,3** entre 2000 et 2004 et de **10,6** entre 2005 et 2009. On constate un taux d'accroissement annuel moyen du diabète de type 1 de l'enfant de moins de 15 ans de 7,5 % par an entre 1995 et 2009 ( $p = 0,03$ ). Notre étude met en évidence que l'incidence du diabète de type 1 de l'enfant a augmenté de 1995 à 2004 comme cela avait été démontré dans des études françaises (28, 41) et européenne (20) mais que cette ascension se poursuit après 2004 ; il n'y a à l'heure actuelle aucune publication faisant état de l'incidence du diabète au-delà de 2004 au niveau français et européen.

Une publication récente de l'EURODIAB prédit un doublement du nombre de cas de diabète des enfants de moins de 5 ans entre 2005 et 2020 soit une augmentation de la prévalence du diabète de type 1 de l'enfant de 70 % (20). Les faits marquants soulignés par cette publication sont (20) :

- Augmentation continue de l'incidence du diabète de 3 % par an avec des variations de + 0,6 % pour l'Espagne à + 9,3 % pour la Pologne.
- Doublement des cas dans la tranche des 0-4 ans en 20 ans.
- Disparition ou diminution des disparités géographiques européennes.

Notre étude confirme donc cette prédiction. L'augmentation est continue sur la période étudiée. Notre taux d'accroissement annuel est supérieur au taux moyen observé en Europe mais il a été décrit une augmentation plus rapide dans les pays européens à incidence faible ou modérée.

### 3.2 Incidence par tranche d'âge

L'incidence du diabète de type 1 en Limousin chez les enfants sur les 15 années de l'étude est de :

- **7,6** / 100 000 enfants par an pour les enfants de 0 à 4 ans.
- **10,9** / 100 000 enfants par an pour les enfants de 5 à 9 ans.
- **11,1** / 100 000 enfants par an pour les enfants de 10 à 14 ans.

L'incidence du diabète de type 1 en Limousin augmente avec l'âge comme cela a été décrit dans l'ensemble des études européennes (20, 22, 24) et américaines (17).

Il a été montré que les enfants des tranches d'âge 5-9 ans et 10-14 ans ont un risque respectivement 1,6 et 1,94 fois plus élevé de devenir diabétiques que ceux de la tranche d'âge 0-4 ans (45).

En Limousin, l'incidence du diabète de type 1 chez les enfants de 0 à 4 ans est de 7,6 / 100 000 enfants par an entre 1995 et 2009. Elle est de 3,1/100 000 enfants/an entre 1995 et 1999, de 10 entre 2000 et 2004 et de 9,6 entre 2005 et 2009. On constate un taux d'accroissement annuel moyen du diabète de type 1 chez les enfants de 0 à 4 ans de 11 % par an entre 1995 et 2009 ( $p = 0,03$ ). Les enfants de la tranche d'âge 0-4 ans représentaient 11 % des moins de 15 ans entre 1988 et 1998 (43) et représentent 25 % des moins de 15 ans dans notre étude.

L'incidence du diabète de type 1 chez les enfants de 5 à 9 ans est de 10,9/100 000 enfants/an entre 1995 et 2009. Elle est de 7,3 / 100 000 enfants par an entre 1995 et 1999, de 14,0 entre 2000 et 2004 et de 11,3 entre 2005 et 2009. On constate un taux d'accroissement annuel moyen du diabète de type 1 chez les enfants de 5 à 9 ans de 4,5 % par an entre 1995 et 2009 ( $p = 0,04$ ).

L'incidence du diabète de type 1 chez les enfants de 10 à 14 ans est de 11,1 / 100 000 enfants par an entre 1995 et 2009. Elle est de 9,4 / 100 000 enfants par an entre 1995 et 1999, de 12,8 entre 2000 et 2004 et de 10,9 entre 2005 et 2009. On constate un taux d'accroissement

annuel moyen du diabète de type 1 chez les enfants de 10 à 14 ans de 3,8 % par an entre 1995 et 2009 ( $p = 0,64$ ).

Dans notre étude de 159 découvertes de diabète en 15 ans, les effectifs de chaque année par tranche d'âge sont trop faibles pour que les courbes d'incidence soient régulières. C'est pourquoi l'analyse des droites de tendance reflétant le taux d'accroissement annuel moyen est plus adaptée. On constate que l'incidence du diabète augmente dans les trois tranches d'âge. Cependant l'incidence du diabète chez les enfants de 0 à 4 ans augmente beaucoup plus rapidement (+11 % par an) que pour la tranche d'âge des 5 à 9 ans (+ 4,5 % par an). La tranche d'âge des 10 à 14 ans est celle pour laquelle l'incidence du diabète est la plus haute mais augmente le moins vite (+3,8 %).

Nous décrivons donc que l'incidence du diabète augmente avec l'âge c'est-à-dire que l'incidence est plus importante pour les 10-14 ans que pour les 5-9 ans et que pour les 0-4 ans. De plus nous constatons que le taux d'accroissement annuel est plus élevé pour les 0-4 ans que pour les 5-9 ans et que pour les 10-14 ans.

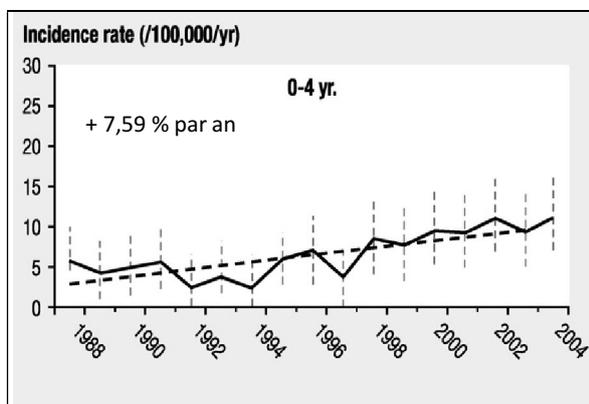
Ce phénomène n'est pas décrit ici pour la première fois mais il semble s'accélérer ; en effet de nombreuses études françaises (28) et européennes (20) l'avaient constaté depuis 1990.

Dans l'étude en Aquitaine entre 1997 et 2004, l'incidence du diabète augmente plus vite pour les 0-4 ans + 7,59 % par an contre + 4,06 % par an pour les 5-9 ans et + 1,28 % par an pour les 10-14 ans (28) (cf Figure 53). Dans l'étude EURODIAB, le taux d'accroissement annuel du diabète de type 1 suit la même progression en fonction des tranches d'âge : + 5,4 % par an pour les 0-4 ans, + 4,3 % par an pour les 5-9 ans et + 2,9 % par an pour les 10-14 ans (20) (cf Figure 54). Ces constatations ne sont pas réservées à l'Europe mais sont faites dans le monde entier (15).

L'incidence du diabète dans la tranche d'âge 0-4 ans augmente de plus en plus rapidement. En effet, en Europe, le taux d'accroissement annuel pour cette tranche d'âge était de + 4,8 % en 1998 (18) et de + 5,4 % en 2003 (20).

Figure 53 : Comparaison des incidences du diabète en Aquitaine et en Limousin selon l'âge.

Incidence en Aquitaine (1988-2004) (28)



Incidence en Limousin (1995-2009)

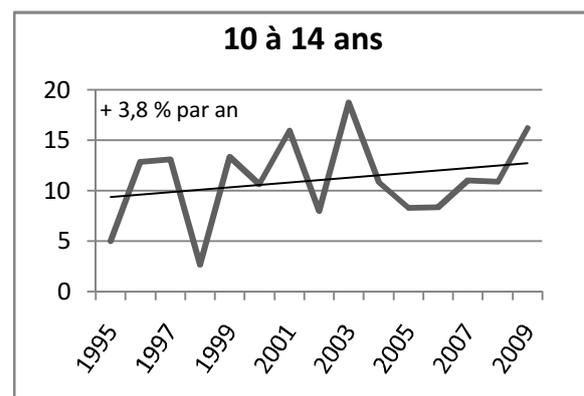
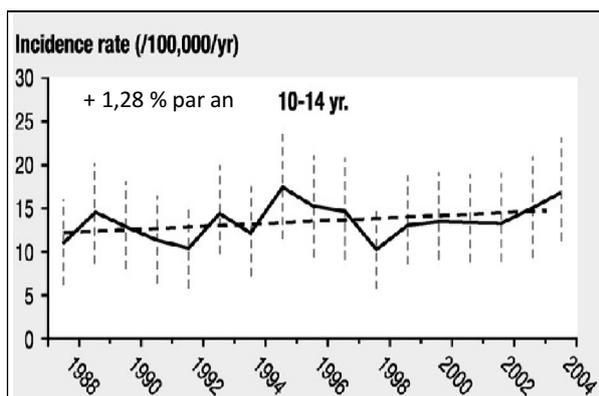
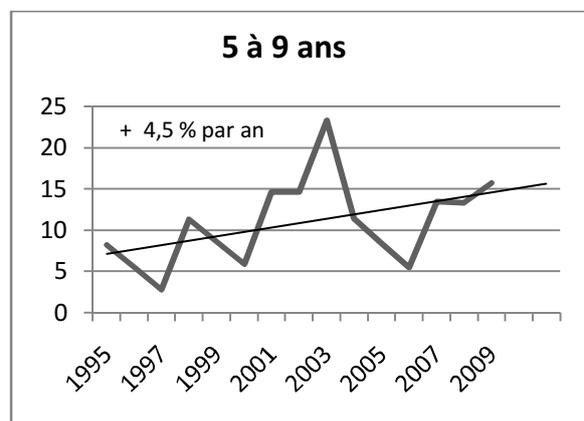
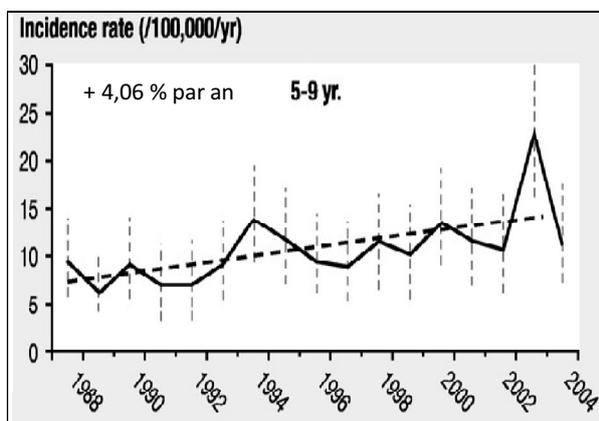
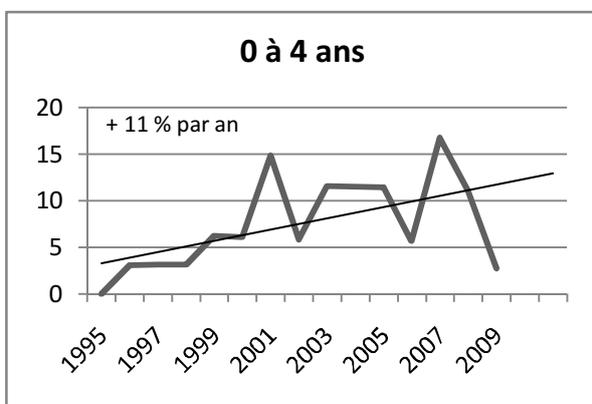
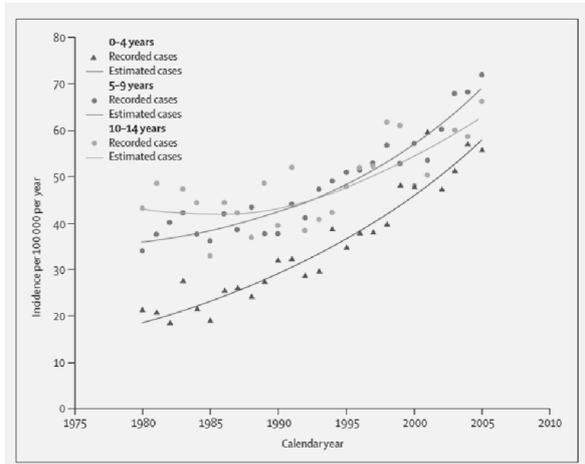
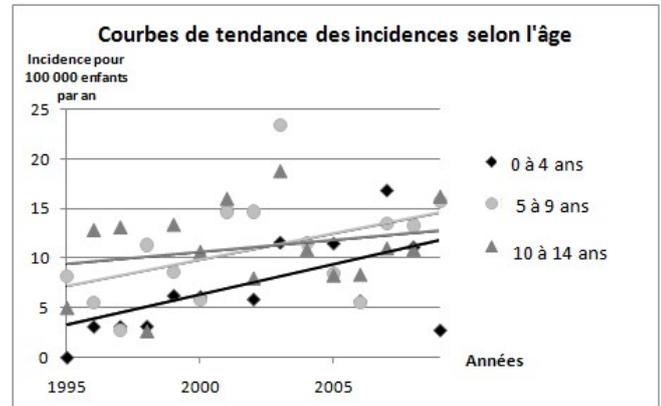


