

*Maladies chroniques  
et traumatismes*

# Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant

Claire Lévy-Marchal, Anne Fagot-Campagna, Madeleine Daniel

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



INSTITUT  
DE VEILLE SANITAIRE

# Sommaire

Abréviations	2	2.1 Les équipes françaises menant des travaux épidémiologiques en diabétologie chez l'enfant	37
Introduction, l'épidémiologie du diabète de l'enfant	3	2.2 Les réseaux épidémiologiques et de surveillance des soins en diabétologie de l'enfant en Europe	38
<b>Partie 1. Méthodologie de travail</b>	<b>4</b>	2.3 Les principaux registres européens	39
1. Analyse de la littérature scientifique	4	<b>Partie 4. Besoins en surveillance du diabète de l'enfant exprimés par le comité de pilotage et les acteurs de santé</b>	<b>42</b>
2. Le comité de pilotage	4	1. Besoins en surveillance du diabète de l'enfant exprimés par le comité de pilotage	42
3. Les entretiens	5	2. Besoins en surveillance du diabète de l'enfant exprimés en interviews par des acteurs de la santé	42
<b>Partie 2. Analyse bibliographique</b>	<b>6</b>	3. Les constats du comité de pilotage et des personnes interviewées	43
1. Diabète de type 1 chez l'enfant	6	3.1 Au niveau du comité de pilotage	43
1.1 Fréquence du diabète de type 1 chez l'enfant	6	3.2 Au niveau des personnes interviewées	43
1.2 Caractéristiques cliniques chez l'enfant au moment du diagnostic du diabète	15	<b>Partie 5. Synthèse, le diabète de l'enfant</b>	<b>44</b>
1.3 Mortalité liée au diabète chez l'enfant	18	1. La situation du diabète de l'enfant en France	44
1.4 Complications du diabète de type 1	20	1.1 La fréquence du diabète de type 1 est relativement bien connue, mais le diabète de type 2 apparaît	44
1.5 Qualité de vie et retentissement social, familial et économique chez les enfants diabétiques de type 1	25	1.2 Les complications du diabète chez l'enfant	44
1.6 Parcours de soins dans le diabète de type 1 chez l'enfant	27	1.3 L'état de santé des enfants diabétiques	44
1.7 Conclusion : le diabète de type 1 chez l'enfant	27	1.4 La qualité de vie des enfants diabétiques	44
2. Diabète de type 2 chez l'enfant	30	1.5 Le recours aux soins	45
2.1 Définition du diabète de type 2 chez l'enfant	30	2. Les besoins ressentis en surveillance du diabète de l'enfant	45
2.2 Fréquence du diabète de type 2 de l'enfant	30	3. Les modèles possibles de surveillance du diabète de l'enfant et les propositions concrètes	45
2.3 Présentation au diagnostic et difficultés diagnostiques	32	3.1 Un registre	45
2.4 Facteurs de risque d'apparition du diabète de type 2	33	3.2 Des enquêtes hospitalières et transversales "ad hoc"	45
2.5 Les complications	34	3.3 Les bases de données médico-administratives	47
2.6 Le syndrome métabolique	34	4. Conclusion, surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant	49
2.7 Conclusion : le diabète de type 2 chez l'enfant	35	Références bibliographiques	50
<b>Partie 3. Les bases de données utiles à la surveillance du diabète de l'enfant</b>	<b>36</b>	Annexe. Personnes interviewées	63
1. Les bases médico-administratives françaises	36		
1.1 Affection de longue durée (ALD)	36		
1.2 Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (SNIIR-AM)	36		
1.3 Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)	36		
1.4 Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Cépi-DC)	36		
1.5 La base de l'association Aide aux jeunes diabétiques (AJD)	37		
2. Les registres et les réseaux d'étude épidémiologique du diabète de l'enfant en Europe et en Amérique du Nord	37		

# Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant

## Travail réalisé par :

Dr Claire Lévy-Marchal  
Pédiatre, directrice de recherche  
Inserm Unité 690 "Diabète de l'enfant et développement"  
Hôpital Robert Debré, Paris

## En collaboration avec :

Dr Anne Fagot-Campagna  
Endocrinologue, épidémiologiste  
Responsable du programme de surveillance du diabète  
Département des maladies chroniques et des traumatismes  
Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

## Rédigé par :

Madeleine Daniel  
Épidémiologiste, chargée de projet  
Inserm Unité 690 "Diabète de l'enfant et développement"  
Hôpital Robert Debré, Paris

# Abréviations

<b>ACD</b>	Acidocétose
<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>AFD</b>	Association française de diabétiques
<b>Afssaps</b>	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
<b>AJD</b>	Aide aux jeunes diabétiques
<b>ALD</b>	Affection de longue durée
<b>Alfediam</b>	Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques
<b>Ancred</b>	Association nationale de coordination des réseaux diabète
<b>ARC</b>	Attaché de recherche clinique
<b>ATP III</b>	Adult Treatment Panel III
<b>BDR</b>	Registre belge du diabète
<b>BSA</b>	Sérum albumine bovine
<b>CDC</b>	Center for Disease Control and Prevention
<b>Cépi-DC</b>	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
<b>CHU</b>	Centre hospitalo-universitaire
<b>CnamTS</b>	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
<b>CNR</b>	Comité national des registres
<b>CPAM</b>	Caisse primaire d'assurance maladie
<b>DCCP</b>	Diabetes Care Clinique Pédiatrique
<b>DCCT</b>	Diabetes Control and Complications Trial
<b>DERI</b>	Diabetes Epidemiology Research International Group
<b>DGS</b>	Direction générale de la santé
<b>DHOS</b>	Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
<b>DIAMOND</b>	Diabète mondial
<b>DPV</b>	Diabetes software für Prospektive Verlaufskontrolle (réseau de surveillance du diabète de type 1 de l'enfant)
<b>DT1</b>	Diabète de type 1
<b>DT2</b>	Diabète de type 2
<b>Edic</b>	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
<b>Entred</b>	Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques
<b>ESPE</b>	Société européenne d'endocrinologie pédiatrique
<b>GAD</b>	Glutamic Acid Decarboxylase
<b>Gedepac</b>	Groupe d'étude sur le devenir des enfants atteints de pathologies chroniques
<b>HAS</b>	Haute autorité de santé
<b>HbA1c</b>	Hémoglobine glycosylée ou hémoglobine glyquée
<b>HDL</b>	High-Density Lipoprotein
<b>HLA</b>	Human Leukocyte Antigen
<b>ICD</b>	Classification internationale des maladies
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>Inpes</b>	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
<b>Inserm</b>	Institut national de la santé et de la recherche médicale
<b>InVS</b>	Institut de veille sanitaire
<b>IRD</b>	Institut de recherche pour le développement
<b>Ispad</b>	Société internationale de diabétologie pédiatrique
<b>LDL</b>	Low-Density Lipoprotein
<b>MODY</b>	Maturity Onset Diabetes of the Young
<b>MSA</b>	Mutualité sociale agricole
<b>NCEP</b>	National Cholesterol Education Program
<b>NHANES</b>	National Health and Nutrition Examination Survey
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>OR</b>	Odds-ratio
<b>PHRC</b>	Programme hospitalier de recherche clinique
<b>PIB</b>	Produit intérieur brut
<b>PMSI</b>	Programme de médicalisation des systèmes d'information
<b>RNIAM</b>	Répertoire national interrégimes des bénéficiaires de l'Assurance maladie
<b>RR</b>	Risque relatif
<b>RSI</b>	Régime social des indépendants
<b>SMR</b>	Ratio de mortalité standardisé
<b>SNIIR-AM</b>	Système national d'informations interrégimes de l'Assurance maladie
<b>STZ</b>	Streptozotocine
<b>URML</b>	Union régionale des médecins libéraux
<b>VDR</b>	Récepteur de la vitamine D
<b>VNTR-INS</b>	Variable Number of Tandem Repeats : Polymorphisme 5' du gène de l'insuline

# Introduction, l'épidémiologie du diabète de l'enfant

Le diabète de l'enfant constitue une pathologie chronique aux répercussions lourdes sur la qualité de vie de l'enfant et de sa famille et sur sa santé actuelle et future. La prévalence a été estimée en 1998, par l'Assurance maladie, à 0,95 pour mille, soit environ 15 000 enfants âgés de moins de 20 ans, et l'incidence à 9,5 cas pour 100 000, soit environ 1 400 nouveaux cas par an dans le registre fermé en 1997. Le diabète de type 1 est en augmentation chez le jeune enfant (3 % par an), alors que le diabète de type 2 apparaît chez l'adolescent, conséquence de l'épidémie d'obésité. Or le diabète de type 2, considéré comme le diabète de l'adulte d'âge mûr, est apparu chez l'enfant américain il y a 10 ans, et y est maintenant aussi fréquent que le type 1. En France, l'évolution et les caractéristiques du diabète de type 1, ainsi que l'apparition du diabète de type 2 chez l'enfant, sont mal connues.

L'Institut de veille sanitaire (InVS) est chargé de la surveillance de l'état de santé de la population vivant en France, ce qui inclut la surveillance des maladies chroniques, donc celle du diabète. Un programme de surveillance du diabète a été établi en 2002, et ses travaux ont principalement concerné l'adulte diabétique.

Au regard des compétences et de l'expérience de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) dans ce domaine, le Département des maladies chroniques et traumatismes de l'InVS a confié à l'unité 690 de l'Inserm, intitulée "Diabète de l'enfant et développement", un contrat de prestation portant sur la "surveillance épidémiologique du diabète chez l'enfant". Et ceci, afin de disposer d'un avis d'experts sur l'état des connaissances épidémiologiques, les outils disponibles et les besoins spécifiques à la France dans la perspective de développer un système de surveillance pertinent. Les objectifs spécifiques de ce contrat étaient :

- d'établir le bilan des connaissances actuelles et des outils utiles en épidémiologie du diabète de l'enfant à partir des données disponibles en Europe et en Amérique du Nord ;
- d'établir les besoins en connaissance épidémiologique sur le diabète de l'enfant en France ;
- de proposer les orientations pratiques d'un programme de surveillance pour l'InVS dans les années à venir.

# Partie 1. Méthodologie de travail

## 1. Analyse de la littérature scientifique

La recherche bibliographique initiale a été menée début mai 2006, puis mise à jour systématiquement jusqu'à fin décembre 2006. Il s'agissait d'identifier des travaux épidémiologiques et des essais cliniques sur le diabète de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adolescent, et plus précisément sur les thèmes suivants :

- la fréquence du diabète de l'enfant et l'adolescent : prévalence, incidence et tendances ;
- les facteurs de risque d'incidence du diabète et de ses complications chez l'enfant et l'adolescent ;
- les complications (aiguës et chroniques) du diabète de l'enfant et de l'adolescent, et la mortalité (y compris, sur ce point, la mortalité de l'adulte jeune) ;
- les caractéristiques sociodémographiques ;
- le recours aux soins et la qualité des soins (analysée sous l'angle de l'état de santé) ;
- la qualité de vie des enfants et adolescents diabétiques.

La recherche a été limitée aux travaux menés en France, dans le reste de l'Europe et en Amérique du Nord (USA, Canada), publiés entre 1995 et 2006 en langue anglaise ou française, et comprenant un résumé. Pour les années antérieures, seules ont été retenues une étude (essai clinique international DCCT et sa prolongation par l'étude Edic) et deux projets de registre européen (Eurodiab) et mondial (Diamond), tous trois étant reconnus internationalement comme formant les pierres angulaires de l'épidémiologie du diabète de l'enfant. La recherche a été menée principalement sur PubMed et complétée par une recherche sur les catalogues de thèses françaises (Sudoc, catalogue de la Bibliothèque interuniversitaire de médecine, Paris).

Sur PubMed, des équations de recherche ont été construites par combinaisons successives des mots-clés :

- "Child" [MeSH] (2-12 ans) OR "Adolescent" [MeSH] (13-18 ans) ;
- "Diabetes Mellitus, Type 2" [MeSH] OR "Diabetes Mellitus, Type 1" [MeSH] OR "Diabetic Ketoacidosis" [MeSH] OR "Prediabetic State" [MeSH] ;
- "Prevalence" [MeSH] OR "Incidence" [MeSH], "Trends" [Subheading] ;
- "Risk Factors" [MeSH] OR "Risk" [MeSH] ;
- "Complications" [Subheading] OR "Diabetes Complications" [MeSH] ;
- "Mortality" [MeSH] OR "Mortality" [Subheading] ;

- "Socioeconomic Factors" [MeSH] OR "Demography" [MeSH] ;
- "Quality of health care" [MeSH] OR "Quality of care" ;
- "Drug Therapy" [MeSH] OR "Self Care" [MeSH] OR "Nutrition Therapy" [MeSH] OR "Immunization" [MeSH] OR "Patient Care" [MeSH] OR "Drug therapy" [Subheading] OR "Laboratory Techniques and Procedures" [MeSH] OR "Self-management" ;
- "Quality of Life" [MeSH].

Environ 400 références bibliographiques ont été retenues, répertoriées dans un fichier Endnote<sup>R</sup>.

## 2. Le comité de pilotage

Un comité de pilotage a été constitué avec le but de valider :

- 1) le recensement et la hiérarchisation des besoins en surveillance épidémiologique en France ;
- 2) l'identification des bases médico-administratives en France, des enquêtes en cours et des réseaux d'études épidémiologiques en France et en Europe ;
- 3) les propositions concrètes de mise en place du programme de surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant dans les années à venir ;
- 4) le rapport final.

Ce comité a été animé par le Dr Claire Lévy-Marchal (pédiatre, directrice de recherche à l'Unité Inserm 690), le Dr Anne Fagot-Campagna (endocrinologue, épidémiologiste, responsable du programme de surveillance du diabète de l'InVS) et par le Dr Juliette Bloch (pédiatre, épidémiologiste, responsable du Département maladies chroniques et traumatismes de l'InVS). Il a été constitué de personnes clés travaillant sur le diabète (tableau 1) :

- dans des organismes de santé publique ;
- dans des sociétés savantes ;
- à l'étranger, et connues pour leurs actions en épidémiologie ou en santé publique, ou encore en diabétologie de l'enfant ;
- dans des équipes françaises de diabétologie : représentants des Centres hospitaliers universitaires (CHU), représentants des centres hospitaliers (non CHU).

Le comité de pilotage s'est réuni en deux occasions en 2006 et 2007.

TABLEAU 1

MEMBRES DU COMITÉ DE PILOTAGE

Membres du comité de pilotage Adresses électroniques	Institution d'appartenance/ville ou pays
1. Dr Annick Fontbonne Annick.Fontbonne@mpl.ird.fr	Institut de recherche pour le développement (IRD), Montpellier
2. Dr Anne-Marie Bertrand bertrand.anne-marie@wanadoo.fr	Pédiatre/endocrinologue CHU-Besançon
3. Dr Chantal Stuckens c-stuckens@chru-lille.fr	Praticien hospitalier - CHU, Lille
4. Dr Carine De Beaufort debeaufort.carine@chl.lu	Pédiatre/endocrinologue Diabetes care clinique pédiatrique (DCCP) du Centre hospitalier de Luxembourg (CHL)
5. Pr Jean-Jacques Robert jean-jacques.robert@nck.ap-hop-paris.fr	Pédiatre/diabétologue - Hôpital Necker - Enfants malades (CHU), Paris Président de l'association Aide aux jeunes diabétiques (AJD)
6. Dr Claire Le Tallec letallec.c@chu-toulouse.fr	Pédiatre/diabétologue - CHU, Toulouse
7. Dr Michel Cahane michel.cahane@ajd-educ.org	Pédiatre/diabétologue à l'Institut mutualiste Montsouris, Paris Directeur général de l'association AJD
8. Dr Nadia Tubiana-Rufi nadia.tubiana@rdb.aphp.fr	Pédiatre/endocrinologue - Hôpital Robert Debré (CHU), Paris
9. Pr. Patrick Vexiau patrick.vexiau@sls.aphp.fr	Endocrinologue - Hôpital Saint-Louis (CHU) et secrétaire général de l'Association française des diabétiques (AFD)
10. Dr Norbert Laisney norbert.laisney@free.fr	Centre hospitalier Mémorial France - États-Unis Praticien hospitalier
11. Dr Marie Aline Charles charles@vjf.inserm.fr	Département de recherche en santé publique - Inserm, Villejuif
12. Pr Michel Polak michel.polak@nck.ap-hop-paris.fr	Pédiatre/endocrinologue - Hôpital Necker-Enfants malades (CHU), Paris
13. Dr Claire Lévy-Marchal clairelm@rdebre.inserm.fr	Directeur de recherche Inserm Pédiatre/endocrinologue - Hôpital Robert Debré (CHU)/Inserm, Paris
14. Dr Anne Fagot-Campagna a.fagot@invs.sante.fr	Département des maladies chroniques et des traumatismes - InVS, Saint-Maurice Programme de surveillance du diabète
15. Dr Juliette Bloch j.bloch@invs.sante.fr	Département des maladies chroniques et des traumatismes - InVS, Saint-Maurice

### 3. Les entretiens

Des entretiens portant sur les besoins ressentis en France en matière de surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant ont été réalisés avec des représentants des pouvoirs publics et des tutelles de santé publique.

Le comité de pilotage a guidé le choix des personnes à interviewer. L'entretien a été le moyen de colliger les informations venant d'acteurs travaillant sur le terrain et des intervenants ayant un rôle décisionnel dans le domaine de la santé publique :

- services centraux du ministère de la Santé et agences : Direction générale de la santé (DGS), Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS), Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), Institut national de

prévention et d'éducation pour la santé (Inpes), Haute autorité de santé (HAS) ;

- services déconcentrés du ministère de la Santé : Conseil général de Seine-Saint-Denis ;
- représentants syndicaux des médecins du ministère de l'éducation nationale ;
- Association des maires de France ;
- médecins généralistes (URML d'Île-de-France) ;
- Société française de pédiatrie.

Des entretiens ont aussi été menés auprès du personnel paramédical en diabète infantile et des familles d'enfants diabétiques de l'association AJD.

Les entretiens ont été effectués auprès de 17 personnes, par téléphone à partir d'une grille d'entretien ou par courrier sur une question précise. La liste des personnes contactées est présentée en annexe.

### 1. Diabète de type 1 chez l'enfant

#### 1.1 FRÉQUENCE DU DIABÈTE DE TYPE 1 CHEZ L'ENFANT

Le diabète de type 1 (DT1) est dû à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices du pancréas (cellules bêta). L'hyperglycémie par carence insulinique apparaît lorsqu'il ne reste plus qu'environ 10 % des cellules bêta fonctionnelles. Le processus auto-immun responsable d'une "insulite" pancréatique se déroule sur une période de plusieurs mois à plusieurs années. Cette réaction auto-immune survient sur un terrain de susceptibilité génétique à la suite de facteurs déclenchant [1,2]. À cette phase, le diagnostic peut être réalisé avant l'apparition de l'hyperglycémie et de symptômes par la détection d'auto-anticorps.

L'augmentation séculaire du taux d'incidence du DT1 de l'enfant est un phénomène qui a donné matière à de nombreuses publications et spéculations. Cette augmentation de l'incidence a été essentiellement rapportée sur le continent européen après la seconde guerre mondiale [3,4].

##### 1.1.1 L'incidence en Europe : le réseau Eurodiab

###### 1.1.1.1 Objectifs d'Eurodiab

Le groupe collaboratif Eurodiab avait mis en place en 1988 des registres prospectifs de tous les nouveaux cas de DT1 diagnostiqués avant l'âge de 15 ans, afin d'étudier la fréquence du DT1 (nommé auparavant diabète insulino-dépendant ou DID) de l'enfant en Europe [5].

Ses buts principaux ont été d'examiner la notion du "gradient nord-sud" d'incidence (nord : incidence élevée, sud : incidence faible) et de réaliser des études comparatives sur les influences génétiques et environnementales des déterminants de cette maladie. Et ceci, grâce à un protocole standardisé pour la surveillance de l'incidence du DT1 de l'enfant en Europe.

###### 1.1.1.2 Méthodes d'Eurodiab

Les registres ont été établis dans 44 centres en Europe et en Israël, dont 36 ont pu atteindre 10 années de surveillance (entre 1989 et 1998) [3]. Chaque registre a enregistré tous les nouveaux cas de façon prospective selon un protocole standardisé et exhaustif (plusieurs sources d'évaluation ont été utilisées pour atteindre l'exhaustivité de l'enregistrement) [3,5].

Le DT1 a été défini sur la base d'un diagnostic clinique de diabète idiopathique requérant de l'insuline. La date du début de diabète a été considérée comme la date de la première injection d'insuline. Cette étude de grande envergure, regroupant l'ensemble des registres, avait recensé 24 423 nouveaux cas dans les 36 centres, couvrant 20 millions d'enfants entre 1989 et 1998.

###### 1.1.1.3 Résultats d'Eurodiab

➤ *L'incidence du diabète de type 1 en Europe : importantes variations géographiques*

L'incidence du DT1 présente des disparités géographiques importantes : elle varie de 3,6 en Macédoine à 43,9/100 000 par an en Finlande. Globalement, des taux d'incidence élevés ont été retrouvés dans le Nord et le Nord-Ouest de l'Europe et des taux bas ont été retrouvés en Europe centrale, de l'Est et du Sud. Cependant, la Sardaigne reste une vraie exception avec un taux plus élevé que dans les pays voisins (tableau 2, figure 1) [3]. Elle occupe la deuxième place, au niveau européen, des pays à haute incidence du DT1 de l'enfant, mais également au niveau mondial. Le risque d'apparition de l'affection semble être le même au niveau de toute l'île et est 5 à 7 fois supérieur qu'en Italie continentale. La Finlande, quant à elle, occupe le premier rang mondial d'incidence de DT1, sans qu'on comprenne pourquoi [6].

Les données confirment un fait déjà reconnu, les grandes disparités géographiques des taux d'incidence du diabète de l'enfant à travers l'Europe (tableau 2) [3]. Il n'est pas exact de dire que ces variations n'obéissent qu'à un simple gradient Nord-Sud. Il faut noter l'extrême particularité de la Sardaigne qui, isolée au cœur de la Méditerranée, a un taux d'incidence voisin de celui de la Finlande. Les autres pays du rivage méditerranéen, Lazio, Sicile, Catalogne et Grèce, ont des taux faibles. On observe également une diminution de l'incidence de l'Ouest vers l'Est. La Finlande détient le record mondial avec un taux de 42,9/100 000 par an. Les autres pays scandinaves (Norvège, Danemark) ont eux aussi des taux très élevés : 20,8 et 21,5/100 000 par an. Les taux les plus bas ont été enregistrés en Grèce et en Roumanie, pour lesquels il a été vérifié qu'il ne s'agissait pas d'un défaut d'enregistrement. L'Europe est l'unique région du globe au sein de laquelle la variation géographique de fréquence du DT1 soit si ample.

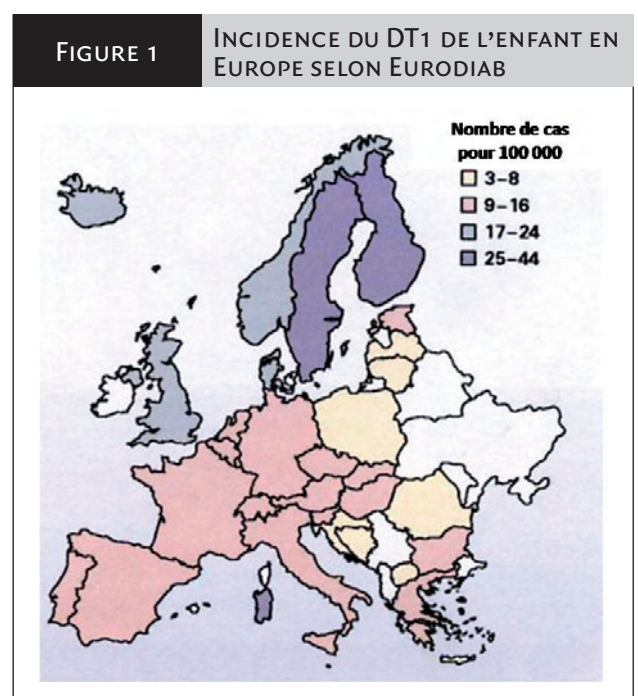


TABLEAU 2

RÉSUMÉ DE L'ENREGISTREMENT DE L'INCIDENCE DU DT1 (EFFECTIF, TAUX ET INTERVALLE DE CONFIANCE, TAUX D'EXHAUSTIVITÉ) CHEZ L'ENFANT EN EUROPE ENTRE 1989 ET 1998, DANS LES 36 CENTRES EURODIAB [3]

Centre	Région	Nombre de cas	Taux d'incidence pour 100 000	Taux d'exhaustivité %
Finlande	2 régions	783	43,9 [40,9-47,1]	100
Italie	Sardaigne	1 099	37,8 [35,6-40,1]	86,9
Suède	Conté de Stockholm	782	25,7 [23,9-27,6]	100
Royaume-Uni	Nord de l'Irlande	876	22,3 [20,8-23,8]	99,6
Norvège	8 contés	829	20,8 [19,4-22,2]	100
Royaume-Uni	Oxford	1 005	19,3 [18,1-20,6]	95,2
Royaume-Uni	Leicester	308	17,1 [15,3-19,1]	100
Royaume-Uni	Leeds	1 230	17,1 [16,2-18,1]	97,2
Danemark	4 contés	388	16,8 [15,2-18,6]	98,7
Portugal	Algarve	96	16,0 [12,9-19,5]	85,1
Islande	Population entière	89	13,9 [11,2-17,1]	100
Allemagne	Düsseldorf	523	13,2 [12,1-14,4]	89,5
Espagne	Catalogne	1 336	12,8 [12,1-13,5]	93,7
Italie	Est de Sicile	273	12,3 [10,9-13,9]	99,2
Allemagne	Baden Württemberg	2 012	12,0 [11,5-12,5]	97,2
Luxembourg	Population entière	84	11,9 [9,5-14,7]	100
Belgique	Antwerp	191	11,8 [10,1-13,6]	95,6
Estonie	Population entière	365	11,4 [10,3-12,7]	100
Bulgarie	Ouest	491	9,9 [9,0-10,8]	100
République tchèque	Population entière	2 003	9,8 [9,4-10,2]	99,9
Grèce	Attique	549	9,7 [8,9-10,6]	100
Autriche	Population entière	1 314	9,5 [9,0-10,0]	97,9
Hongrie	18 comtés	1 385	9,4 [8,9-9,9]	99,6
Slovaquie	Population entière	1 156	9,2 [8,7-9,7]	100
Italie	Lazio	683	8,7 [8,0-9,4]	85,8
Slovénie	Population entière	327	8,5 [7,6-9,5]	100
Lituanie	Population entière	638	7,8 [7,2-8,4]	100
Bulgarie	Est	394	7,8 [7,0-8,6]	99,9
Lettonie	Population entière	386	7,1 [6,4-7,8]	100
Pologne	3 villes	566	7,0 [6,5-7,6]	100
Portugal	Île de Madère	40	6,9 [4,9-9,3]	100
Croatie	Zagreb	138	6,6 [5,5-7,8]	99,7
Pologne	Gliwice	609	6,5 [6,0-7,0]	99,9
Grèce	5 régions nordiques	74	6,2 [4,9-7,8]	100
Roumanie	Bucarest	227	5,0 [4,4-5,7]	100
Macédoine	Population entière	175	3,6 [3,1-4,1]	98,4

Les centres sont ordonnés par incidence décroissante.

► *Les variations d'incidence du diabète de type 1 selon les tranches d'âge*

Les données d'Eurodiab révèlent dans le DT1 un sexe ratio (garçon/fille) de 1,06 qui n'était pas significativement différent de celui de la population générale considérée [3]. L'allure des courbes d'incidence en fonction de l'âge au diagnostic est la même pour tous les pays. Les cas sont très peu fréquents dans les deux premières années de vie. Puis, l'incidence s'accroît régulièrement jusqu'à atteindre un pic étalé sur 3 ou 4 ans au moment de la puberté.

Dans les rares pays où l'enregistrement se fait au-delà de 15 ans et chez les adultes, on observe que l'incidence augmente pendant l'enfance jusqu'à atteindre le pic pubertaire et qu'elle diminue ensuite rapidement pour se stabiliser à des taux bas à l'âge adulte (figure 2) [7].

FIGURE 2

INCIDENCE DU DT1 SELON L'ÂGE (DE 0 À 34 ANS) ET LE SEXE PARMIS LES PATIENTS SUÉDOIS, ENTRE 1983 ET 1998 [7]

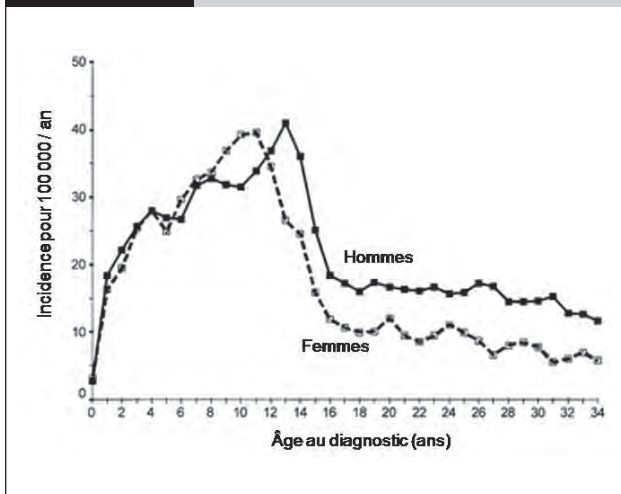


FIGURE 3

CARACTÈRE SAISONNIER DU DT1 CHEZ L'ENFANT AU MOMENT DU DIAGNOSTIC, SELON LES CLASSES D'ÂGE, DANS TOUS LES CENTRES D'ÉTUDE EURODIAB [3]

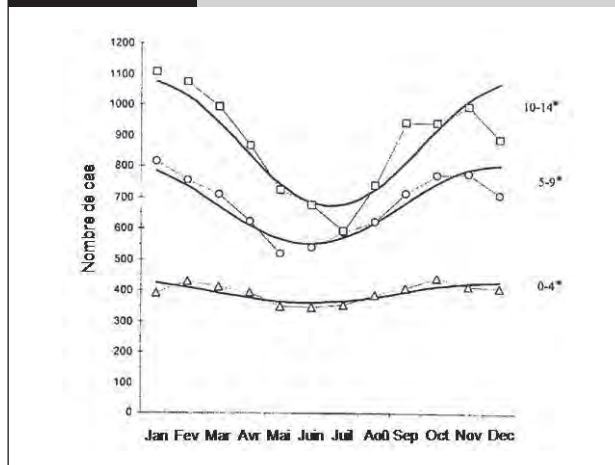
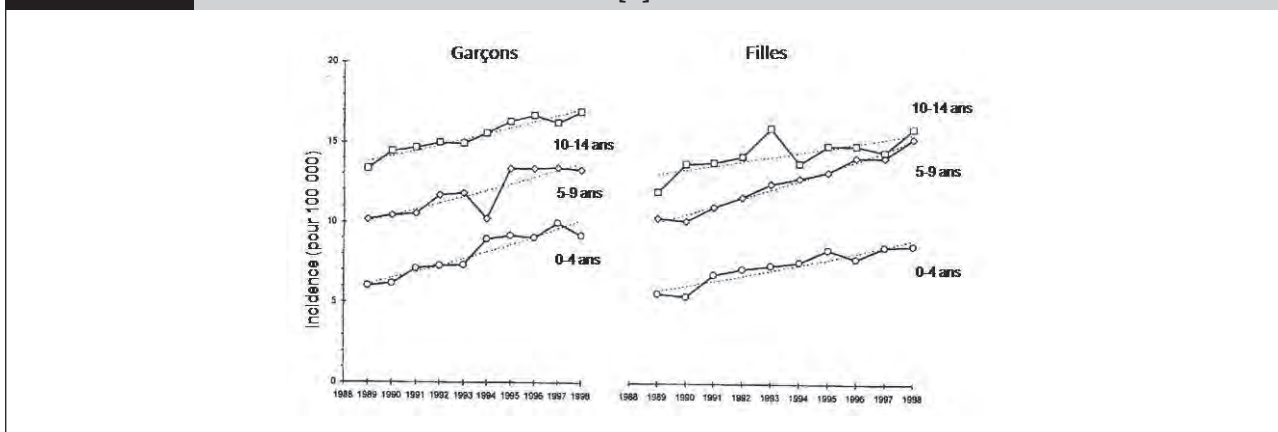


FIGURE 4

ÉVOLUTION DES TAUX D'INCIDENCE DU DT1 CHEZ L'ENFANT ENTRE 1988 ET 1998 SELON LE SEXE ET PAR CLASSE D'ÂGE [3]



Étude Eurodiab.

› Les variations saisonnières du diabète de type 1 chez l'enfant dans Eurodiab

Le caractère saisonnier au moment du diagnostic du DT1 suit un modèle sinusoïdal pour toutes les tranches d'âge. Le diagnostic est plus souvent fait en hiver et au début du printemps (figure 3) [3,8]. Ce profil a été mis en rapport avec les infections virales saisonnières capables de déclencher une dernière poussée auto-immune et de précipiter la carence en insuline.