Figure 54 : Comparaison des variations d'incidence en Finlande et en limousin selon l'âge.

Variation des incidences pour chaque tranche d'âge en Finlande entre 1980 et 2005 (24)



Variation des incidences pour chaque tranche d'âge en Limousin entre 1995 et 2009



Plusieurs études en Grande-Bretagne, Suède et Norvège ont évalué l'incidence du diabète de type 1 après l'âge de 15 ans et toutes sont en faveur d'une stabilité depuis les années 1960 (46, 47). Cela confirme que l'augmentation de l'incidence du diabète chez les plus jeunes enfants est une réelle augmentation du nombre de cas et non un déplacement des nouveaux cas vers les tranches d'âge plus jeunes.

### 3.3 Pics d'incidence en 2003 et 2001

Il est constaté dans notre série, un pic d'incidence du diabète de l'enfant en 2003 avec 7 cas sur 19 dans l'année survenus en 2 mois (Août et Septembre). Cette augmentation brutale de l'incidence du diabète de type 1 a concerné les enfants de 5 à 14 ans. Ce pic correspond au moment de la canicule en 2003. La chaleur intense a pu jouer un rôle important dans la décompensation métabolique d'enfants en phase pré-clinique de diabète. Cette augmentation brutale est également constatée dans la cohorte de la région Aquitaine (essentiellement pour le groupe des 5-9 ans) (42).

Nous décrivons un certain ralentissement dans l'augmentation de l'incidence dans les années qui ont suivi ce pic ce qui confirme l'hypothèse de la décompensation accélérée chez des enfants en

phase pré-clinique pour lequel le diabète est devenu symptomatique plus tôt que ne l'aurait voulu l'histoire naturelle du diabète sans la canicule.

Il existe un autre pic d'incidence au cours de l'hiver 2001 sans explication retrouvée ; cette augmentation d'incidence est lissée sur plusieurs mois. Cette variation n'est pas présente dans l'étude en Aquitaine (28).

Un tel phénomène a déjà été décrit aux Etats-Unis en 1993 où il a été constaté une forte augmentation brutale et localisée du diabète, deux ans après une épidémie de rougeole (48).

Ce phénomène soulève une nouvelle interrogation sur les facteurs déclenchant le diabète...

## **4 Description de la population**

### **4.1 Age au diagnostic**

Dans cette étude, l'âge moyen au diagnostic est de 8,29 ans +/- 8,06. Les âges extrêmes sont de 11 mois et de 14 ans 10 mois. On constate une diminution non significative de l'âge au diagnostic sur les 3 périodes étudiées : 8,93 ans puis 8,16 ans puis 8,04 ans ( $p > 0,05$ ). Ce résultat non significatif est probablement lié à un manque de puissance de notre cohorte car une diminution de l'âge au diagnostic est classiquement décrite dans d'autres études (28, 45).

### **4.2 Sexe**

Le sex ratio en Limousin est de 1,05 sur les 15 années de l'étude pour la population générale et de 1 pour la population diabétique. Dans notre série, il n'est pas retrouvé de différence significative du sex ratio en fonction des tranches d'âge. Dans l'étude réalisée au CHU de Limoges en 1999 sur 74 cas, le sex ratio était de 0,97 (43). Dans la série française, la répartition est différente avec un sex ratio de 1,17 entre 1988 et 2004 (41).

Dans l'EURODIAB Study, le sex ratio est de 1,11 (41) et dans l'étude en Aquitaine de 1,05 (28). L'étude européenne souligne qu'il existerait une prédominance masculine dans les pays à incidence élevée du diabète (supérieure à 23 / 100 000 enfants par an) et une prédominance féminine dans les pays à incidence moindre (inférieure à 4,5 / 100 000 enfants par an) (19), soit plus de filles atteintes dans les populations d'origine africaine et asiatique et plus de garçons dans les populations d'origine européenne (49). Sur les 25 années étudiées en Europe, le sex ratio reste stable (24).

Dans l'étude mondiale DIAMOND, sous l'égide de l'OMS, le sex ratio est de 1,06 (15).

Les résultats de notre étude sur la répartition du diabète selon le sexe de l'enfant sont similaires avec ceux des autres séries décrites ; le sexe n'influe donc pas sur la survenue du diabète...

### **4.3 Mensurations avant le diagnostic de diabète**

La taille et l'IMC des enfants ont été étudiés. La moyenne de taille des enfants est de + 0,70 DS sur des courbes actualisées en 2007. La moyenne des IMC est de + 0,34 DS. Dix-neuf pour cent des enfants de l'étude étaient obèses dans les mois précédents la découverte de diabète.

Il devient difficile dans certains cas de distinguer un diabète de type 1 d'un diabète de type 2. En effet, l'incidence du diabète de type 2 de l'enfant est encore faible mais augmente progressivement : elle est passée de 2,2 à 5,2 % entre 1993 et 2003 dans une série française et est parallèle à l'augmentation de l'obésité chez l'enfant (4). Cependant l'obésité augmente dans la population générale mais aussi dans la population diabétique de type 1 (2).

Désormais, l'obésité n'est plus un argument contre le diabète de type 1 malgré la progression réelle du diabète de type 2.

### **4.4 Antécédents familiaux**

Dans notre étude, 31 % des enfants ont un antécédent familial de diabète de type 1, quel que soit le lien de parenté. Dans 8 % des cas, l'enfant diabétique a un apparenté au premier degré diabétique insulino-dépendant. Dans les cas où un des parents est atteint, l'origine est paternelle dans 75 % et maternelle dans 25 %. Dans les cas où l'apparenté atteint n'a pas un lien de premier degré avec l'enfant, le diabète était présent dans la famille du père dans 60 % des cas et dans la famille de la mère dans 40 % des cas.

Notre étude retrouve ce qui a déjà été décrit c'est-à-dire que la transmission est plus fréquemment d'origine paternelle que maternelle.

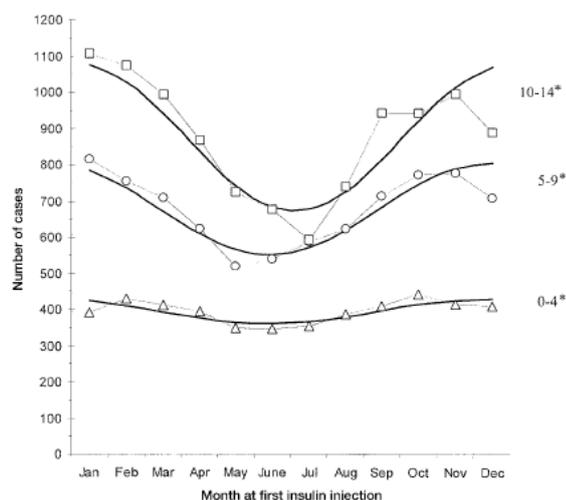
L'EURODIAB a étudié la prévalence d'un antécédent de diabète de type 1 chez l'un des deux parents lors de la découverte du diabète de l'enfant : 3,4 % des enfants ont leur père diabétique contre 1,8 % leur mère. La répartition est différente selon l'âge et le sexe de l'enfant. La tranche d'âge la plus concernée est les 0-4 ans. Le risque est maximum pour les filles de moins de 4 ans dont le père est diabétique (5,8% des filles diabétiques de 0 à 4 ans ont leur père atteint) (30).

La transmission du diabète est multigénique et interviendrait pour 30 % dans la survenue de la maladie. Il a été prouvé que les haplotypes de susceptibilité représentaient 50 % de la part génétique (31). Cependant, la transmission des haplotypes n'explique pas cette transmission paternelle constatée dans toutes les séries. Des variations épigénétiques pourraient jouer un rôle dans ce mécanisme...

Il a été décrit une plus grande fréquence d'antécédents familiaux de diabète de type 1 au premier degré chez les enfants présentant un diabète de type 1 dans la petite enfance ce qui suggère l'importance de la part génétique dans l'apparition du diabète de l'enfant (50). Dans notre étude, la moyenne d'âge ne diffère pas de façon significative entre les enfants avec antécédent familial de diabète de type 1 et ceux sans antécédent, mais ceci peut être dû à un manque de puissance.

## 5 Saisonnalité du diabète

Il existe une variabilité des découvertes de diabète selon le mois de l'année. En effet, l'EURODIAB GROUP montre qu'il y a plus de découvertes de diabète en hiver qu'en été quelque soit la tranche d'âge ou le sexe. Cette variation est beaucoup plus importante chez les 10-14 ans (+/- 24,9 %) que chez les 5-9 ans (+/- 19,8 %) et chez les 0-4 ans (+/- 8,7 %) (18) (cf Figure 55). Cette saisonnalité en faveur de l'hiver existe dans les deux hémisphères (29).



**Figure 55:** Variation saisonnière des découvertes de diabète en Europe (18).

Ces variations sont comparables dans tous les pays européens étudiés, cependant les amplitudes de variation sont beaucoup moins amples en Scandinavie (44).

Dans notre étude, il n'est pas mis en évidence de saisonnalité des découvertes du diabète : 55% des diagnostics sont posés durant la saison hivernale et cette répartition ne présente pas de variation significative selon les 3 tranches d'âge ( $p > 0,20$ ). Ceci est probablement lié au faible effectif d'enfants diabétiques dans l'étude alors que les études multicentriques européennes regroupent plus de 20 000 enfants diabétiques. L'étude en Aquitaine qui se base sur plus de 500 cas de diabète retrouve la saisonnalité. Cette région étant limitrophe du Limousin et les modes de vie similaires, il est fort probable que la répartition en Limousin suivrait les mêmes tendances avec une meilleure puissance.

Cette variation saisonnière renforce l'hypothèse d'une origine virale du diabète de type 1, essentiellement l'hypothèse du rôle de l'infection à entérovirus. Cependant, l'infection en elle-même entraîne une insulino-résistance et peut accélérer la décompensation métabolique chez un enfant dont le fonctionnement de la cellule beta est altéré. L'étude finlandaise « The Finnish Diabetes Prediction and Prevention study » met en évidence des variations saisonnières de l'apparition des auto-anticorps spécifiques du diabète avec une fréquence plus importante en automne (29).

## **6 Circonstances de diagnostic**

### **6.1 Prise en charge pré-hospitalière**

Dans notre étude, 16 % des enfants arrivent aux urgences sans consultation préalable et ce d'autant plus que l'enfant est jeune (26 % des 0-4 ans, 19 % des 5-9 ans et 6 % des 10-14 ans). En moyenne, 70 % des enfants consultent leur médecin traitant en première intention mais cette proportion varie selon la tranche d'âge. 54 % des enfants de moins de 4 ans sont vus par le médecin traitant pour la première consultation contre 80 % des 5-9 ans et 92 % des 10-14 ans. Parmi les enfants qui consultent en cabinet de ville avant d'être hospitalisés, 9 % vont avoir deux ou trois consultations.

Parmi les 70 % des enfants qui vont chez le médecin traitant, 80 % sont adressés aux urgences pour un diagnostic certain de diabète et 9 % pour un diagnostic probable.

Dans une étude française publiée en 1996, le diagnostic est posé ou fortement suspecté par le médecin traitant dans 71 % des cas, par le pédiatre dans 18 % des cas et aux urgences dans 5 % des cas (41).

Notre étude, réalisée une dizaine d'années plus tard, montre que le diagnostic est porté (certain ou probable) dans 69 % des cas par le médecin traitant, 5% des cas par le pédiatre, 1,5% des cas par un autre spécialiste et dans 25 % des cas aux urgences (pour 16% l'enfant était amené aux urgences par sa famille et pour 9 % il est adressé par un médecin traitant pour un autre motif). Ces résultats sont superposables à ceux de l'étude de Limoges entre 1988 et 1998 où le diagnostic de diabète était porté par le médecin généraliste dans 68,9 % des cas, par le pédiatre dans 6,8 % des cas et aux urgences dans 24,3 % des cas (43).

Dans 11 % des cas, l'enfant est adressé pour un symptôme non spécifique du diabète (altération de l'état général, douleurs abdominales, troubles neurologiques, détresse respiratoire, dysurie). Il est à signaler que 3 des enfants de notre étude ont reçu un traitement de lutte contre l'énurésie nocturne dans les mois précédents le diagnostic.

Le retard au diagnostic est lié au non-diagnostic (enfants adressés pour un symptôme non spécifique du diabète) et au délai de réalisation d'examen sanguins en laboratoire de ville (50 % des enfants qui consultent un médecin en cabinet initialement bénéficient d'un bilan). Ceci prouve que des campagnes de prévention de l'acidocétose, comme celle menée prochainement par l'Association d'aide aux Jeunes Diabétiques (AJD), sont encore nécessaires pour diminuer ce retard.

Un autre aspect est celui de la méconnaissance du diabète de l'enfant par nos confrères généralistes à cause de la rareté relative de la pathologie (52,8 % des médecins généralistes n'ont aucun enfant diabétique de type 1 dans leur patientèle (51)) et du fait qu'une fois posé le diagnostic, ces enfants sont suivis en milieu hospitalier spécialisé pédiatrique.

## **6.2 Symptômes au diagnostic**

Le groupe EURODIAB décrit le mode de présentation du diabète dans les différents centres européens. Les principaux symptômes lors de la première consultation sont la polyurie (96% des cas), la perte de poids (61%) et la fatigue (52%). Dans 75% des cas ces symptômes sont présents depuis plus de deux semaines.

Dans notre étude, nous avons évalué le syndrome polyuro-polydipsique, la perte de poids et l'état de conscience à l'arrivée.

Le syndrome polyuro-polydipsique est recherché dans 97 % des dossiers et n'est absent que dans 1,5 % d'entre eux. Le syndrome polyuro-polydipsique est moins long chez les enfants les plus jeunes ; il dure depuis moins de 2 semaines dans 73 % des cas de 0 à 4 ans et dans 41 % des cas de 5 à 14 ans ( $p < 0,01$ ). Le délai de consultation après l'apparition des premiers symptômes est donc plus court chez les plus jeunes, ce qui avait été montré dans l'EURODIAB (52). Ceci s'explique par le fait que le syndrome polyuro-polydipsique est plus frisant chez les plus jeunes et amènent plus rapidement les parents à consulter.

La perte de poids est estimée à 8,95 % en moyenne. Pour 10 % des enfants, il n'est pas noté de perte de poids et pour 44 % la perte de poids est supérieure à 10 % du poids antérieur. La perte de poids est moindre chez les enfants les plus jeunes : 6,53 % chez les 0-4 ans, 9,64 % chez les 5-9 ans et 10,05 % chez les 10-14 ans et cette variation est très significative ( $p = 0,0157$ ). Ces données sont comparables à celle de l'étude précédente au CHU de Limoges : la perte de poids moyenne était de 7,5 % et 32 % des enfants avaient perdu plus de 10 % du poids du corps (43).

Une altération de la conscience est notée dans 20 % des cas dont un coma au diagnostic dans un cas sur 4. La fréquence de symptômes neurologiques est plus importante chez les plus jeunes (39 % chez les 0-4 ans, 6 % chez les 5-9 ans et 18 % chez les 10-14 ans). Le degré d'altération de la conscience est dépendant du degré d'acidocétose. La même fréquence d'altération de la conscience au diagnostic était décrite dans la précédente étude à Limoges (43).

En conclusion, la présentation clinique du diabète de type 1 de l'enfant ne s'est pas modifiée en 20 ans en Limousin.

## **6.3 Paramètres biologiques à l'arrivée**

### **6.3.1 HbA1c**

L'HbA1c est un reflet de la durée de l'évolution du diabète. La moyenne des HbA1c est de 11,8 % +/- 4,6. La moyenne d'HbA1c au diagnostic était identique dans l'étude précédente à Limoges (43) ; ceci laisse supposer que le diabète est diagnostiqué au même stade de son évolution naturelle depuis une vingtaine d'années.

Cependant lors du diagnostic, les glycémies sont identiques quel que soit l'âge mais l'HbA1c augmente avec l'âge laissant supposer une durée de l'état d'hyperglycémie chronique plus longue chez les enfants les plus âgés.

Il a été trouvé une différence significative du taux d'HbA1c selon le sexe : 11,5 % chez les garçons et 12,2 % chez les filles ( $p = 0,004$ ). L'HbA1c est significativement plus importante chez les garçons à partir de 10 ans et à partir de 5 ans chez les filles. Ceci diffère des constatations des autres études, où l'HbA1c des filles au moment de la puberté est plus élevée que pour les autres tranches d'âge et comparés au garçon.

### **6.3.2 Acidocétose diabétique**

La présence d'une acidocétose est un critère de gravité et traduit une décompensation métabolique. L'acidocétose diabétique est la première cause de mortalité chez l'enfant diabétique dans les 5 premières années de vie, essentiellement au moment de la découverte du diabète. De plus sa présence conditionne la prise en charge. Sa recherche est donc licite et obligatoire.

Quarante-trois pour cent des enfants sont en acidocétose à l'arrivée et cette fréquence est plus importante chez les plus jeunes : 60 % chez les 0-4 ans, 31 % chez les 5-9 ans et 41 % chez les 10-14 ans ( $p = 0,046$ ). L'acidocétose est plus grave dans la tranche d'âge 0-4 ans : 45 % d'acidocétose modérée à sévère contre 19 % chez les 5-14 ans ( $p = 0,0187$ ). L'acidocétose est sévère dans 14 % des cas, modérée dans 12 % des cas et légère dans 17 % des cas.

Dans une publication de l'EURODIAB, 42 % des enfants ont une acidocétose inaugurale (sévère pour un enfant sur 5); celle-ci est plus fréquente chez l'enfant de moins de 5 ans car la

détérioration métabolique est plus rapide et le diabète plus rare donc plus difficile à diagnostiquer (52). Dans une étude canadienne publiée en 2010, 18,6 % des enfants se présentent en acidocétose initialement mais la fréquence varie selon les tranches d'âge : 39,7 % des moins de 3 ans et 16,3 % des enfants de 3 à 18 ans entre 1994 et 2000 (53).

Dans les pays du nord de l'Europe, le diabète se révèle plus rarement par une acidocétose (25% des cas) et la mortalité du diabète de l'enfant y est 30 fois moindre ce qui peut être expliqué par une plus grande vigilance des médecins dans des pays où l'incidence est 3 à 5 fois plus importante (54).