› L'augmentation séculaire du diabète de type 1 chez l'enfant dans Eurodiab : 3 % par an

L'incidence globale du DT1 en Europe entre 1989 et 1998 a augmenté de 3,2 % par an, parmi les enfants âgés de moins de 15 ans [3]. L'accroissement du taux d'incidence en fonction de l'âge a concerné plus particulièrement le jeune âge : l'augmentation était de 4,8 % entre 0 et 4 ans, de 3,7 % entre 5 et 9 ans et de 2,1 % entre 10 et 14 ans [3]. Ainsi, l'élévation de l'incidence de DT1 de l'enfant en Europe n'a pas été attribuée à une augmentation globale de l'incidence. Elle serait due à un décalage vers un plus jeune âge du début de la maladie [3;7;9-12]. Ceci a été confirmé par plusieurs rapports dont celui du registre suédois où, à travers cinq cohortes de naissance, l'âge du diagnostic a diminué lors des dernières décennies (figure 4) [7].

L'augmentation s'est révélée d'autant plus rapide que le taux d'incidence était plus bas au début de l'observation. La seule corrélation trouvée fut celle avec l'augmentation du Produit intérieur brut (PIB) dans les mêmes pays (Europe centrale et de l'Est en particulier). Néanmoins, l'incidence continue d'augmenter en Finlande où le taux atteint 60/100 000 par an en cette fin de première décennie du 21<sup>e</sup> siècle.

1.1.2 Résultats du registre français

1.1.2.1 Objectifs du registre français du diabète de type 1

Un registre d'incidence du DT1 de l'enfant a fonctionné entre le 1<sup>er</sup> janvier 1988 et le 31 décembre 1997, dans quatre régions : l'Aquitaine, la Lorraine et la Haute et Basse-Normandie. Bien que l'enquête n'ait pu porter sur tout le territoire français, les quatre régions choisies avaient des particularités géographiques, climatiques et démographiques variées censées représenter la France dans sa totalité [13].

Avant cette période, on ne disposait pas de données fiables sur la fréquence et les caractéristiques de la maladie dans notre pays. Seules des publications d'origine hospitalière étaient disponibles. Ce registre a été créé pour combler cette lacune épidémiologique [14]. Il a été rattaché au réseau "Eurodiab" [15].

L'objectif du registre a été d'enregistrer des nouveaux cas de DT1 survenant avant l'âge de 20 ans, afin de disposer d'un taux d'incidence et de décrire cliniquement le début de la maladie.

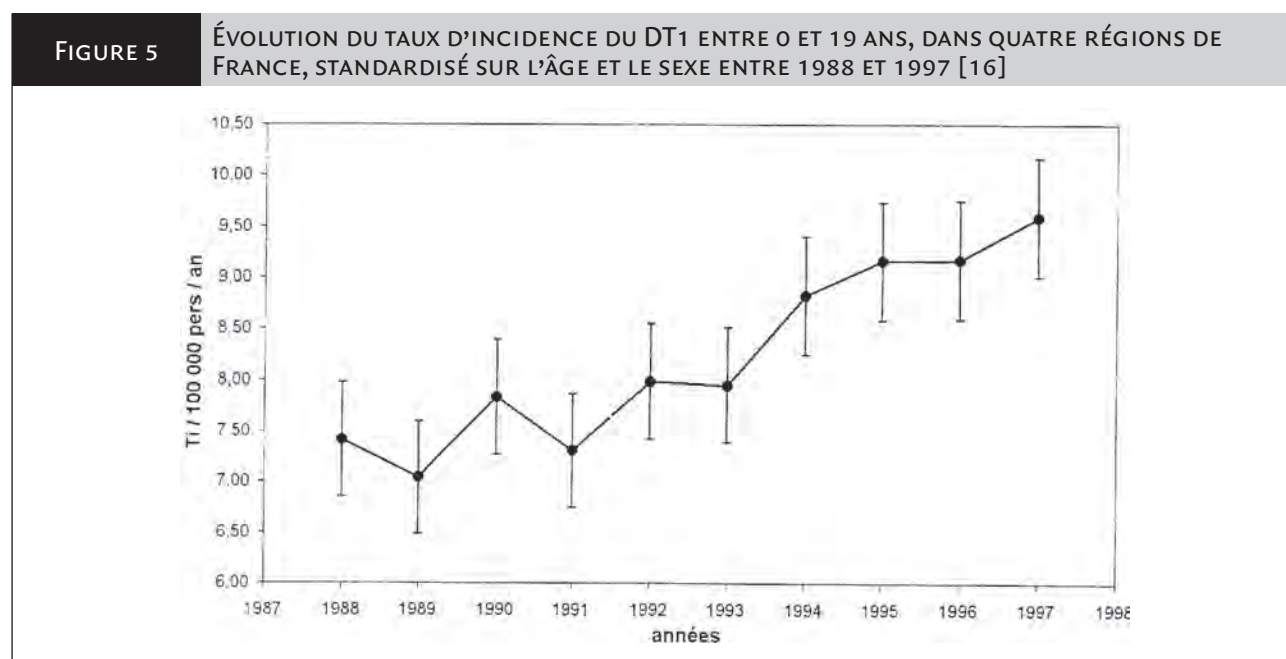
### 1.1.2.2 Méthodes du registre français

Le recensement des nouveaux cas de DT1 chez l'enfant a été assuré de façon active, prospective et standardisée par un médecin spécialement affilié au registre dans chaque région. L'enregistrement a été jugé exhaustif pour les assurés du régime général, le recensement étant

validé par confrontation des données recueillies par l'enquête à une source secondaire et indépendante de la première, et qui a été assurée par le Service médical de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS). Cette source a apporté des cas supplémentaires qui avaient échappé au recensement sur le terrain (constamment moins de 5 %). Le registre a été basé sur une population générale d'environ 2 315 000 jeunes âgés de moins de 20 ans, soit 15 % de la population française de même âge [9,15].

### 1.1.2.3 Résultats du registre français

► *Le taux d'incidence en France : 9,6 pour 100 000 en 1997*  
Le taux d'incidence du diabète, standardisé sur l'âge et le sexe, était de 7,41/100 000 par an en 1988 et de 9,58/100 000 par an en 1997 (tableau 3, figure 5) [9].



**TABEAU 3** TAUX D'INCIDENCE DU DT1 CHEZ DES ENFANTS ÂGÉS DE MOINS DE 20 ANS DANS QUATRE RÉGIONS DE FRANCE, ENTRE 1988 ET 1997 [9]

Années	Garçons		Filles		Total	
	Nombre de cas	Incidence (n/100 000/an)	Nombre de cas	Incidence (n/100 000/an)	Nombre de cas	Incidence (n/100 000/an)
1988	96	7,86 [6,63-9,09]	79	6,96 [5,76-8,16]	175	7,41 [6,55-8,27]
1989	86	7,21 [5,99-8,43]	78	6,87 [5,67-8,06]	164	7,04 [6,18-7,90]
1990	93	7,85 [6,62-9,09]	88	7,79 [6,54-9,04]	181	7,83 [6,95-8,71]
1991	106	8,97 [7,70-10,24]	63	5,64 [4,48-6,58]	169	7,31 [6,45-8,17]
1992	95	8,14 [6,89-9,39]	87	7,83 [6,60-9,06]	182	7,98 [7,10-8,86]
1993	88	7,59 [6,36-8,82]	92	8,30 [7,03-9,57]	180	7,94 [7,90-9,74]
1994	103	8,96 [7,67-10,25]	95	8,68 [7,39-9,97]	198	8,82 [7,90-9,74]
1995	114	9,90 [8,59-11,21]	91	8,41 [7,12-9,70]	205	9,15 [8,23-10,07]
1996	115	10,13 [8,80-11,46]	88	8,20 [6,91-9,49]	203	9,17 [8,25-10,09]
1997	117	10,48 [9,13-11,83]	93	8,68 [7,39-9,97]	210	9,58 [8,64-10,52]

[ ] : intervalles de confiance à 95 %

➤ *Les variations selon l'âge et le sexe en France : plus fréquent chez le garçon et pic d'incidence à la puberté*

Selon les classes d'âge, l'incidence du DT1 en 1998 variait de 7,48/100 000 par an entre 0 et 4 ans, à 10,8/100 000 par an entre 5 et 9 ans, à 14,4/100 000 par an entre 10 et 14 ans et à 5,3/100 000 par an entre 15 et 19 ans (tableau 4) [9].

L'âge moyen au diagnostic sur les 10 années de l'étude était de 10,6 ans [16]. Un pic d'incidence était observé autour de la puberté (assimilée à la tranche d'âge 10-15 ans), suivi d'une diminution très nette dans la tranche d'âge de 15 à 19 ans. En outre, il n'y avait pas de relation significative observée entre l'âge au diagnostic et la région [15,16].

Tranches d'âge (ans)	Taux d'incidence (pour 100 000/an)	
	1988	1997
0-4	4,2	7,48
5-9	7,8	10,8
10-14	10,2	14,4
15-19	8,1	5,3

L'analyse de l'incidence selon le sexe a montré que 54 % des cas étaient survenus chez des garçons et 46 % chez des filles [9]. Il n'y avait pas de relation significative observée entre le sexe et la région [15,16].

➤ *Les variations saisonnières du diabète de type 1 en France : plus fréquent en hiver*

En ce qui concerne le caractère saisonnier de la manifestation clinique de la maladie chez l'enfant, les cas de DT1 étaient plus souvent diagnostiqués en hiver.

➤ *L'augmentation séculaire en France : 3,7 % par an*

Les tendances de l'incidence en France entre 1989 et 1998 ont montré que celle-ci a augmenté de 7,41 pour 100 000 en 1988 à 9,58 pour 100 000 en 1997. Ceci représente une augmentation en proportion de 3,7 % par an pour les enfants âgés entre 0 et 19 ans (figure 6).

Parmi les enfants âgés entre 0 et 14 ans, le taux d'incidence augmentait de 4,2 % par an, dans le même ordre de grandeur que les autres pays européens [9,16]. Chez les enfants âgés de 0 à 4 ans, l'augmentation était plus importante que dans les autres tranches d'âge, allant de 4,17 en 1988 à 7,48/100 000 par an en 1997, soit 78 % d'accroissement en 10 ans. Pour les enfants âgés de 5 à 9 ans, l'augmentation était de 43 %, et 40 % pour les enfants âgés de 10 à 14 ans. Par contre, une diminution de l'incidence était observée chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans (figure 6) [9]. L'accroissement de l'incidence ne différait pas statistiquement entre les deux sexes.

Ainsi, cette augmentation préférentielle dans les jeunes classes d'âge a conduit à suggérer que cette maladie auto-immune avait une expression clinique plus précoce [9,11].

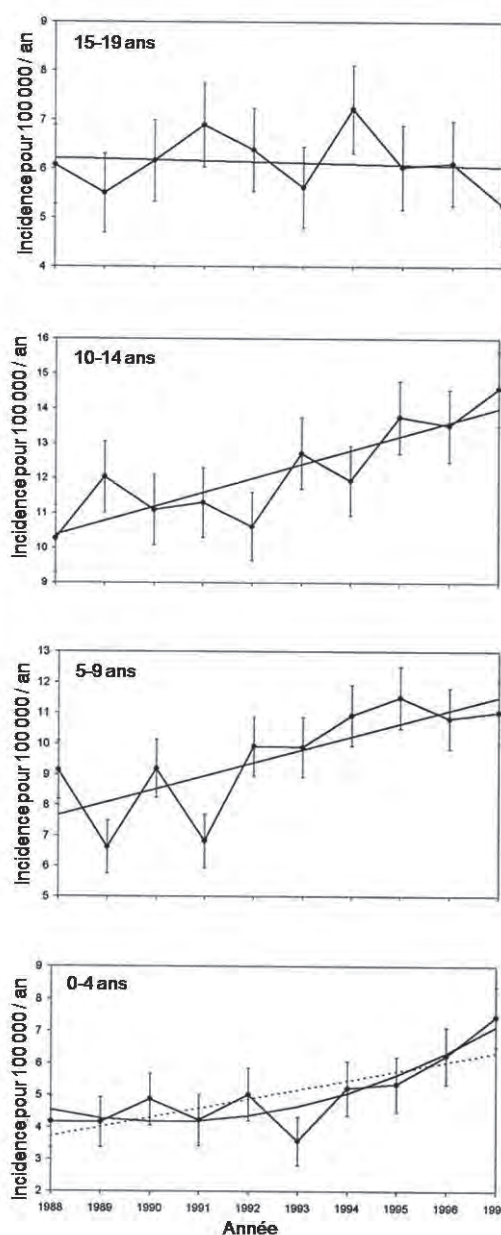
➤ *Le cas de l'Aquitaine*

Une étude hospitalière menée en Aquitaine de 1996 à 2004 a recensé les nouveaux cas de DT1 diagnostiqués avant l'âge de 15 ans à travers tous les centres d'hospitalisation de la région (archives hospitalières,

programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), liste des services hospitaliers, etc.). Le registre avait montré que 99 % des enfants avaient été hospitalisés au moment du diagnostic. Le dernier taux d'incidence était de 13,5/100 000 en 2004 en comparaison de 8,5 en 1988, ce qui correspond à un accroissement annuel de 3,4 % par an, et équivaldrait à un doublement de l'incidence sur 30 ans [17].

FIGURE 6

LES TENDANCES DU TAUX D'INCIDENCE DU DT1 SELON LES TRANCHES D'ÂGE : INCIDENCE AJUSTÉE SELON LE SEXE CHEZ LES ENFANTS DES CLASSES D'ÂGE 0-4 ANS, 5-9 ANS, 10-14 ANS ET 15-19 ANS, DANS QUATRE RÉGIONS DE FRANCE, ENTRE 1988 ET 1997 [9]



### 1.1.3 L'analyse de l'incidence du diabète de type 1 au niveau mondial : Diamond

#### 1.1.3.1 Objectifs et méthodes de Diamond

Plusieurs rapports ont suggéré que l'incidence du DT1 était en augmentation dans le monde entier. En raison du manque d'information disponible et des connaissances limitées des implications du DT1 sur la santé publique, le groupe d'étude *Diabetes Epidemiology Research International Group* (DERI) avait commencé un recueil de données globales sur l'incidence vers la fin des années 1970 et le début des années 1980. Les efforts du groupe Deri ont conduit à une augmentation du nombre de registres d'enfants diabétiques dans le monde et ont permis la mise en place, en 1990, du projet international du diabète de l'enfant : Diabète mondial (Diamond) par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

L'objectif principal de Diamond était de surveiller l'incidence du DT1 chez les enfants âgés de moins de 15 ans à travers le monde. Les registres (prospectifs et/ou rétrospectifs) ont permis de recueillir des données standardisées sur l'incidence du diabète à partir de 1990 et jusqu'en 1999 [18,19].

Au total, 112 centres de 57 pays ont participé à l'étude, pour laquelle 43 013 enfants ont été enregistrés, sur une population mondiale de 84 millions d'enfants de même âge [19].

#### 1.1.3.2 Résultats

##### ➤ Les variations géographiques du diabète de l'enfant au niveau mondial

L'incidence du DT1, standardisée sur l'âge et le sexe, de 1990 à 1999, variait de 0,1 en Chine et au Venezuela à 40/100 000/an en Finlande (figure 7) [19].

Afin de classer tous les pays par niveau d'incidence, les taux d'incidence ont été divisés en cinq groupes s'échelonnant de très bas à très élevés. Le niveau d'incidence de la France y est classé comme étant intermédiaire. Dans la plupart des pays asiatiques, l'incidence était très basse à intermédiaire, estimée entre 1 et 9/100 000/an. L'incidence dans les populations sud-américaines était très basse à élevée, c'est-à-dire variant entre 1 et 10/100 000/an. En Océanie, l'incidence était

soit élevée, soit très élevée, variant de 14 à 22/100 000/an, l'hypothèse causale principale étant celle de différences ethniques dans cette région.

##### ➤ Les variations de l'incidence du diabète de type 1 selon l'âge et le sexe dans Diamond

Les taux d'incidence dans les trois classes d'âge (0-4, 5-9 et 10-14 ans) ne différaient pas entre les sexes. En revanche, l'incidence augmentait avec l'âge. Ainsi, les enfants des classes d'âge 5-9 ans et 10-14 ans avaient un risque respectivement 1,6 et 1,94 fois plus élevé que les enfants âgés de 0 à 4 ans (tableau 5) [19].

##### ➤ Augmentation séculaire de l'incidence du DT1 dans Diamond : plus de 3,2 % par an

La tendance globale de l'augmentation de l'incidence du DT1 à travers le monde était de 2,8 % par an [19,20]. L'augmentation annuelle lors des cinq premières années d'étude (1990 à 1994) était en moyenne de 2,4 %, puis, pendant la deuxième période (1995 à 1999), de 3,4 %.

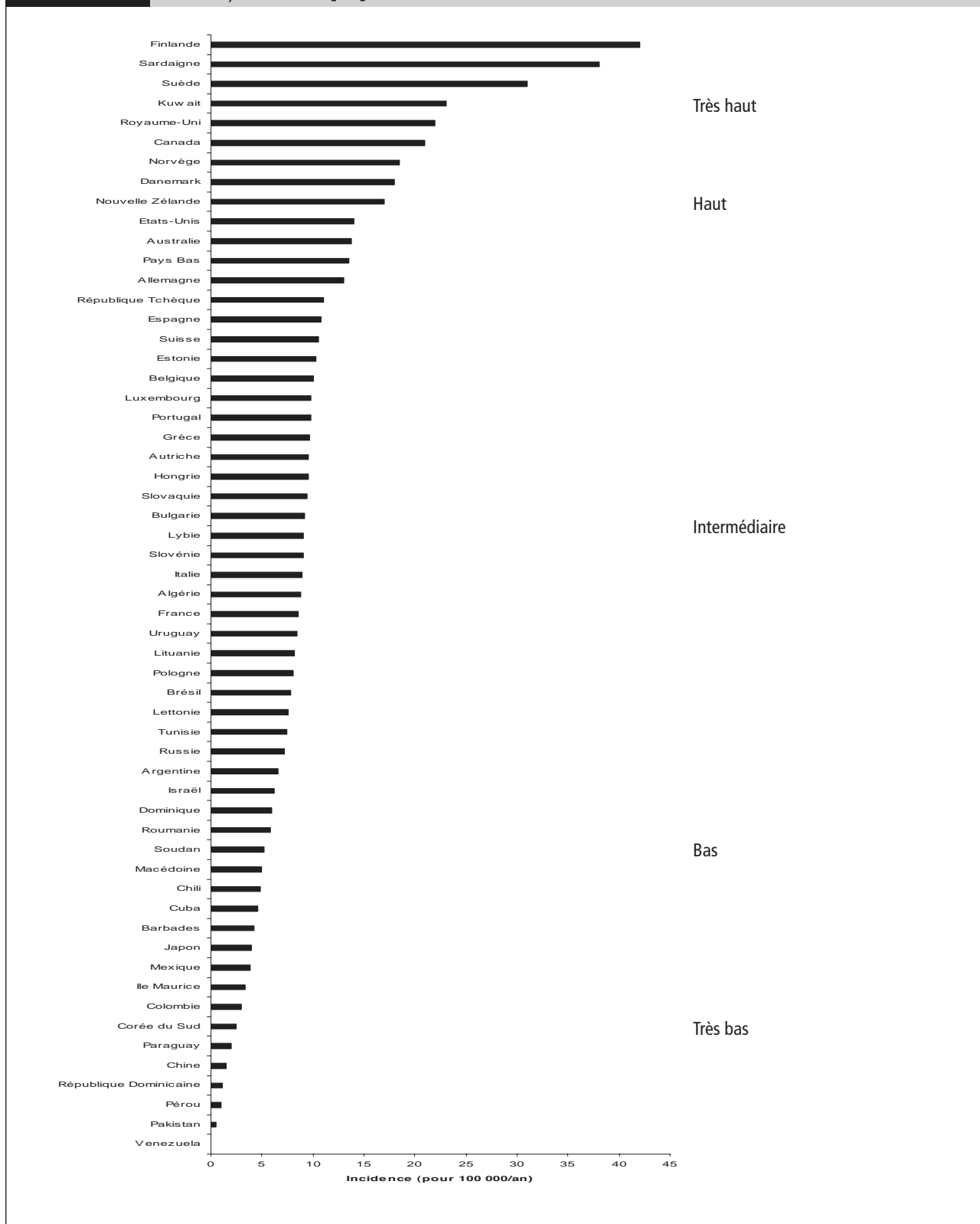
Des différences géographiques importantes ont été notées en ce qui concerne les variations annuelles de l'incidence du DT1, entre 1990 et 1999. Ainsi, une augmentation de 5,3 % était observée en Amérique du Nord, de 4 % en Asie et de 3,2 % en Europe, tandis qu'en Amérique centrale et aux Caraïbes, une diminution statistiquement significative de 3,6 % était notée. De manière générale, l'augmentation de l'incidence était plus élevée dans les zones de haute incidence (3,7 %) ou d'incidence intermédiaire (3,5 %) comparativement aux zones de basse ou de très basse incidence où il n'y a pas eu d'augmentation significative du taux d'incidence au cours du temps. L'incidence du DT1 a augmenté rapidement, notamment dans les classes d'âge les plus jeunes des populations occidentales. L'augmentation était de 4 % entre 0 et 4 ans, de 3 % entre 5 et 9 ans et de 2,1 % entre 10 et 14 ans [19,20].

L'incidence a donc été en constante augmentation dans presque tous les pays du monde sauf en Amérique du Sud, en Amérique centrale et aux Caraïbes. Malheureusement, certains pays ne disposaient pas d'informations complètes concernant ce sujet, notamment les pays qui ont un PIB moindre et où la population infantile est très grande, comme la plupart des pays africains et du Sud-Est Asiatique [19].

TABLEAU 5 ANALYSE PAR RÉGRESSION DE POISSON DU TAUX D'INCIDENCE DU DT1 PAR TRANCHE D'ÂGE (AVANT L'ÂGE DE 14 ANS) ET PAR SEXE, ENTRE 1990 ET 1999, DIAMOND [19]			
Sexe	Tranche d'âge	Risque relatif (RR)	Intervalle de confiance (95 %)
Garçons	0-4	1,0	
	5-9	1,50	[1,47-1,58]
	10-14	1,94	[1,87-2,01]
Filles	0-4	1,0	
	5-9	1,72	[1,66-1,79]
	10-14	1,93	[1,86-2,01]
Total	0-4	1,0	
	5-9	1,62	[1,57-1,66]
	10-14	1,94	[1,89-1,98]

FIGURE 7

INCIDENCE DU DT1 STANDARDISÉE SUR L'ÂGE SURVENANT AVANT L'ÂGE DE 14 ANS ENTRE 1990 ET 1999, DIAMOND [19]



Les pays sont classés par taux d'incidence décroissant.

### 1.1.4 Questions soulevées par la variation de l'incidence du DT1 de l'enfant

L'augmentation constante de l'incidence du DT1 au cours des deux dernières décennies a soulevé d'importantes questions sur ses facteurs déclenchants. Les facteurs de risque de DT1, qui ont été jusqu'à présent évoqués et étudiés, sont climatiques, géographiques ou démographiques, alimentaires et infectieux. Cette augmentation de l'incidence du DT1 est apparue trop rapidement pour s'expliquer par des changements de la susceptibilité génétique. Cet accroissement rapide de l'incidence a plutôt été attribué aux changements de facteurs environnementaux détaillés ci-dessous [1,3,15].

#### 1.1.4.1 Susceptibilité génétique

La susceptibilité génétique au DT1 est assez bien connue. Elle est médiée principalement par les gènes du système HLA de classe II [1,2,21]. La combinaison génétique la plus à risque est le HLA DBQ\*D201/\*0302, en déséquilibre de liaison avec le DR3/DR4. Les variantes génétiques du système HLA sont nombreuses et complexes. Depuis la mise en évidence de l'association du DT1 à HLA DR3/DR4, les études génétiques ont été nombreuses. Mais la susceptibilité génétique du DT1 n'est toujours pas totalement élucidée et toujours sujette à controverse. Néanmoins, on sait qu'uniquement 10 % des personnes génétiquement susceptibles développent la maladie, ce qui sous-entend que des facteurs environnementaux sont nécessaires pour déclencher la destruction des cellules bêta [1].

Un deuxième variant de susceptibilité se situe dans la région du gène de l'insuline, appelé IDDM2, qui est connu sous le nom de polymorphisme 5' du gène de l'insuline (VNTR-INS) [21-23]. La présence de l'allèle à risque du VNTR-INS augmente le risque de DT1, en particulier chez les personnes qui n'expriment pas le locus HLA de susceptibilité [21].

Bien que plus de 50 % de la susceptibilité génétique au DT1 soit attribuable à la région HLA [21,23] et 10 % au loci VNTR-INS [23], d'autres loci sont également en cause, mais leur part attribuable n'est pas bien connue [21]. Leur liste ne cesse de s'étendre, mais leur réelle contribution clinique n'est probablement pas très élevée.

#### 1.1.4.2 L'auto-immunité

L'apparition des auto-anticorps est le premier signe détectable de l'auto-immunité chez l'homme. Actuellement, quatre auto-anticorps sont identifiés [1,22,24] :

- les anticorps anti-îlots (islet cell antibodies : ICA) ;
- les auto-anticorps anti-insuline (insulin antibodies : IAAs) ;
- les anticorps anti-GAD (décarboxylase de l'acide glutamique) ;
- les anticorps contre la tyrosine phosphatase membranaire : anti-IA2.

D'après les études familiales, la positivité de trois ou quatre auto-anticorps est associée à un risque élevé de développer un DT1 au cours des 5 à 10 années suivantes ; le risque est estimé entre 60 et 100 %. Des études préliminaires effectuées en population générale indiquent que la valeur prédictive des auto-anticorps pour le DT1 est du même ordre de grandeur dans la population générale des pays à forte incidence de la maladie [1]. C'est moins vrai dans les pays à incidence plus faible [25].

#### 1.1.4.3 Risque familial

L'étude Eurodiab a confirmé que le risque de développer un DT1 dans une fratrie était supérieur à celui de la population générale. Il existait une association positive forte entre le taux d'incidence dans

la population générale et la prévalence du DT1 dans la fratrie [26]. Des études finlandaises ont également retrouvé que les apparentés au premier degré avaient 15 à 20 % plus de risque de développer un DT1 par rapport à la population générale [27].

Les parents diabétiques ont également un risque accru d'avoir un enfant diabétique. La transmission se ferait préférentiellement d'un père à sa fille, et de façon plus prépondérante dans la tranche d'âge 0-4 ans [26].

#### 1.1.4.4 L'hypothèse hygiéniste

##### › Les observations

En Sardaigne, après la deuxième guerre mondiale, l'amélioration du niveau socio-économique et des normes d'hygiène (qui accompagnent la lutte antivectorielle) a conduit, par exemple, à l'éradication du paludisme. Les zones avec un passé de morbidité importante due à la malaria semblent avoir actuellement un risque moindre de DT1. Le *Plasmodium falciparum* et les infections parasitaires sembleraient jouer un rôle protecteur sur le DT1. La disparition de la malaria aurait donc conduit à des changements radicaux après les années 50 en Sardaigne [6].

Une étude comparative entre la Lituanie et la Suède a signalé qu'un contact précoce aux antigènes microbiens pourrait prévenir l'apparition du diabète auto-immun et que certaines infections non spécifiques lors de la première année de vie réduiraient le risque de diabète infantile [1,28].

##### › L'hypothèse hygiéniste

Ces observations et d'autres publications antérieures ont donné lieu à l'hypothèse hygiéniste, déjà proposée pour d'autres maladies en augmentation telles que l'asthme chez l'enfant. Dans les pays développés, on observe une diminution de l'incidence de nombreuses maladies infectieuses, grâce aux traitements par antibiotiques, à la vaccination, à l'amélioration de l'hygiène et aux meilleures conditions socio-économiques. Paradoxalement, l'incidence des maladies auto-immunes, dont le DT1, est en constante augmentation [29].

Cette hypothèse suggère une relation entre la diminution de l'incidence des maladies infectieuses et l'augmentation des maladies auto-immunes, ce qui suppose un effet protecteur des infections contre les maladies immuno-médiées [1,29]. La réduction du contact microbien à un âge précoce limiterait la stimulation des mécanismes de défense immune, interférant avec la maturation du système immunitaire dans les deux premières années de vie, et, par conséquent, exposerait à une plus grande susceptibilité aux maladies auto-immunes [1].

#### 1.1.4.5 Facteurs de risque environnementaux mis en évidence par des études épidémiologiques

L'élévation du taux d'incidence du DT1, plus particulièrement chez les jeunes enfants, amène à rechercher des facteurs de risque tels que l'exposition fœtale ou néonatale aux virus, ou des changements de pratiques alimentaires, lesquels sont détaillés ci-dessous [10].

##### › Facteurs de risque alimentaires

Plusieurs études suggèrent qu'il existe une relation entre l'introduction précoce des produits laitiers dans l'alimentation infantile et l'augmentation du risque du DT1, indépendamment de la durée de l'allaitement. Autrement dit, l'introduction précoce de protéines du lait de vache, chez des enfants à prédisposition génétique au DT1, pourrait constituer un facteur de risque supplémentaire [30,31]. Mais ces résultats sont toujours débattus. La consommation précoce du lait

de vache serait un facteur de risque potentiel mais de faible amplitude. L'augmentation de la réponse humorale contre les protéines du lait de vache a été observée chez des enfants diabétiques et non dans leur fratrie [30,32]. Une méta-analyse a retrouvé d'une part, qu'un allaitement maternel inférieur à 3 mois était associé à un risque de DT1 multiplié par 1,4 ; et a suggéré, d'autre part, que 30 % des cas pourraient être évités par l'éviction du lait de vache lors des quatre premiers mois de vie [32]. Le risque était plus élevé chez les enfants porteurs des haplotypes HLA de susceptibilité au DT1 [30]. D'autres études ont montré des associations entre la consommation *per capita* du lait de vache et le risque de DT1 chez les enfants de plusieurs pays industrialisés [3,33]. Parmi la fratrie des enfants affectés, une consommation de lait supérieure à un demi-litre par jour augmenterait par trois le risque de DT1 [30]. Les résultats sont toutefois très variables d'une étude à l'autre et d'un pays à l'autre, ce qui peut être lié aux habitudes de puériculture ou à d'autres facteurs de confusion.

La protéine incriminée dans le déclenchement de ces différentes réponses est le sérum albumine bovine (BSA) [34]. Des anticorps anti-BSA sont produits à cause d'une consommation précoce de lait de vache et pourraient être un facteur déterminant précoce de l'augmentation de la maladie [35]. L'insuline bovine a également été incriminée.

D'autres facteurs alimentaires ont été invoqués, tels que l'introduction précoce de céréales dans l'alimentation de l'enfant de moins de 4 mois. Cela accélérerait l'apparition d'anticorps dirigés contre les cellules bêta, face aux antigènes des céréales en raison du système immunitaire intestinal immature de l'enfant, principalement chez des enfants génétiquement susceptibles [36]. De même, l'introduction précoce d'aliments qui contiennent du gluten semblerait être un facteur de risque supplémentaire de développement de DT1 chez les enfants de parents diabétiques de type 1 [1,37]. Le risque de développer des anticorps contre les cellules bêta serait multiplié par 5 chez les enfants exposés au gluten avant d'atteindre l'âge de 3 mois, et ce risque ne serait pas réduit avec l'allaitement [37]. Il a été également observé qu'une introduction précoce de fruits, de baies et de tubercules comestibles augmenterait le risque de développer un DT1 [38].

Ces résultats proviennent principalement d'observations faites dans des pays particuliers, à forte incidence, comme la Finlande. Par analogie à ce que l'on sait des allergies et de la maturation du système immunitaire, ces études ne plaident pas en faveur d'une diversification alimentaire trop précoce chez le nourrisson.

#### › Vitamine D

Plusieurs études, notamment celles du réseau européen Eurodiab, ont montré que la supplémentation en vitamine D dans le jeune âge était associée à une baisse de l'incidence du DT1 [39]. Une étude finlandaise a montré que la supplémentation en vitamine D pendant la petite enfance protégeait contre le risque ultérieur de développer un DT1 ; ainsi, la maladie était moins importante chez les enfants supplémentés régulièrement à la dose recommandée [40]. La vitamine D est connue pour réguler la croissance et la différenciation de certains tissus et pour agir sur le système immunitaire. Ses effets sont médiés par le récepteur de la vitamine D (VDR). Le VDR est retrouvé dans 30 tissus différents, dont quelques variants dans les cellules des îlots du pancréas. Plusieurs études ont souligné l'existence d'une relation entre le DT1 et un des quatre polymorphismes du gène du VDR. Ce facteur environnemental spécifique pourrait modifier le gène du VDR chez des enfants ayant une déficience en vitamine D [41].

#### › Infections virales

D'autres facteurs de risque suspectés pendant la période périnatale sont les infections virales, notamment aux entérovirus (OR=1,61) [42], et plus particulièrement le virus *Coxsackie B* [1,42]. Le rôle des entérovirus a été étudié de plusieurs façons, notamment par l'intermédiaire de l'étude de la saisonnalité de la découverte de l'affection. La saisonnalité du diagnostic de la maladie est bien connue et a été confirmée par l'étude Eurodiab [8] qui a montré l'existence d'un pic hivernal dans tous les pays d'Europe, pour les deux sexes et au niveau de toutes les tranches d'âge entre 0 et 14 ans [1,3]. En outre, des expositions aux entérovirus, *in utero* et principalement dans l'enfance, sont associées au risque de développer ultérieurement un DT1 dans un délai très variable [42].

La fréquence des infections à entérovirus a diminué, pendant ces dernières décennies, dans les pays développés, mais en dépit de ceci, l'incidence du DT1 a augmenté. Ce paradoxe peut être expliqué par "l'hypothèse de la polio", introduite par Viskari *et al.* : plus un virus est répandu dans une population, moins les formes générées par l'agression de ce virus sont graves [43]. Ce qui permettrait d'expliquer que du fait de la diminution des infections virales, on observe une réduction des mécanismes de défense à tous les âges. Dans le cas du DT1, cette réduction des mécanismes de défense conduirait à une toxicité accrue des entérovirus sur le pancréas ou plus indirectement [44].

En ce qui concerne les mécanismes sous-jacents, il a été proposé que des composants de l'enveloppe virale aient une parenté d'épitopes avec un auto-antigène (la GAD 65 dans la cellule bêta) ou bien que l'infection virale et le DT1 soient réunis par une même susceptibilité génétique liée au HLA [45]. Le sujet du tropisme pancréatique du virus lui-même est toujours débattu [46].

#### › Les toxiques

La streptozotocine est un antibiotique identifié vers la fin des années 50. Au milieu des années 60, il a été montré que la streptozotocine était sélectivement toxique aux cellules bêta des îlots de Langerhans, à l'origine du diabète. Depuis cette date, ce médicament est utilisé comme modèle animal de DT1 (modèle STZ) [47,48]. De nos jours, aucun autre médicament n'a été en cause dans la destruction des cellules bêta.

Entre 1991 et 1996, une étude menée en Franche-Comté a analysé les retombées sur la santé de l'accident de Tchernobyl. Les résultats ont montré que l'augmentation de l'incidence a été à peu près la même que celle obtenue par Eurodiab, suggérant qu'il n'y a pas eu de conséquence visible sur l'incidence du diabète de l'enfant dans cette région [11].

### 1.1.4.6 Les transformations socio-économiques, le niveau de richesse (PIB), la croissance accélérée et l'obésité infantile

#### › Les observations

Les transformations socio-économiques survenues après la seconde guerre mondiale ou suite au passage à l'économie de marché (comme par exemple en Lituanie) ont mené à des bouleversements sociaux [6,28]. Ainsi, en Sardaigne, des changements se sont produits au cours des 50 dernières années. Aujourd'hui, il existe un meilleur accès au système de santé et aux aliments hautement caloriques, et le poids et la taille ont également augmenté. Plusieurs études réalisées dans cette région italienne ont retrouvé un lien entre la croissance économique

et la prise de poids chez l'enfant et l'augmentation de l'incidence du DT1 [6].

Des études effectuées dans le cadre du réseau Eurodiab ont montré que les taux d'incidence du DT1 en Europe étaient corrélés aux indicateurs de prospérité nationale, dont le PIB qui est lui-même associé aux habitudes de vie et peut expliquer en partie la grande variation des taux d'incidence [3,10,28].

#### ► *L'hypothèse de l'accélération*

L'hypothèse de l'accélération du développement du diabète, développée par T. Wilkin *et al.*, suggère qu'une prise de poids excessive entraîne une résistance à l'insuline. Cette résistance à l'insuline force les cellules bêta à produire plus d'insuline. Les cellules bêta soumises à cette pression sont plus exposées aux troubles auto-immunitaires [49].

La surcharge alimentaire augmente la résistance périphérique à l'insuline, et accroît la demande sur les cellules bêta, et le processus de destruction auto-immune devient irréversible [7,10]. Le niveau de richesse d'un pays peut donc avoir un effet accéléré sur la croissance de l'enfant, ce qui constitue un facteur de risque invoqué de diabète infantile [10].

Cette hypothèse suppose que les enfants ayant un indice de masse corporel (IMC) élevé seront plus susceptibles de développer un DT1, une situation similaire à celle du diabète de type 2 (DT2). L'auteur conclut que plus la fréquence de l'obésité des enfants augmente dans un pays, plus la prévalence du DT1 y augmente. Enfin, plus l'IMC d'un enfant est élevé, plus tôt se déclarera son DT1 [49]. Mais cette hypothèse n'est pas confirmée par les observations dans divers pays [50-53].

#### 1.1.4.7 D'autres facteurs de risque

La relation entre les vaccinations et l'augmentation de l'incidence du DT1 de l'enfant a été analysée en Europe. Les vaccins pédiatriques testés sont ceux développés contre la tuberculose, la poliomyélite, le tétanos, la diphtérie, la coqueluche, la rubéole, la rougeole, les oreillons, l'*Haemophilus influenzae*, la varicelle et l'hépatite B. Les résultats de ces études ne soutiennent pas l'hypothèse d'une association entre ces vaccins recommandés chez les enfants et un risque accru de DT1 [42]. Les rumeurs que le risque de diabète pourrait être modifié par des changements dans le calendrier de vaccinations ne paraissent également pas fondées. Plus généralement, l'implication des vaccinations dans l'accroissement des maladies auto-immunes est débattue et n'est en aucun cas démontrée [54-56].

En revanche, plusieurs autres facteurs d'environnement seraient impliqués. Parmi ceux-ci, on peut citer le poids et la taille à la naissance, l'âge maternel et paternel lors de la conception [57-59], la pré-éclampsie maternelle, la détresse respiratoire néonatale [60]. Toutes ces études soulignent l'importance des expositions précoces *in utero* ou périnatales, mais ces travaux sont encore contradictoires et les mécanismes d'action sous-jacents ne sont pas précisément connus [61].

## 1.2 CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES CHEZ L'ENFANT AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DU DIABÈTE

La connaissance des caractéristiques cliniques du DT1, au début de la maladie, permet d'éviter de réaliser le diagnostic dans des conditions

d'extrême gravité [14]. En effet, la carence en insuline provoque une hyperglycémie, laquelle entraîne polyurie et soif. La diminution de l'utilisation de glucose en tant que substrat énergétique et l'utilisation des graisses et des acides aminés, conduisent à l'amaigrissement de l'enfant ainsi qu'à la formation de corps cétoniques. Ces derniers sont à l'origine de l'acidocétose diabétique (ACD), laquelle pouvant entraîner un coma.

En raison de la diversité des études européennes et nord-américaines décrivant les caractéristiques cliniques de l'enfant au moment du diagnostic du DT1, il a été décidé de ne présenter ici que les résultats des registres de population, notamment ceux provenant de la France et du réseau européen Eurodiab.

### 1.2.1 Circonstances au moment du diagnostic du diabète de type 1

Les éléments favorisant la décompensation du DT1 chez l'enfant et aboutissant au diagnostic du DT1 ont été recherchés dans l'étude du registre français. Dans 61 % des cas, aucun élément déclenchant n'était retrouvé ; dans 11 % des cas, un "stress" non spécifique était évoqué et, dans 23 % des cas, un épisode fébrile ou une infection dans les trois mois avant le diagnostic ont été identifiés par les parents [63].

### 1.2.2 Symptômes au moment du diagnostic du diabète de type 1

#### 1.2.2.1 Liste de symptômes

Dans le registre français, entre les années 1988 et 1990, la triade symptomatique "classique" associant polyurie, amaigrissement et altération de l'état général a été retrouvée chez 41 % des enfants au moment du diagnostic du DT1. En raison du manque de spécificité des symptômes chez l'enfant, très peu d'entre eux n'ont présenté aucun symptôme.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés en France avant le diagnostic étaient la polyurie, retrouvée dans presque la totalité des cas, et une perte de poids corporel  $\geq 10$  % (valeur considérée comme signe de gravité) identifiée chez 43 % des enfants. Les douleurs abdominales étaient présentes chez 34 % des enfants affectés, bien qu'elles n'aient pas été assez souvent identifiées comme un signe de cétose. Un coma plus au moins sévère était identifié chez 12 % des enfants.

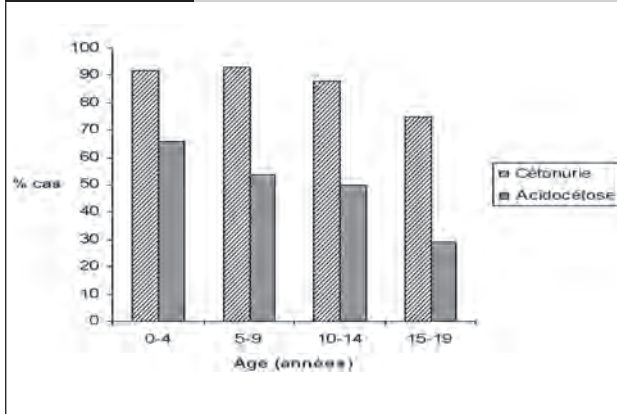
Les résultats de l'étude Eurodiab sont similaires à ceux retrouvés en France. Les symptômes les plus fréquents en Europe étaient la polyurie (71 %), l'amaigrissement (9 %) et la fatigue (7 %). Les douleurs abdominales étaient présentes dans 3 % des cas et un coma avec altération de la conscience dans 16 % des cas [64].

#### 1.2.2.2 Données biologiques

Entre 1988 et 1990, en France, lors du diagnostic du DT1, 95 % des enfants avaient une glycémie supérieure à 11 mmol/l, valeur qui correspondait au seuil de diagnostic de diabète défini alors par l'OMS. La valeur moyenne des glycémies était de  $24,9 \pm 12,1$  mmol/l ( $4,5 \pm 2,1$  g/l), et elle ne variait pas significativement avec l'âge, ni avec la durée de symptômes. L'ACD et la cétonurie étaient retrouvées chez 50 % et 85 % des enfants, respectivement ; elles étaient significativement plus fréquentes chez les jeunes enfants (figure 8).

FIGURE 8

CÉTONURIE ET ACIDOSE EN FONCTION DE L'ÂGE AU DIAGNOSTIC DU DT1 DE L'ENFANT EN FRANCE



### 1.2.3 Acidocétose diabétique

Comme on a pu le voir précédemment, le DT1 de l'enfant est le résultat de la destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas, laquelle conduit à une réduction prononcée de sécrétion d'insuline au moment des manifestations cliniques.

Une ACD est souvent la manifestation inaugurale du DT1 chez l'enfant. L'ACD peut être responsable du décès ou d'une morbidité importante secondaires à l'œdème cérébral [64-66]. Bien qu'il n'y ait

pas de définition standard de l'ACD, la plupart des études référencées dans ce rapport ont retenu comme indicateur d'ACD biologique un pH sanguin <7,3 (ACD modérée pH <7,3, ACD sévère pH <7,1).

#### 1.2.3.1 Fréquence et facteurs de risque

Des rapports européens font état de différences importantes de fréquence de l'ACD entre les pays (tableau 6) [14;64;67-71]. De plus, il existe une corrélation inverse entre la proportion d'ACD et le taux d'incidence du DT1 (figure 9). Les taux les plus élevés d'ACD sont retrouvés dans les régions ayant une basse incidence de DT1 de l'enfant. Entre 1988 et 1990, en France, la moitié (50 %) des enfants diabétiques de type 1 étaient diagnostiqués au cours d'une ACD [14]. Avec une définition de l'ACD similaire, cette proportion en Europe selon Eurodiab était à la même époque de 42 % (figure 9, tableau 6).

L'ACD se présente plus fréquemment chez les jeunes enfants, âgés de 0 à 5 ans [72]. Sa présentation clinique au diagnostic est plus soudaine et sévère dans cette tranche d'âge. Ce phénomène reflète une progression de la maladie plus rapide et agressive dans la petite enfance. Les jeunes enfants tolèrent moins bien la carence d'insuline, en raison de mécanismes de compensation métabolique qui sont moins développés [64,65]. Dans l'étude du réseau Eurodiab, le risque d'ACD chez les enfants de moins de 5 ans était le même (1,02 fois celui des enfants plus âgés) [64]. Néanmoins, dans le registre français, plus de 60 % des enfants (n=506) de moins de 5 ans présentaient une ACD lors du diagnostic de diabète [14]. En revanche, il n'a pas été trouvé de différence significative dans la fréquence d'ACD selon le sexe. Les autres facteurs de risque d'ACD ne sont pas bien connus [64].

FIGURE 9

CORRÉLATION ENTRE LA PROPORTION D'ACD AU DIAGNOSTIC ET LES TAUX D'INCIDENCE DU DT1 AVANT L'ÂGE DE 15 ANS, DANS 11 CENTRES EURODIAB, ENTRE 1986 ET 1998 [64]

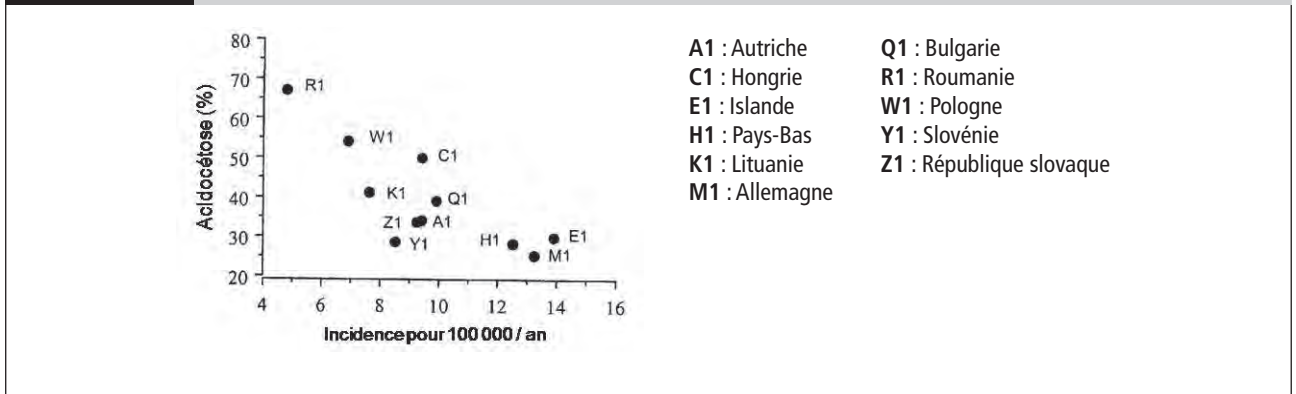


TABLEAU 6

POURCENTAGE D'ACD (GLOBALE, MODÉRÉE ET SÉVÈRE) PARMIS LES CAS DE DT1 INAUGURALS DANS DIFFÉRENTES ÉTUDES EUROPÉENNES (EN FONCTION DE L'ÂGE ET DU SEXE) ENTRE 1986 ET 1998

Tranches d'âge et références	Pays	Années	ACD	ACD modéré	ACD sévère
<20 ans [14]	France	1988-1990	50 %	-	-
<15 ans [64]	Europe	1989-1998	42 %	33 %	9 %
9 mois - 16 ans [67]	France		1 sur 2 cas	32 %	22 %
0-14 ans				38 %	16 %
0-4 ans	Allemagne	1993-1995		38 %	21 %
5-9 ans				33 %	12 %
10-14 ans [70]				43 %	17 %
Total	Allemagne	1987-1997	26 %		
0-4 ans			36 %		
5-9 ans			24 %		
10-14 ans			23 %		
Garçons			24 %		
Filles [69]			29 %		
≤10 ans [71]	Angleterre	1990-1996	27 %	10/71 cas	9/71 cas
<2 ans			53 %		
2-10 ans			17 %		
>10 ans [68]	Finlande	1986-1989	33 %		

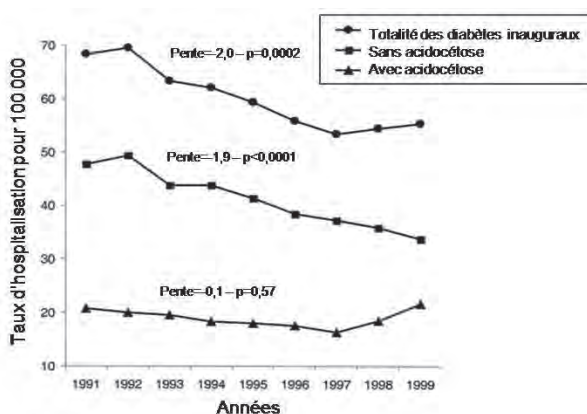
Grâce à la base médico-administrative du PMSI, le programme de surveillance du diabète de l'InVS a estimé que, parmi plus de 14 000 jeunes diabétiques âgés de 1 à 19 ans, plus de 2 000 (14 %) ont été hospitalisés pour ACD en 2003 <[www.invs.sante.fr/publications/2006/jvs\\_2006/](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/jvs_2006/)>. Parmi les enfants diabétiques âgés de moins de 5 ans, l'incidence de l'ACD était de 27 %. Il pouvait toutefois s'agir d'une ACD survenant à distance du diagnostic et non d'une ACD inaugurale de la maladie. Mais pour 975 jeunes diabétiques hospitalisés pour ACD (7 % du total), aucun autre séjour hospitalier en 2002 ni 2003 ne mentionnait un diagnostic de diabète. Par ailleurs, quatre séjours hospitaliers spécifiaient le décès d'un enfant ainsi qu'un diagnostic d'ACD.

### 1.2.3.2 Tendence au cours du temps

Au Canada et en Europe, bien que le taux d'incidence du DT1 soit en augmentation, la proportion des enfants ayant une ACD inaugurale est restée constante au cours du temps [64,65,73]. Au Canada, alors que le taux d'hospitalisation pour diabète a diminué au cours de la dernière décennie, le taux d'hospitalisation pour ACD inaugurale est resté à peu près constant, avec un accroissement des admissions chez les enfants entre 0 à 4 ans (figure 10) [73]. Enfin, un rapport très récent du registre finlandais fait état d'une diminution de fréquence de 10 % des ACD inaugurales en 20 ans, sauf chez les enfants de moins de 2 ans chez lesquels elle reste élevée, à 40 % [74].

FIGURE 10

TAUX D'HOSPITALISATION POUR DIABÈTE INAUGURAL (STANDARDISÉ SUR L'ÂGE ET LE SEXE) AVEC PRÉSENCE OU NON D'ACD, POUR 100 000 ENFANTS ÂGÉS DE 0 À 19 ANS EN ONTARIO, ENTRE 1991 ET 1999 [73]



### 1.2.3.3 Conséquences : décès, œdème cérébral

Selon les études européennes, l'ACD se présente approximativement chez 15 à 67 % des enfants récemment diagnostiqués comme ayant un DT1. Le taux de mortalité pour ACD varie entre 0,15 % et 0,31 %. Un œdème cérébral se produit dans 1 % des cas [65,75]. L'œdème cérébral est une complication peu fréquente mais catastrophique de l'ACD [75-79]. Il demeure la principale cause de décès (de 57 % à 87 %) liée à l'ACD [66] et est également une cause de morbidité grave [80,81]. Ainsi, dans une étude britannique multicentrique, un enfant sur trois (35 %) a survécu, mais avec de graves séquelles neurologiques.

Plusieurs facteurs de risque d'œdème cérébral sont connus : le jeune âge [82], une longue durée de symptômes, le traitement trop "agressif" de l'ACD, une manifestation sévère du DT1, l'hypocapnie ou l'hyperazotémie [75;83-85]. Parmi les traitements "trop agressifs", figurent des doses élevées d'insuline, l'administration de bicarbonate en excès ou un apport hydrique excessif au cours d'une réanimation [65,75]. En outre, l'œdème cérébral peut se produire avant, pendant et après le traitement de l'ACD [75,86].

Ces résultats mettent en évidence deux idées importantes. D'un côté, l'œdème cérébral peut être la conséquence du traitement de l'ACD ; et, d'un autre côté, il est le résultat d'une manifestation sévère de la maladie [75]. Ceci signifie néanmoins qu'une partie des décès liés à l'œdème cérébral est tout à fait évitable. La Société internationale de diabétologie pédiatrique (Ispad) <[http://www.ispad.org/FileCenter/10-Wolfsdorf\\_Ped\\_Diab\\_2007,8.28-43.pdf](http://www.ispad.org/FileCenter/10-Wolfsdorf_Ped_Diab_2007,8.28-43.pdf)> et la Société européenne d'endocrinologie pédiatrique (Espe) [66] publient des recommandations et un protocole de traitement de l'ACD, régulièrement remis à jour.

Réduire la fréquence de l'ACD inaugurale est un défi pour la communauté diabétologique pédiatrique, du fait de la complication redoutable qu'est l'œdème cérébral aigu. En l'état actuel des connaissances, seul un diagnostic précoce du diabète chez l'enfant, avant le stade de l'ACD inaugurale, peut permettre de prévenir efficacement l'œdème cérébral aigu. Suivre les protocoles de réanimation, tels que celui recommandé par l'Ispad (voir ci-dessus), peut contribuer à limiter la fréquence et la sévérité de l'œdème cérébral aigu.

Pour exemple, un programme de prévention de l'ACD inaugurale chez l'enfant âgé de 6 à 14 ans a été mis en place à Parme, en Italie, pendant

8 ans (1991-1997), par information auprès des professeurs d'école, des étudiants, des parents et des pédiatres, tous habitant Parme. Les données de Parme ont été comparées à celles d'une province voisine [87]. Grâce à ce programme, la fréquence de l'ACD inaugurale a diminué de 78 % entre 1987-1991 à 12,5 % entre 1991 et 1997. Par ailleurs, aucun enfant de Parme âgé de 6 à 14 ans n'a été admis à l'hôpital pour ACD après 1992. Cette étude a donc démontré qu'avec une campagne d'information basée sur les symptômes précoces du diabète, peu coûteuse, il est possible de réduire l'incidence d'ACD inaugurale chez les enfants diabétiques [87].

## 1.3 MORTALITÉ LIÉE AU DIABÈTE CHEZ L'ENFANT

### 1.3.1 Taux de mortalité dans le diabète de type 1

Le DT1 déclaré chez l'enfant est associé à une surmortalité [88-93]. De façon générale, on observe une variation géographique de la mortalité des patients diabétiques de type 1 [88,92,94] entre d'une part, l'Europe du Nord [92] et de l'Ouest où la mortalité est basse, et d'autre part, l'Europe de l'Est et le Japon où la mortalité est élevée, alors que les États-Unis se situent en position intermédiaire [91,92,95,96]. Les données suggèrent qu'une bonne partie de l'excès de décès lié au diabète pourrait être prévenue [91,92,95]. Des études ont suggéré que le taux de mortalité chez les patients diabétiques de type 1, ajusté sur le taux d'incidence, était inversement proportionnel à l'incidence du DT1 [92,95,96]. Ceci pourrait s'expliquer par une gratuité des soins et un accès aux soins plus simple dans certains pays [92,96].

En ce qui concerne le DT1, les études de mortalité effectuées à partir des registres nationaux et de l'étude Deri sont disponibles. Malheureusement, on ne dispose pas de ce type d'étude pour la France.

L'étude Deri a analysé de façon standardisée les décès à partir des registres des personnes diabétiques de type 1 du comté d'Allegheny (Pennsylvanie, États-Unis), dans une grande partie du Japon et sur l'ensemble d'Israël et de la Finlande [94,96].

**TABLEAU 7**

**TAUX ET RATIO DE MORTALITÉ DANS LE DT1, STANDARDISÉS PAR CLASSE D'ÂGE DANS DIFFÉRENTS PAYS EUROPÉENS, À PARTIR DE L'ÉTUDE DERI**

Pays/Référence	Classe d'âge	Taux de mortalité standardisé	SMR
Japon		760/100 000/an	
États-Unis		408/100 000/an	
Israël		158/100 000/an	
Finlande [96]	<18 ans	250/100 000/an	
Finlande		122/100 000/an	
Estonie		404/100 000/an	
Lituanie [95]	<18 ans	750/100 000/an	
Finlande		352/100 000/an	
Japon [94]	<18 ans	607/100 000/an	
Suède [88]	<15 ans	-	2,5
Norvège [92]	<15 ans	220/100 000/an	

Ces données sont très contrastées, mais les conditions d'étude peuvent avoir été différentes, notamment en ce qui concerne les modalités de recrutement et la durée de suivi de la cohorte. Toutefois, la différence de taux de mortalité observée entre le Japon et la Finlande est bien réelle, les conditions de recrutement et de suivi ayant été similaires (tableau 7) [94]. Selon cette étude, le taux de mortalité standardisé apparaît remarquablement élevé au Japon. Ces données comparatives ont joué un rôle essentiel pour modifier la prise en charge des diabétiques de type 1 au Japon. À la suite de ces efforts, le taux de mortalité standardisé a diminué au Japon, de 760 à 607/100 000/an [94,96]. De la même façon, sur une plus longue période, des progrès notables ont été enregistrés en Grande-Bretagne, dans la région du Leicestershire. Chez les jeunes diabétiques de type 1 diagnostiqués avant 17 ans, le taux de mortalité a chuté de 980 pour 100 000/an entre 1940 et 1950 à 240 pour la cohorte diagnostiquée entre 1980-1990 [90]. Enfin, aucune différence de mortalité chez les jeunes atteints DT1 n'a été retrouvée en fonction du sexe.

### 1.3.2 Causes de décès

Les causes de mortalité liées au DT1 de l'enfant doivent être étudiées pendant l'enfance ou l'adolescence, mais aussi jusqu'à l'âge de jeune adulte, car l'exposition importante à l'hyperglycémie pendant une période prolongée de l'enfance et de l'adolescence peut être responsable de l'apparition des complications chroniques chez le jeune adulte. Les données disponibles sur les causes de mortalité chez les jeunes diabétiques de type 1 portent heureusement sur des effectifs réduits. Elles sont donc d'interprétation délicate, d'autant que la durée de suivi des cohortes d'enfants est variable.

L'intérêt tout particulier de l'étude Deri [96] est de permettre une excellente comparaison géographique, car la classification de la cause de décès a été établie jusqu'à l'âge de jeune adulte et de façon homogène par un même comité d'experts pour les quatre pays impliqués, soit Israël et Finlande, une grande partie du Japon, et le registre d'Allegheny en Pennsylvanie aux États-Unis. En revanche, elle a l'inconvénient de dater d'il y a plus de 10 ans, les personnes les plus âgées ne dépassant pas 39 ans au terme de l'étude, avec un nombre restreint de décès, en particulier en Israël et aux États-Unis [96].

Les résultats de l'étude de mortalité de Deri figurent dans le tableau 8. La fréquence relative des complications aiguës comme cause de décès dans les quatre pays s'explique probablement par l'ancienneté des données. Les autres points remarquables concernent d'une part, la forte fréquence des décès par insuffisance rénale au Japon, probablement liée à la difficulté d'accès à la dialyse, aux carences passées de l'éducation diabétologique dans ce pays, ainsi qu'à un risque néphrologique particulier, et d'autre part, la grande

proportion des morts violentes chez les jeunes diabétiques finlandais (à rapprocher du taux élevé de suicides dans la population générale en Finlande) [96].

D'autres résultats de registres européens ont rapporté que les complications métaboliques aiguës étaient responsables de la plupart des cas de décès chez les enfants [88,89,92,95], notamment à cause des épisodes d'ACD inauguraux. La deuxième cause la plus fréquente concernait les morts violentes. Ainsi, en Norvège, les causes les plus fréquentes de décès dans les dix premières années du diagnostic de diabète étaient les complications métaboliques aiguës (42 % ; hypoglycémie, ACD), puis les morts violentes (29 % ; suicide, accidents, intoxications, etc.) [92]. En Suède, sur 78 décès, 14 étaient dus à une ACD inaugurale, mais 7 décès à des suicides et 12 à ces accidents [88]. Une étude cas-témoin effectuée au Royaume-Uni a soulevé l'importance de la solitude sur la mortalité chez les personnes diabétiques, montrant qu'il y a quatre fois plus de décès chez les personnes qui déclarent se sentir seules, par rapport à la population générale [89].

Lorsque l'ancienneté du diabète dépasse 30 ans, ce sont les maladies cardio-vasculaires qui représentent la cause la plus fréquente de décès. L'incidence des maladies cardio-vasculaires pour 100 personnes années avant une durée du diabète de 30 ans est de 0,12 et, au-delà de 30 ans de diabète, de 0,76 pour 100 personnes années [91].

En France, les seules données disponibles proviennent de la base médico-administrative du PMSI et des données nationales de mortalité.

Pour l'année 2003, ont été retrouvés 6 séjours hospitaliers d'enfants et jeunes âgés de 1 à 19 ans avec décès en milieu hospitalier, associés à un code diagnostique de complication métabolique aiguë du diabète : 3 mentionnaient une ACD, 1 un coma avec à la fois ACD et commotion cérébrale, 1 une hyperosmolarité et 1 un coma sans autre spécification <[www.invs.sante.fr/publications/2006/jvs\\_2006/](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/jvs_2006/)>. Certains décès peuvent toutefois avoir lieu en dehors de l'hôpital et ne pas paraître dans le PMSI.

Entre 2000 et 2002, 25 décès liés au diabète survenus avant 18 ans ont été enregistrés dans les trois bases nationales et annuelles de mortalité (données soumises pour publication). Une ACD était rapportée dans quatre certificats et une complication du diabète sans autre spécification dans 6 cas, totalisant donc 10 décès d'enfants liés directement au diabète sur l'ensemble des trois années. Les 15 autres certificats mentionnaient parmi les causes de décès une mucoviscidose dans 5 cas, un cancer dans 3, une prématurité et une anoxie dans 2, une maladie cardiaque dans 2, une embolie pulmonaire dans 1, un traumatisme dans 1 et une maladie de Friedreich dans 1 autre.

TABLEAU 8	NOMBRE DE DÉCÈS ET RÉPARTITION DES CAUSES DE DÉCÈS CHEZ LES PERSONNES DIABÉTIQUES DE TYPE 1, DANS LES QUATRE PAYS IMPLIQUÉS DANS L'ÉTUDE DERI [96]			
	Allegheny (USA) (n=20)	Finlande (n=73)	Israël (n=6)	Japon (n=48)
Complications aiguës	30 %	23 %	33 %	42 %
Mort violente (accident, suicide)	20 %	36 %	17 %	8 %
Néphropathie diabétique	10 %	10 %	0 %	33 %
Infections	15 %	10 %	0 %	10 %
Maladie coronarienne ou vasculaire cérébrale	10 %	7 %	17 %	2 %

Toutefois, ces études françaises préliminaires n'ont pas fait l'objet de validation ni de croisement des sources.

## 1.4 COMPLICATIONS DU DIABÈTE DE TYPE 1

Les complications du DT1 de l'enfant sont liées au traitement d'une part (hypoglycémies) et à l'hyperglycémie chronique d'autre part (néphropathie et rétinopathie essentiellement). Leurs fréquence et gravité peuvent être réduites par un meilleur traitement et/ou équilibre glycémique, mais elles ne sont pas totalement évitables. L'attitude thérapeutique en diabétologie, y compris en pédiatrie, a beaucoup changé à la suite des résultats du *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).

### 1.4.1 Le DCCT

Le DCCT est un essai multicentrique d'intervention randomisée. Il a été réalisé entre 1983 et 1993, dans 29 centres des États-Unis et du Canada, auprès de 1 441 personnes diabétiques de type 1 âgées de 13 à 39 ans et suivies en moyenne durant 6,5 ans. L'objectif était de comparer les effets des traitements conventionnels et intensifiés sur la survenue et la progression des complications vasculaires précoces. Cette étude a apporté des données d'importance fondamentale en épidémiologie du DT1. Le DCCT a ainsi montré pour la première fois une relation indiscutable entre le traitement intensifié du diabète et la survenue ou la progression des complications dégénératives [97-99].

Après la fin du DCCT, les participants ont été invités à intégrer l'étude *The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (Edic). Il s'agissait cette fois d'une étude observationnelle de la cohorte du DCCT, afin d'évaluer la persistance de bénéfices dus à l'intervention du DCCT. Ainsi, 93 % des personnes ont été suivies pendant sept années supplémentaires, jusqu'en 2000 [100,101].

## 1.4.2 Complications aiguës du DT1

### 1.4.2.1 Hypoglycémie sévère chez l'enfant

#### › Définition

Les symptômes de l'hypoglycémie diffèrent entre l'enfant et l'adulte. Chez les enfants qui sont trop jeunes pour communiquer leur mal-être, ce sont souvent les parents qui remarquent les premiers signes d'hypoglycémie (pâleur, somnolence, léthargie).

L'hypoglycémie sévère est définie chez l'enfant par une perte de connaissance ou des convulsions [98,102,103]. C'est donc une manifestation grave, liée au traitement du DT1. Elle est heureusement assez peu fréquente. En revanche, l'hypoglycémie modérée est fréquente (1 à 2 épisodes par semaine) et quasi-inévitable avec les traitements actuels. Avec la pratique de l'insulinothérapie intensifiée, les hypoglycémies modérées et sévères sont devenues plus fréquentes [97].

Les conséquences des hypoglycémies sont de façon surprenante assez modestes, mais probablement sous-estimées parce que mal documentées. Chez les tout-petits, des séquelles neurologiques sont particulièrement redoutées. Quoiqu'exceptionnellement dangereuses dans l'ensemble, les hypoglycémies sévères peuvent également induire des problèmes cognitifs. De plus, elles peuvent être impressionnantes pour le patient et l'entourage, et pénalisantes au point de constituer une véritable gêne sociale.

#### › Facteurs de risque d'hypoglycémie sévère chez l'enfant

Deux remarques préalables sont importantes : d'une part, il n'y a pas de définition univoque de l'hypoglycémie sévère, ce qui rend difficile les comparaisons entre les pays ; et d'autre part, la plupart des études sont basées sur des cohortes hospitalières.

#### L'âge

L'incidence de l'hypoglycémie sévère est variable entre les pays. La figure 11 reporte les données d'une large étude menée après le DCCT. Elle montre la fréquence des hypoglycémies sévères chez des enfants suivis dans des services hospitaliers spécialisés [103]. D'autres séries hospitalières ont été réalisées entre 1998 et 2002 (tableau 9) [103-106].