Dans l'étude réalisée au CHU de Limoges entre 1988 et 1998, 46 % des enfants présentent une acidocétose inaugurale contre 43 % dans notre étude soit une stabilité sur les 22 années étudiées sur les 2 études (43).

La diminution de fréquence de l'acidocétose inaugurale est décrite dans d'autres séries telle que la série finlandaise (585 cas de diabète) où sa fréquence est passée de 29,5 % en 1982 à 18,9 % en 2001 (55). Dans la même étude finlandaise, il est également rapporté une diminution de la fréquence de l'acidocétose sévère de 4,6 % à 2,2 % (55). Cette diminution peut être expliquée par une meilleure information des médecins sur le diabète de l'enfant et sur l'augmentation de son incidence chez les plus jeunes.

En conclusion, la présentation biologique du diabète de type 1 de l'enfant ne s'est pas modifiée en 20 ans. Il est nécessaire d'axer la formation médicale et les campagnes de prévention sur la gravité du diagnostic au stade d'acidocétose et sur la gravité et la rapidité d'installation du diabète chez les plus jeunes enfants.

## **7 Bilan étiologique du diabète**

Dans notre étude, 73 % des patients ont au minimum un auto-anticorps spécifique du diabète. La fréquence des auto-anticorps selon leur type dans notre série est comparable aux données de la littérature : les auto-Ac anti-ICA sont les plus fréquents chez l'enfant (dans 80% des cas au diagnostic), les auto-Ac anti-GAD sont présents dans 80 % des cas, les auto-Ac anti-IA2 dans 38 à 51% et les auto-Ac anti-IAA dans 30 à 40 % des cas, essentiellement chez les moins de 5 ans (2).

75 % des enfants de notre étude ont au moins un haplotype de susceptibilité au diabète comme décrit précédemment dans la littérature (56). Ces résultats montrent que la population diabétique en Limousin est comparable à la population européenne en termes de prédisposition génétique.

## **8 Cas des enfants de 0 à 4 ans**

Nous constatons que l'incidence du diabète est la plus faible dans cette tranche d'âge mais est celle qui augmente le plus vite.

La présentation clinique varie par rapport aux enfants de plus de 5 ans. En effet, la phase clinique est plus précoce ce qui traduit une évolution plus rapide : syndrome polyuro-polydipsique moins long, perte de poids moins importante et HbA1c moins élevée. Mais, la présentation clinique est plus sévère : le diagnostic au stade d'acidocétose est plus fréquent et la gravité de l'acidocétose est plus marquée.

La sévérité de l'atteinte clinique est inversement corrélée à l'âge et n'est pas liée à la durée de l'évolution. Les campagnes de prévention et les formations des futurs médecins doivent être axées sur le diabète du jeune enfant du fait de sa gravité potentielle et de son évolutivité.

## **9 Projet de registre régional**

Un des buts de ce travail est la création d'un registre régional des cas de diabète de type 1 de l'enfant en Limousin. Ce registre est réalisable simplement car le Limousin ne comprend que quatre services d'hospitalisation pour les enfants et la très grande majorité des découvertes de diabète entraîne une hospitalisation.

Nous proposons qu'une feuille de renseignements soit renseignée par le médecin responsable de l'enfant. Les données devront être centralisées sur le CHU de Limoges.

Ce registre permettra de suivre l'évolution de l'incidence du diabète dans notre région de façon dynamique et prospective. Une feuille de renseignements est proposée en Annexe 8.

## **CONCLUSION**

Le diabète de type 1 est une maladie grave du métabolisme glucidique liée à la destruction des cellules bêta du pancréas d'où une insulino-pénie. Son incidence augmente à travers le Monde. En France, l'incidence était de 9,58 cas / 100 000 enfants par an en 1997.

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur les cas de diabète de type 1 de l'enfant de moins de 15 ans hospitalisés en Limousin entre 1995 et 2009. L'incidence sur ces 15 années est de 9,9 cas / 100 000 enfants par an et il existe un taux d'accroissement annuel moyen de 7,5 %. Cette progression avait été décrite dans les cohortes européennes jusqu'au début des années 2000 et semble se poursuivre actuellement. L'incidence du diabète est plus importante dans la tranche d'âge 10-14 ans mais sa progression est plus rapide pour les moins de 4 ans. Les causes de cette progression sont difficiles à identifier : alimentation précoce, infections dans la petite enfance, supplémentation en vitamine D... Les hypothèses hygiéniste et accélératrice sont séduisantes...

Les circonstances au diagnostic ont été étudiées; le mode de découverte du diabète, la présentation clinique et biologique n'ont pas évolué depuis 20 ans. Le diabète de type 1 de l'enfant de moins de 4 ans est d'installation plus rapide et la décompensation métabolique est plus fréquente.

En conclusion, le diabète reste une maladie rare même si son incidence augmente continuellement. La formation des médecins doit être axée sur le diabète des plus jeunes et sur la prévention de l'acidocétose diabétique...

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. **The Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus.** Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003, Vol. 26 (1), pp. 5-20.
2. **Bouhours-Nouet N, Coutant R.** Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. *EMC-Pédiatrie*. 2005, Vol. 2 (3), pp. 220-42.
3. **ADA.** Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000, Vol. 23, pp. 381-9.
4. **Tubiana-Rufi N, Szerman-Nathan N, Ramos E, Bubuteishvili, Chevenne D, Levy-Marchal C, Czernichow P.** Diabète de type 2 chez les enfants et adolescents : revue et données préliminaires françaises. *Médecine des maladies métaboliques*. 2009, Vol. 3, pp. 192-197.
5. **Hathout A, Thomas W, El Shahawy M, Nahab F, Mace J.** Diabetic Autoimmune Markers in Children and Adolescents With Type 2 diabetes. *Pediatrics*. 2001, Vol. 107, pp. 102-7.
6. **Polak M.** Emergence du diabète de type II chez l'enfant. 2001, Vol. 8 (2), pp. 335-6.
7. **Chevre JF, Hani E, Stoffers D, Hebener J, Froguel P.** Insulin Promoter Factor 1 gene is not a major cause of Maturity Onset Diabetes of the Young in french caucasians. *Diabetes*. 1998, Vol. 47, pp. 843-4.
8. **Fajans S, Bell G, Polonsky K.** Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of Maturity Onset Diabetes of the Young. *N Eng J Med*. 2001, Vol. 345, pp. 971-80.
9. **Flechtner I.** Diabète néonatal : une maladie aux multiples mécanismes. *Arch Ped*. 2007, Vol. 14 (11), pp. 1356-65.
10. **Guillausseau PJ et al.** Diabètes mitochondriaux. *EMC-Endocrinologie*. 2005, Vol. 2(3), pp. 171-8.
11. **Ganie M, Blat D.** Currents developments in WOLFRAM syndrome. *J Ped End Metabolism*. 2009, Vol. 22, pp. 3-10.
12. **Butterfield W, Keen H, Whichelow M.** Renal glucose threshold variations with age. *British Medical Journal*. 1967, Vol. 4, pp. 505-7.
13. **Dunger D, Sperling M, Acerini C, Bohn D, Daneman D, Danne T, Glaser N, Hanas R, Hintz R, Levitsky L, Savage M, Tasker R, Wolfsdorf J.** ESPE/LWPES Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004, Vol. 113, pp. 1336-40.
14. **The International Expert Committee.** International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009, Vol. 32(7), pp. 1327-34.
15. **Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, Laporte R, Tuomilehto J.** Incidence of childhood type I diabetes worldwide. *Diabetes Care*. 2000, Vol. 23 (10), pp. 1516-26.
16. **Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J.** Worldwide increase in incidence of Type I diabetes - the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*. 1999, Vol. 42, pp. 1395-403.

17. **The International Diabetes Federation.** Diabetes Atlas, second edition . 2003.
18. **Green A, Patterson C, EURODIAB TIGER Study Group.** Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia*. 2001, Vol. 44(3), pp. B3-B8.
19. **Green A, Gale E.A.M, Patterson C, EURODIAB ACE Study Group.** Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus : the EURODIAB ACE Study. *Lancet*. 1992, Vol. 339(11), pp. 905-9.
20. **Patterson C, Dahlquist G, Gyürüs E, Green E, Soltész G, EURODIAB Study Group.** Incidence trends for childhood type 1 diabetes in europe during 1989-2003 and predicted new case 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009, Vol. 373(13), pp. 2027-33.
21. **Pundziute-Lycka A, Dahlquist G, Nyström L, Arnqvist H, Björk E, Blohmé G, Bolinder J, Eriksson J, Sundkvist G, Östman, the Swedish Childhood Diabetes Study Group.** The incidence of Type I diabetes has not increased but shifted to a younger age at diagnosis in the 0-34 years group in Sweden 1983 to 1998. *Diabetologia*. 2002, Vol. 45, pp. 783-91.
22. **Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Cerutti F, Grosso N, De Salvia A, Vitali E, Pagano G, Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology.** Increasing trend of type I diabetes in children and young adults in the province of Turin (Italy). Analysis of age, period and birth cohort effects from 1984 to 1996. *Diabetologia*. 2001, Vol. 44, pp. 22-5.
23. **Feltbower R.G, McKinney P.A, Parslow R.C, Stephenson C.R, Bodansky H.J.** Type 1 diabetes in Yorkshire, UK : time trends in 0-14 and 15-29-year-olds, age at onset and age-period-cohort modelling. *Diabetic medicine*. 2003, Vol. 20, pp. 437-41.
24. **Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J.** Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children : a cohort study. *Lancet*. 2008, Vol. 371(24), pp. 1777-82.
25. **Mauny F, Grandmottet M, Lestradet C, Guitard D, Crenn D, Floret N, Olivier-Koehret M, Viel JF.** Increasing trend of childhood Type I diabetes in franche-Comte (France) : Analysis of age and period effects from 1980 to 1998. *European journal of epidemiology*. 2005, Vol. 20, pp. 325-9.
26. **Charkaluk ML, Czernichow P, Lévy-Marchal C.** Incidence data of Childhood-Onset Type I Diabetes in France During 1988-1997 : The Case for a Shift Toward Younger AGE on Onset. *Pediatric research*. 2002, Vol. 52(6), pp. 859-62.
27. **Levy-Marchal C, Papoz C, De Beaufort C, Doutreix J, Froment V, Voirin J, Collignon A, Garros B, Schleret Y, Czernichow P.** Incidence of juvenile type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in France. *Diabetologia*. 1990, Vol. 33, pp. 465-9.
28. **Barat P, Valade A, Brosselin P, Alberti C, Maurice-Tison S, Lévy-Marchal C.** The growing incidence of type I diabetes in children : The 17-year french experience in Aquitaine. *Diabetes Metabolism*. 34, 2008, pp. 601-5.
29. **Long A, Bingley P.** The epidemiology of childhood diabetes. *Pediatrics and Child Health*. 2009, Vol. 19 (7), pp. 304-8.