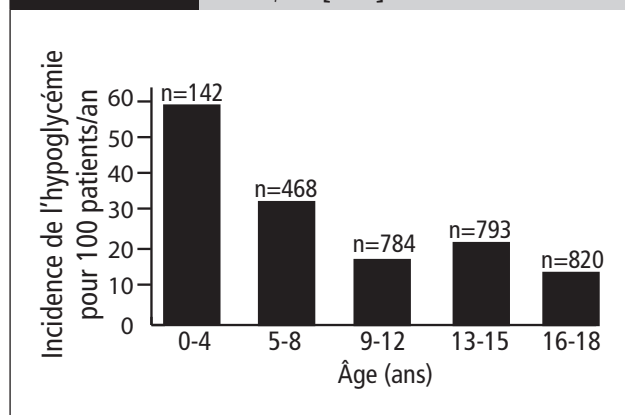
TABLEAU 9

FRÉQUENCE DES HYPOGLYCÉMIES SÉVÈRES CHEZ LES ENFANTS DIABÉTIQUES DE TYPE 1 SUIVIS EN MILIEU HOSPITALIER, DANS DIFFÉRENTS PAYS, DE 1998 À 2005

Études effectuées	Année de l'étude	Tranche d'âge (ans)	Effectif	Fréquence de l'hypoglycémie sévère (pour 100 années-patients)	
France [105]	1998	1 - 19	2 579	14 % sur une année	
Étude Hvidøre (Europe, Japon, Amérique du Nord) [103]	1997	0 - 18	2 873	22	
		0 - 4		58	
		5 - 8		33	
		9 - 12		17	
		13 - 15		22	
		16 - 18		12	
Allemagne [106]	2005	< 9	6 309	22	
		0 - < 5		31	
		5 - < 7		20	
		7 - < 9		21	
États-Unis [104]	2002	0 - 19	1 243	19	
		Chez les filles		< 7	24
		Chez les garçons		7 - 12	19
				13 - 19	14
				< 7	23
				7 - 12	22
	13 - 19	20			

FIGURE 11

INCIDENCE DE L'HYPOLYCEMIE PENDANT TROIS MOIS D'OBSERVATION CHEZ 2 807 ENFANTS ET ADOLESCENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 1, EN 1997, HVIDØRE [103]



L'incidence des hypoglycémies sévères est généralement plus élevée chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Dans ce groupe d'âge, l'incidence était de 31 % années-patients en Allemagne [106] et de 58 % années-patients dans l'étude Hvidøre, et bien plus élevée que pour les autres tranches d'âge dans ces deux études.

#### Hypoglycémie nocturne

Toutes les études ont mis en évidence une prévalence inquiétante d'épisodes hypoglycémiques nocturnes asymptomatiques et peu prévisibles chez les jeunes enfants. Dans le DCCT, le risque d'hypoglycémie sévère était plus important pendant le sommeil, à mesure de 43 % d'épisodes étant survenus entre minuit et 8 heures. Des signes d'alerte ou des symptômes, quand ils existaient, n'étaient

pas reconnus comme tels chez 51 % des enfants à leur réveil. Globalement, 70 % des épisodes d'hypoglycémie sévère s'étaient produits pendant le sommeil, ou sans symptôme d'alerte, ou encore sans identification des signes d'alerte [97].

#### Le traitement intensif et la diminution de l'hémoglobine glyquée

Dans l'étude DCCT, l'effet secondaire le plus important de l'insulinothérapie intensive était l'augmentation de la fréquence de l'hypoglycémie sévère, deux à trois fois plus fréquente qu'avec un traitement conventionnel. Le traitement intensif a ainsi accentué le risque d'épisode hypoglycémique (61,2 % vs 18,7 %) ainsi que le risque de coma ou de convulsions (16,3 % années-patients vs 5,4 %) [97,98]. Le DCCT n'a pu établir un seuil permettant d'éviter les hypoglycémies. Pourtant, il existait une relation inverse entre la fréquence d'hypoglycémie sévère et le taux d'HbA1c (figure 12) [97].

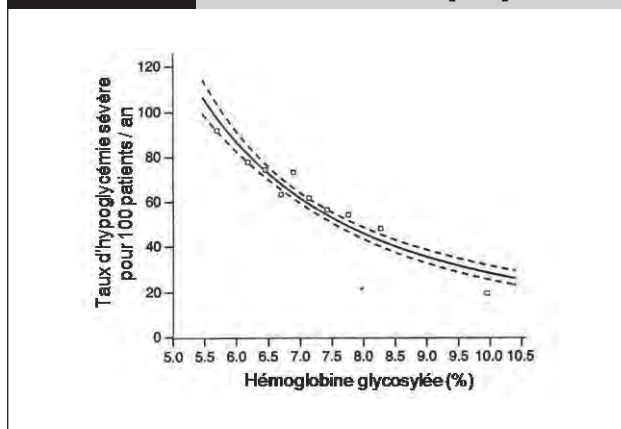
Par ailleurs, dans l'étude Hvidøre, la fréquence de l'hypoglycémie sévère était supérieure chez les enfants plus jeunes (âgés de moins de 8 ans) et chez ceux qui avaient des niveaux bas d'HbA1c. Ainsi, le risque d'hypoglycémie était maximal en cas de bon équilibre glycémique [103].

S'il est clair que le risque d'hypoglycémie augmente avec la baisse de l'HbA1c et l'âge des enfants, le seuil dangereux et le profil des patients ne sont pas bien identifiés. Soulignons néanmoins que l'ISPAD et la HAS ont toutes deux recommandé une valeur d'HbA1c de 7,5 % comme valeur cible des recommandations de traitement.

<[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete\\_type\\_1\\_enfant\\_sans\\_liste.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete_type_1_enfant_sans_liste.pdf) et [www.ispad.org](http://www.ispad.org)>.

FIGURE 12

RISQUE D'HYPOGLYCÉMIE SÉVÈRE CHEZ LES PERSONNES DIABÉTIQUES DE TYPE 1 RECEVANT UNE INSULINOTHÉRAPIE INTENSIVE DANS L'ÉTUDE DCCT [107]



► *Conséquences cognitives et neurologiques des hypoglycémies chez l'enfant*

Avant tout, les conséquences neurologiques du DT1 sont très mal documentées et méconnues. A priori, il n'y aurait pas de séquelles cliniques graves en dehors de cas isolés. Des séquelles neurologiques modestes sur les fonctions cognitives ont été rapportées [108], lesquelles représentent un risque redouté par les pédiatres.

Les deux variables principales qui influencent significativement l'incidence des hypoglycémies sévères sont le jeune âge (< 5 ans) et le traitement intensif conduisant à une HbA1c basse, avec une réduction d'incidence de 21 pour 100 pour chaque augmentation de 1% de l'HbA1c [103]. De plus, la fréquence des hypoglycémies nocturnes est plus élevée avant l'âge de 5 ans (57 pour 100) qu'entre 5 et 9 ans [109].

**1.4.2.2 Acidocétose chez l'enfant**

L'ACD reste une cause importante de décès et de morbidité chez les enfants. En général, les facteurs qui mènent à une ACD non inaugurale sont une déficience en insuline à cause de son omission, d'une maladie aiguë ou d'une infection [110].

Une étude américaine menée en milieu hospitalier a analysé, au cours de six ans (1990-1996), les causes d'ACD chez 135 enfants diabétiques (d'âge moyen entre 12 ± 4 ans). Dans cette étude, 33 épisodes d'ACD se sont produits chez 19 enfants, dont 12 épisodes chez trois enfants en grand déséquilibre métabolique. L'omission d'insuline a été la cause d'ACD dans 47 % de tous les cas [71].

En Suède, selon le registre suédois de diabète de l'enfant, l'incidence de l'ACD des enfants de moins de 18 ans était de 1,6 % années-patients [111].

En Italie, selon une étude nationale multicentrique effectuée auprès de 3 560 enfants âgés de 1,6 à 17,1 ans, 1 % des enfants présentaient des épisodes d'ACD, notamment ceux qui avaient un taux d'HbA1c supérieur à 8,8 % [112].

Comme mentionné précédemment, l'InVS a débuté un travail sur les hospitalisations pour coma chez les enfants diabétiques en s'appuyant sur les données du PMSI <www.invs.sante.fr/publications/2006/jvs\_2006>. En 2003, 18 % des enfants diabétiques âgés de 1 à 19 ans (14 424) ont effectué un séjour hospitalier, pour lequel un code de

complication métabolique aiguë a été notifié ; pour 14 % d'entre eux, il s'agissait d'une ACD.

**1.4.3 Complications chroniques du diabète de type 1**

**1.4.3.1 Complications microvasculaires**

Les complications à long terme qui sont associées au diabète chez l'enfant sont avant tout microvasculaires. L'enfant diabétique ne présente pas de complication macrovasculaire à expression clinique. Les complications microvasculaires incluent la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie [98].

► *Fréquence de la rétinopathie diabétique*

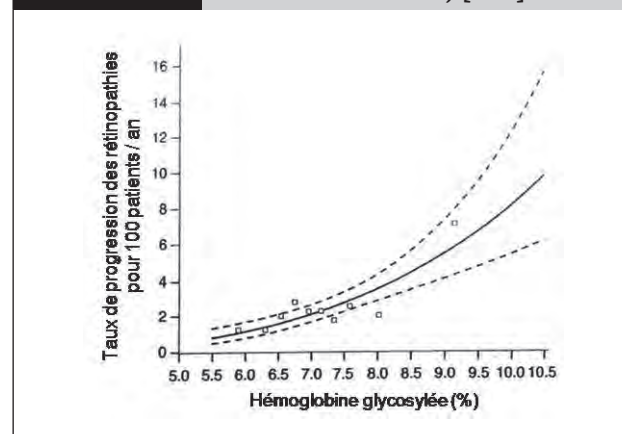
La rétinopathie diabétique est une manifestation de la microangiopathie diabétique. Elle constitue la principale complication du DT1 et représente une des causes les plus fréquentes de malvoyance et de cécité chez l'adulte dans les pays développés [113]. Selon l'ancienne classification, la rétinopathie diabétique débute par un stade de rétinopathie diabétique non proliférative, et évolue vers la rétinopathie diabétique non proliférative sévère (ou préproliférative), caractérisée par une ischémie rétinienne étendue, puis vers la rétinopathie diabétique proliférative qui compromet le pronostic visuel.

**La rétinopathie dans le DCCT**

L'étude DCCT a montré qu'en 6,5 ans, l'insulinothérapie intensive réduit le risque d'apparition de la rétinopathie de 35 % à 90 %, par rapport au traitement conventionnel. L'HbA1c moyenne était de 7,3 % dans le groupe bénéficiant d'une insulinothérapie intensive contre 9,1 % dans le groupe de traitement conventionnel. La réduction de la rétinopathie a été observée, aussi bien en prévention primaire, avec une réduction de 76 % du risque de progression, qu'en prévention secondaire avec une réduction du même risque de 54 %. L'effet était supérieur chez les personnes avec une durée d'évolution du diabète inférieure à 2,5 ans. À chaque diminution de 10 % de l'HbA1c, par exemple de 9 % à 8,1 %, on observait une réduction du risque de rétinopathie de 39 % (figure 13) [100,107].

FIGURE 13

TAUX DE PROGRESSION DE LA RÉTINOPATHIE DANS LE DT1 POUR 100 PERSONNES-ANNÉES SELON LES DIFFÉRENTS NIVEAUX D'HbA1c, DANS L'ÉTUDE DCCT) [107]



° : taux brut de rétinopathie où chaque ° correspond à > 300 personnes-années — : régression non linéaire montrant une relation exponentielle entre le taux de rétinopathie et l'HbA1c à long terme - - : intervalle de confiance à 95 %.

Dans l'étude observationnelle Edic qui a permis le suivi post-intervention des cohortes du DCCT, les deux groupes ont été encouragés à obtenir le meilleur équilibre glycémique possible. Au fil des années, les taux d'HbA1c des deux groupes ont eu tendance à se rejoindre : après sept ans, les moyennes d'HbA1c étaient de 8,1 % pour l'ex-groupe traitement intensif et de 8,3 % pour l'ex-groupe traitement conventionnel [114]. Toutefois, les effets bénéfiques d'une thérapie intensive durant 6,5 ans ont persisté pendant les quatre années suivant son interruption ; la progression de la rétinopathie s'est en effet ralentie (de 77 % à 66 %) avec le groupe traitement intensif. Même après 7 ans, l'incidence cumulative de la rétinopathie était toujours inférieure avec le groupe traitement intensif [101,114]. De cette observation est née l'hypothèse de "la mémoire métabolique" [114].

### La rétinopathie dans les études de cohortes pédiatriques

Entre 1977 et 1982, une étude de cohorte a été effectuée dans un hôpital pédiatrique de Berlin auprès de 322 enfants diabétiques de type 1, âgés de  $16 \pm 5$  ans. Les participants ont été divisés en deux groupes définis par des valeurs d'HbA1c au-dessus et en dessous de 10 %. Le délai d'apparition d'une rétinopathie était de 12,5 ans avec un contrôle métabolique optimal, et de 8 ans avec un contrôle métabolique insatisfaisant (figure 14) [115].

Une autre étude de cohorte hospitalière réalisée à Ulm (Allemagne) a été menée entre 1991 et 1996, auprès de 505 adolescents, d'âge médian de 16 ans. Les adolescents qui avaient un contrôle métabolique optimal ont développé une rétinopathie diabétique après 18 ans d'ancienneté du diabète ; chez ceux ayant un mauvais contrôle métabolique (mesuré par un taux d'HbA1c de plus de 7,5 %), la rétinopathie a été diagnostiquée après 16 ans d'ancienneté du diabète [113]. La comparaison des données de ces deux cohortes allemandes suggère que l'apparition de la rétinopathie diabétique a reculé de 5 ans en moins de 15 ans.

En 2003, le registre norvégien du diabète de l'enfant a estimé l'incidence cumulative de la rétinopathie diabétique proliférative parmi 294 enfants âgés de moins de 15 ans et diagnostiqués entre 1973 et 1982. Globalement, 89 % des enfants ont développé une rétinopathie à l'âge adulte, dont 11 % une rétinopathie diabétique proliférative. L'incidence de la rétinopathie diabétique proliférative était de 11 % pour une durée de diabète inférieure à 25 ans, et de 20 % à 40 % pour une durée de diabète supérieure à 25 ans [116].

Une étude française réalisée en 2004 chez 504 enfants et adolescents (10-18 ans) qui participaient aux camps de l'AJD retrouve 4,6 % de formes très modérées de rétinopathie, alors que la durée moyenne du diabète était de 5 ans et l'HbA1c moyenne de 8,5 % [117]. Le facteur lié à l'existence d'une rétinopathie après ajustement sur l'âge était une durée du diabète plus longue.

### ► Fréquence de la néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique fait partie des complications les plus fréquentes et les plus redoutables du diabète, et fait craindre l'évolution vers une insuffisance rénale chronique. Chez la personne diabétique, l'apparition d'une microalbuminurie peut évoluer vers une protéinurie, puis une insuffisance rénale. La présence d'une microalbuminurie persistante, même faible, est donc prédictive de la survenue d'une néphropathie avérée [118]. La microalbuminurie est également associée à un risque accru de maladie cardio-vasculaire et à une mortalité précoce. Les cinq stades de la néphropathie diabétique sont présentés ci-dessous :

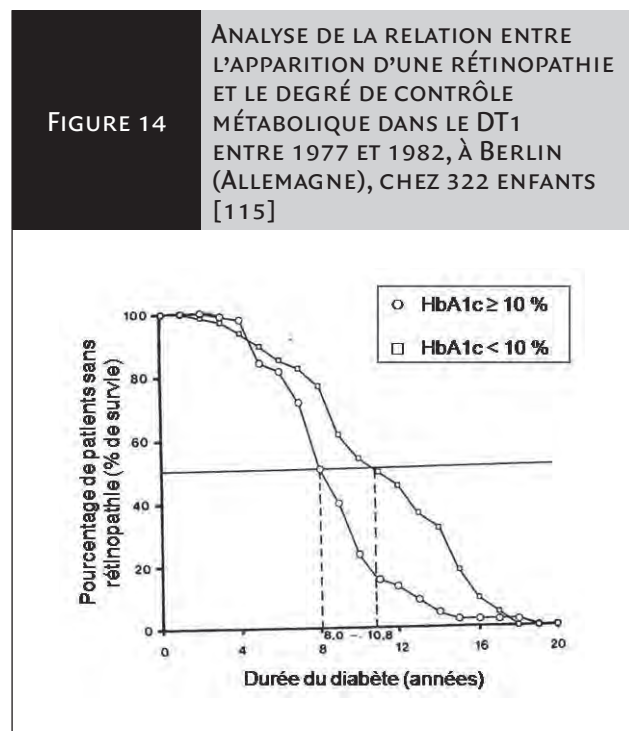
- stade I : néphropathie fonctionnelle ;
- stade II : lésions rénales histologiques sans traduction clinique ;
- stade III : néphropathie incipiens ;
- stade IV : néphropathie clinique ;
- stade V : insuffisance rénale terminale.

Le dosage de la microalbuminurie est un élément de la surveillance des enfants diabétiques (recommandations de la HAS <[www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete\\_type\\_1\\_enfant\\_sans\\_liste.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete_type_1_enfant_sans_liste.pdf)>. Chez les enfants comme chez les adultes, le développement de microalbuminurie semble lié au contrôle glycémique et à la durée du diabète [118].

### La néphropathie dans le DCCT

Dans l'étude DCCT, les effets de l'insulinothérapie sur la survenue de la néphropathie étaient similaires à ceux observés pour la rétinopathie. Dans le groupe ayant reçu un traitement intensif, le risque de développement de microalbuminurie était diminué de 39 % et celui d'albuminurie de 56 % [99]. Le risque d'apparition d'une néphropathie a été fortement associé à l'HbA1c. Ainsi, pour une diminution de 10 % de l'HbA1c, il y avait 25 % de réduction du risque de microalbuminurie [99].

Dans l'étude observationnelle Edic, la prévalence de la microalbuminurie était plus faible dans le groupe du traitement intensif (4,5 %) que dans le groupe du traitement conventionnel (12,3 %) [100,119]. Le groupe du traitement intensif a maintenu un risque moindre d'apparition d'albuminurie et de microalbuminurie. Ainsi, le traitement intensif dispensé dans le DCCT a continué à réduire de 59 % le risque de microalbuminurie [114] et de 84 % le risque d'albuminurie.



### La néphropathie dans les études de cohortes pédiatriques

Le registre norvégien a également estimé l'incidence cumulative de la néphropathie diabétique : elle était de 7,8 % après une ancienneté de 19-30 ans de diabète. La proportion de microalbuminurie persistante était de 15 % (pour une durée de diabète de 19-30 ans) [116].

Dans une étude française multicentrique menée auprès de 702 enfants âgés de 8 à 21 ans, la fréquence de microalbuminurie était de 5,1 ± 1,6 % (pour une durée de la maladie supérieure à 3 ans) [120].

Le rapport le plus récent, d'un pays proche du nôtre, provient du réseau national allemand DPV (réseau de surveillance prospective du DT1 de l'enfant) qui mentionne (sur environ 28 000 patients de 10 ans en moyenne au diagnostic) 25 % de microalbuminurie et 9 % de néphropathie, après 40 ans d'évolution du diabète [121].

#### ► La relation entre néphropathie et contrôle glycémique

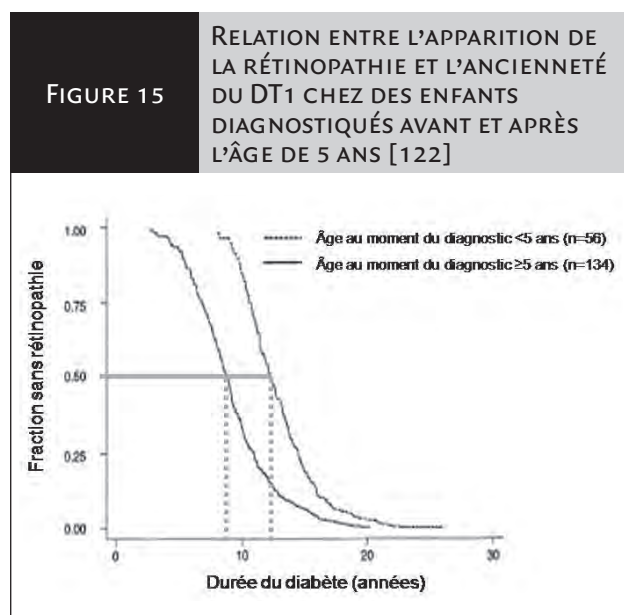
Le DCCT et la cohorte de Berlin ont produit des courbes très similaires (figures 13 et 14). Même si les seuils ne sont pas identiques, il existe deux points de réflexion :

- autour de 7 %, et en deçà de cette valeur, le risque n'est pas nul mais n'augmente quasiment pas avec l'HbA1c ;
- autour de 9,5 %, la pente d'accroissement du risque devient extrêmement élevée dès que l'HbA1c augmente.

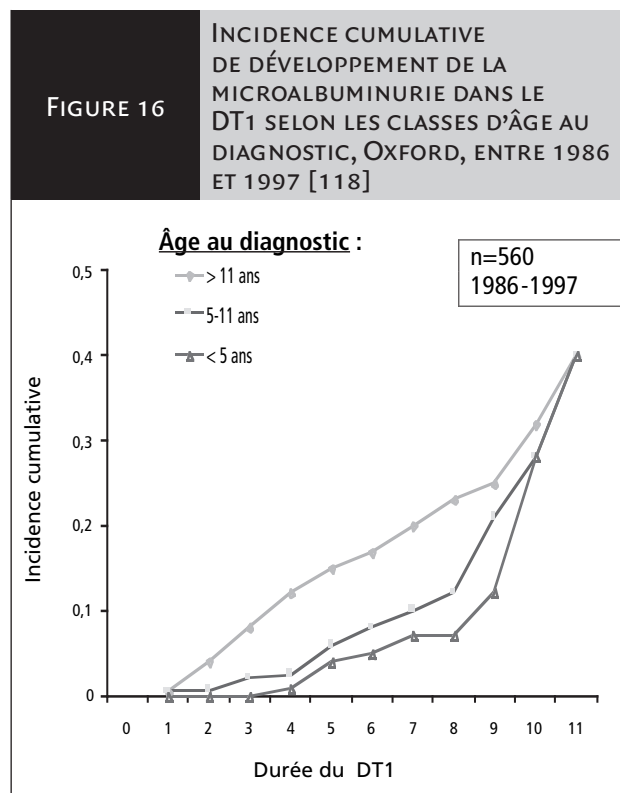
#### ► Âge au diagnostic et risque d'apparition de la rétinopathie diabétique et de la microalbuminurie

Une étude australienne a suivi 193 personnes diabétiques de type 1 (avec un début de diabète avant la puberté) afin d'étudier l'apparition de la rétinopathie et de la microalbuminurie. La période de latence avant l'apparition de la rétinopathie et de la microalbuminurie était significativement plus courte (de 2 à 4 ans) pour ceux diagnostiqués avant l'âge de 5 ans, en comparaison aux enfants diagnostiqués après l'âge de 5 ans (figure 15) [122].

Ces résultats sont en accord avec les résultats de la cohorte de Berlin et de la cohorte d'Ulm dans lesquelles le délai d'apparition de la rétinopathie est allongé de 3 à 5 ans quand le diagnostic de DT1 a été fait en période prépubertaire.



Une étude prospective régionale (cohorte d'Oxford) a été effectuée entre 1985 et 1996 auprès de 514 enfants de moins de 16 ans, pour analyser l'histoire naturelle de la microalbuminurie. L'effet du diagnostic pubertaire et prépubertaire du diabète sur l'apparition de la microalbuminurie a été recherché en comparant les enfants qui avaient moins de 5 ans à ceux qui avaient entre 5 et 11 ans et plus de 11 ans au moment du diagnostic. Chez les enfants âgés de plus de 11 ans au moment du diagnostic, l'incidence de la microalbuminurie est restée relativement stable au cours du temps. L'incidence de la microalbuminurie chez les enfants âgés de 5 à 11 ans était basse pendant les cinq premières années, puis augmentait. Chez les enfants âgés de moins de 5 ans au diagnostic, l'incidence n'augmentait pas jusqu'aux sept années qui suivaient le diagnostic. La tranche d'âge correspondant à une augmentation considérable de l'incidence de la microalbuminurie coïncidait avec le début de la puberté (autour de 11 ans) (figure 16) [118].



Ces données confirment l'observation faite par d'autres auteurs selon laquelle la période pubertaire a un effet notable sur la prévalence de la microalbuminurie. Chez les enfants diabétiques diagnostiqués avant la puberté, il existe une période de latence, suivie par un développement plus rapide de microalbuminurie après la puberté. En revanche, l'incidence de la microalbuminurie chez les enfants diagnostiqués au moment ou après la puberté est relativement constante au cours du temps [118].

Le développement pubertaire est souvent associé à une détérioration du contrôle glycémique. L'HbA1c est ainsi significativement supérieure chez les enfants diagnostiqués à l'âge pubertaire, par rapport à ceux diagnostiqués à un âge plus jeune. L'association entre le contrôle glycémique et l'incidence de la microalbuminurie est compatible avec l'hypothèse d'une détérioration du contrôle glycémique lors de la puberté, médiée en partie par une diminution de la sensibilité à l'insuline et aux effets de l'hormone de croissance.

### 1.4.3.2 Complications macrovasculaires

L'augmentation du risque cardio-vasculaire, chez les enfants diabétiques de type 1, est unanimement reconnu [123,124]. Les enfants diabétiques ont plus de risque de développer des maladies athérosclérotiques à l'âge adulte. Néanmoins, il n'y a pas de manifestation clinique chez les enfants diabétiques.

En 2004, l'étude *Search for diabetes in youth* [125] a étudié la prévalence des facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires chez 2 096 enfants âgés de moins de 20 ans avec un DT1 ou un DT2. Les facteurs de risque étudiés comprenaient une pression artérielle élevée, des niveaux de triglycérides élevés et de HDL-cholestérol diminués, une circonférence de taille accrue, ainsi que l'âge plus élevé et l'appartenance à certaines ethnies. Dans cette étude américaine, 14 % d'enfants diabétiques de type 1 présentaient au moins deux facteurs de risque. De plus, chez les enfants ayant un DT1 ou un DT2, l'âge, l'ethnie et le type de diabète étaient associés indépendamment avec la probabilité d'avoir au moins deux facteurs de risque : 7 % d'enfants de 3 à 9 ans présentaient au moins deux facteurs de risque et 25 % d'enfants de 10 à 19 ans avaient au moins deux facteurs de risque ; en ce qui concerne le sexe, 23 % des filles et 19 % des garçons présentaient au moins deux facteurs de risque ; les Indiens américains avaient le pourcentage le plus élevé (68 %) d'avoir au moins deux facteurs de risque [126].

Un autre résultat de *Search for diabetes in youth* porte sur la prévalence des anomalies lipidiques chez les enfants diabétiques. Plus de 10 % d'enfants avec un DT1 présentaient un surpoids. Les enfants de moins de 10 ans ne recevaient aucun traitement antilipémiant, tandis que 1 % d'enfants de plus de 10 ans recevaient un traitement hypolipémiant. Les enfants diabétiques de type 1 n'avaient pourtant pas un profil lipidique optimal : 1 enfant sur 5 avait une cholestérolémie totale au-dessus de 200 mg/dl ; 45 % avaient des concentrations de LDL-cholestérol au-dessus de 100 mg/dl ; seulement 10 % des enfants âgés de plus de 10 ans avaient des niveaux de triglycérides au-dessus de 150 mg/dl. En revanche, aucun enfant de moins de 10 ans n'était affecté par ces niveaux élevés de triglycérides [124].

Les lésions athéromateuses, conséquence d'une hyperglycémie, peuvent se développer précocement chez les enfants diabétiques [127]. Les signes d'atteinte macrovasculaire sont toutefois habituellement discrets chez l'enfant et l'adolescent ; il s'agit d'une élévation progressive de la pression artérielle, d'une athérosclérose carotidienne et d'une altération de la fonction endothéliale. La relation entre le diabète et les maladies cardio-vasculaires précoces est bien établie. Ainsi, plusieurs études cas-témoins hospitalières ont mis en évidence que les anomalies de la fonction endothéliale contribuaient à la pathologie de la maladie cardio-vasculaire chez les patients diabétiques, notamment dans l'apparition d'athérosclérose. La dysfonction endothéliale et l'augmentation de l'épaisseur de l'intima-media sont des facteurs prédictifs d'athérosclérose chez les enfants et les adolescents diabétiques [123,128-131]. Par ailleurs, la période de l'adolescence a un effet négatif sur la fonction endothéliale et sur le développement des maladies cardio-vasculaires [129].

## 1.5 QUALITÉ DE VIE ET RETENTISSEMENT SOCIAL, FAMILIAL ET ÉCONOMIQUE CHEZ LES ENFANTS DIABÉTIQUES DE TYPE 1

La qualité de vie des enfants diabétiques est un élément peu étudié en Europe, encore moins en France, et qui est basé sur des études fragmentaires de cohortes hospitalières. La qualité de vie des enfants diabétiques peut être fortement influencée par l'apparition des complications du diabète si elle a lieu dès l'adolescence [132].

### 1.5.1 Qualité de vie des enfants diabétiques

En 1998, une étude de cohorte anglaise, provenant d'un registre de DT1, a recruté 76 adolescents âgés de 11 à 18 ans, lesquels ont été recontactés à l'âge de 20-28 ans. Les jeunes adultes diabétiques avaient tous un emploi ; 13 % des hommes et 54 % des femmes diabétiques étaient mariés. La consommation d'alcool (28 % des hommes et 4 % des femmes) et un tabagisme régulier étaient plus fréquents chez les hommes (36 % fumaient plus de 10 cigarettes par jour) que chez les femmes (1 % fumait plus de 10 cigarettes par jour). Les femmes présentaient plus de problèmes émotionnels et une moindre estime de soi par rapport aux hommes : 27 % des femmes avaient des perturbations psychologiques telles que la dépression et les troubles alimentaires, contre 8 % des hommes. Ces problèmes étaient principalement associés à un mauvais contrôle glycémique [133].

Une étude cas-témoins des années 90, réalisée en Angleterre, rapporte que les conséquences sociales du DT1 chez des patients jeunes sont assez modestes tant qu'il n'y a pas de complication [134]. Les inquiétudes sont plus évidentes au fur et à mesure qu'augmente l'âge, et sont plus importantes chez les filles, reflétant une incidence accrue des altérations psychiques chez les adolescentes [135]. Récemment, il a été rapporté qu'un niveau social bas était un facteur de risque de mortalité chez des jeunes adultes diabétiques ; une autre étude récente a mis en évidence que la solitude était un facteur de risque de mortalité à un jeune âge plus important que le tabagisme [89,136].

Les filles, au début de la puberté qui survient à un âge plus précoce que chez les garçons, ont un équilibre métabolique insatisfaisant pour de nombreuses raisons, contrairement aux garçons : elles ressentent le diabète comme un lourd fardeau, semblent plus préoccupées que les garçons et sont plus perturbées psychologiquement. Ces facteurs peuvent modifier l'adhésion au traitement et affecter la qualité de vie de ces jeunes filles [137].

Les troubles du comportement alimentaire de type accès compulsifs de boulimie sont décrits depuis longtemps chez les adolescentes diabétiques. Ils sont probablement plus fréquents que chez les filles non diabétiques. Ils s'accompagnent toujours d'une manipulation des doses d'insuline, recherchant un sous-dosage pour contrôler le poids. Les facteurs de risque ne sont pas très bien connus, mais ils sont toujours associés à une faible estime de soi et à une image corporelle négative. L'ensemble de ces troubles génère un très mauvais contrôle glycémique [138-144].

Le registre suédois a très récemment mis en évidence des difficultés scolaires chez 5 159 jeunes diabétiques âgés de 16 ans. Dans ce rapport, les performances scolaires ont été mesurées grâce aux tests de niveaux de suédois, de sport, d'anglais et de mathématiques. Les enfants diabétiques ont rencontré plus de difficultés lors des cours de suédois et en sport par rapport aux enfants non diabétiques [145]. Les données de scolarité et les taux de succès dans le système scolaire en France ne sont toutefois pas connus à l'échelon national.

## 1.5.2 Contrôle glycémique des enfants diabétiques

### 1.5.2.1 Les données

Plusieurs études françaises et européennes ont mesuré le taux d'HbA1c d'enfants diabétiques, dans des populations françaises ou européennes, après le DCCT. Les résultats sont très concordants et révèlent un contrôle moyen insuffisant puisque la moyenne d'HbA1c était de 8,9 % [103,105,120,146]. Il faut bien noter que dans le DCCT, le groupe des adolescents enrôlés dans le bras de traitement intensif avait un contrôle glycémique de 8,5 %, soit un point plus élevé que chez les adultes, alors que les moyens de traitement et la prise en charge étaient similaires. Les dernières données rapportées en 2007 par le groupe d'étude européen Hvidøre font état d'une moyenne de 8,2 %, avec des variations substantielles à travers 21 centres de 7,4 % à 9,2 %, ces différences étant de même amplitude et de distribution similaire à ce qui avait été observé 10 ans auparavant [147].

### 1.5.2.2 Les facteurs qui influencent le contrôle glycémique

Les facteurs principaux qui influencent le contrôle métabolique sont : l'âge au diagnostic, la durée d'évolution du diabète et la fréquence des hypoglycémies. Mais d'autres éléments ont été mis en évidence, tels que les facteurs familiaux et culturels [148].