30. **The EUODIAB ACE STUDY GROUP.** Familial risk of type 1 diabetes in European Children. *Diabetologia*. 1998, Vol. 41, pp. 1151-1156.
31. **Gorodezky C, Alaez C, Murguia A, Rodriguez A, Balladares S, Vazquez M, Flores H, Robles C.** HLA and autoimmune diseases : Type 1 diabetes (T1D) as a example. *Autoimmunity Reviews*. 2006, Vol. 5, pp. 187-94.
32. **Dahlquist.** Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes ? The overload hypothesis. *Diabetologia*. 2006, Vol. 49, pp. 20-24.
33. **Knip M, Veijola R, Virtanen S, Hyoty H, Vaarala O, Akerblom H.** Environnemental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005, Vol. 54, pp. 125-36.
34. **The EURODIAB substudy study group.** Rapid early growth is associated with increased risk of childhood type 1 diabetes in various european populations. *Diabetes Care*. 2002, Vol. 25(10), pp. 1755-60.
35. **Diabelea D, D'Agostino R, Mayer-Davis E, Pettitt D, Imperatore G, Dolan L, Pihoker C, Hillier T, Marcovina T, Linder B, Ruggiero A, Hamman R.** Testing the accelerator hypothesis. *Diabetes Care*. 2006, Vol. 29, pp. 290-294.
36. **Wilkin TJ.** The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *Int J Obes*. 2009, Vol. 33, pp. 716-26.
37. **Dabelea D, D'Agostino R, Mayer-Davis E, Pettitt D, Imperatore G, Dolan L, Hillier T, Marcovina S, Linder B, Ruggiero A, Hamman R.** The accelerator hypothesis : weight gain as the missing link between Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2001, Vol. 44, pp. 914-22.
38. **Akerblom H, Virtanen S, Inone J, Savilahti E, Vaarala O, Reunanen A, Teramo K, Hamalainen A, Paronen J, National TRIGR Study Groups.** Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes : a pilot study. *Diabetologia*. 2005, Vol. 48, pp. 829-37.
39. **Blom L, Persson LA, Dahlquist G.** A high linear growth is associated with an increased risk of childhood diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1992, Vol. 35(6), pp. 528-33.
40. **Patterson CC, Dahlquist G, Soltész G, Green A, the EURODIAB Study Group.** Is childhood-onset type 1 diabetes a wealth-related disease? An ecological analysis of European rates. *Diabetologia*. 2001, Vol. 44(suppl3), pp. 9-16.
41. **Doutreix J, Levy-Marchal C.** Diagnostic du diabète insulino-dépendant de l'enfant : données du registre d'incidence. *Rev. Epidemiol. Santé publique*. 1996, Vol. 44, pp. S90-S96.
42. **Valade A.** Incidence du diabète de type 1 chez l'enfant de moins de 15 ans en Aquitaine entre le 1er janvier 1995 et le 31 décembre 2004. *Thèse n° 3008 - Université Bordeaux 2 - UFR Sciences Médicales*. 2007, pp. 1-110.
43. **Sellam E.** Circonstance du diagnostic du diabète insulino-dépendant de l'enfant : etude rétrospective et prospective sur 11 ans à propos de 74 enfants hospitalisés dans l'unité. *thèse n°129, UFR Medecine Limoges*. 1999, pp. 1-152.

44. **Lévy-Marchal C, Patterson C, Green A.** Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE STUDY GROUP. *Diabetologia*. 1995, Vol. 38(7), pp. 823-30.
45. **Levy-Marchal C, Fagot-Campagna A, Daniel D.** Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. *INSERM InVES*. 2007, Vol. 1-66.
46. **Ostman J, Lernmark A, Landin-Olsson M, Sundkvist G, Palmer J, Arnqvist H.** Autoimmune (type 1) diabetes in young adults in Sweden. *Horm Metab Res*. 1996, Vol. 28, pp. 348-50.
47. **Ustvedt HJ, Olsen E.** Incidence of diabetes mellitus in Oslo, Norway 1956-65. *Br J Prev Soc Med*. 1997, Vol. 31, pp. 251-7.
48. **Lipman T, Chang Y, Murphy K.** The epidemiology of type 1 diabetes in children in Philadelphia : 1990-1994. *Diabetes care*. 2002, Vol. 25, pp. 1969-75.
49. **Karvonen M, Pitkaniemi M, Pitkaniemi J, Kohtamaki K, Tajima N, Tuomilehto J.** Sex differences in the incidence of insulin-dependant diabetes mellitus : an analysis of the recent epidemiological data. *Diabetes Metab Rev*. 1997, Vol. 13, pp. 275-91.
50. **Quinn M, Fleischman A, Rosner B, Nigrin D, Wolfsdorf J.** Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *Journal Pediatrics*. 2006, Vol. 148, pp. 366-71.
51. **Ithurbide M.** Diabète de type 1 de l'enfant et l'adolescent en médecine générale : Etat des lieux et intérêt de la création d'un réseau ville-hôpital. 2009.
52. **Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A, EURODIAB ACE Study Group.** Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children : the EURODIAB Study. *Diabetologia*. 2001, Vol. 44(3), pp. B75-B80.
53. **Bui H, To T, Stein R, Fung K, Daneman D.** Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis? *J Pediatr*. 2010, Vol. 156, pp. 472 -7.
54. **Blanc N, Polak M, Czernichow P, Tubiana-Rufi N.** Acidocétose sévère par retard au diagnostic de diabète chez l'enfant. Quatre observations pour alerter les médecins. *Arch Pediatr*. 1997, Vol. 4, pp. 550-4.
55. **Hekkala A, Knip M, Veijola R.** Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children in Northern Finland. *Diabetes Care*. 2007, Vol. 30, pp. 861-6.
56. **The DIAMOND Project Group.** Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabetic Medicine*. 2006, Vol. 23, pp. 857-66.
57. **Soltész G, Patterson C, Dahlquist G.** Worldwide childhood type 1 diabetes incidence : what can we learn from the epidemiology? *Pediatric diabetes*. 2007, Vol. 8, pp. 6-14.
58. **Soltész d.** Diabetes in the Young : a paediatric and epidemiological perspective. *Diabetologia*. 2003, Vol. 46, pp. 447-54.
59. **Levy-Marchal C.** L'augmentation du diabète de type 1 de l'enfant : la réalité du diabète de l'enfant? *Médecine des maladies métaboliques*. 2010, Vol. 4, pp. 326-31.

60. **Levy-Marchal C, Papoz L, De Beaufort C, Doutreix J, Froment V, Voirin J.** Clinical and laboratory features of type 1 diabetes children at the time of diagnosis. *Diabetes Med.* 1992, Vol. 9, pp. 279-84.
61. **Jefferson IG, Smith MA, Baum JD.** Insulin-dependant diabetes in under 5 year olds. *Arch Dis Child.* 1985, Vol. 60, pp. 1144-48.
62. **Kyvik KO, Nystrom L, Gorus F.** The epidemiology of type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults than in children. *Diabetologia.* 2004, Vol. 47, pp. 377-384.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Les différents type de diabète (17)

### I. Type 1 diabetes ( $\beta$ -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)

- A. Immune mediated
- B. Idiopathic

### II. Type 2 diabetes (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)

### III. Other specific types

#### A. Genetic defects of $\beta$ -cell function

- 1. Chromosome 12, HNF-1<sub>γ</sub> (MODY3)
- 2. Chromosome 7, glucokinase (MODY2)
- 3. Chromosome 20, HNF-4<sub>α</sub> (MODY1)
- 4. Mitochondrial DNA
- 5. Others

#### B. Genetic defects in insulin action

- 1. Type A insulin resistance
- 2. Leprechaunism
- 3. Rabson-Mendenhall syndrome
- 4. Lipotrophic diabetes
- 5. Others

#### C. Diseases of the exocrine pancreas

- 1. Pancreatitis
- 2. Trauma/pancreatectomy
- 3. Neoplasia
- 4. Cystic fibrosis
- 5. Hemochromatosis
- 6. Fibrocalculous pancreatopathy
- 7. Others

#### D. Endocrinopathies

- 1. Acromegaly
- 2. Cushing's syndrome
- 3. Glucagonoma
- 4. Pheochromocytoma
- 5. Hyperthyroidism
- 6. Somatostatinoma
- 7. Aldosteronoma
- 8. Others

#### E. Drug- or chemical-induced

- 1. Vacor
- 2. Pentamidine
- 3. Nicotinic acid
- 4. Glucocorticoids
- 5. Thyroid hormone
- 6. Diazoxide
- 7.  $\alpha$ -adrenergic agonists
- 8. Thiazides
- 9. Dilantin
- 10.  $\alpha$ -Interferon
- 11. Others

#### F. Infections

- 1. Congenital rubella
- 2. Cytomegalovirus
- 3. Others

#### G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes

- 1. "Stiff-man" syndrome
- 2. Anti-insulin receptor antibodies
- 3. Others

#### H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes

- 1. Down's syndrome
- 2. Klinefelter's syndrome
- 3. Turner's syndrome
- 4. Wolfram's syndrome
- 5. Friedreich's ataxia
- 6. Huntington's chorea
- 7. Laurence-Moon-Biedl syndrome
- 8. Myotonic dystrophy
- 9. Porphyria
- 10. Prader-Willi syndrome
- 11. Others

**Annexe 2 : Carte des incidences du diabète de type 1 de l'enfant dans le monde (57)**

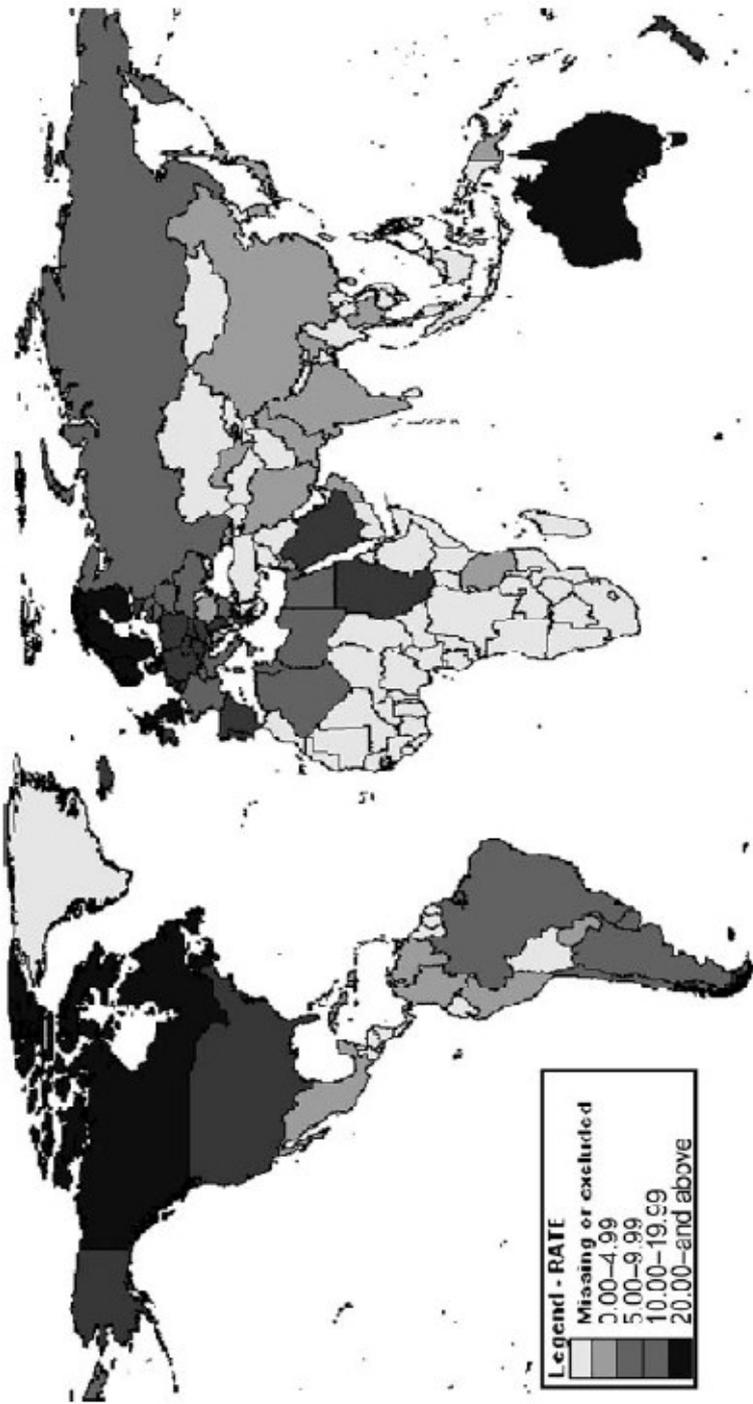
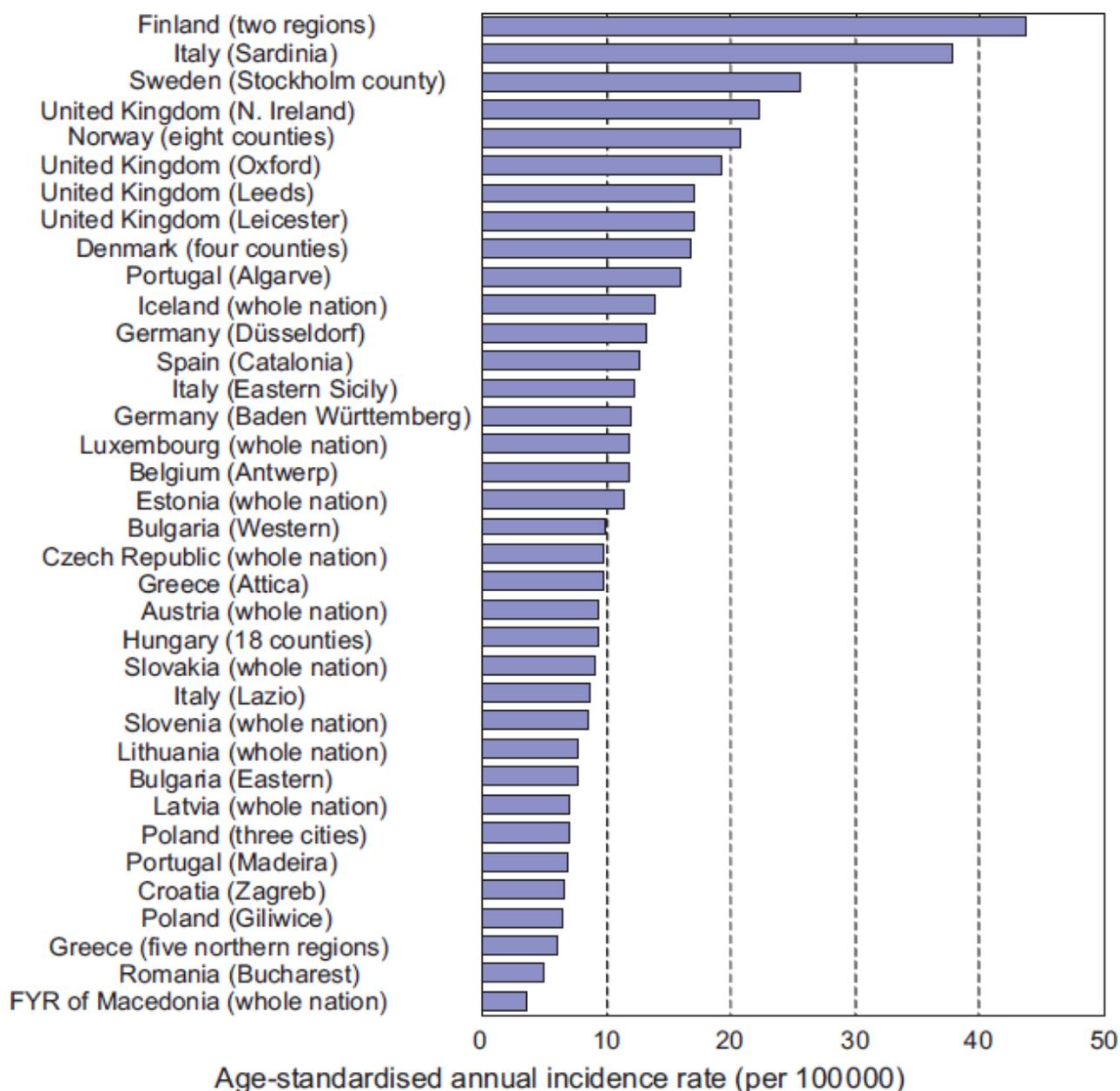
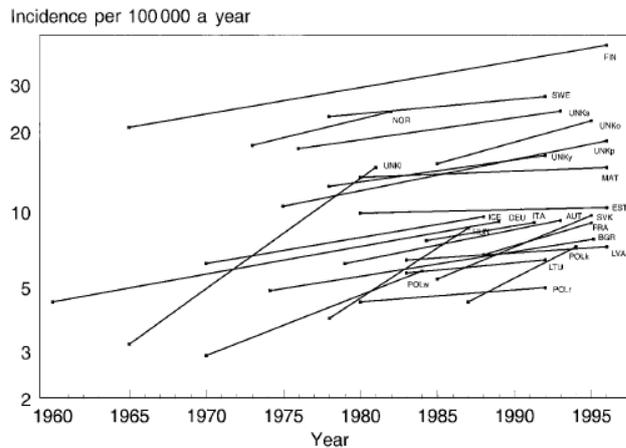


Fig. 1. Map of published incidence rates (per 100 000) of type 1 diabetes in children. Source: Soltész et al. (2).

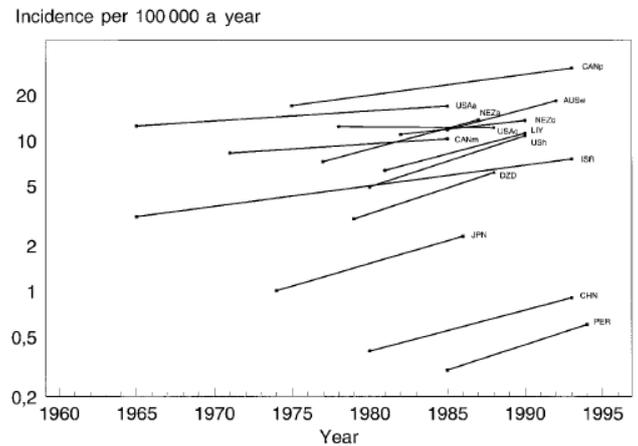
**Annexe 3 : Incidences du diabète de type 1 de l'enfant en Europe 1989-1998 (17)**



**Annexe 4 : Augmentation de l'incidence du diabète de type 1 de l'enfant entre 1960 et 1995 sur 27 populations (16)**



**Fig. 1.** Trends in incidence of Type I diabetes in European populations. AUT: Austria; BGR: Bulgaria; DEU: East-Germany; EST: Estonia; FIN: Finland; FRA: France; HUN: Hungary; ICE: Iceland; ITA: Italy (Turin); LVA: Latvia; LTU: Lithuania; MAT: Malta; NOR: Norway; POLk: Poland (Krakow); POLr: Poland (Rzeszów); POLw: Poland (Wielkopolska); SVK: Slovakia; SWE: Sweden; UNKl (UK, Leicestershire); UNKo (Oxford); UNKp (Plymouth); UNKs (Scotland); UNKy (Yorkshire). The model fitted to the incidence data was a multiplicative regression model with logarithm of the age standardized incidence as dependent variable, thus the scale of the incidence is logarithmic when straight lines were used in drawing the regression lines



**Fig. 2.** Trends in the incidence of Type I diabetes mellitus in Non-European populations. DZD: Algeria (Oran); AUSw: Australia (West); CANm: Canada (Montreal); CANp: Canada (Prince Edward Island); CHN: China (Shanghai); ISR: Israel (Yemenite Jews); JPN: Japan (Hokkaido); LIY: Libya; NEZa: New Zealand (Auckland); NEZc: New Zealand (Canterbury); PER: Peru (Lima); USAa: USA (Allegheny County); USAc: USA (Colorado); USAh: USA (Hawaii)

the world (50 per 100 000 a year) in the year 2010, followed by Norway, Prince Edward Island (Canada), western Australia, Scotland (UK), Oxford (UK),

**Annexe 5 : Recensement de la population en Limousin selon les données INSEE disponibles sur [www.insee.fr](http://www.insee.fr)**