En 1998, l'étude multicentrique Hvidøre a montré une association entre un équilibre métabolique optimal et une meilleure qualité de vie chez 2 101 adolescents âgés de 10 à 18 ans, dans 21 centres de 17 pays, en Europe, au Japon et en Amérique du Nord. Dans cette étude, les filles âgées de plus de 12 ans avec un mauvais contrôle métabolique semblaient plus préoccupées que les garçons du même âge, ce qui reflète la haute incidence de perturbations psychologiques rapportées dans la littérature. De plus, les filles avaient une plus mauvaise perception de leur santé que les garçons et rencontraient plus de difficultés face à leur contrôle glycémique. En revanche, avant l'âge de 12 ans, il n'y avait aucune différence selon le sexe [135].

Par ailleurs, cinq études ont insisté sur le fait qu'un soutien familial mène à un meilleur contrôle métabolique. En 1991, une étude transversale multicentrique française *Pediab*, menée auprès de 165 enfants diabétiques âgés de 7 à 13 ans, a été mise en place dans six services de pédiatrie régionaux et universitaires effectuant une prise en charge spécifique des enfants diabétiques. Les résultats de cette étude montrent que la cohésion familiale et l'adaptabilité des familles sont fortement corrélées à l'adhésion au traitement du diabète [149].

Une autre étude multicentrique française effectuée en 1995 auprès de 2 579 enfants âgés de 1 à 19 ans confirme que les enfants ayant un contrôle métabolique optimal sont ceux qui bénéficient d'un soutien familial important [105].

En 2003, une étude américaine, au Massachusetts, menée auprès de 100 enfants âgés de 8 à 17 ans, a montré que les conflits au sein des familles avaient une influence négative sur le contrôle métabolique et, par conséquent, sur la qualité de vie des enfants [150].

La participation parentale dans le traitement et le suivi des enfants diabétiques est également primordiale, d'après une étude réalisée auprès de 83 adolescents de 12 à 20 ans, au Yale (États-Unis) [151].

Un autre facteur important qui peut influencer le contrôle métabolique est l'origine étrangère des familles. L'étude *Pediab* en France [146,148] et l'étude européenne *Hvidøre* [135] ont mis en évidence un taux d'HbA1c significativement plus élevé chez les enfants diabétiques issus de parents migrants. Dans l'étude française, ces familles ne différaient pas des autres par leur niveau socio-économique, mais par leurs habitudes culturelles ; dans l'étude *Hvidøre*, ce sont la non-maîtrise de la langue et les difficultés de communication qui semblent en cause [147].

La relation entre la qualité de vie et le contrôle métabolique chez les adolescents est toutefois controversée [152-154]. Certaines études suggèrent une association entre la qualité de vie et l'équilibre métabolique [153], tandis que d'autres ne retrouvent pas cette association [152,154].

## 1.5.3 Retentissement social et familial du fait d'avoir un enfant diabétique

En 1992, l'étude française *Pediab* a montré le retentissement lié au fait d'avoir un enfant diabétique sur l'activité professionnelle des mères et sur la vie familiale auprès de 165 enfants [146]. Un tiers (33 %) des mères avec un enfant diabétique ont modifié leur temps de travail, contre 22 % dans la population générale. Ces modifications ont consisté en une réduction du temps de travail, avec passage à temps partiel pour la moitié d'entre elles. Il s'agissait de mères de jeunes enfants au moment du diagnostic. Par ailleurs, ce groupe d'enfants a été caractérisé par une fréquence de parents divorcés un peu plus élevée (8,5 %) que dans la population générale (6,4 %). Le nombre important de mères qui ont diminué leur temps de travail depuis le diagnostic du diabète de leur enfant montre l'impact de cette maladie sur la vie sociale des parents [146].

## 1.6 PARCOURS DE SOINS DANS LE DIABÈTE DE TYPE 1 CHEZ L'ENFANT

Les données sur le parcours de soins des enfants diabétiques sont rares, que ce soit en Europe, en Amérique du Nord ou en France. Néanmoins, on dispose de deux études étrangères faisant part du taux des hospitalisations de la population pédiatrique diabétique, et d'une étude française (provenant du registre français) sur la prise en charge des enfants diabétiques lors de la révélation de la maladie.

### 1.6.1 Parcours de soins en dehors de la France

En 1997, une étude allemande multicentrique portant sur les hospitalisations a été conduite auprès de 5 874 enfants diabétiques âgés de 1 à 19 ans dans une cohorte d'enfants diabétiques comparés à la population générale [155]. Chez les enfants diabétiques,

1 330 admissions hospitalières et 8 781 jours d'hospitalisations ont eu lieu en 1997, avec une durée moyenne de 7 jours par admission. Au moins 18 % des enfants diabétiques de la cohorte ont été hospitalisés au moins une fois, et 3 % plus de deux fois. Les enfants et adolescents diabétiques ont eu trois fois plus d'admissions hospitalières et trois fois plus de séjours hospitaliers que la population générale.

En Ontario (Canada), une étude hospitalière sur les admissions hospitalières a été menée entre 1991 et 1999 auprès des enfants diabétiques âgés de moins de 19 ans [73]. Ont été enregistrées 15 872 admissions hospitalières, dont 5 008 admissions pour ACD et 10 864 pour d'autres raisons (non ACD). Entre ces années, le taux d'hospitalisation a diminué de 68/100 000 en 1991 à 55/100 000 en 1999, soit une diminution de 19 %. Cette diminution était plus importante chez les filles que chez les garçons, et a concerné toutes les tranches d'âge, sauf les enfants âgés de 0 à 4 ans (augmentation de 26 % des admissions). Toutefois, le nombre d'admissions hospitalières pour ACD a été relativement stable pendant la période d'étude.

## 1.6.2 Parcours de soins en France

### 1.6.2.1 Au moment du diagnostic

Entre 1988 et 1990, le registre français a publié des résultats sur la filière de soins parcourue par les enfants diabétiques au moment du diagnostic. Dans la plupart des cas, le diagnostic était fait par un médecin sur l'appel d'un symptôme pour lequel les parents consultaient. Pour seulement 3 % des enfants, la découverte était fortuite, soit faite par le médecin de santé scolaire, soit, dans de très rares cas, par la découverte d'une glycémie anormale chez des enfants apparentés à une personne diabétique de type 1. Le diagnostic était posé par un médecin généraliste dans 71 % des cas, par un pédiatre pour 18 % d'entre eux, et par un diabétologue ou par un service hospitalier d'urgences pour 5 % des enfants.

La mise à l'insuline lors du diagnostic donnait lieu à une hospitalisation dans 96 % des cas ; dans 4 % des cas, celle-ci était faite en ambulatoire. Cette mise à l'insuline se faisait en milieu pédiatrique dans 60 % des cas et en milieu diabétologique dans 25 % des cas [14].

### 1.6.2.2 Au cours de la maladie

Après le diagnostic du diabète, les informations portant sur le parcours de soins sont quasiment inexistantes en France. Nous ne disposons que d'informations issues de la pratique clinique hospitalière, donc subjectives, renseignant principalement sur l'organisation des soins et non sur le parcours.

Si le suivi des jeunes enfants diabétiques semble essentiellement hospitalier et spécialisé, la transition entre le secteur pédiatrique et le secteur adulte est une période délicate sur laquelle les cliniciens s'interrogent. Une période d'errance médicale est redoutée, car elle pourrait avoir ultérieurement des conséquences importantes en termes de contrôle glycémique, puis de complications du diabète.

## 1.6.3 Recours aux soins et contrôle glycémique

Trois études multicentriques (décrites plus haut) ont montré que le contrôle glycémique était moins bon que celui recommandé.

Dans l'étude française hospitalière PEDIAB, où le taux moyen d'HbA1c était de  $8,3 \pm 1,6$  %, seulement la moitié des enfants recrutés avaient un contrôle métabolique satisfaisant. Par ailleurs, cette étude a révélé que l'HbA1c n'était pas liée à la fréquence de consultations médicales hospitalières [146].

Une autre étude française, portant sur plusieurs milliers d'enfants dans les années 90, a rapporté que le contrôle métabolique était de  $8,9 \pm 1,9$  %. Un tiers (33 %) seulement des enfants avaient une  $HbA1c < 8$  %. Un meilleur contrôle métabolique était observé parmi les enfants suivis dans les hôpitaux universitaires ( $HbA1c = 8,6$  %) [105].

Dans le réseau européen Hvidøre, l'HbA1c moyenne était estimée à  $8,9 \pm 1,6$  %. Seulement 7,1 % des adolescents avaient des valeurs d'HbA1c au-dessous de 7 %. Certains centres ont toutefois montré qu'ils étaient capables d'atteindre de meilleurs résultats auprès des adolescents [156].

## 1.7 CONCLUSION : LE DIABÈTE DE TYPE 1 CHEZ L'ENFANT

### 1.7.1 L'incidence du diabète de type 1 chez l'enfant

En France, l'accroissement de l'incidence du DT1 chez l'enfant ne semble pas être une conséquence du changement survenu dans la définition du DT1 [9], ni de changements de pratique diagnostique ou d'un meilleur dépistage de la maladie, car la latence de la maladie est courte, sa symptomatologie bruyante, et aucune modification n'a été réalisée dans le système de santé au cours de la période d'étude [15]. Elle ne reflète pas non plus, sur une si courte période, une modification du fond génétique de la population, mais suggère plutôt l'existence d'une interaction entre des facteurs environnementaux et une prédisposition génétique [11,15].

De plus, cette augmentation globale de l'incidence de DT1 chez les enfants résulte essentiellement d'un développement plus précoce du diabète. Ceci signifie que l'âge de début du DT1 serait en train de se décaler vers les plus jeunes âges, notamment vers les enfants âgés de moins de 5 ans. Une exposition plus précoce aux facteurs d'environnement accélère probablement l'apparition du diabète, et plus particulièrement chez les enfants génétiquement prédisposés [62].

Ce décalage du diagnostic du diabète vers des âges jeunes a plusieurs conséquences :

#### ➤ Conséquences sur les soins

La prise en charge des tout-petits est très spécifique, relève de la surspécialité et est fortement consommatrice du temps du personnel soignant. En effet, plusieurs éléments caractérisent la maladie à cet âge :

- un mode de révélation plus sévère par acidocétose et un risque élevé de complications de l'acidocétose (œdème cérébral aigu) ;
- une rapide et grande variabilité glycémique que seul le traitement par infusion continue par pompe est capable de réduire ;
- le danger particulier des hypoglycémies à cet âge ;
- l'interférence avec les maladies fébriles intercurrentes, fréquentes à cet âge de la vie ;
- l'immaturation de l'enfant pour participer à son traitement.

Ces enfants et leurs familles doivent être pris en charge dans des structures adaptées avec des équipes pluridisciplinaires formées à cette maladie.

#### › Des pistes vers l'étiologie de la maladie

Cette variation rapide ne peut être mise sur le compte d'un changement de la prédisposition génétique de la maladie, mais sur celui de l'environnement, et particulièrement celui des premières années de vie. Malgré de nombreuses pistes, un important travail de recherche reste à faire dans ce domaine.

#### › Les possibilités de prévention

En conséquence des nombreuses pistes étiologiques, les stratégies envisageables de prévention de la maladie sont également multiples. Elles vont de l'éviction des facteurs environnementaux à la modulation des cellules spécifiques des auto-antigènes, et de la reconstitution du système immunitaire à la protection ou à la restauration des cellules du pancréas endocrine. Si les thérapies ayant montré des résultats positifs dans les modèles animaux sont nombreuses, les essais en clinique humaine sont moins nombreux et ont été peu probants. Une des difficultés est que ces stratégies devront s'appliquer à de jeunes enfants et devront donc être parfaitement tolérées. Il s'agit encore actuellement de domaines de recherche.

### 1.7.2 Caractéristiques cliniques de l'enfant au diagnostic de diabète de type 1

Les éléments biologiques et cliniques indiquent qu'en 1997, en France, le diagnostic du DT1 chez l'enfant se faisait encore à une phase tardive, c'est-à-dire en présence d'une carence prononcée en insuline. En effet, dans le registre français, 12 % des enfants étaient diagnostiqués au cours d'un coma, près de la moitié avait subi une perte de poids sévère et la moitié des enfants étaient en ACD biologique.

Le diagnostic de DT1 est théoriquement simple puisque l'association d'une glycémie élevée et d'une cétonurie constitue un diagnostic univoque chez l'enfant. Les résultats rapportés montrent qu'une glycémie supérieure à 11 mmol/l et une cétonurie étaient présentes chez plus de 85 % des enfants. Il n'y a donc que très peu d'ambiguïté diagnostique pour peu que des examens biologiques aient été pratiqués. Le DT1 est toutefois une maladie peu fréquente, et à laquelle on ne pense en conséquence pas assez souvent au moment du diagnostic. En effet, aucune circonstance favorisante spécifique ne peut être remarquée. Quant aux symptômes, ils sont d'une grande banalité et peuvent facilement être attribués à d'autres pathologies ou à d'autres événements.

En Europe, en règle générale, plus l'incidence du DT1 est élevée, plus la proportion d'enfants avec ACD inaugurale est faible. Par ailleurs, l'organisation des soins primaires et les soins fournis aux enfants diabétiques varient entre les pays. La fréquence de l'ACD inaugurale serait inférieure dans les pays les plus prospères et où le système de santé est plus organisé et efficace [64]. Malgré ces avantages, la proportion d'enfants avec ACD reste globalement constante au cours du temps [73], représentant un haut risque de morbidité et de mortalité durant le jeune âge. Bien que l'œdème cérébral ne soit pas très fréquent, il représente un risque majeur pouvant causer la mort ou entraîner de graves séquelles neurologiques. La gravité potentielle de l'ACD de l'enfant doit attirer l'attention des médecins et des pédiatres français, afin de diminuer

la fréquence des ACD révélatrices de diabète de l'enfant. Une étude effectuée dans une région italienne a d'ailleurs démontré qu'il était tout à fait possible de réduire l'ACD inaugurale, chez les enfants diabétiques, par une campagne de prévention relativement simple.

En France, on ne dispose pas de donnée récente précise sur l'ACD inaugurale, outre les données parfois imprécises disponibles dans le PMSI. Les cas de décès semblent heureusement peu nombreux, mais *a priori* évitables par un diagnostic précoce du diabète avant le stade de l'ACD.

### 1.7.3 Mortalité liée au diabète chez l'enfant

La mortalité liée au diabète de l'enfant n'est pas un problème d'ampleur en pédiatrie. Les décès semblent heureusement rares (probablement moins de 10 par an en France), la surmortalité due à la maladie intervenant essentiellement à partir de la trentaine.

Toutefois, la mortalité liée au diabète dans l'enfance provient essentiellement des complications aiguës et des morts violentes, qui sont des causes évitables. En particulier chez les enfants, il existe des décès au moment de la révélation de la maladie par ACD inaugurale et par œdème cérébral survenant au cours de la réanimation. La très grande majorité de ces décès serait probablement évitable par une meilleure information des soignants, afin de porter le diagnostic plus précocement et de mettre en œuvre un traitement plus adapté. Ce sont les enfants les plus jeunes qui sont les plus à risque.

Enfin, dès la trentaine, c'est une surmortalité cardio-vasculaire, en grande partie associée à l'insuffisance rénale, qui est retrouvée. Cette surmortalité est incontestablement liée au risque vasculaire et rénal élevé qui a persisté de par une hyperglycémie chronique importante pendant l'enfance ou l'adolescence.

### 1.7.4 Complications chroniques du diabète de type 1 chez l'enfant

Les complications du diabète font l'essentiel de la gravité de la maladie sur le plan de la santé publique. Il s'agit dans leurs formes les plus graves de l'insuffisance rénale, de la cécité et des maladies cardio-vasculaires. Il y a toutefois très peu de complications observables chez l'enfant (moins de 5 %), mais elles peuvent apparaître dès l'adolescence (atteignant vite une prévalence de 15 %). Les deux facteurs de risque majeurs des complications sont la durée de la maladie (après 20 ans d'évolution) et le contrôle glycémique. Le risque vasculaire des enfants diabétiques DT1 est également élevé.

La magistrale étude américaine du DCCT a permis de définir des seuils de contrôle glycémique en dessous desquels le développement de ces complications est ralenti. Un seuil de 7,5 % d'HbA1c est habituellement retenu, en particulier en France dans les recommandations de la HAS.

Il persiste malheureusement un écueil : avec un bon contrôle glycémique, les hypoglycémies sévères ne sont pas rares, particulièrement chez l'enfant chez qui le retentissement neurologique et social de ces hypoglycémies doit être pris en compte.

### 1.7.5 Qualité de vie et retentissement social, familial et économique chez les enfants diabétiques de type 1

Des facteurs socio-économiques et culturels ont un impact certain sur la qualité de la prise en charge du diabète de l'enfant. Les familles vivant en France avec des ressources limitées se rendent moins facilement dans les centres spécialisés en diabétologie [105]. Toutefois, d'autres facteurs, en particulier psychologiques, familiaux, culturels, cognitifs et d'adhésion au traitement, ont également un impact sur la qualité du contrôle métabolique [146,148].

Insistons néanmoins sur le fait que les données parcellaires qui existent en France datent des années 90 et qu'elles sont basées sur le recrutement de services hospitaliers de spécialité. Les familles qui sont en état de précarité médicale ou ayant un adolescent en errance de soins ne sont certainement pas toutes identifiées dans ces études. Ce sont pourtant ces adolescents qui sont à risque d'un très mauvais contrôle glycémique pendant une dizaine d'années et qui sont donc à haut risque de complications graves et coûteuses, voire mortelles.

### 1.7.6 Parcours de soins dans le diabète de type 1 chez l'enfant

Des efforts ont été réalisés en Europe pour évaluer les soins dispensés aux enfants diabétiques, même si les données sont rares. Ces dernières proviennent des données de registres et des réseaux hospitaliers (Hvidøre international et européen ; DPV, national en Allemagne).

Un des messages majeurs provenant de ces données européennes est que le contrôle glycémique moyen chez les enfants diabétiques est moins bon que celui qui est recommandé. Des études françaises confirment ce fait. Peu de facteurs de risque d'un mauvais contrôle glycémique ressortent en dehors de la période de l'adolescence (pour de multiples raisons) et de facteurs sociaux (mauvaise maîtrise de la langue du pays par exemple). Le type de traitement et de suivi ne semble pas contribuer si fortement.

Peu de données sur le recours aux soins des enfants diabétiques sont disponibles en France. Si le suivi des jeunes enfants diabétiques semble essentiellement hospitalier et spécialisé, la transition entre le secteur pédiatrique et le secteur adulte est une période délicate sur laquelle les cliniciens s'interrogent. Une période d'errance médicale est redoutée, car elle pourrait avoir ultérieurement des conséquences importantes en termes de contrôle glycémique puis de complications du diabète.

## 2. Diabète de type 2 chez l'enfant

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie qui est caractérisée par l'association à des degrés variables d'une insulinopénie et d'une insulino-résistance. Le DT2 atteint essentiellement l'adulte. Toutefois, depuis quelques années, l'âge de diagnostic s'abaisse et des cas sont diagnostiqués dès l'adolescence, voire dès l'enfance, dans de nombreux pays. La prévalence du DT2 chez l'enfant croît en effet de façon parallèle à la prévalence de l'obésité dans cette tranche d'âge [157-159]. Des données sont maintenant disponibles en Europe, montrant l'apparition et l'augmentation du DT2 chez les adolescents obèses, qui représentent environ 5 % des nouveaux cas de diabète (Grande-Bretagne, Allemagne, Autriche, France), le même phénomène ayant été observé aux États-Unis il y a 10-15 ans [160,161].

### 2.1 DÉFINITION DU DIABÈTE DE TYPE 2 CHEZ L'ENFANT

Selon l'American Diabetes Association (ADA), le DT2 chez l'adulte se définit par une insulino-résistance marquée et un déficit insulino-sécrétoire progressif des cellules bêta. Chez l'adulte, le diagnostic et le traitement sont bien codifiés. En revanche, chez l'adolescent, le DT2 n'est pas bien défini, même s'il a été reconnu par l'ADA en 1999 [157]. En effet, les caractéristiques cliniques et biologiques au diagnostic chez l'enfant ne permettent pas aujourd'hui de classer fermement ces enfants diabétiques. Le début du DT2 peut parfois être brutal, et s'accompagner d'une insulinopénie majeure et de marqueurs immunologiques parfois présents. Inversement, l'obésité est une caractéristique de plus en plus commune qui ne protège pas d'un diabète immunologique, et qui peut donc accompagner un DT1.

Le diagnostic de diabète reste aisé chez l'enfant, mais c'est sa classification qui peut être plus délicate chez les adolescents ou préadolescents. Une réflexion de la communauté pédiatrique est en cours sur ce dernier point.

### 2.2 FRÉQUENCE DU DIABÈTE DE TYPE 2 DE L'ENFANT

#### 2.2.1 Données épidémiologiques aux États-Unis

Depuis la fin des années 70 aux États-Unis, des cas de DT2 ont été rapportés chez les adolescents des populations à très haut risque de diabète, présentant presque exclusivement un DT2, tels que les indiens Pima d'Arizona et les indiens du Wyoming et du Canada [161-163]. Puis, depuis les années 90, les médecins nord-américains ont décrit la présence du DT2 chez des adolescents, et même parfois des enfants, d'origine caucasienne, afro-américaine, asiatique et hispanique [163].

Aux États-Unis, différentes études ont estimé la prévalence du DT2 chez l'enfant parmi les populations à haut risque, chez lesquelles

le phénomène peut être plus facilement observé. Parmi 142 jeunes indiens Navajo âgés de 12 à 19 ans, la prévalence du DT2 était de 14,1/1 000 en 1991-1992. En Arizona, chez les jeunes indiens Pimas, la prévalence était de 22,3/1 000 chez les enfants âgés de 10 à 14 ans, et de 50,9/1 000 chez les enfants âgés de 15 à 19 ans en 1992-1996 [158,164]. En 1996, la prévalence chez les indiens américains était de 1,3/1 000 chez les enfants de 0 à 14 ans, et de 4,5/1 000 chez les enfants âgés de 15 à 19 ans [158;163]. En 1998, la prévalence chez les Indiens canadiens Cree et Objibway du Manitoba âgés entre 5-14 ans était de 1/1 000 et, chez ceux âgés entre 15 et 19 ans, de 2,3/1 000 [158].

Dans les années 90, parmi une population moins à risque (les Afro-américains et les Caucasiens âgés de 10-19 ans résidant dans l'Ohio), le DT2 représentait un tiers des nouveaux cas de diabète.

Entre 1988 et 1994, l'étude américaine *The third national health and nutrition examination survey* (Nhanes III), réalisée en population générale, a inclus 2 867 adolescents âgés de 12 à 19 ans. Ce qui a permis d'estimer la prévalence du diabète (tous types), après mesure systématique de la glycémie veineuse à jeun, à 4,1/1 000 (soit 13 adolescents diabétiques), dont un tiers avait un DT2 (4 sur 13) [157,158]. Dans l'étude suivante, Nhanes 1999-2002, portant sur 4 370 adolescents âgés de 12-19 ans, la prévalence du diabète était de 5/1 000 et 29 % des cas correspondaient à un DT2 [165].

En 2001, aux États-Unis, dans le cadre de l'étude populationnelle *Search for diabetes in youth* portant sur une population géographique d'environ 3,5 millions d'enfants et adolescents de moins de 20 ans, la prévalence du DT2 avant l'âge de 20 ans a été estimée à 1,8/1 000, à partir des données médicales (cas diagnostiqués). Chez les enfants âgés de 10 à 19 ans, les taux étaient de 0,2 cas/1 000 enfants d'origine caucasienne et de 1,7/1 000 enfants indiens [166].

#### 2.2.2 Données épidémiologiques en Europe

Les premières publications faisant état de cas de DT2 de l'enfant ont eu lieu en France et en Angleterre au tout début des années 2000 [167,168]. Une des premières études de population est britannique et fait état d'une prévalence de 0,21/100 000 avant l'âge de 16 ans [169]. Entre 1999 et 2001, en Autriche, l'incidence du DT2 a été évaluée sur les données du registre national et correspondait à un taux d'incidence de 0,25/100 000 par an avant l'âge de 15 ans [170]. Toutes ces études insistent sur trois caractéristiques des nouveaux cas : des filles adolescentes, obèses et issues de minorités ethniques transplantées.

En France, il existe aussi des cas de DT2 chez l'enfant. Des données récentes sur une cohorte de 382 enfants hospitalisés pour diagnostic de diabète entre 1993 et 1998 dans un centre hospitalier parisien montrent que 8 d'entre eux présentaient un DT2 : 4 montraient des signes typiques de DT2 et les 4 autres étaient considérés comme des enfants minces avec un DT2 [168,171].

TABLEAU 10

PRÉVALENCE ET INCIDENCE DU DT2 CHEZ L'ENFANT EN AMÉRIQUE DU NORD ET EN EUROPE

Pays (année)	Ethnie	Classe d'âge (ans)	Fréquence		Référence
			Incidence	Prévalence	
Nouveau Mexique (1991-1992)	Indiens Navajo	12 - 19		14,1/1 000	[163]
Arizona (1992-1996)	Indiens Pimas	10 - 14		22,3/1 000	[157]
		15 - 19		50,9/1 000	
États-Unis (1996)	Indiens américains	0 - 14		1,3/1 000	[161]
		15 - 19		4,5/1 000	
Manitoba Canada (1998)	Cree et Objibway	5 - 14		1,0/1 000	[158]
		15 - 19		2,3/1 000	
Cincinnati Ohio (1994)	Afro-Américains 70 %	10 - 19	7,2/100 000		[160,163]
États-Unis Nhanes III (1988-1994)		12 - 19		4,1/1 000	[163]
États-Unis Search (2001)	Toute la population	0 - 19	1,74/1 000		[166]
		10 - 19			
		- Caucasiens	0,19/1 000		
		- Indiens	1,74/1 000		
Royaume-Uni (2000)		< 16		0,21/100 000	[169]
Autriche (1999-2001)		< 15		0,25/100 000	[170]

## 2.2.3 Tendances séculaires à l'augmentation du diabète de type 2 chez l'enfant

### 2.2.3.1 Aux États-Unis

Aux États-Unis, différentes études ont montré que l'incidence du DT2 chez l'enfant augmentait. Les données les plus convaincantes proviennent des populations à haut risque, car le phénomène y est plus facilement observable. Mais des données sont également disponibles dans des populations moins à risque de diabète.

De 1967-1976 à 1987-1996, la prévalence du DT2 chez les indiens Pimas adolescents a été multipliée par 6 (figure 17) [157,164].

À Cincinnati (Ohio, États-Unis), l'incidence du DT2 chez les adolescents âgés de 10 à 19 ans a été multipliée par 10 en 12 ans, augmentant de 0,7/100 000 en 1982 à 7,2/100 000 en 1994 [160]. Globalement, aux États-Unis, on estime que le DT2 représentait autrefois 3 % des nouveaux cas de diabète, alors qu'il en représenterait actuellement 45 % [172].

On peut noter qu'au Japon, l'incidence annuelle chez les adolescents de Tokyo a augmenté entre 1974 et 2002 ; les dernières estimations sont de l'ordre de 5/100 000 par an au début des années 2000, réalisées grâce à un dépistage systématique du diabète chez l'enfant en milieu scolaire [173].

### 2.2.3.2 En Europe

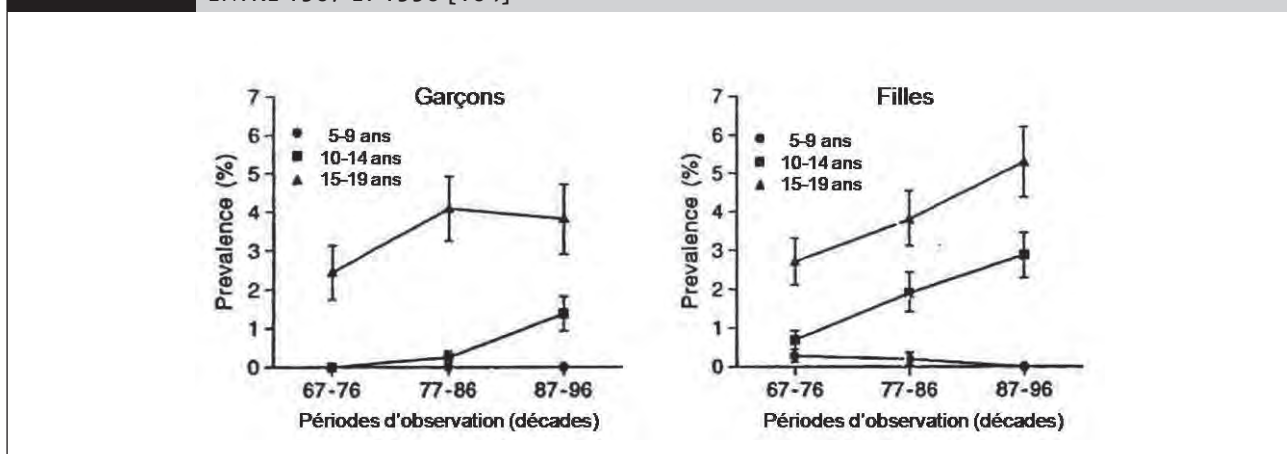
En Grande-Bretagne, un réseau de surveillance nationale a permis le recueil de données médicales (cas diagnostiqués), sans dépistage systématique du diabète. La dernière évaluation de l'incidence (2004-2005) fait état d'un taux de 1,3/100 000 par an avant l'âge de 17 ans [174].

### 2.2.3.3 En France

En France, une étude hospitalière a été effectuée entre 1993 et 2003 auprès d'enfants âgés de 1 à 16 ans, hospitalisés pour découverte d'un diabète [175]. Ce recensement réalisé dans le plus grand centre spécialisé, qui recrute environ 50 % des nouveaux cas de diabète en Île-de-France, montre un accroissement de la proportion des cas de DT2 : cette proportion était de 5,2 % (n=14/271 nouveaux cas de diabète) en 2001-2003, alors qu'elle était de 2,2 % (n=8/370) pendant la période 1993-1998, dans le même centre [171,175].

FIGURE 17

ÉVOLUTION DE LA PRÉVALENCE DU DT2 CHEZ LES ENFANTS ET ADOLESCENTS INDIENS PIMAS, ENTRE 1967 ET 1996 [164]



#### 2.2.3.4 Limites de ces études

Il faut bien insister sur le fait que la distinction entre les deux types principaux de diabète n'est pas toujours aisée au moment du diagnostic chez l'enfant, comme il a été expliqué en introduction. Deux études récentes soulignent cette difficulté à l'évaluation de la fréquence de la maladie. L'une, en Hollande, basée sur l'étude de dossiers d'un registre de DT1, souligne la mauvaise classification clinique de la part des pédiatres [176]. L'autre étude, réalisée aux États-Unis, rapporte que dans une analyse rétrospective de dossiers d'un grand centre hospitalier à Boston, la classification internationale des maladies ICD-9-CM est utilisée de façon peu exacte pour le DT2, alors qu'elle est pertinente pour le DT1 [177]. Parmi 432 dossiers, 283 (66 %) étaient classés DT2 par les médecins utilisateurs et 149 (34 %) par les observateurs de l'étude. En revanche, le degré de concordance était de 97 % en ce qui concerne le DT1.

Une autre question posée par ces données est la fréquence des formes méconnues de DT2. En effet, le DT2 peut évoluer chez l'adulte sans être symptomatique et en restant ignoré pendant plusieurs années. Chez l'enfant, la fréquence des formes méconnues est mal estimée, mais semble moins fréquente. Dans une étude de population aux États-Unis, couvrant 2 501 enfants du secondaire, la proportion d'enfants avec un DT2 était de 0,3 % et celle d'enfants avec des troubles de la tolérance au glucose de 8,3 % [212]. Toutefois, dans l'étude Nhanes III aux États-Unis, sur les 2 867 enfants testés, 13 étaient diabétiques, dont 9 étaient traités par insuline, 2 par antidiabétiques oraux et 2 ne recevaient pas de médicament hypoglycémiant. En France, 310 enfants et adolescents obèses suivis dans trois centres hospitaliers ont été testés. Seulement 3,6 % d'entre eux avaient un trouble de la tolérance au glucose - avec un seul cas de diabète - et ils provenaient en grande majorité de familles où il existait des parents ou grand-parents avec un DT2 [213]. Enfin, l'entrée dans la maladie semble fréquemment symptomatique et l'âge jeune ne serait pas très compatible avec une longue histoire silencieuse.

## 2.3 PRÉSENTATION AU DIAGNOSTIC ET DIFFICULTÉS DIAGNOSTIQUES

### 2.3.1 Les signes cliniques

Dans toutes les séries cliniques, il est admis que le DT2 concerne avant tout des adolescents au moment de la puberté, toujours en surpoids ou obèses et ayant volontiers une histoire familiale de DT2. L'obésité

touche au moins 80 % des enfants atteints de DT2. L'obésité peut être telle qu'elle entraîne un fort degré d'insulino-résistance manifestée par l'*acanthosis nigricans*, que l'on observe dans 1 cas sur 2. Au moins 2/3 des patients ont des antécédents de DT2 au premier ou au second degré [157].

Les signes cliniques ne sont pas forcément très parlants. De plus, la valeur diagnostique de l'amaigrissement qui peut être observée est souvent atténuée du fait qu'il s'agit d'un enfant obèse. Enfin, l'ACD n'est pas rare dans ce cas de diabète de l'enfant obèse (voir plus bas).

### 2.3.2 Les signes biologiques

L'insulinémie mesurée à jeun peut être normale ou élevée, témoignant d'une insulino-résistance. Le fait qu'il y ait diabète veut dire qu'il y a carence en insuline ; les valeurs d'insuline peuvent donc être dans la normale, voire basses, et c'est alors la mesure du peptide-C, toujours élevé, qui plaidera en faveur du DT2 [157,161].

### 2.3.3 L'acidocétose

Les différentes séries, en particulier nord-américaines, rapportent qu'environ 3/4 des enfants ont une cétonurie au moment du diagnostic et qu'environ 1 sur 2 est en réelle ACD. Cette notion d'ACD au moment du diagnostic commence juste à être bien connue et complique terriblement la distinction entre DT1 et diabète DT2.

### 2.3.4 Les difficultés de classification au moment du diagnostic

Comme la fréquence de l'obésité de l'enfant s'accroît, il n'est pas rare (surtout aux États-Unis) de voir des enfants obèses réellement atteints d'un diabète auto-immun de type 1. À l'inverse, nous l'avons dit, l'ACD est fréquente au moment du diagnostic de DT2. Beaucoup d'auteurs et de sociétés savantes se sont attachés à dresser des critères de classification au moment du diagnostic, ce qu'a fait en premier lieu l'ADA [157]. Nous résumons dans le tableau ci-dessous (tableau 11) les éléments diagnostiques différentiels [200]. Enfin, de façon plus sophistiquée, le groupe (voir chapitre 1.4.3.2) a établi un arbre décisionnel complexe mais discriminant [201].

TABLEAU 11 CARACTÉRISTIQUES DU DT1 ET DU DT2 DE L'ENFANT [200]		
Caractéristiques	Type 1	Type 2
Sexe	Garçon=filles	Fille>garçon
Âge au diagnostic	Enfance et adolescence	Principalement lors de l'adolescence
Ethnie avec la prévalence la plus élevée	Caucasiens	Afro-américains, hispaniques et indiens américains
Auto-immunité	Fréquente	Rare
Obésité	Rare	Fréquente
<i>Acanthosis nigricans</i>	Rare	Fréquent
Histoire familiale	Peu fréquent	Fréquente
Insulino dépendance	À vie	Épisodique

## 2.4 FACTEURS DE RISQUE D'APPARITION DU DIABÈTE DE TYPE 2

### 2.4.1 L'obésité

L'augmentation de l'incidence du DT2 chez l'enfant semble être parallèle à l'augmentation du surpoids et de l'obésité de l'enfant. Les chiffres parlent plus aux États-Unis qu'en Europe, mais il semble que notre continent soit "en retard" de 15 à 20 ans [178,179].

Au moment du diagnostic, la plupart des enfants diabétiques de type 2 sont en surpoids ou obèses, et ce, quelles que soient les sources [157;160;161;168;170;180-182].

À l'inverse, quand on recherche les cas de troubles de la tolérance au glucose (stade qualifié de "prédiabète") chez les enfants obèses, les résultats sont très différents : le chiffre retrouvé aux États-Unis fait état d'environ 25 % des enfants obèses ayant une intolérance au glucose, alors qu'il n'est en Europe que de l'ordre de 5 % [159,183-187]. Le degré d'obésité et la composition ethnique représentent deux différences essentielles entre ces deux continents qui pourraient expliquer cette différence de prévalence de l'intolérance au glucose chez des enfants obèses.

### 2.4.2 L'ethnie

L'ethnie est un important facteur de risque dans le développement du DT2 chez les enfants. Des prévalences élevées du DT2 ont été rapportées chez les indiens d'Amérique en premier lieu : le plus fort taux au niveau mondial étant observé chez les Indiens Pimas des États-Unis [158]. Mais des prévalences élevées sont également rapportées chez les enfants d'origine asiatique, hispanique et afro-américaine.

Dans l'étude Nhanes III, conduite par le *National Center for Health Statistics of the Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), la plupart des enfants avec un DT2 étaient d'origine afro-américaine ou mexicaine et avaient des valeurs d'IMC élevées [188]. Au Royaume-Uni, le risque de DT2 était 13,5 fois plus élevé chez les Asiatiques que chez les enfants caucasiens [167,189]. En Autriche, il s'agissait avant tout d'enfants de familles immigrées [170]. En revanche, en France, la plupart des enfants diagnostiqués avec un DT2 étaient d'origine caucasienne [175].

### 2.4.3 Antécédents familiaux

Les enfants ayant un DT2 ont en général des antécédents familiaux de DT2. Aux États-Unis, plus des 2/3 des enfants diabétiques de type 2 avaient au moins un parent diabétique de type 2 [180]. Des observations similaires ont été faites en Europe [176,190,191].

### 2.4.4 Le sexe

Chez les adolescents, dans toutes les études, les filles sont plus touchées par le DT2 comparativement aux garçons [175].

### 2.4.5 Insulino-résistance et puberté

L'apparition du DT2 est souvent rapportée autour de la puberté, étape qui coïncide avec une augmentation physiologique de l'insulino-résistance [192]. L'insulino-résistance est une complication fréquente de l'obésité, y compris chez l'enfant. L'*acanthosis nigricans* et le syndrome des ovaires polykystiques sont associés à l'insulino-résistance et à l'obésité chez les jeunes diabétiques de type 2 [157].

### 2.4.6 Environnement intra-utérin

En dehors même de la transmission génétique, l'environnement intra-utérin peut être un facteur de risque de développer ultérieurement un DT2 chez l'adulte. Le rôle de l'environnement intra-utérin a été avancé pour expliquer l'abaissement de l'âge au diagnostic de DT2 [193].

#### 2.4.6.1 Le diabète gestationnel

Il a été montré chez les Indiens Pimas d'Amérique que le risque d'être atteint de DT2 pour un enfant né d'une mère diabétique, alors que cette mère était déjà diabétique, était trois fois supérieur à celui de son frère ou de sa sœur né(e) d'une même mère avant l'apparition du diabète [194]. Dans la mesure où l'âge au diagnostic du DT2 s'abaisse, de plus en plus de femmes enceintes seront diabétiques, donnant naissance à un bébé qui aura d'autant plus de risque de développer un diabète à l'âge adulte. On entre ainsi dans un cercle vicieux du risque qui peut expliquer l'abaissement de l'âge au diagnostic du DT2 [193]. Un travail mené en France a montré que cet environnement intra-utérin influence la future sécrétion de l'insuline, qui diminue plutôt que de générer une insulino-résistance [195].

#### 2.4.6.2 Petit poids à la naissance

À l'opposé, il a bien été démontré par des études épidémiologiques que le petit poids de naissance est un facteur de risque de développer un DT2 à l'âge adulte [196-199]. Les études épidémiologiques ont été nombreuses à montrer qu'il s'agissait d'un phénomène que l'on peut observer dans différentes populations ethniques et à différents niveaux sociodémographiques. Les conditions de développement foetal influent sur le développement d'une insulino-résistance périphérique et non sur la sécrétion d'insuline [197]. Les raisons invoquées sont diverses. On évoque :

- soit un rôle prépondérant de l'environnement foetal ; c'est l'hypothèse du "phénotype d'épargne" qui stipule que des conditions délétères pendant la vie foetale peuvent "programmer" certains tissus périphériques et, en particulier, le métabolisme énergétique vers des conditions d'épargne. Après la naissance, dans des conditions nutritionnelles plus favorables, cette épargne favorise l'insulino-résistance et le DT2 ;
- soit l'hypothèse du "génotype d'épargne" qui stipule que des gènes qui seraient favorables à la survie du foetus *in utero* dans des conditions défavorables favoriseraient, après la vie foetale, l'épargne et le DT2.

## 2.5 LES COMPLICATIONS

### 2.5.1 Les complications aiguës

#### 2.5.1.1 L'acidocétose

Nous l'avons vu, l'ACD est une complication très fréquente au moment du diagnostic du DT2, puisqu'environ 1 enfant sur 2, ou 1 sur 3 selon les séries, se présente au diagnostic en ACD [157,158,202]. Nous avons déjà insisté sur la difficulté de classification qu'entraîne cette observation. Cette complication métabolique n'est par ailleurs pas différente de celle observée dans le DT1.

#### 2.5.1.2 Le coma hyperosmolaire

Le coma hyperosmolaire est peu fréquent dans le DT2 de l'enfant (3 à 5 % dans les séries américaines), mais il est extrêmement grave, entaché de séquelles neurologiques et de mortalité [172].

### 2.5.2 Les complications chroniques

Un des problèmes que soulève le DT2 de l'enfant est non seulement l'augmentation de sa fréquence, mais aussi les complications qui surviennent précocement et sont sévères. Ce point est décrit dans une revue récente [172].

#### 2.5.2.1 Les complications microvasculaires

La microalbuminurie peut être présente dès le diagnostic, comme en atteste l'étude des Indiens Pimas d'Amérique : 25 % des enfants sont affectés par ce signe précoce de néphropathie au moment du diagnostic. De plus, il semble que la progression soit beaucoup plus rapide que dans le DT1, bien que les facteurs de risque ne soient pas clairs [203]. Néanmoins, des cas d'insuffisance rénale terminale ont été rapportés dès l'âge de 30 ans.

Une publication très récente du réseau américain Search porte sur 3 259 patients chez qui le diabète a débuté avant l'âge de 20 ans. La prévalence de la microalbuminurie est de 9,2 % en cas de DT1 et de 22,2 % en cas de DT2, soit un rapport de 2,4 [204]. Dans une étude néo-zélandaise, malgré une durée de diabète quatre fois plus courte, la fréquence de microalbuminurie était deux fois plus élevée chez des patients atteints de type 2 que chez des enfants atteints de DT1. Quant à la rétinopathie, la prévalence était multipliée par 5 [205].

#### 2.5.2.2 Les complications macrovasculaires

C'est l'une des grandes caractéristiques du DT2 de l'enfant : il se complique rapidement et avec une fréquence non négligeable de lésions macrovasculaires. Il a été rapporté que l'hypertension artérielle est nettement plus fréquente au moment du diagnostic chez les enfants atteints de DT2 que de DT1 : huit fois plus fréquente dans une étude américaine, et deux fois plus fréquente en Nouvelle-Zélande malgré une durée de diabète quatre fois plus courte. Quant au profil lipidique, il est profondément perturbé puisque, chez des enfants de plus de 10 ans, l'étude de population Search a montré qu'il y avait deux fois plus de dyslipidémie chez les enfants atteints de DT2 que de DT1 [124].

Les atteintes cardio-vasculaires sont en revanche assez mal documentées. Au Japon, il a été noté que les complications macrovasculaires chez les personnes atteintes par le DT2 dans l'enfance s'exprimaient cliniquement dès l'âge de 30 ans [206].

## 2.6 LE SYNDROME MÉTABOLIQUE

### 2.6.1 Définition

Le syndrome métabolique est un stade considéré comme précurseur du diabète et des maladies cardio-vasculaires chez l'adulte. Il correspond à une entité clinique, et non à une entité pathologique bien claire. Sa définition n'est pas univoque. Elle regroupe des complications métaboliques qui sont fréquemment rencontrées chez des patients obèses. Le syndrome métabolique a été défini chez l'adulte selon au moins cinq définitions légèrement différentes. Les deux définitions chez l'adulte les plus fréquemment citées sont celles du *National cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III)*, connue sous le nom d'ATP III [207-209], et celle de l'OMS [210].

Chez l'enfant, la situation est moins claire. Il n'y a pas de définition consensuelle établie par quelque organisme de santé publique ou société savante. De plus, les valeurs seuils qui représentent des valeurs pathologiques pour les différents paramètres dépendent de l'âge, du sexe et probablement des populations ; ces valeurs seuils ne sont pas nettement définies.

Quoi qu'il en soit, les paramètres les plus volontiers retenus dans la définition du syndrome métabolique sont :

- l'obésité abdominale ;
- l'hypertension artérielle ou une tension artérielle élevée ;
- une perturbation du profil lipidique avec une augmentation de la concentration des triglycérides, du cholestérol total et un abaissement du HDL cholestérol ;
- des troubles de la tolérance aux glucides.

Puisque ces définitions englobent l'obésité et les troubles de la tolérance au glucose, il est clair que l'on retrouve une grande fréquence du syndrome métabolique chez les enfants atteints de DT2.

### 2.6.2 Fréquence aux États-Unis et en Europe

Chez les enfants obèses, la fréquence du syndrome métabolique (quelle que soit sa définition) est assez similaire, à la fois aux États-Unis et en Europe. Les différentes publications font état d'une fréquence du syndrome métabolique autour de 25 % [183,185,186,211]. Ces enfants obèses seraient donc probablement à risque de morbidité cardio-vasculaire.

Pourtant, la fréquence des troubles de la tolérance au glucose chez les enfants obèses diffère entre le continent américain et le continent européen. Sur le continent américain, environ 25 % de ces enfants obèses ont des troubles de la tolérance au glucose, alors qu'en Europe, la fréquence est de l'ordre de 5 %. Les enfants atteints de trouble de la tolérance au glucose appartiennent soit à des ethnies à risque, soit à des familles qui ont déjà des sujets atteints par le DT2 [183-186]. La différence contrastée entre ces prévalences s'explique probablement par le degré d'obésité nettement plus élevé et la forte proportion de minorités ethniques à risque de développement d'un DT2 aux États-Unis.

## 2.7 CONCLUSION : LE DIABÈTE DE TYPE 2 CHEZ L'ENFANT

Il ne fait pas de doute que le DT2 est une pathologie émergente en pédiatrie que l'on ne connaissait pas en France avant la fin des années 90. Il semble aussi évident que cette fréquence ne fera qu'augmenter au cours des années à venir. Si l'obésité est l'un des facteurs de risque majeur du DT2 de l'enfant, les courbes d'augmentation de cette obésité montrent un retard par rapport au continent européen estimé à 15 à 20 ans, et une évolution de la fréquence et des formes graves de l'obésité qui pourrait être différente. Savoir s'il va atteindre le niveau "épidémique" déclaré aux États-Unis n'est pas chose certaine.

Cette émergence du DT2 pendant l'adolescence pose des problèmes de diagnostic et de classification. Elle pose aussi des problèmes de traitement car il n'existe pas de recommandation, ni en Europe ni aux États-Unis, pour traiter ce diabète de l'enfant. Même si sa fréquence n'est pas encore alarmante, cette pathologie reste inquiétante, du fait des complications sévères qui s'installent rapidement au cours de la maladie, à l'âge de jeune adulte.

L'émergence du DT2 chez l'enfant doit aussi être considérée comme un symptôme de la gravité de l'évolution du surpoids et de l'obésité chez l'enfant. Les stades précurseurs, tels que l'intolérance au glucose et le syndrome métabolique, constituent d'autres marqueurs importants des évolutions de l'état de santé des enfants et de leur devenir à l'âge adulte.

# Partie 3. Les bases de données utiles à la surveillance du diabète de l'enfant

## 1. Les bases médico-administratives françaises

Les bases médico-administratives relatives à la santé de la population française peuvent fournir des données à visée épidémiologique utiles à la surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. Le comité d'experts consulté a signalé quatre bases exploitables (tableau 12).

### 1.1 AFFECTION DE LONGUE DURÉE (ALD)

Le diabète fait partie de la liste des 30 maladies déclarées en affection de longue durée (ALD) auprès de l'Assurance maladie afin de bénéficier d'une prise en charge à 100 % des frais médicaux relatifs à cette maladie. Le diabète correspond à l'ALD 8. Il est vraisemblable que l'ensemble des enfants diabétiques aient bénéficié d'une telle demande de prise en charge.

Les données d'ALD diabète disponibles portent sur le nombre, l'âge et le sexe de patients pris en charge à 100 % par l'Assurance maladie des trois régimes principaux, soient le régime général, le régime des professions indépendantes et la Mutualité sociale agricole (MSA). Ce qui représente 97 % de la population couverte par l'Assurance maladie en France.

Ces données ont été analysées par l'Institut de veille sanitaire (InVS) en ce qui concerne les années 2003 à 2005, en collaboration avec les trois régimes principaux de l'Assurance maladie (<[www.invs.sante.fr/diabete](http://www.invs.sante.fr/diabete)>, et Bulletin épidémiologique hebdomadaire novembre 2007, sous presse). Environ 2 500 enfants âgés de moins de 20 ans, et un peu plus de garçons que de filles, ont été admis annuellement en ALD-diabète en France. En 2005, les taux d'incidence étaient de 9,4/100 000 enfants âgés de 0 à 4 ans, 16,1/100 000 enfants de 5 à 9 ans, 21,0/100 000 enfants de 10 à 14 ans et 18,1/100 000 jeunes de 15 à 19 ans. Entre 2003 et 2005, les taux d'incidence d'admissions en ALD-diabète chez les enfants étaient stables.

Toutefois, ces données ont pour limite l'existence très probable de doublons, c'est-à-dire d'enfants diabétiques connus et déjà pris en charge pour ALD8, pour lesquels une ALD8 est de nouveau demandée. Ceci peut se produire principalement lors d'un changement de régime d'Assurance maladie de la part des parents (basculer de l'assurance chez l'autre parent, divorce...) ou d'un changement de caisse d'Assurance maladie (déménagement...).

### 1.2 SYSTÈME NATIONAL D'INFORMATION INTERRÉGIMES DE L'ASSURANCE MALADIE (SNIIR-AM)

Le SNIIR-AM est une base de données où sont enregistrées toutes les prestations remboursées aux assurés sociaux de l'ensemble des régimes d'Assurance maladie. Les données disponibles portent en particulier sur l'âge, le sexe, l'ensemble des actes médicaux et

biologiques remboursés, l'existence d'hospitalisations et leur durée (mais non les actes réalisés en cours d'hospitalisation), et l'ensemble des médicaments remboursés. Cette base ne semble pas avoir été analysée en ce qui concerne le diabète de l'enfant.

Le grand avantage du diabète en surveillance épidémiologique est la presque spécificité du traitement hypoglycémiant, permettant d'identifier les enfants diabétiques. Pour ce qui est du DT1, tous les enfants doivent recevoir de l'insuline, quelle que soit sa modalité d'administration. Pour ce qui est du DT2, il est impossible d'identifier les enfants traités par régime seul ; les enfants traités par antidiabétiques oraux peuvent être identifiés, bien que ce traitement ne soit pas totalement spécifique. Il est en revanche difficile de distinguer les cas de DT1 et DT2 parmi les enfants traités par insuline.

### 1.3 PROGRAMME DE MÉDICALISATION DES SYSTÈMES D'INFORMATION (PMSI)

C'est une base de séjours hospitaliers du ministère de la Santé, à couverture nationale et existant depuis 1998. Elle peut renseigner uniquement sur la partie hospitalière de la prise en charge de la maladie chez l'enfant. Les données disponibles portent en particulier sur l'âge, le sexe, le mois et la durée d'hospitalisation, les diagnostics et actes médicaux principaux, avec possibilité de chaînage des individus au cours des années.

Une telle base de données pourrait permettre de quantifier le nombre d'enfants diabétiques hospitalisés et de décrire les diagnostics principaux associés à ces hospitalisations. L'InVS a débuté une analyse portant sur les hospitalisations d'enfants diabétiques pour complication métabolique aigüe, lesquelles ont été détaillées précédemment.

Toutefois, ces données ont des limites importantes, car elles n'ont pas été conçues à visée épidémiologique ou médicale, mais économique. Il est difficile, dans une telle base de données, de déduire pour une maladie chronique le diagnostic ayant réellement donné lieu à l'hospitalisation, beaucoup d'hospitalisations étant réalisées pour bilan du diabète, et le code diagnostic retenu étant celui qui a été le plus consommateur de soins. L'InVS a proposé de revoir la méthodologie proposée dans cette analyse, puis de la tester.

### 1.4 CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE SUR LES CAUSES MÉDICALES DE DÉCÈS (CÉPI-DC)

Les données nationales de mortalité sont produites par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Cépi-DC) de l'Inserm. Les données disponibles sont essentiellement l'âge, le sexe et les pathologies ayant contribué au décès.

L'analyse des causes de décès chez les enfants pourrait permettre d'identifier des enfants diabétiques décédés, les causes de ces décès, et en particulier de rechercher des cas d'ACD inaugurale (erreurs

diagnostiques) et de quantifier la mortalité évitable. L'InVS a débuté de telles analyses, lesquelles ont été détaillées précédemment, ainsi que leurs limites (difficulté de distinguer les acidoses inaugurales en particulier).

## 1.5 LA BASE DE L'ASSOCIATION AIDE AUX JEUNES DIABÉTIQUES (AJD)

Il existe deux grandes associations d'envergure nationale qui s'occupent des enfants et de leur famille en France. L'AFD a un secteur pédiatrique peu développé, mais a depuis longtemps organisé des camps de vacances en été ([www.afd.org](http://www.afd.org)). L'association AJD est plus spécifique, composée de soignants et de parents dont les buts principaux sont le soutien et l'éducation des familles. Cette association favorise l'entraide et les échanges, organise des séjours dans des colonies de vacances, prépare des réunions nationales et scientifiques, soutient la recherche, finance des projets, etc. L'AJD possède deux bases de données d'enfants et d'adolescents appartenant à l'association.

### 1.5.1 La base de données intra-muros de l'Aide aux jeunes diabétiques (AJD)

La base de données intra-muros de l'AJD sert à recueillir des données (socio-économiques et de suivi médical, comptes rendus médicaux, sociologiques ou éducatifs) de tous les jeunes diabétiques qui ont été ou sont encore adhérents. Actuellement, il y a plus de 20 000 adhérents, dont 6 000 en file active et 8 000 possiblement réactivables.

### 1.5.2 La base de données extra-muros de l'Aide aux jeunes diabétiques (AJD)

Connue sous le nom de "Diabcarnet", la base extra-muros de l'AJD est une base volontaire et déclarative. Celle-ci est moins importante et permet à chaque adhérent de documenter son carnet de santé depuis son domicile et par internet. Cette base a un versant médical ; c'est un dossier médical partagé qui rassemble l'ensemble des informations médicales par les patients ainsi que les mails échangés avec les médecins. Elle comprend 1 000 enfants diabétiques, et pour 260 d'entre eux, les données seraient à jour. Il s'agit donc d'une base déclarative. L'inscription des familles à l'association est volontaire et ni le taux de pénétration ni la représentativité sociale ne sont bien connus.

## 2. Les registres et les réseaux d'étude épidémiologique du diabète de l'enfant en Europe et en Amérique du Nord

### 2.1 LES ÉQUIPES FRANÇAISES MENANT DES TRAVAUX ÉPIDÉMIOLOGIQUES EN DIABÉTOLOGIE CHEZ L'ENFANT

#### 2.1.1 Registre régional Languedoc-Roussillon du diabète de l'enfant (Pediab-LR)

Un registre du diabète de l'enfant (Pediab-LR) a été mis en place depuis 2003 en région Languedoc-Roussillon, au CHU de Montpellier dans le Service de pédiatrie de l'Hôpital Arnaud de Villeneuve. Il s'agit d'un registre uniquement déclaratif des équipes médicales hospitalières. Ce registre n'est pas qualifié par le Comité national des registres (CNR).

L'objectif principal est de créer, à l'échelon régional, un outil épidémiologique concernant le diabète de l'enfant de moins de 16 ans. La difficulté de la prise en charge d'une part, la gravité évolutive potentielle à moyen et long terme d'autre part, ont été à l'origine de la création de ce registre du diabète.

Les objectifs spécifiques sont :

- de connaître l'incidence, par sexe et par tranche d'âge, à l'échelon régional, du diabète chez l'enfant de moins de 16 ans ;
- d'estimer la prévalence ;
- de mieux préciser les pourcentages, dans la région, des différentes formes de diabète de l'enfant et de l'adolescent (DT1, DT2, Mody) ;
- de suivre l'évolution de ces enfants, en termes de modalités thérapeutiques, d'équilibre glycémique et de survenue de complications ;
- d'évaluer la qualité de prise en charge.

#### 2.1.1.1 Méthodes

Ce registre concerne l'ensemble des enfants âgés de moins de 16 ans, suivis pour un diabète. Ces enfants sont suivis dans le cadre de cette étude jusqu'à ce qu'ils atteignent l'âge de 16 ans. La totalité des centres hospitaliers de la région participent à ce registre. Ceci conduirait à l'exhaustivité du registre, sous l'hypothèse que l'ensemble des enfants diabétiques âgés de moins de 16 ans soient systématiquement pris en charge dans une structure hospitalière de la région. Le recueil prévu est trimestriel, soutenu par un attaché de recherche clinique pour compléter les questionnaires relatifs à l'état de santé des enfants au moment du diagnostic.

La durée de l'enregistrement initial dans le registre porte sur quatre années (2003-2006), mais la vocation de ce projet est d'être poursuivi sans limite dans le temps. La décision de poursuivre au-delà de 2007 n'est pas acquise.

#### 2.1.1.2 Contact

Pr Denis Morin (Pédiatre - CHU Montpellier)  
CHU Montpellier  
371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud  
34295 Montpellier Cedex 5  
Tél. : 04 67 33 66 45  
d-morin@chu-montpellier.fr

#### 2.1.1.3 Principales publications

Une communication affichée au congrès annuel de l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (Alfediam) fait état de 353 nouveaux cas entre 2000-2005, soit une incidence annuelle de 13,5/100 000 [214].

### 2.1.2 Projet de registre du diabète de l'enfant et de l'adolescent dans trois régions de l'Ouest de la France : Basse-Normandie, Bretagne et Pays de la Loire

La mise en place d'un registre du diabète de l'enfant et de l'adolescent dans trois régions de l'Ouest de la France (Basse-Normandie, Bretagne et Pays de la Loire) pourrait se faire au début de l'année 2008, à condition que l'ensemble des acteurs s'accorde pour finaliser le projet.

Ses objectifs sont :

- l'enregistrement exhaustif de tous les nouveaux cas de diabète, chez les enfants âgés de 0 à 18 ans ; tous les types de diabète seront inclus.
- le suivi de cohorte : réaliser un suivi annuel de tous les enfants inscrits dans le registre.
- la validation des études : servir de référence pour la validation d'études sur les enfants diabétiques.

#### 2.1.2.1 Méthodes

Trois régions sont intéressées : la Basse-Normandie, la Bretagne et les Pays de la Loire. La population des moins de 18 ans de ces trois régions représente 13 % de la population des enfants de moins de 18 ans de la France, soit 1,7 million d'enfants de moins de 18 ans.

L'organisation du registre est structurée avec un Conseil scientifique et des échelons locaux. Le recensement actif est prévu par l'équipe du registre en contact direct avec les centres.

Les nouveaux cas inscrits à l'AJD serviront de source de validation. L'intérêt particulier du registre est de fournir des informations pertinentes sur l'état de santé d'enfants diabétiques.

Ce registre ne sera pas déclaratif mais actif. L'équipe sera chargée de collecter l'ensemble des informations, de les valider avec l'aide du Conseil scientifique et de les exploiter pour un retour en priorité vers les établissements. Un responsable régional (ou deux) identifiera et recensera les établissements accueillant des enfants ou adolescents diabétiques ; il sera le relais entre le centre collecteur et les établissements. Les établissements de santé seront identifiés par

le responsable régional ; un référent local sera identifié pour faciliter les communications et assurer la sécurité des données transmises et reçues. Les informations seront recueillies sur un questionnaire standardisé, à partir des données d'hospitalisation.

Le suivi de la cohorte est prévu pour une durée de 20 ans, avec un recueil annuel des informations (fiche standardisée, bilan annuel suivant les référentiels de l'HAS et les recommandations de l'Ispad). Ce recueil se fera au niveau de chaque centre ; pour le suivi chez les adultes, le balisage pourra être vérifié avec les données des Caisses primaires d'assurance maladie (CPAM) pour éviter les "perdus de vue" (objectif essentiel dans ce registre pour la pertinence des résultats).

#### 2.1.2.2 Contact

Dr Norbert Laisney  
Centre hospitalier Mémorial France - États-Unis  
715, rue Dunant  
50009 Saint-Lô Cedex  
Tél. : 02 33 06 33 02  
Fax. : 02 33 06 32 02  
norbert.laisney@free.fr

#### 2.1.2.3 Commentaires

C'est un projet ambitieux dont la mise en place va demander encore deux à trois ans, mais qui verra fort probablement le jour dans un système pérenne s'il est financé.

## 2.2 LES RÉSEAUX ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET DE SURVEILLANCE DES SOINS EN DIABÉTOLOGIE DE L'ENFANT EN EUROPE

### 2.2.1 Allemagne : enregistrement du diabète et gestion de la qualité (DPV) et réseau de surveillance prospective du DT1 de l'enfant

À la suite de la conférence de Saint-Vincent visant à améliorer la prise en charge du diabète en Europe, le Département de pédiatrie de l'université d'Ulm a mis en place en 1990 un réseau de surveillance prospective du diabète de l'enfant. Le *Diabetes software für prospektive verlaufskontrolle* (DPV) est un réseau hospitalier et déclaratif. Son objectif principal est d'enregistrer les nouveaux cas de diabète. Ces données sont anonymes et analysées deux fois par an. Le réseau couvre aujourd'hui environ les 2/3 des jeunes diabétiques d'Allemagne. Il se compose de trois modules [215,216] :

1. le logiciel de documentation de diabète (DPV) qui contient l'ensemble des données disponibles sur le diabète en Allemagne ;
2. l'établissement des indices d'activité hospitalière anonymisés (QC-DPV) ;
3. une base de données pour la recherche en diabète (DPV-SCIENT) qui inclut 21 000 personnes diabétiques. Un peu plus de la moitié (53 %) de tous les patients diabétiques de type 1 en Allemagne et âgés de moins de 20 ans ont alimenté la base DPV-SCIENT.

#### 2.2.1.1 Méthodes

Il s'agit d'une base d'implantation nationale, ancrée sur le système hospitalier, de fonctionnement déclaratif. L'équipe du réseau suscite l'adhésion au suivi avec des relances. Selon les thèmes et les publications, la base réunit des données sur 1 000 à 3 000 enfants diabétiques.

### 2.2.1.2 Contact

Prof. Dr Med. Reinhard Holl  
Université d'Ulm  
Epidémiologie  
Albert Einstein – Allée 47  
89069 Ulm  
Allemagne  
Tél. : +49 0731 50 25314  
reinhard.holl@uni-ulm.de

### 2.2.1.3 Principales publications

[121;215;217-223]

## 2.2.2 Le groupe d'étude Hvidøre du diabète de l'enfant

Le groupe d'étude Hvidøre sur le diabète de l'enfant a été créé en 1994 lors d'un séminaire portant sur les stratégies d'amélioration de la qualité des soins pédiatriques en ce qui concerne le diabète. La mission de ce groupe d'étude est d'effectuer des recherches en collaboration avec plusieurs centres du diabète de l'enfant et l'adolescent dans différents pays, afin d'améliorer leur prise en charge du diabète [103].

Ses objectifs sont :

- d'encourager et d'effectuer la recherche scientifique innovatrice sur les enfants et les adolescents diabétiques ;
- d'augmenter l'impact de la recherche scientifique en collaboration avec les différents centres ;
- de partager et de comparer les données des centres internationaux ;
- d'augmenter l'intérêt de la recherche sur le diabète de l'enfant par la publicité et en publiant les différents résultats obtenus ;
- d'améliorer, grâce à la recherche, la qualité des soins chez les enfants et les adolescents diabétiques.

### 2.2.2.1 Méthodes

Au total, 23 centres de 20 pays différents participent à l'étude : Australie, Canada, Belgique, Luxembourg, Danemark, Finlande, France, Allemagne, Pays-Bas, Irlande, Israël, Italie, Norvège, République de Macédoine, Espagne, Suède, Suisse, Royaume-Uni, États-Unis et Japon. La France a participé avec un seul centre (qui a changé depuis 1988), en incluant environ 50 patients.

### 2.2.2.2 Contact

Pr. H.B. Mortensen  
Département de pédiatrie  
Hôpital Universitaire Glostrup  
Danemark  
hbmo@glostruphosp.kbhamt.dk

Le correspondant français actuel est le Pr J.-J. Robert (Hôpital des enfants malades, Paris).

### 2.2.2.3 Principales publications

[103,135,137,147,156,224,225]

## 2.3 LES PRINCIPAUX REGISTRES EUROPÉENS

### 2.3.1 Suède - The Swedish Childhood Diabetes Registry

#### 2.3.1.1 Méthodes

Le registre prospectif suédois de diabète de l'enfant a été mis en place depuis 1977, afin d'enregistrer tous les nouveaux cas de diabète survenant avant l'âge de 15 ans. Depuis le début du registre, les 43 cliniques pédiatriques des 24 comtés de Suède ont recueilli les données relatives au diabète de l'enfant selon les mêmes méthodes et les ont transférées au registre central d'Umeå. Le registre central demande régulièrement au personnel local de vérifier et de compléter les cas enregistrés par le registre des dossiers médicaux hospitaliers. Le registre a été complété et validé par des sources externes et fait preuve d'un degré d'exhaustivité de près de 100 % [10].

#### 2.3.1.2 Contact

The Swedish childhood diabetes study group  
Coordinatrice: Gisela Dahlquist, L. Mustonen.  
Pédiatrie  
Département des sciences cliniques  
Université d'Umeå, Suède  
Tél. : +46 90 785 38 76  
Fax : +46 90 12 37 28  
Gisela.dahlquist@pediatri.umu.se

#### 2.3.1.3 Principales publications

[10,88,145,207,226]

### 2.3.2 Danemark : Danish Childhood Diabetes

#### 2.3.2.1 Méthodes

Un enregistrement national de tous les nouveaux cas de DT1 survenant avant l'âge de 15 ans a été établi au Danemark depuis 1996. Le but du registre est d'améliorer la qualité des soins en ce qui concerne le diabète. Ce registre contient les données de tous les enfants et adolescents âgés de moins de 15 ans, ainsi que de ceux âgés entre 15 et 19 ans qui visitent les centres pédiatriques de soins du diabète. Le registre porte sur environ 2 000 cas.