	Age 0-4ans		Age 5-9 ans		Age 10-14 ans	
	Garçons	Filles	Garçons	Filles	Garçons	Filles
1995	16348	15850	18705	17780	20644	19249
1996	16279	15720	18608	17590	20096	18830
1997	16205	15677	18548	17347	19543	18611
1998	16220	15625	18164	17165	19223	18402
1999	16403	15714	17767	16952	19112	18307
2000	16798	16007	17433	16704	19270	18264
2001	17143	16387	17525	16605	19356	18211
2002	17612	16567	17434	16677	19505	18109
2003	17836	16774	17496	16783	19309	18028
2004	17893	16761	17798	16979	18970	17897
2005	18057	16852	18229	17316	18571	17627
2006	17995	17217	18440	17769	18443	17524
2007	18127	17592	18999	18066	18565	17814
2008	18245	17813	19248	18346	18760	17960
2009	18363	18036	19500	18630	18957	18107

**Annexe 6 : Feuille de recueil de données.**

Hôpital :

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Département d'origine :

Antécédents médicaux :

Antécédents chirurgicaux :

**Epidémiologie du diabète de  
l'enfant de moins de 15 ans  
en Limousin entre le 1<sup>er</sup>  
Janvier 1995 et le 31  
Décembre 2009**

**Découverte du diabète**

**Motif d'admission :**

Date de la 1<sup>ère</sup> consultation :

Age :

1<sup>er</sup> médecin consulté : généraliste / pédiatre / service d'urgences / autres

Dextro/ BU

Nombre de consultations

Date 1<sup>ère</sup> injection d'insuline :

**Sd polyuro-polydipsique**

- < 1 semaine
- 1-2 semaines
- 3-4 semaines
- > 4 semaines
- Ne sait pas

Service d'hospitalisation : pediatrie générale / médecine adulte / réa

**Examen clinique à l'arrivée**

Poids actuel :

Dernier poids connu :

Taille :

Perte de poids : %

Conscience : normale / altérée / coma

Glasgow :

Glycémie :		Glycosurie	/ Cétonurie
Cétonémie :		Bicarbonates :	
pH :		HbA1C :	
pCO <sup>2</sup> :			
HLA :	DR3	DR4	Ac anti GAD / IAA / IA2 / ICA

<u>Maladies associées au diagnostic :</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie cœliaque</li> <li>- Hypothyroïdie</li> <li>- Basedow</li> </ul>

<b><u>Antécédents familiaux</u></b>	
<u>De DT1 ou de DT2 :</u>	<u>De MAI:</u>
-parents	-parents
- Fratrie	- Fratrie
- Grands parents	- Grands parents
- Oncle/ tante/ cousin	- Oncle/ tante/ cousin

**Annexe 7 : Légendes du tableau de recueil de données Excel**

<u>Centre</u>	<u>SEXE</u>	<u>1er médecin consulté</u>	<u>Motif d'admission</u>
1 LIMOGES	1 MASCULIN	1 GENERALISTE	1 DEXTRO FAMILLE
2 BRIVE	2 FEMININ	2 PEDIATRE	2 BILAN VILLE
3 GUERET		3 URGENCES	3 DIABETE OU SPUPD
4 TULLE		4 UROLOGUE	4 AEG
		5 PMI	5 SP DIGESTIFS
		6 ENDOCRINOLOGUE ADULTE	6 SP RESPI
			7 SP URINAIRES
			8 MALAISE-COMA
			9 BU OU DEXTRO PAR MT
			10 DECOUVERTE FORTUITE
			11 AUTRES SP NEUROLOGIQUES

<u>SPUPD</u>	<u>service hosp</u>	<u>OBESITE</u>	<u>conscience</u>	<u>glycosurie</u>	<u>cétonurie</u>	<u>DR3/DR4</u>
0 ABSENT	1 SERVICE PEDIATRIE	0 NON	1 NORMALE	0 ABSENT	0 ABSENT	0 ABSENT
1= < 1 SEMAINE	2 SERVICE ADULTE	1 = OUI	2 ALTEREE	1 PRESENT	1 PRESENT	1 PRESENT
2= 1-2 SEMAINES	3 REANIMATION		3 COMA			
3= 3-4 SEMAINES						
4= > 4 SEMAINES						
5 NE SAIT PAS						

<u>ATCD DT1</u> <u>fam</u>	<u>ATCD FAM</u> <u>DT2</u>
11 PÈRE	11 PÈRE
12 MERE	12 MERE
21 FRERE	21 FRERE
22 SŒUR	22 SŒUR
31 GPP	31 GPP
32GPM	32GPM
33GMP	33GMP
34GMM	34GMM
41 ONCLE P	41 ONCLE P
42 ONCLE M	42 ONCLE M
43 TANTE P	43 TANTE P
44 TANTE M	44 TANTE M
45 COUSIN P	45 COUSIN P
46 COUSIN M	46 COUSIN M
5 ELOIGNE	5 ELOIGNE



Paramètres biologiques :

- Glycémie veineuse initiale :
- pH :
- Bicarbonates :
- PCO<sub>2</sub> :
- HbA1c :
- Glycosurie: + / -
- Haplotypes : DR3-DQ2 :
- C-peptide sanguin à jeûn :
- Ac anti GAD :
- Ac anti-ICA :
- Ac anti-IAA :
- Ac anti-IA2 :
- Cétonurie : + / -
- DR4-DQ8

Présence de maladie auto-immune précédant le diabète / concomitante au diabète :

- Hypothyroïdie
- Maladie de Basedow
- Maladie Cœliaque

# TABLES DES ILLUSTRATIONS

## Figures

	<u>Pages</u>
<u>Figure 1</u> : Histoire naturelle du diabète de type 1.	14
<u>Figure 2</u> : La cellule bêta et les protéines impliquées dans le diabète MODY.	17
<u>Figure 3</u> : Physiopathologie du syndrome cardinal et de l'acidocétose.	23
<u>Figure 4</u> : Risque de rétinopathie diabétique en fonction du taux d'HbA1C.	24
<u>Figure 5</u> : Répartition européenne du diabète de l'enfant en 1992.	27
<u>Figure 6</u> : Association inverse entre l'incidence et son augmentation en Europe.	28
<u>Figure 7</u> : Augmentation d'incidence du diabète en fonction de l'âge de 1980 à 2005 en Finlande.	29
<u>Figure 8</u> : Evolution du taux d'incidence du diabète de 0 à 19ans dans 4 régions françaises entre 1988 et 1997.	30
<u>Figure 9</u> : L'hypothèse accélératrice.	34
<u>Figure 10</u> : Carte du Limousin.	39
<u>Figure 11</u> : Nombre de cas en Limousin par année.	51
<u>Figure 12</u> : Répartition des nouveaux cas sur l'année 2003.	52
<u>Figure 13</u> : Répartition des nouveaux cas sur l'année 2001.	52
<u>Figure 14</u> : Incidence du diabète entre 1995 et 2009.	53
<u>Figure 15</u> : Incidence du diabète entre 1995 et 2009 avec la courbe de tendance pour chaque période.	53
<u>Figure 16</u> : Incidence du diabète chez les enfants de 0 à 4 ans.	54
<u>Figure 17</u> : Incidence du diabète chez les enfants de 5 à 9 ans.	55
<u>Figure 18</u> : Incidence du diabète chez les enfants de 10 à 14 ans.	56
<u>Figure 19</u> : Incidence et taux d'accroissement annuel selon les tranches d'âge.	59
<u>Figure 20</u> : Age au diagnostic.	58
<u>Figure 21</u> : Age moyen au diagnostic selon les périodes.	58
<u>Figure 22</u> : Age au diagnostic entre 1995 et 1999.	59
<u>Figure 23</u> : Age au diagnostic entre 2000 et 2004.	59
<u>Figure 24</u> : Age au diagnostic entre 2005 et 2009.	59
<u>Figure 25</u> : Age au diagnostic pour les garçons.	60
<u>Figure 26</u> : Age au diagnostic pour les filles.	60
<u>Figure 27</u> : Moyenne d'âge chez les garçons.	61
<u>Figure 28</u> : Moyenne d'âge chez les filles.	61
<u>Figure 30</u> : Taille au diagnostic.	62
<u>Figure 31</u> : Indice de masse corporelle avant le diabète.	63
<u>Figure 32</u> : Age moyen au diagnostic selon la présence d'antécédents familiaux de diabète.	64
<u>Figure 33</u> : Présence de maladies auto-immunes dans la famille.	65
<u>Figure 34</u> : Nombre de cas par mois.	66
<u>Figure 35</u> : Délai moyen entre la première consultation et le diagnostic.	68

<u>Figure 36</u> : Durée du syndrome polyuro-polydipsique.	71
<u>Figure 37</u> : Fréquence et durée du syndrome polyuro-polydipsique.	72
<u>Figure 38</u> : Perte de poids moyenne par tranche d'âge.	73
<u>Figure 39</u> : Glycémie veineuse à l'arrivée.	74
<u>Figure 40</u> : Acidocétose au diagnostic dans chaque tranche d'âge.	75
<u>Figure 41</u> : Gravité de l'acidocétose pour chaque tranche d'âge.	76
<u>Figure 42</u> : Répartition des enfants entre la gravité de l'acidocétose et la durée du SPUPD.	76
<u>Figure 43</u> : Corrélation entre le pH et la durée du SPUPD.	77
<u>Figure 44</u> : Relation entre gravité de l'acidocétose et délai de prise en charge.	77
<u>Figure 45</u> : Corrélation entre le pH et le délai de prise en charge.	78
<u>Figure 46</u> : HbA1c au diagnostic.	78
<u>Figure 47</u> : HbA1c au diagnostic par tranche d'âge.	79
<u>Figure 48</u> : HbA1c au diagnostic en fonction du sexe.	79
<u>Figure 49</u> : HbA1c chez les garçons selon l'âge.	80
<u>Figure 50</u> : HbA1c chez les filles selon l'âge.	80
<u>Figure 51</u> : Corrélation HbA1c et durée du SPUPD.	80
<u>Figure 52</u> : Positivité des auto-anticorps par tranche d'âge.	83
<u>Figure 53</u> : Comparaison des incidences du diabète en Aquitaine et en Limousin selon l'âge.	90
<u>Figure 54</u> : Comparaison des variations d'incidence en Finlande et en Limousin selon l'âge.	91
<u>Figure 55</u> : Variation saisonnière des découvertes de diabète en Europe.	94