Pour tous les enfants et adolescents diabétiques, le registre contient les données suivantes : date de naissance, sexe, nationalité et date du début de diabète. Le registre est mis à jour tous les ans avec les données suivantes : poids, taille, type de traitement, contrôle métabolique, épisodes d'hypoglycémie et d'ACD, puberté, prise de médicaments, tabagisme et résultats des différents examens du suivi de complications [224,227].

#### 2.3.2.2 Contact

Sannie Nordly  
Research Centre for Prevention and Health  
Glostrup University Hospital  
Ndr. Ringvej 57  
DK-2600 Glostrup  
Danemark  
Seny@glostruphosp.kbhamt.dk

### 2.3.2.3 Principales publications

[224,227]

## 2.3.3 Norvège : National Childhood Diabetes Registry of Norway

### 2.3.3.1 Méthodes

En Norvège, tous les nouveaux cas de DT1 diagnostiqués chez les enfants de moins de 15 ans sont référés à l'hôpital. Un enregistrement prospectif des nouveaux cas de DT1 diagnostiqués chez des enfants âgés de moins de 15 ans a débuté en 1989 [228]. C'est un registre national avec recensement actif, validé par une source indépendante de données. Il a fait partie d'Eurodiab.

### 2.3.3.2 Contact

Norwegian Childhood Diabetes Study Group  
Geir Joner  
Département de pédiatrie  
Université d'Ullevå, Oslo  
Norvège  
Geir.joner@ioks.uio.no

### 2.3.3.3 Principales publications

[58;59;228-230]

## 2.3.4 Belgique : Belgian Diabetes Registry (BDR)

### 2.3.4.1 Méthodes

Le registre belge du diabète (BDR) a été fondé en 1989. Il est devenu un réseau national de diabétologues, de pédiatres et de chercheurs actifs dans les universités belges et dans la plupart des centres de diabète conventionnés non-universitaires, qui collaborent au sein de programmes de recherche scientifique sur le diabète. Le BDR collecte de façon systématique des données concernant les personnes diabétiques et leurs apparentés âgés de moins de 40 ans [62]. C'est un registre national avec recensement actif, validé par une source indépendante de données. Il a fait partie d'Eurodiab.

Les objectifs spécifiques du BDR sont de :

- déterminer l'ampleur du problème que représente le diabète dans la population : faire un relevé du nombre de nouveaux cas de diabète diagnostiqués avant l'âge de 40 ans ; cet enregistrement a pour objectifs d'étudier d'éventuelles tendances dans le nombre de nouveaux cas, de rechercher des facteurs de risque qui pourraient expliquer ces tendances et d'évaluer à long terme l'effet d'études préventives sur le nombre de nouveaux cas ;
- rechercher les causes et étudier les marqueurs de risque immunogénétiques : la collecte de données cliniques et biologiques chez les personnes diabétiques et leurs apparentés a pour objectif d'examiner la relation entre facteurs génétiques, mode de vie et/ou facteurs environnementaux d'une part, et l'apparition de la maladie d'autre part ; un autre objectif est de développer et d'appliquer de nouveaux marqueurs du diabète, afin de mieux prédire l'évolution de la maladie ; le dernier but est d'identifier des apparentés au premier degré à haut risque de diabète et d'identifier des patients à haut risque de complications chroniques.

- préparer et soutenir des traitements expérimentaux chez des patients et leurs apparentés : préparer, développer et soutenir de nouveaux traitements expérimentaux, et offrir des études internationales aux institutions belges dans le but de ralentir ou d'éviter l'apparition d'un diabète clinique chez les apparentés à risque, ainsi que les complications chroniques ;
- informer sur les nouveaux développements scientifiques et thérapeutiques : transmettre l'information et les recommandations relatives au diabète en général, à propos des fluctuations du nombre de nouveaux cas, des possibilités diagnostiques, préventives et thérapeutiques générées par les progrès de la recherche scientifique, et ceci, auprès des autorités, des médecins, des personnes diabétiques et de leurs familles, et de la population générale.

### 2.3.4.2 Contact

Dr Ilse Weets  
Avenue du Laerbeek 101  
1090 Bruxelles  
Belgique  
Téléphone : 02/477.45.46  
Fax : 02/477.45.63  
contact@bdronline.be  
www.bdronline.be

### 2.3.4.3 Principales publications

[231-238]

## 2.3.5 Royaume-Uni : Yorkshire Register of Diabetes in Children and Young People

### 2.3.5.1 Méthodes

Le registre d'incidence du DT1 est le résultat d'une collaboration entre la *Yorkshire Paediatrics Diabetes Special Interest Group* et la Faculté de Médecine de Leeds. Le registre a été mis en place en 1978 afin d'enregistrer tous les nouveaux cas de DT1 dans la région du Yorkshire chez les patients de moins de 29 ans [239]. Le registre a deux sources indépendantes : la source primaire provient des services hospitaliers pédiatriques de l'Ouest du Yorkshire où sont enregistrées les personnes diabétiques âgées de moins de 30 ans. La source secondaire provient des médecins de ville, lesquels transmettent semestriellement tous les nouveaux cas de diabète chez les enfants âgés entre 0-14 ans habitant dans le reste du Yorkshire.

### 2.3.5.2 Contact

Patricia Mac Kinney  
Paediatric Epidemiology Group  
30/32 Hyde Terrace  
Leeds  
LS2 9LN  
Tél.: +44 (0) 113 343 4842  
p.a.mackinney@leeds.ac.uk  
<http://www.leeds.ac.uk/medecine/peg/>

### 2.3.5.3 Principales publications

[90;240-246]

## 2.3.6 Finlande : Prospective Childhood Diabetes Registry-Finnish Childhood Diabetes Registry Group

### 2.3.6.1 Méthodes

Ce registre national de population a été mis en place en 1987, afin d'enregistrer prospectivement tous les enfants ayant un DT1 survenant avant l'âge de 14 ans. En Finlande, tous les enfants ayant un DT1 sont admis à l'hôpital pour leur diagnostic initial et leur traitement. Les infirmiers des services de diabétologie des centres pédiatriques de tous les hôpitaux traitant les enfants diabétiques enregistrent les informations pertinentes de façon standardisée et les envoient au registre prospectif du diabète de l'enfant. Le registre a un très haut degré d'exhaustivité [27].

L'objectif du projet (*Childhood diabetes in Finland*) est de fournir une description épidémiologique des cas pédiatriques de DT1, ainsi que d'évaluer le rôle des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques ; et plus particulièrement l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux dans le développement du DT1 [247]. Il n'y a pas de constitution de cohorte.

### 2.3.6.2 Contact

Marjatta Karvonen  
National Public Health Institute  
Department of Epidemiology and Health Promotion  
Diabetes and genetic Epidemiology Unit  
Mannerheimintie 166  
FIN-003000 Helsinki – Finland  
marjatta.karvonen@ktl.fi

### 2.3.6.3 Principales publications

[27;95;248-256]

## 2.3.7 Search for diabetes in youth

### 2.3.7.1 Méthodes

Le registre Search du diabète de l'enfant a été mis en place aux États-Unis en 2000 pour recenser les enfants et les adolescents diabétiques âgés de moins de 20 ans. Il s'agit d'une étude de cohorte (avec suivi

annuel) observationnelle et multicentrique. Six centres représentatifs du pays participent à l'étude : Cincinnati, Hawaï, Seattle, le Colorado, la Caroline du Sud et la Californie du Sud [125].

Cette étude a été développée avec l'objectif de connaître la prévalence et l'incidence du diabète de l'enfant, par type, par âge, par sexe et par appartenance ethnique, ainsi que de connaître la qualité des soins et la qualité de vie.

La composition ethnique du registre Search est répartie comme suit : 65 % de Caucasiens, 11 % d'Hispaniques, 13 % d'Afro-Américains, 6 % d'Asiatiques, 2 % de personnes originaires des îles du Pacifique et 3 % d'Indiens américains.

L'intérêt particulier de l'étude Search a été l'effort de classification du diabète *a priori*. Search a développé une approche systématique pour la classification du diabète basée sur la pathogenèse et prenant en compte des éléments cliniques et biologiques.

L'objectif principal de Search est donc de générer des informations pour développer des interventions cliniques et des politiques de santé publique, avec l'objectif de réduire l'incidence et d'améliorer l'état de santé des enfants diabétiques [125].

### 2.3.7.2 Contact

Dr Ronny Bell  
Wake Forest University School of Medicine  
Department of Public Health  
Sciences Medcial Center Boulevard  
Winston-Salem, NC 27157-1063  
États-Unis  
Tél. : +1 336 716 9736  
Fax : +1 336 713 4300  
rbell@wfubmc.edu

### 2.3.7.3 Principales publications

[51,124,201,204]

# Partie 4. Besoins en surveillance du diabète de l'enfant exprimés par le comité de pilotage et les acteurs de santé

## 1. Besoins en surveillance du diabète de l'enfant exprimés par le comité de pilotage

Le comité de pilotage a identifié des thèmes d'intérêt, discutés et unanimement choisis en ce qui concerne le besoin d'informations à propos du diabète de l'enfant : l'état de santé des enfants, leur suivi, leur prise en charge et leur qualité de vie, avec une attention particulière chez les enfants âgés de 0 à 5 ans. La liste initiale des interrogations a concerné :

- la fréquence de la maladie ;
- les caractéristiques au diagnostic selon l'âge, le sexe et la durée ;
- les caractéristiques socio-économiques ;
- les complications aiguës : retard au diagnostic, gravité au diagnostic, ACD, mortalité par ACD ;
- les complications chroniques : fréquence, facteurs de risque ;
- la mortalité chez les enfants ;
- la prise en charge médicale des enfants diabétiques : lieux de consultation, fréquence de suivi, qualité du contrôle métabolique, fréquence d'évaluation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), traitement par pompe d'insuline ;
- la qualité de vie des jeunes : vie scolaire et familiale, intégration sociale en fonction du contrôle métabolique et du suivi ;
- le parcours médical des enfants diabétiques : qui les suit en consultation, combien d'enfants échappent au système hospitalier et comment sont-ils suivis ? Ce point est d'autant plus sensible que la HAS a publié en 2006 les recommandations de prise en charge du diabète de l'enfant à l'usage des soignants [257] et des familles [258].

La problématique du parcours de soins a soulevé plusieurs interrogations au sein du comité de pilotage, sans que des données objectives ne soient disponibles.

L'accès aux soins apparaît inégal, la précarité sociale ne favorisant pas le recours à des centres hospitaliers spécialisés, parfois éloignés du domicile.

L'offre de soins apparaît inégale sur le territoire. Il n'existe pas de recensement disponible et exhaustif des structures hospitalières pédiatriques. En effet, la diabétologie pédiatrique ne correspond pas à une spécialité académique universitaire. Il existe une formation diplômante (Diplôme universitaire d'endocrinologie et diabétologie pédiatriques), mais qui a été récemment créée. Alors même que la fréquence de la maladie augmente chez l'enfant, le nombre de pédiatres spécialisés diminue. L'association AJD tient un annuaire de consultations spécialisées, mais celui-ci n'est pas exhaustif. Un groupe de pédiatres d'Île-de-France finalise une enquête sur la prise en charge et l'organisation des soins aux enfants diabétiques dans cette région (contact : Dr Hélène Crosnier - hcrosnie@chi-poissy-st-germain.fr). Cette enquête a permis d'identifier 35 structures prenant en charge les enfants diabétiques, alors que l'AJD n'en avait recensé que 16.

La transition entre le secteur pédiatrique et le secteur adulte est un moment important dans le suivi d'un jeune diabétique. Non seulement

ce jeune quitte l'équipe qui, souvent, l'a suivi depuis le début de sa maladie, mais si ce "passage" n'est pas bien préparé et organisé, il peut donner lieu à un abandon de suivi. Cet âge de passage entre les deux secteurs se situe autour de 18-19 ans (cf. l'enquête sus-citée), ce qui correspond à la fin des études scolaires ou parfois à l'entrée dans la vie active, la limite d'âge du secteur pédiatrique ayant été récemment repoussée à 18 ans. Il n'y a pas de structuration officielle encadrant cette transition, mais nombre de centres font des efforts pour la systématiser. La transition peut être paradoxalement plus structurée et plus facile dans les régions où l'offre de soins spécialisés et hospitaliers est limitée par rapport aux grandes villes où cette offre est plus nombreuse.

De façon consensuelle, les **priorités** se sont centrées sur la nécessité de mieux connaître :

- l'état de santé des enfants diabétiques (niveau de risque vasculaire, fréquence des complications aiguës et existence de complications chroniques débutantes) ;
- les modalités de recours aux soins ;
- l'ACD inaugurale (fréquence, mortalité associée) ;
- les caractéristiques médicales, sociales et la prise en charge de la classe d'âge préscolaire (avant 6 ans) ;
- la fréquence et les conditions d'utilisation des pompes à insuline ;
- la qualité de vie des enfants diabétiques (insertion scolaire et retentissement sur la vie des parents).

Un membre du comité de pilotage a particulièrement insisté sur l'adolescence qui représente une population très spécifique et de tous les dangers, mal connue en diabétologie. En effet, les échecs à cet âge et les exclusions sont générateurs de complications futures, qu'il s'agisse d'échecs liés à des raisons éducatives, à des raisons addictives (troubles du comportement alimentaire et omission d'insuline) ou à des raisons psychosociales (isolement, précarité).

## 2. Besoins en surveillance du diabète de l'enfant exprimés en interviews par des acteurs de la santé

Un des objectifs des entretiens avec les acteurs de santé était de compléter la liste des besoins ressentis en matière de surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. Les besoins formulés par les personnes interviewées reflètent les domaines de spécialisation où chacun est engagé. La liste de besoins soulevés nécessite une hiérarchisation.

Les besoins en matière de surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant formulés par les personnes interviewées se résument à mieux connaître :

- la qualité de vie et l'insertion scolaire des enfants diabétiques ;
- la fréquence de la maladie ;
- les facteurs de risque du diabète ;
- la prise en charge médicale du diabète ;

- ces différents aspects de la maladie principalement dans deux groupes d'âge, les très jeunes enfants et les adolescents.

### **3. Les constats du comité de pilotage et des personnes interviewées**

#### **3.1 AU NIVEAU DU COMITÉ DE PILOTAGE**

Les données sur la fréquence du diabète chez l'enfant vivant en France sont anciennes et mériteraient d'être actualisées.

Au niveau national, peu d'informations sont disponibles au sujet de l'état de santé des enfants diabétiques, de leur prise en charge, de leur parcours de soins et de leur qualité de vie. Beaucoup de données datent de la fermeture du registre français du diabète de l'enfant en 1997. Quelques données plus récentes sont disponibles, mais toutes proviennent d'études exclusivement hospitalières, alors qu'il est possible que certains enfants échappent au suivi hospitalier.

La tranche d'âge la plus spécifique et la plus difficile à prendre en charge médicalement est la tranche d'âge des tout-petits (0-5 ans). Les séries hospitalières paraissent en revanche légitimes dans ce groupe d'âge.

#### **3.2 AU NIVEAU DES PERSONNES INTERVIEWÉES**

Pour certaines personnes, le diabète de l'enfant n'est pas une question prioritaire dans le cadre de leur action. Toutefois, la plupart des personnes interrogées ont souligné qu'elles souhaiteraient connaître davantage la fréquence de la maladie et de ses facteurs de risque, et disposer d'informations supplémentaires sur l'insertion scolaire, sur la prise en charge, sur l'accueil des enfants dans les maternelles et sur la période critique de l'adolescence.

Étant donné qu'aucune information globale sur ces points n'est disponible, les personnes interrogées ont déclaré qu'il faudra disposer de ces données utiles à la mise en place d'actions.

# Partie 5. Synthèse, le diabète de l'enfant

## 1. La situation du diabète de l'enfant en France

### 1.1 LA FRÉQUENCE DU DIABÈTE DE TYPE 1 EST RELATIVEMENT BIEN CONNUE, MAIS LE DIABÈTE DE TYPE 2 APPARAÎT

En France, l'incidence du DT1 a été mesurée de 1988 à 1997 ; elle était alors estimée à 10/100 000 par an dans la population de moins de 20 ans à la fin de l'enregistrement. La vitesse d'accroissement de ce taux d'incidence a également été chiffrée : elle était de 3 à 4 % par an, prédominant dans la classe d'âge des tout-petits (avant 5 ans). Ces données datent toutefois de plus de 10 ans. Au vu des données des autres registres européens qui ont perduré, on peut aujourd'hui anticiper un taux d'incidence annuel chez l'enfant de moins de 15 ans de l'ordre de 15/100 000 par an en France.

Dans les bases médico-administratives de l'Assurance maladie, le diabète est facilement identifiable, d'une part parce que le traitement par l'insuline est totalement spécifique du diabète (mais non du DT1) et, d'autre part, parce que la maladie bénéficie d'une ALD. La situation n'est pas la même pour le DT2. En effet, on ne dispose pas de données en population générale ; il n'existe pas un traitement unique totalement spécifique ; il existe une réelle difficulté de diagnostic (la maladie pouvant être asymptomatique) et de classification (par rapport au DT1) au moment du diagnostic de la maladie. On reste néanmoins sûr que le DT2 est une pathologie émergente chez l'enfant en France, dont la fréquence va s'accroître, mais dont l'amplitude du phénomène reste une inconnue en France.

### 1.2 LES COMPLICATIONS DU DIABÈTE CHEZ L'ENFANT

Les complications microvasculaires du diabète, que ce soit la microalbuminurie ou la rétinopathie à ses premiers stades, ont été recherchées par différentes études pédiatriques en France. Leur fréquence est heureusement faible chez les enfants diabétiques, estimée environ à 5 %. Quelles que soient les sources de données qui ont servi à établir ces fréquences, les taux de prévalence sont cohérents avec ceux publiés par les autres pays européens. S'il est certain que les complications microvasculaires sont peu fréquentes chez le jeune enfant diabétique (de l'ordre de 1 à 3 % chez l'enfant avant 12 ans), on commence en revanche à les observer plus fréquemment à partir de l'âge de la puberté ; à l'adolescence, la prévalence est alors de l'ordre de 10 à 15 %.

Les facteurs de risque de ces complications sont bien connus. Ils comprennent avant tout la durée de la maladie et la qualité du contrôle glycémique. Il existe de nombreuses données provenant de différents registres ou cohortes hospitalières d'autres pays que la France ; il semble que ces données soient transposables à la population française.

### 1.3 L'ÉTAT DE SANTÉ DES ENFANTS DIABÉTIQUES

Les données des séries hospitalières françaises ayant mesuré la qualité du contrôle glycémique chez les enfants diabétiques recoupent parfaitement les données disponibles dans d'autres pays européens. Toutes les données chez l'enfant attestent d'un contrôle glycémique insuffisant, du moins en regard de ce qui a été authentifié comme contrôle glycémique souhaitable d'après l'étude du DCCT. L'hémoglobine glyquée chez les enfants et les adolescents diabétiques est en moyenne entre 8,5 et 8,9 %, soit un peu plus d'un "point" au-dessus des recommandations récentes de la HAS (7,5 %).

De plus, les études, toujours basées sur des séries hospitalières, ne prennent pas en compte une éventuelle fraction de la population qui serait suivie hors du circuit spécialisé, pédiatrique et hospitalier. Il est probable que cette fraction de la population ait un contrôle glycémique encore moins bon.

En ce qui concerne les éléments relatifs au mode de traitement insulinaire, à sa surveillance et à sa tolérance, nous ne disposons, pour ainsi dire, pas de données sur la population pédiatrique. Par contre, nous disposons en France d'un système de prescription et de remboursement très bien cadré pour les pompes à insuline chez l'enfant. Cependant, on ne connaît pas l'usage de ces pompes (fréquence de prescription, modalités, suivi...), ni les retombées sur la santé des enfants ainsi traités.

Il reste un problème mal documenté, celui de la période de transition entre le secteur pédiatrique et le secteur de prise en charge adulte. C'est une période à risque d'errance médicale, de faible observance, et donc de mauvais contrôle glycémique. En dehors de courtes séries hospitalières et cliniques, on manque de données spécifiques à cette tranche d'âge dans la population vivant en France. La contribution de cette période de danger ne fait aucun doute dans l'émergence ou l'aggravation des complications dès l'adolescence, puis à l'âge de jeune adulte, mais elle n'est ni bien connue ni quantifiée.

### 1.4 LA QUALITÉ DE VIE DES ENFANTS DIABÉTIQUES

C'est un des domaines où les données sont cruellement manquantes, comme pour d'autres pathologies pédiatriques. Des interrogations ont été très fortement exprimées par le comité de pilotage au sujet de l'insertion et du parcours scolaires des enfants diabétiques. Une grande inquiétude a émergé en ce qui concerne les enfants en bas âge, y compris pour leur avenir métabolique. Plusieurs études, dont *Pediab* en France, ont souligné le rôle du support parental et de la structure de la famille dans la prise en charge du diabète de l'enfant ; inversement, le retentissement du diabète d'un enfant n'est certainement pas négligeable dans l'histoire des parents. Le retentissement social ou professionnel d'une telle pathologie pour les parents n'est pourtant pas documenté. Néanmoins, il faut souligner qu'il existe en France une association active, l'AJD ([www.ajd.org](http://www.ajd.org)), dédiée à l'éducation et au soutien aux familles.

## 1.5 LE RECOURS AUX SOINS

L'accès aux soins de l'enfant diabétique en circuit spécialisé, pédiatrique ou hospitalier est certainement inégal d'une région à l'autre de la France. La HAS a émis des recommandations pour la prise en charge de ces enfants diabétiques en 2006. On ne sait cependant pas comment elles sont appliquées dans les différents échelons régionaux, ni où ni comment sont pris en charge les enfants diabétiques sur le territoire. En effet, les informations sur ce sujet ne sont que des données subjectives tirées de la pratique clinique. Il ressort néanmoins que, alors que la fréquence de la maladie augmente, particulièrement chez les tout-petits qui exigent une compétence et une équipe surspécialisées, le nombre de pédiatres hospitaliers prenant en charge la pathologie diminue, et de façon inégale sur le territoire.

## 2. Les besoins ressentis en surveillance du diabète de l'enfant

Les trois principaux besoins ressentis par le comité de pilotage dans le domaine de la surveillance du diabète de l'enfant sont :

- l'état de santé (niveau de risque vasculaire, fréquence des complications aiguës et existence de complications chroniques débutantes), les modalités et la qualité des soins délivrés aux enfants diabétiques ;
- les caractéristiques médicales, sociales et la prise en charge des enfants diabétiques tout-petits, avant l'âge de scolarisation en classe primaire ;
- plus globalement, la qualité de vie des enfants diabétiques, vue d'une part du côté de l'enfant (son parcours scolaire et extrascolaire), et d'autre part du côté familial (retentissement professionnel et social de la pathologie chronique pour les parents).

Enfin, le comité de pilotage a souhaité qu'un intérêt tout particulier soit porté à l'ACD inaugurale de la maladie dont la fréquence et la morbidité pourraient être diminuées par des actions préventives de santé publique essentiellement basées sur une meilleure information et une meilleure connaissance de la maladie (exemple de l'Italie), ainsi qu'aux modalités de recours aux pompes à insuline.

## 3. Les modèles possibles de surveillance du diabète de l'enfant et les propositions concrètes

### 3.1 UN REGISTRE

Un registre de population serait pertinent pour répondre aux questions d'incidence de la maladie, pour décrire les caractéristiques de la présentation initiale et en particulier la sévérité de l'ACD révélatrice. L'ACD inaugurale figure en effet parmi les priorités retenues par le comité de pilotage. Cette priorité est d'autant plus essentielle que l'exemple italien (voir chapitre p. 19) permet d'envisager des mesures de correction par des actions de santé publique et des campagnes d'information que l'AJD est prête à relayer.

Un registre permettrait également de chiffrer l'amplitude du DT2 en pédiatrie. Il s'agit d'un diagnostic peu fréquent, peu appréhendable dans les bases médico-administratives. Les cas de DT2 seraient identifiables par un travail de terrain à envergure nationale et, de façon plus limitée, à un niveau régional.

Toutefois, un registre ne répondrait pas aux questions portant sur l'état de santé, la qualité de vie et le parcours de soins, à moins qu'on y ajoute des enquêtes *ad hoc*, en particulier portant sur la qualité de vie et l'insertion scolaire. Tous les membres du comité de pilotage ont trouvé nécessaire qu'un registre du diabète de l'enfant, s'il existe, soit couplé avec un suivi de cohorte, afin de surveiller certes l'incidence de la maladie, mais également l'état de santé des enfants diabétiques et les modalités de leur suivi médical à distance du diagnostic.

Le seul registre français d'incidence du diabète de l'enfant a été fermé en 1997 pour des raisons financières, alors que d'autres registres européens ont pu perdurer.

Il existe toutefois une expérience régionale récente dans le Languedoc, mais qui est basée sur un réseau exclusivement hospitalier, sans recherche active de cas, et qui ne semble pas avoir trouvé l'envol souhaité par les fondateurs.

L'initiative de registre du Grand-Ouest, un projet en préparation, apparaît au comité de pilotage comme un projet régional construit avec réalisme et pertinence. Le comité de pilotage souhaite toutefois que ce registre réussisse à suivre une cohorte, en se dotant d'une recherche active des patients. Il s'agirait du seul exemple français d'une telle méthodologie de surveillance épidémiologique de qualité ce qui concerne le diabète de l'enfant.

Il est clair, néanmoins, qu'un registre est un système assez lourd, très coûteux (particulièrement s'il est envisagé à un niveau national), qui ne peut répondre à toutes les questions sauf en se dotant d'un suivi de la cohorte, et dont les résultats en ce qui concerne ce suivi ne peuvent se faire sentir qu'après plusieurs années d'observations. Même si c'est un système coûteux, on ne peut que souligner encore une fois toute la richesse qu'ont générée les registres de population, tant au point de vue épidémiologique qu'au point de vue scientifique, tels que ceux développés depuis plusieurs décennies en Europe, en Suède, en Finlande ou en Grande-Bretagne (voir p. 39-41). Le registre est le système de surveillance qui peut offrir des bases de données utilisables pour des questions biologiques et scientifiques, de surveillance et de recherche. À cet égard, la très large production et la solidité des données du registre belge sur l'immunogénétique sont exemplaires.

### 3.2 DES ENQUÊTES HOSPITALIÈRES ET TRANSVERSALES "AD HOC"

#### 3.2.1 Les enquêtes transversales "ad hoc"

De telles enquêtes transversales basées sur un échantillon représentatif de la population et répétées dans le temps ont été utilisées aux États-Unis. C'est l'exemple de l'étude Nhanes, étude avec examen de santé en population générale. En France, en diabétologie, c'est l'exemple d'Entred 2001-2003 (échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques), étude en population diabétique adulte, relancée en 2007 par l'InVS, en collaboration avec l'Assurance maladie, l'Inpes et la HAS ([www.invs.sante.fr/publications/entred](http://www.invs.sante.fr/publications/entred)).

Quatre enquêtes transversales portant en France sur le diabète de l'enfant sont décrites ci-dessous, lesquelles sont déjà programmées. Il s'agit des enquêtes Entred-Enfant et Entred-Ado, de l'enquête de la fondation Wyeth pour la santé de l'enfant et de l'adolescent sur le devenir à l'âge adulte des enfants diabétiques, et de celle de la même fondation portant sur le "passage" des adolescents en médecine pour adultes.

### Études Entred-Enfant et Entred-Ado

La méthodologie d'Entred combine des requêtes de consommation de soins issues des bases de données de l'Assurance maladie, des enquêtes postales et ou téléphoniques auprès des patients diabétiques, et des enquêtes postales auprès de leurs médecins. La faisabilité de telles enquêtes a été démontrée par Entred 2001 chez l'adulte ; les coûts sont réels, mais limités et ponctuels par rapport à ceux d'un registre, et les résultats immédiats.

La méthodologie d'Entred serait appropriée, chez l'enfant, pour connaître leur état de santé à un moment donné, pour caractériser leur traitement médicamenteux, leurs modalités de suivi et leur recours aux soins, ainsi qu'éventuellement leur qualité de vie. La qualité de vie, qui inclurait une description de l'insertion scolaire, des difficultés d'insertion rencontrées, du coût parental à l'adaptation au diagnostic de diabète chez un enfant, doit toutefois être abordée par tranches d'âge, les problèmes n'étant pas les mêmes pour des petits enfants et pour les adolescents.

Pour la première fois, Entred prévoit d'effectuer des requêtes de consommation chez les enfants diabétiques, quel que soit leur âge (étude Entred-Enfant), de 2007 à 2010. L'autorisation de transmettre leurs coordonnées postales à un partenaire, afin de réaliser une enquête complémentaire par téléphone (étude Entred-Ado), sera demandée uniquement aux familles des adolescents. Le choix a été fait de restreindre Entred-Ado à une classe d'âge relativement homogène pour en simplifier la méthodologie. Le comité de pilotage a recommandé d'enquêter sur les adolescents des collèges et lycées. Entred-Ado est donc bâtie comme une étude ancillaire de la nouvelle phase d'Entred 2007-2010. Ces objectifs sont de :

- décrire l'état de santé des adolescents diabétiques âgés de 12 à 17 ans, leur traitement, leur prise en charge médicale et leur parcours de soins ;
- évaluer l'adéquation de la prise en charge médicale aux recommandations de la HAS ;
- étudier l'insertion sociale et scolaire, et la qualité de vie des adolescents diabétiques ;
- valider les résultats issus des bases médico-administratives avec les données obtenues à partir de l'enquête.

Dans le cadre de l'étude Entred-Enfant, environ 850 enfants diabétiques seront sélectionnés aléatoirement sur la base de sept clefs matriculaires, parmi tous les enfants bénéficiaires de la CnamTS hors sections locales mutualistes, et du Régime social des indépendants (RSI), âgés de moins de 18 ans au 31 juillet 2007 et ayant bénéficié d'au moins trois remboursements de médicaments antidiabétiques oraux et/ou d'insuline au cours des 12 derniers mois.

Dans le cadre de l'étude Entred-Ado, le sous-groupe d'adolescents (environ 530) sera interrogé par courrier par les praticiens-conseil de l'Assurance maladie, afin de leur demander de participer à l'étude. Après accord, leurs coordonnées seront transmises par l'Assurance maladie au partenaire (Inserm) responsable de l'étude Entred-Ado

pour enquête téléphonique et/ou postale. Leurs médecins soignants pourront également être contactés.

Le tirage au sort a été prévu en octobre 2007, et la phase active entre fin 2008 et début 2009.

Entred-Ado est une conséquence directe et immédiate du travail de ce rapport ; il renforce la collaboration entre l'Inserm, l'InVS, les cliniciens, les chercheurs et les associations sur le thème du diabète de l'enfant. Le comité de pilotage présent a souhaité devenir le Conseil scientifique d'Entred-Ado, qui s'enrichira encore de quelques experts.

### Enquête sur la qualité de vie et l'insertion sociale des enfants diabétiques devenus jeunes adultes

Ce travail émane de la fondation Wyeth pour la santé de l'enfant et de l'adolescent, et est réalisé par l'unité 690 de l'Inserm. Elle s'intéresse au devenir à l'âge adulte de l'enfant diabétique et à sa santé comprise dans les trois sens définis par l'OMS. Au moins la moitié du questionnement des patients s'intéresse à leur vie sociale, professionnelle, affective, etc. Cette étude s'inscrit dans un vaste projet, le Gedepac (Groupe d'étude sur le devenir des enfants atteints de pathologies chroniques), qui s'intéresse au devenir à l'âge adulte des patients atteints de diverses pathologies : l'épilepsie, le cancer, l'insuffisance rénale ayant conduit à une transplantation, l'arthrite juvénile et certaines maladies génétiques.

Ces objectifs sont de :

- connaître l'état de santé des patients diagnostiqués diabétiques durant l'enfance lorsqu'ils sont parvenus à l'âge adulte ;
- connaître les conditions de leur suivi médical ;
- définir l'adaptation de ces conditions de suivi par rapport aux recommandations émises par la HAS ;
- savoir comment leur maladie et leur traitement ont interféré avec leur vie sociale et professionnelle ;
- décrire les modalités de la transition entre la prise en charge pédiatrique à la médecine pour adultes et déterminer les conséquences de cette maladie sur leur situation sociale et médicale ;
- établir des comparaisons entre la population adulte ayant des antécédents de diabète de l'enfance et la population générale adulte de même âge ;
- établir des comparaisons entre la population adulte ayant des antécédents de diabète de l'enfance et la population adulte ayant d'autres pathologies avec des répercussions à l'âge adulte (groupe Gedepac) ;
- disposer d'un outil permettant d'élaborer des moyens de prévention précoce des problèmes d'intégration sociale et de qualité de vie future des enfants diabétiques, et faire parvenir des recommandations aux patients.

La cohorte sera constituée à partir du registre d'incidence du diabète mis en place par l'Inserm entre 1988 et 1997 en Aquitaine, Lorraine, Haute et Basse-Normandie. La population d'étude a été déterminée à 900 patients. Les adresses des patients seront demandées à l'Assurance maladie, par l'interrogation du RNIAM (Registre national interrégime des bénéficiaires de l'Assurance maladie).

Les patients seront interrogés par autoquestionnaire qui leur sera envoyé par courrier et qui traitera du devenir sociétal (commun au groupe Gedepac), de l'histoire médicale et de la transition de la pédiatrie à la médecine pour adultes.