## **Tableaux**

	<u>Pages</u>
<u>Tableau 1</u> : Incidence du diabète de type 1 de l'enfant dans le monde, publication de 1999.	27
<u>Tableau 2</u> : Risque de diabète dans la famille d'un membre atteint.	32
<u>Tableau 3</u> : Risque de diabète en fonction des haplotypes.	32
<u>Tableau 4</u> : Haplotypes communs dans une fratrie d'un enfant diabétique.	32
<u>Tableau 5</u> : Nombre de demandes de prise en charge à 100 % pour diabète de l'enfant, transmises par l'ORS.	43
<u>Tableau 6</u> : Comparaison des données transmises par l'ORS et des données de l'étude.	45
<u>Tableau 7</u> : Répartition des patients selon le centre de prise en charge et l'âge à la découverte.	46
<u>Tableau 8</u> : Répartition des patients selon la période de découverte du diabète, l'âge et le centre de prise en charge.	47
<u>Tableau 9</u> : Evolution du nombre de découverte de diabète de l'enfant entre 1995 et 2009 (en valeur absolue et en pourcentage pour une période donnée).	47
<u>Tableau 10</u> : Répartition des nouveaux cas de diabète par ville et par année.	48
<u>Tableau 11</u> : Répartition des nouveaux cas de diabète par sexe et par année.	49
<u>Tableau 12</u> : Nombre de cas et population de référence par tranche d'âge et par année.	50

<u>Tableau 13</u> : Nombre de cas et population de référence par année et par sexe.	51
<u>Tableau 14</u> : Incidence et taux d'accroissement annuel par tranche d'âge.	59
<u>Tableau 15</u> : Age moyen au diagnostic dans chaque centre.	60
<u>Tableau 16</u> : Répartition des cas de diabète par sexe et par période avec l'incidence par période	62
<u>Tableau 17</u> : Comparaison du taux de SPUPD < 2 semaines entre les 0-4 ans et les 5-14 ans.	70
<u>Tableau 18</u> : Comparaison du taux de SPUPD < 4 semaines	87
<u>Tableau 19</u> : Moyenne de l'HbA1c selon la durée du SPUPD.	81
<u>Tableau 20</u> : Nombre d'auto-Ac spécifiques du diabète recherchés (GAD, IAA, IA2 et ICA) et nombre d'auto-Ac positifs au diagnostic (pourcentage de vrais positifs).	82
<u>Tableau 21</u> : Positivité de chaque auto-anticorps par tranche d'âge.	82

## **Annexes**

	<u>Pages</u>
<u>Annexe 1</u> : Les différents types de diabète.	107
<u>Annexe 2</u> : Carte des incidences du diabète de type 1 de l'enfant dans le monde.	108
<u>Annexe 3</u> : Augmentation de l'incidence du diabète de type 1 de l'enfant entre 1960 et 1995 sur 27 populations.	109
<u>Annexe 4</u> : Incidences du diabète de type 1 de l'enfant en Europe de 1988 à 1998.	110
<u>Annexe 5</u> : Recensement de la population en limousin selon les données INSEE disponibles sur <a href="http://www.insee.fr">www.insee.fr</a> .	111
<u>Annexe 6</u> : Feuille de recueil de données.	112
<u>Annexe 7</u> : Légendes du tableau Excel de recueil de données.	114
<u>Annexe 8</u> : Proposition de feuille de renseignements pour un registre régional	116

## **LISTE DES ABBREVIATIONS :**

Ac : anticorps

AC : Acido-Cétose

ADA: American Diabetes Association

GAD: Ac anti glutamate decarboxylase

GH: Growth Hormone

IAA : Ac anti-insuline

IA2 : Ac anti tyrosine phosphatase

IC : Intervalle de Confiance

ICA : Ac anti-îlots

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSEE : Institut National des Statistiques et des Etudes Economiques

PMI : Protection Maternelle et Infantile

PMSI : Programme de Médicalisation du Système Informatique

SPUPD : syndrome polyuro-polydipsique

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>10</b>
<b>PREMIERE PARTIE - Données Cliniques – Données Epidémiologiques.....</b>	<b>11</b>
<b>1 Définition du diabète .....</b>	<b>12</b>
<b>2 Types de diabète chez l'enfant .....</b>	<b>13</b>
<b>2.1Le diabète de type 1 ou diabète auto-immun .....</b>	<b>13</b>
<b>2.2Le diabète de type 2.....</b>	<b>14</b>
<b>2.3Les autres types de diabète .....</b>	<b>16</b>
2.3.1 Les diabètes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) .....	16
2.3.2 Le diabète néonatal.....	18
2.3.3 Le diabète mitochondrial.....	19
2.3.4 Le diabète dans le syndrome de WOLFRAM.....	19
2.3.5 Le diabète de la mucoviscidose .....	20
2.3.6 Les diabètes iatrogènes .....	20
<b>3 Diagnostic du diabète de type 1.....</b>	<b>21</b>
<b>3.1 Symptômes d'hyperglycémie .....</b>	<b>21</b>
<b>3.2 Symptômes d'acidocétose .....</b>	<b>21</b>
<b>3.3 Examens complémentaires .....</b>	<b>22</b>
<b>4 Historique de l'épidémiologie du diabète de type 1 chez l'enfant.....</b>	<b>25</b>
<b>4.1 Dans le Monde .....</b>	<b>25</b>
<b>4.2 En Europe.....</b>	<b>26</b>
<b>4.3 Cas de la Finlande .....</b>	<b>29</b>
<b>4.4 En France .....</b>	<b>30</b>

<b>5 Revue de la littérature : hypothèses sur l'origine de l'augmentation du diabète de type 1.....</b>	<b>31</b>
<b>5.1 Facteurs de risque génétiques ou l'hérédité du diabète .....</b>	<b>31</b>
<b>5.2 Facteurs de risque (non génétiques) de diabète de l'enfant .....</b>	<b>33</b>
5.2.1 Infections .....	33
5.2.2 Alimentation et diversification dans la petite enfance .....	33
5.2.3 Influence des mensurations de naissance.....	35
5.2.4 Vitesse de croissance staturale et pondérale .....	35
5.2.5 Apports en vitamine D.....	37
5.2.6 Climat froid .....	37
5.2.7 Hypothèse hygiéniste .....	37

<b>DEUXIEME PARTIE : Etude de l'incidence régionale et des circonstances de découverte du diabète de type 1 de l'enfant en Limousin entre 1995 et 2009 .....</b>	<b>38</b>
<b>1 Objectifs.....</b>	<b>39</b>
<b>2 Matériels et méthodes .....</b>	<b>39</b>
<b>2.1 Population.....</b>	<b>40</b>
<b>2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion .....</b>	<b>40</b>
<b>2.3 Méthodes.....</b>	<b>41</b>
2.3.1 Recueil de données .....	41
2.3.2 Définition des paramètres étudiés.....	43
2.3.3 Analyses des données .....	44
<b>3 Résultats .....</b>	<b>45</b>
<b>3.1 Dossiers étudiés .....</b>	<b>45</b>
<b>3.2 Incidence .....</b>	<b>46</b>
<b>3.3 Population.....</b>	<b>58</b>
3.3.1 Âge au diagnostic : .....	58
3.3.2 Sexe : .....	60

3.3.3 Mensurations avant le diagnostic de diabète.....	63
3.3.4 Antécédents familiaux.....	64
<b>3.4 Saisonnalité du diabète .....</b>	<b>66</b>
<b>3.5 Modes de découverte du diabète .....</b>	<b>67</b>
3.5.1 Première consultation .....	67
3.5.2 Nombre de consultations avant le diagnostic.....	67
3.5.3 Délai entre la première consultation et le diagnostic .....	68
3.5.4 Motif d'admission .....	68
3.5.5 Durée du syndrome polyuro-polydipsique.....	70
3.5.6 Services d'hospitalisation .....	72
<b>3.6 Signes cliniques au diagnostic.....</b>	<b>72</b>
3.6.1 Perte de poids au diagnostic.....	72
3.6.2 Etat de conscience à l'arrivée à l'hôpital .....	73
<b>3.7 Biologie à l'arrivée .....</b>	<b>74</b>
3.7.1 Glycémie veineuse .....	74
3.7.2 Glycosurie et cétonurie .....	75
3.7.3 Acidocétose diabétique.....	75
3.7.4 HbA1c au diagnostic.....	78
<b>3.8 Bilan étiologique du diabète .....</b>	<b>81</b>
3.8.1 Dosage du C-peptide .....	81
3.8.2 Recherche d'auto-anticorps.....	81
3.8.3 Recherche d'haplotypes de susceptibilité .....	83
3.8.4 Maladies auto-immunes associées .....	83
 <b>TROISIEME PARTIE- Discussion .....</b>	 <b>84</b>
<b>1 Recueil de données.....</b>	<b>85</b>
<b>2 Population étudiée .....</b>	<b>86</b>
<b>3 Incidence .....</b>	<b>87</b>
<b>3.1 Incidence globale entre 1995 et 2009 .....</b>	<b>87</b>
<b>3.2 Incidence par tranche d'âge.....</b>	<b>88</b>
<b>3.3 Pics d'incidence en 2003 et 2001 .....</b>	<b>91</b>

<b>4 Description de la population .....</b>	<b>92</b>
<b>4.1 Age au diagnostic .....</b>	<b>92</b>
<b>4.2 Sexe .....</b>	<b>92</b>
<b>4.3 Mensurations avant le diagnostic de diabète.....</b>	<b>93</b>
<b>4.4 Antécédents familiaux .....</b>	<b>93</b>
<b>5 Saisonnalité du diabète .....</b>	<b>94</b>
<b>6 Circonstances de diagnostic.....</b>	<b>95</b>
<b>6.1 Prise en charge pré-hospitalière.....</b>	<b>95</b>
<b>6.2 Symptômes au diagnostic.....</b>	<b>96</b>
<b>6.3 Paramètres biologiques à l'arrivée.....</b>	<b>98</b>
<b>6.3.1 HbA1c.....</b>	<b>98</b>
<b>6.3.2 Acidocétose diabétique.....</b>	<b>98</b>
<b>7 Bilan étiologique du diabète.....</b>	<b>99</b>
<b>8 Cas des enfants de 0 à 4 ans .....</b>	<b>100</b>
<b>9 Projet de registre national .....</b>	<b>100</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>101</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>102</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>107</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>1157</b>
<b>LISTE DES ABBREVIATIONS.....</b>	<b>11521</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>125</b>

## 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.*



This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.  
This page will not be added after purchasing Win2PDF.