Le projet est en cours d'élaboration. La phase active se déroulerait courant 2008.

### **Enquête "passage" des adolescents en médecine pour adultes**

En Île-de-France, une enquête est actuellement menée sur le "passage" des adolescents diabétiques en médecine pour adultes, avec le soutien de la fondation Wyeth pour la santé de l'enfant et de l'adolescent. Les adolescents sont interrogés de manière prospective sur leur qualité de vie ainsi que sur les modalités de transition vers la médecine pour adultes. L'enquête vise à identifier les problèmes qui se posent au moment de cette transition, tels qu'ils sont perçus par les patients eux-mêmes. L'enquête se restreint à quelques services hospitaliers en Île-de-France et à une centaine de patients. Ses résultats permettront d'ajuster les pratiques à l'attente des adolescents.

### **3.2.2 Les enquêtes hospitalières**

Les enquêtes hospitalières ont été beaucoup utilisées en Europe. On prendra pour exemple le réseau modèle de pédiatres hospitaliers créé en Allemagne depuis une dizaine d'années, et qui a déjà généré beaucoup de publications et d'information, d'ordre médical, social et économique. Un outil informatique a servi à la fois à l'enregistrement et à la communication avec d'autres praticiens. Les médecins du réseau y trouvent donc un "plus" dans la gestion du suivi de leurs patients. C'est un système pérenne, fondé sur le système hospitalier et "satellite" de celui-ci, et donc, à ce titre, relativement peu coûteux.

Le réseau Hvidøre, plus international, est entièrement né de la volonté des pédiatres hospitaliers de la spécialité. Il est doté d'un soutien financier privé (industrie pharmaceutique). Il atteste de la demande profonde des pédiatres de mieux connaître les réalités de terrain de la pathologie qu'ils soignent et de réfléchir à leurs pratiques.

La pertinence et la représentativité des données hospitalières relatives au diabète de l'enfant ne sont absolument pas connues en France, à l'exception de celles concernant les très jeunes enfants. Le comité de pilotage craint en effet qu'une fraction d'enfants diabétiques, et essentiellement les adolescents diabétiques, échappent au secteur hospitalier spécialisé. Il conviendrait donc dans un premier temps de s'assurer de la représentativité du secteur hospitalier pour la prise en charge des enfants diabétiques en France. Si l'on fait l'hypothèse que la fraction d'enfants diabétiques qui échappent au suivi hospitalier est très faible, inférieure à 10 %, alors de telles enquêtes hospitalières, basées sur un tirage au sort, seront pertinentes pour répondre à nombre d'interrogations. Une telle représentativité pourra être vérifiée dans Entred-Enfant, et en particulier Entred-Ado.

Mais, si leur représentativité n'est pas assurée aujourd'hui, les enquêtes hospitalières restent appropriées pour répondre à des points très spécifiques où le recours à un service de spécialité hospitalière est indispensable, tels que le traitement par pompe à insuline et le diabète chez les enfants tout-petits (0-5 ans), puisqu'il est improbable qu'un enfant avant l'âge de 5 ans soit suivi pour une maladie aussi lourde et contraignante en dehors d'un service spécialisé. Cette classe d'âge est particulière, étant donné que c'est dans ce groupe que l'augmentation d'incidence du diabète est la plus élevée, parce que le risque d'hypoglycémies sévères y est le plus élevé, parce que la prise en charge y est difficile tant du point de vue médical que familial, et parce que le retentissement social et familial est important mais non quantifié.

Une enquête transversale hospitalière chez les enfants diabétiques âgés de 0 à 5 ans pourrait donc se baser sur un recrutement hospitalier, à condition que les services participant soient représentatifs du système hospitalier national. Les objectifs seraient de couvrir tous les thèmes déjà recensés dans cette tranche d'âge spécifique. Un tel projet serait tout à fait approprié à un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC). Il aurait des retombées immédiates sur l'adaptation des pratiques de soins, dans l'offre de soins médicaux pour ces familles, et des campagnes d'information ciblées pourraient être construites dans les écoles maternelles.

## **3.3 LES BASES DE DONNÉES MÉDICO-ADMINISTRATIVES**

Le DT1 est une maladie très bien définie chez l'enfant, qui bénéficie d'une ALD de l'Assurance maladie, et son traitement est univoque. Ces caractéristiques la rendent propice à l'identification dans des bases médico-administratives.

Des modèles de surveillance basés sur l'utilisation de ces bases sont rapidement applicables ; des travaux sont déjà engagés par l'InVS. Selon les bases utilisées ou la nature de l'interrogation, une validation peut s'avérer indispensable par retour au dossier médical. Cette validation peut être plus ou moins complexe, plus ou moins rapide.

Les bases de données médico-administratives ne permettent toutefois pas de répondre à l'ensemble des points figurant parmi les recommandations exprimées par le comité de pilotage.

### **3.3.1 Les données de prévalence et d'incidence du diabète chez l'enfant**

Les données d'incidence peuvent être établies de façon continue grâce à l'enregistrement de nouvelles demandes d'ALD à l'échelon national. Ces enregistrements sont déjà faits ; l'analyse en est assurée entre l'InVS et l'Assurance maladie. La validation des données obtenues n'a pas été faite, bien qu'un certain nombre d'erreurs ou de doublons puisse être anticipé. Même si ces données de bases médico-administratives ne chiffrant pas exactement les taux d'incidence ou de prévalence, elles semblent extrêmement utiles à la mesure de l'accroissement d'incidence du DT1 sur une longue durée.

### **3.3.2 Le recours aux soins**

La consommation médicamenteuse et les prescriptions d'examen de surveillance peuvent être suivies dans les bases de remboursements de l'Assurance maladie (SNIIR-AM). Les enfants diabétiques peuvent être identifiés par leurs remboursements d'antidiabétiques oraux et d'insuline. Après identification, les actes dont ils ont bénéficié peuvent être analysés : consultations, hospitalisations, biologie... Toutefois, la plupart de ces actes sont probablement réalisés en milieu hospitalier, lequel bénéficie d'un budget global, et ne figurent donc pas dans les données de remboursement de l'Assurance maladie.

### 3.3.3 Les données de mortalité

Elles peuvent être extraites des bases médico-administratives telles que celle du Cépi-DC et du PMSI, en retenant les décès avec diagnostic principal ou associé de diabète. La véritable cause du décès (ACD inaugurale par exemple, hypoglycémie suivie de traumatisme, diabète secondaire) est plus difficile à déceler. Le retour au dossier médical hospitalier ou au médecin certificateur pourrait être nécessaire sur plusieurs années. Peu de cas devraient, heureusement, être concernés.

### 3.3.4 L'acidocétose inaugurale

La fréquence et la morbidité de l'ACD pourraient être appréhendées par l'utilisation du PMSI, comme il a été tenté par l'InVS. Il est apparu plus difficile de s'assurer des antécédents de diabète, afin de distinguer les acidoses inaugurales des complications d'un diabète déjà connu.

Toutefois, le comité de pilotage suppose que les données du PMSI reflètent mal la réalité de terrain et la cause exacte des hospitalisations chez l'enfant diabétique. La validation d'une méthodologie d'étude serait nécessaire par croisement avec les dossiers hospitaliers.

### 3.3.5 La fréquence et les causes des hospitalisations

Le recours des enfants diabétiques aux hospitalisations peut être suivi dans les bases du PMSI, avec chaînage entre les années. Plus généralement que dans le cas particulier de l'ACD, les causes des hospitalisations des enfants diabétiques peuvent être analysées à partir du PMSI. Les complications métaboliques aiguës ayant entraîné une hospitalisation ont été analysées par l'InVS. L'expérience du comité de pilotage suggère là aussi qu'une étude de validation serait nécessaire.

TABLEAU 12 IDENTIFICATION DES BASES MÉDICO-ADMINISTRATIVES ACCESSIBLES ET DES DONNÉES D'ENQUÊTES PONCTUELLES RÉALISÉES OU PLANIFIÉES (EN ITALIQUE)		
Besoins ressentis par le comité de pilotage en matière de surveillance épidémiologique de diabète de l'enfant	Bases de données médico-administratives existantes	Enquêtes ou registres
<b>Prévalence</b>	- Données de remboursement d'insuline et d'antidiabétiques oraux, SNIIR-AM - Données de prévalence des ALD de l'Assurance maladie	
<b>Incidence et tendances temporelles</b>	- Données d'incidence des ALD de l'Assurance maladie	- Registre français (1988-1997) - <i>Registre du Grand-Ouest</i>
<b>Caractéristiques au diagnostic</b> (selon âge, sexe, durée...)		- Registre français (1988-1997) - <i>Registre du Grand-Ouest</i>
<b>Aspects socio-économiques</b>	- AJD	- <i>Entred-Ado 2008</i>
<b>Recours aux soins (prise en charge)</b> - Lieux de suivi - Professionnels assurant le suivi - Fréquence de suivi - Échappement au système - Contrôle métabolique (HbA1c) - Fréquence de dosage de l'HbA1c, et résultat  - Transition des soins pédiatriques à l'âge adulte		- <i>Entred-Enfant 2007-2010</i> - <i>Entred-Ado 2008</i> - En 1998 : étude nationale multicentrique - En 1998 : enquête hospitalière et de ville  - <i>Enquête devenir à l'âge adulte</i>
<b>Complications du diabète</b> - Incidence de l'acidocétose diabétique - Mortalité par acidocétose diabétique - Complications chroniques	- PMSI - PMSI, Données du Cépi-DC - PMSI	- <i>Entred-Ado</i>
<b>Mortalité liée au diabète</b>	Données du Cépi-DC	
<b>Qualité de vie</b> - Vie familiale et sociale - Intégration scolaire et sociale - Retentissement familial - Corrélation avec le contrôle métabolique et le suivi (HbA1c)		- <i>Enquête devenir à l'âge adulte</i> - <i>Entred-Ado</i>

Les cases non renseignées indiquent qu'il n'y a pas de projet actuellement en cours.

## 4. Conclusion, surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant

Le diabète de l'enfant est une pathologie chronique au retentissement lourd pour l'enfant et sa famille, et pour les soignants. Or, l'incidence du DT1 augmente et l'âge de diagnostic se décale vers des âges de plus en plus jeunes. Le diabète à cette période de la vie (0-5 ans) entraîne une prise en charge très lourde médicalement, pour le personnel soignant et pour les familles. On considère trop souvent que la question de la prise en charge du DT1 de l'enfant est une question "résolue" dans notre pays. Le travail du comité de pilotage a montré que les choses ne sont pas si simples.

- Alors que la fréquence de la maladie augmente, l'offre de soins en milieu hospitalier pédiatrique spécialisé diminuerait et deviendrait très inégale sur le territoire.
- Malgré des outils de traitement qui se sont améliorés ces deux dernières décennies et des recommandations nationales et internationales, le contrôle glycémique des enfants est insuffisant et ne les met pas à l'abri des complications spécifiques. Certes, les complications apparaissent à l'âge adulte, mais elles sont étroitement liées au déséquilibre des 10 à 20 années précédentes, et ce sont elles qui représentent le coût réel, humain et financier de la maladie.
- Le retentissement familial, la qualité de vie, l'insertion scolaire et sociale de ces enfants ne sont pas documentés en dehors d'informations parcellaires issues de la pratique clinique.
- Il existe des périodes critiques et difficiles, celles de l'adolescence, puis celle de la transition entre les secteurs pédiatriques et adultes. Elles peuvent être sources d'errance médicale pour des raisons de précarité psychologique ou de précarité sociale. Ce sont ces patients en errance qui deviendront les cibles des complications précoces et invalidantes. On ne connaît ni l'ampleur de cette difficulté dans notre pays, ni ses causes spécifiques.
- L'acidocétose, révélatrice de la maladie dans environ la moitié des cas, peut être une situation grave avec une lourde morbidité et décès. Certes, ces décès ne sont pas très nombreux, mais on sait qu'une large fraction pourrait être évitable et prévenue par des campagnes d'éducation. Néanmoins, c'est une problématique mal documentée en France.

Par ailleurs, le diabète de type 2 augmente aussi en fréquence chez l'enfant, puisqu'il fait son apparition en secteur pédiatrique et que l'âge de diagnostic ne cesse de s'abaisser. Aucune donnée d'incidence n'est disponible en dehors d'une série hospitalière de CHU, qui montre un accroissement rapide depuis le début des années 2000. Cette pathologie est inquiétante, car sa prise en charge n'est pas codifiée

et que les complications, y compris cardio-vasculaires, apparaissent vite.

Sur la base de ces observations, le comité de pilotage a vivement souhaité que des initiatives soient concrétisées dans la surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. Quelques indicateurs ont été publiés récemment, essentiellement par le programme de surveillance du diabète du Département des maladies chroniques et traumatismes à InVS, et à partir des bases de données médico-administratives ; mais celles-ci sont insuffisantes, et parfois mal adaptées et imprécises pour répondre à grand nombre des questions posées.

Des projets sont en cours d'élaboration, qui vont apporter les données manquantes. Le comité de pilotage recommande leur soutien.

- Le projet de registre associé à la création d'une cohorte dans le Grand-Ouest, qui sera particulièrement apte à quantifier au niveau régional l'incidence du DT1 et du DT2, ainsi que la fréquence de l'ACD inaugurale du diabète. Cette initiative est portée localement par le Centre hospitalier de Lorient, mais n'a pas encore pu débuter et ne portera ses fruits que dans 5 à 10 ans. Il serait souhaitable que ce registre sollicite sa qualification par le CNR.
- L'étude Entred-Enfant, lancée en octobre 2007 par l'InVS avec ses partenaires, et en particulier l'Assurance maladie à partir de ses seules bases de données ; et l'étude Entred-Ado. Cette dernière, encore en projet, sera réalisée en 2008 en collaboration entre l'InVS, l'Assurance maladie et une unité Inserm. Il s'agira d'une étude complémentaire aux bases de données de l'Assurance maladie, par entretiens téléphoniques auprès d'un échantillon de plus de 500 adolescents diabétiques. Entred-Ado est la conséquence directe du travail sur ce rapport. Ces deux études transversales apporteront des informations sur les modalités de recours aux soins, l'état de santé des enfants et la qualité de leur prise en charge médicale, ainsi que sur le retentissement familial, la qualité de vie, et l'insertion scolaire et sociale des adolescents. Elles permettront également de valider l'apport des données de l'Assurance maladie par rapport aux données d'entretien direct auprès des adolescents et de leur famille.
- Le projet sur le devenir sociétal des enfants diabétiques arrivés à l'âge adulte de la fondation Wyeth, en collaboration avec l'Inserm, est actuellement en fin de planification.

En dehors de ces études, débutées ou en projet, le comité de pilotage a recommandé que soit de plus étudiée la tranche d'âge 0-5 ans, ce champ d'étude n'étant actuellement pas couvert. Le comité de pilotage recommande la mise en place d'une enquête *ad hoc* dédiée à différents aspects du diabète dans cette tranche d'âge très spécifique, en raison de la lourdeur de la prise en charge pour la famille et pour le système de soins, par exemple dans le cadre d'un PHRC.

## Références bibliographiques

- [1] Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54 Suppl 2:S125-36.
- [2] Kukko M, Kimpimaki T, Kupila A, Korhonen S, Kulmala P, Savola K, Simell T, Keskinen P, Ilonen J, Simell O, Knip M. Signs of beta-cell autoimmunity and hla-defined diabetes susceptibility in the finnish population: The sib cohort from the type 1 diabetes prediction and prevention study. *Diabetologia* 2003;46:65-70.
- [3] Green A, Patterson CC. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 2001;44 Suppl 3:B3-8.
- [4] The EURODIAB-ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. Eurodiab ace study group. *Lancet* 2000;355:873-6.
- [5] Green A, Gale EA, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: The eurodiab ace study. *Lancet* 1992;339:905-9.
- [6] Casu A, Pascutto C, Bernardinelli L, Songini M. Type 1 diabetes among Sardinian children is increasing: The Sardinian diabetes register for children aged 0-14 years (1989-1999). *Diabetes Care* 2004;27:1623-9.
- [7] Pundziute-Lycka A, Dahlquist G, Nystrom L, Arnqvist H, Bjork E, Blohme G, Bolinder J, Eriksson JW, Sundkvist G, Ostman J. The incidence of type 1 diabetes has not increased but shifted to a younger age at diagnosis in the 0-34 years group in Sweden 1983-1998. *Diabetologia* 2002;45:783-91.
- [8] Levy-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;38:823-30.
- [9] Charkaluk ML, Czernichow P, Levy-Marchal C. Incidence data of childhood-onset type i diabetes in France during 1988-1997: The case for a shift toward younger age at onset. *Pediatr Res* 2002;52:859-62.
- [10] Dahlquist G, Mustonen L. Analysis of 20 years of prospective registration of childhood onset diabetes time trends and birth cohort effects. Swedish childhood diabetes study group. *Acta Paediatr* 2000;89:1231-7.
- [11] Mauny F, Grandmottet M, Lestradet C, Guitard J, Crenn D, Floret N, Olivier-Koehret M, Viel JF. Increasing trend of childhood type 1 diabetes in Franche-Comté (France): Analysis of age and period effects from 1980 to 1998. *Eur J Epidemiol* 2005;20:325-9.
- [12] Schoenle EJ, Lang-Muritano M, Gschwend S, Laimbacher J, Mullis PE, Torresani T, Biason-Lauber A, Molinari L. Epidemiology of type i diabetes mellitus in Switzerland: Steep rise in incidence in under 5 year old children in the past decade. *Diabetologia* 2001;44:286-9.
- [13] Lévy-Marchal C, Papoz L, deBeaufort C, Doutreix J, Froment V, Voirin J, Collignon A, Garros B, Schleret Y, Czernichow P. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in France in 1988. *Diabetologia* 1990;33:465-9.
- [14] Doutreix J, Levy-Marchal C. Diagnosis of insulin-dependent diabetes in children: Data from the incidence registry. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1996;44 Suppl 1:S90-6.
- [15] Levy-Marchal C. Evolution of the incidence of IDDM in childhood in France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1998;46:157-63.
- [16] Charkaluk ML. Évolution de l'incidence du diabète insulino-dépendant de 0 à 20 ans en France de 1988 et 1997. Thèse 2002:1-39.
- [17] Valade A. Incidence du diabète de type 1 chez l'enfant de moins de 15 ans en Aquitaine entre le 1<sup>er</sup> janvier 1995 et le 31 décembre 2004. Thèse n° 3008 - Université Bordeaux 2 - UFR Sciences Médicales ; 2007:1-110.
- [18] Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes mondiale (DIAMOND) project group. *Diabetes Care* 2000;23:1516-26.
- [19] The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006;23:857-66.

- [20] Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999;42:1395-403.
- [21] Hermann R, Laine AP, Veijola R, Vahlberg T, Simell S, Lahde J, Simell O, Knip M, Ilonen J. The effect of HLA class ii, insulin and ctla4 gene regions on the development of humoral beta cell autoimmunity. *Diabetologia* 2005;48:1766-75.
- [22] Nielsen LB, Mortensen HB, Chiarelli F, Holl R, Swift P, de Beaufort C, Pociot F, Hougaard P, Gammeltoft S, Knip M, Hansen L. Impact of iddm2 on disease pathogenesis and progression in children with newly diagnosed type 1 diabetes: Reduced insulin antibody titres and preserved beta cell function. *Diabetologia* 2006;49:71-4.
- [23] Steck AK, Bugawan TL, Valdes AM, Emery LM, Blair A, Norris JM, Redondo MJ, Babu SR, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers MJ: Association of non-HLA genes with type 1 diabetes autoimmunity. *Diabetes* 2005;54:2482-6.
- [24] Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Veijola R, Vahasalo P, Karjalainen J, Akerblom HK, Knip M. Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. The childhood diabetes in Finland study group. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1534-9.
- [25] Levy-Marchal C, Dubois F, Noel M, Tichet J, Czernichow P. Immunogenetic determinants and prediction of IDDM in French schoolchildren. *Diabetes* 1995;44:1029-32.
- [26] The EURODIAB-ACE Study Group and the EURODIAB ACE Substudy 2 Study Group. Familial risk of type 1 diabetes in European children. *Diabetologia* 1998;41:1151-6.
- [27] Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. The Finnish childhood diabetes registry group. *Diabetes Care* 1999;22:1066-70.
- [28] Pundziute-Lycka A, Dahlquist G, Urbonaite B, Zalinkevicius R. Time trend of childhood type 1 diabetes incidence in Lithuania and Sweden, 1983-2000. *Acta Paediatr* 2004;93:1519-24.
- [29] Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911-20.
- [30] Virtanen SM, Laara E, Hyponen E, Reijonen H, Rasanen L, Aro A, Knip M, Ilonen J, Akerblom HK. Cow's milk consumption, HLA-DQB1 genotype, and type 1 diabetes: A nested case-control study of siblings of children with diabetes. *Childhood diabetes in finland study group. Diabetes* 2000;49:912-7.
- [31] Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 21/2 year-old Swedish children. *Br J Nutr* 2006;95:603-8.
- [32] Gerstein HC. Cow's milk exposure and type 1 diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994;17:13-9.
- [33] Virtanen SM, Hyponen E, Laara E, Vahasalo P, Kulmala P, Savola K, Rasanen L, Aro A, Knip M, Akerblom HK. Cow's milk consumption, disease-associated autoantibodies and type 1 diabetes mellitus: A follow-up study in siblings of diabetic children. *Childhood diabetes in Finland study group. Diabet Med* 1998;15:730-8.
- [34] Oyarzun A, Santos JL, Carrasco E, Albala C, Salinas A, Perez F. Bovine serum albumin (BSA) antibodies in children with recently diagnosed type 1 diabetes with breast feeding and milk exposition. *Rev Med Chil* 2003;131:865-72.
- [35] Levy-Marchal C, Karjalainen J, Dubois F, Karges W, Czernichow P, Dosch HM. Antibodies against bovine albumin and other diabetes markers in French children. *Diabetes Care* 1995;18:1089-94.
- [36] Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, Rewers M. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *Jama* 2003;290:1713-20.
- [37] Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *Jama* 2003;290:1721-8.
- [38] Virtanen SM, Kenward MG, Erkkola M, Kautiainen S, Kronberg-Kippila C, Hakulinen T, Ahonen S, Uusitalo L, Niinisto S, Veijola R, Simell O, Ilonen J, Knip M. Age at introduction of new foods and advanced beta cell autoimmunity in young children with hla-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetologia* 2006.
- [39] The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin d supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB substudy 2 study group. *Diabetologia* 1999;42:51-4.

- [40] Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin d and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
- [41] Nejentsev S, Cooper JD, Godfrey L, Howson JM, Rance H, Nutland S, Walker NM, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, Savage DA, Undlien DE, Ronningen KS, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, Gillespie KM, Ring SM, Strachan DP, Widmer B, Dunger D, Todd JA. Analysis of the vitamin d receptor gene sequence variants in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:2709-12.
- [42] The EURODIAB-Substudy-2 Study Group. Infections and vaccinations as risk factors for childhood type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: A multicentre case-control investigation. *Diabetologia* 2000;43:47-53.
- [43] Hyoty H, Hiltunen M, Lonnrot M. Enterovirus infections and insulin-dependent diabetes mellitus--evidence for causality. *Clin Diagn Virol* 1998;9:77-84.
- [44] Viskari H, Ludvigsson J, Uibo R, Salur L, Marciulionyte D, Hermann R, Soltesz G, Fuchtenbusch M, Ziegler AG, Kondrashova A, Romanov A, Knip M, Hyoty H. Relationship between the incidence of type 1 diabetes and enterovirus infections in different European populations: Results from the EPIVIR project. *J Med Virol* 2004;72:610-7.
- [45] Marttila J, Hyoty H, Nanto-Salonen K, Simell O, Ilonen J. Epitopes recognized by cbv4 responding T-cells: Effect of type 1 diabetes and associated HLA-DR-DQ haplotypes. *Virology* 2004;319:27-35.
- [46] Ylipaasto P, Klingel K, Lindberg AM, Otonkoski T, Kandolf R, Hovi T, Roivainen M. Enterovirus infection in human pancreatic islet cells, islet tropism *in vivo* and receptor involvement in cultured islet beta cells. *Diabetologia* 2004;47:225-39.
- [47] Mansford KR, Opie L. Comparison of metabolic abnormalities in diabetes mellitus induced by streptozotocin or by alloxan. *Lancet* 1968;1:670-1.
- [48] Murray-Lyon IM, Eddleston AL, Williams R, Brown M, Hogbin BM, Bennett A, Edwards JC, Taylor KW. Treatment of multiple-hormone-producing malignant islet-cell tumour with streptozotocin. *Lancet* 1968;2:895-8.
- [49] Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: Weight gain as the missing link between type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2001;44:914-22.
- [50] Betts P, Mulligan J, Ward P, Smith B, Wilkin T. Increasing body weight predicts the earlier onset of insulin-dependant diabetes in childhood: Testing the "accelerator hypothesis". *Diabet Med* 2005;22:144-51.
- [51] Dabelea D, D'Agostino RB, Jr., Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Imperatore G, Dolan LM, Pihoker C, Hillier TA, Marcovina SM, Linder B, Ruggiero AM, Hamman RF. Testing the accelerator hypothesis: Body size, beta-cell function, and age at onset of type 1 (autoimmune) diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:290-4.
- [52] Fourlanos S. Insulin resistance in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Relation to obesity. *Pediatr Diabetes* 2005;6:3-4.
- [53] Porter JR, Barrett TG. Braking the accelerator hypothesis? *Diabetologia* 2004;47:352-3.
- [54] DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, Chen RT, Marcy SM, Ward JI, Vadheim CM, Black SB, Shinefield HR, Davis RL, Bohlke K. Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2001;108:E112.
- [55] Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:1398-404.
- [56] Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J. Association between type 1 diabetes and *haemophilus influenzae* type b vaccination: Birth cohort study. *BMJ* 1999;318:1169-72.
- [57] Bingley PJ, Douek IF, Rogers CA, Gale EA. Influence of maternal age at delivery and birth order on risk of type 1 diabetes in childhood: Prospective population based family study. Bart's-oxford family study group. *BMJ* 2000;321:420-4.
- [58] Stene LC, Magnus P, Lie RT, Sovik O, Joner G. Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: Population based cohort study. *BMJ* 2001;322:889-92.
- [59] Stene LC, Magnus P, Lie RT, Sovik O, Joner G. Maternal and paternal age at delivery, birth order, and risk of childhood onset type 1 diabetes: Population based cohort study. *BMJ* 2001;323:369.
- [60] Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in europe. The EURODIAB substudy 2 study group. *Diabetes Care* 1999;22:1698-702.

- [61] Hummel M, Fuchtenbusch M, Schenker M, Ziegler AG. No major association of breast-feeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German babydiab study. *Diabetes Care* 2000;23:969-74.
- [62] Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MV, Rooman R, Keymeulen B, Mathieu C, Rottiers R, Daubresse JC, Rocour-Brumioul D, Pipeleers DG, Gorus FK. The incidence of type 1 diabetes in the age group 0-39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000: Evidence for earlier disease manifestation. *Diabetes Care* 2002;25:840-6.
- [63] Lévy-Marchal C, Papoz L, deBeaufort C, Doutreix J, Froment V, Voirin J, Czernichow P. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabetic Medicine* 1992;9:279-83.
- [64] Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type i diabetes in children: The EURODIAB study. *Diabetologia* 2001;44 Suppl 3:B75-80.
- [65] Agus MS, Wolfsdorf JI. Diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1147-63, ix.
- [66] Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf JI. European society for paediatric endocrinology/Lawson Wilkins pediatric endocrine society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;113:e133-40.
- [67] Blanc N, Lucidarme N, Tubiana-Rufi N. [Factors associated with childhood diabetes manifesting as ketoacidosis and its severity]. *Arch Pediatr* 2003;10:320-5.
- [68] Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. Childhood diabetes in Finland study group. *Arch Dis Child* 1996;75:410-5.
- [69] Neu A, Willasch A, Ehehalt S, Hub R, Ranke MB. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children--frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes* 2003;4:77-81.
- [70] Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Clinical characteristics and predictors of severe ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children in a north Rhine-Westphalian region, Germany. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1137-45.
- [71] Smith CP, Firth D, Bennett S, Howard C, Chisholm P. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. *Acta Paediatr* 1998;87:537-41.
- [72] Quinn M, Fleischman A, Rosner B, Nigrin DJ, Wolfsdorf JI. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr* 2006;148:366-71.
- [73] Curtis JR, To T, Muirhead S, Cummings E, Daneman D. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in Ontario children. *Diabetes Care* 2002;25:1591-6.
- [74] Hekkala A, Knip M, Veijola R. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children in northern Finland: Temporal changes over 20 years. *Diabetes Care* 2007;30:861-6.
- [75] Dunger DB, Edge JA. Predicting cerebral edema during diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001;344:302-3.
- [76] Davis J, Surendran T, Thompson S, Corkey C. Dka, cvl and dvt. Increased risk of deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis and femoral central venous lines. *Ir Med J* 2007;100:344.
- [77] Glaser N. New perspectives on the pathogenesis of cerebral edema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3:379-86.
- [78] Ho J, Mah JK, Hill MD, Pacaud D. Pediatric stroke associated with new onset type 1 diabetes mellitus: Case reports and review of the literature. *Pediatr Diabetes* 2006;7:116-21.
- [79] Roberts JS, Vavilala MS, Schenkman KA, Shaw D, Martin LD, Lam AM. Cerebral hyperemia and impaired cerebral autoregulation associated with diabetic ketoacidosis in critically ill children. *Crit Care Med* 2006;34:2217-23.
- [80] Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001;85:16-22.
- [81] Tubiana-Rufi N, Thizon-de Gaulle I, Czernichow P. Hypothalamopituitary deficiency and precocious puberty following hyperhydration in diabetic ketoacidosis. *Horm Res* 1992;37:60-3.

- [82] Zerah M, Patterson R, Hansen I, Briones M, Dion J, Renfroe B. Resolution of severe sinus vein thrombosis with super selective thrombolysis in a pre-adolescent with diabetic ketoacidosis and a prothrombin gene mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:725-31.
- [83] Edge JA, Jakes RW, Roy Y, Hawkins M, Winter D, Ford-Adams ME, Murphy NP, Bergomi A, Widmer B, Dunger DB. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006;49:2002-9.
- [84] Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the american diabetes association. *Diabetes Care* 2006;29:1150-9.
- [85] Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The pediatric emergency medicine collaborative research committee of the American academy of pediatrics. *N Engl J Med* 2001;344:264-9.
- [86] Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin-dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999;81:318-23.
- [87] Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care* 1999;22:7-9.
- [88] Dahlquist G, Kallen B. Mortality in childhood-onset type 1 diabetes: A population-based study. *Diabetes Care* 2005;28:2384-7.
- [89] Laing SP, Jones ME, Swerdlow AJ, Burden AC, Gatling W. Psychosocial and socioeconomic risk factors for premature death in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1618-23.
- [90] McNally PG, Raymond NT, Burden ML, Burton PR, Botha JL, Swift PG, Burden AC, Hearnshaw JR. Trends in mortality of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Leicestershire: 1940-1991. *Diabet Med* 1995;12:961-6.
- [91] Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: The Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study experience. *Diabetes* 2006;55:1463-9.
- [92] Skriverhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia* 2006;49:298-305.
- [93] Waernbaum I, Blohme G, Ostman J, Sundkvist G, Eriksson JW, Arnqvist HJ, Bolinder J, Nystrom L. Excess mortality in incident cases of diabetes mellitus aged 15 to 34 years at diagnosis: A population-based study (DISS) in Sweden. *Diabetologia* 2006;49:653-9.
- [94] Asao K, Sarti C, Forsen T, Hyttinen V, Nishimura R, Matsushima M, Reunanen A, Tuomilehto J, Tajima N. Long-term mortality in nationwide cohorts of childhood-onset type 1 diabetes in Japan and Finland. *Diabetes Care* 2003;26:2037-42.
- [95] Podar T, Solntsev A, Reunanen A, Urbonaite B, Zalinkevicius R, Karvonen M, LaPorte RE, Tuomilehto J. Mortality in patients with childhood-onset type 1 diabetes in Finland, Estonia, and Lithuania: Follow-up of nationwide cohorts. *Diabetes Care* 2000;23:290-4.
- [96] The Diabetes Epidemiology Research International (DERI) Study. International analysis of insulin-dependent diabetes mellitus mortality: A preventable mortality perspective. The diabetes epidemiology research international (DERI) study. *Am J Epidemiol* 1995;142:612-8.
- [97] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT research group. *Am J Med* 1991;90:450-9.
- [98] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1995;18:1415-27.
- [99] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: The perspective of the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1996;45:1289-98.
- [100] The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002;287:2563-9.
- [101] White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: Outcomes after the conclusion of the diabetes control and complications trial (DCCT). *J Pediatr* 2001;139:804-12.
- [102] Ludvigsson J, Nordfeldt S. Hypoglycaemia during intensified insulin therapy of children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11 Suppl 1:159-66.

- [103] Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with iddm from 18 countries. The Hvidore study group on childhood diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:714-20.
- [104] Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M, Hamman RF, Klingensmith G. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *Jama* 2002;287:2511-8.
- [105] Rosilio M, Cotton JB, Wieliczko MC, Gendraul B, Carel JC, Couvaras O, Ser N, Bougneres PF, Gillet P, Soskin S, Garandeau P, Stuckens C, Le luyer B, Jos J, Bony-Trifunovic H, Bertrand AM, Leturcq F, Lafuma A. Factors associated with glycemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The french pediatric diabetes group. *Diabetes Care* 1998;21:1146-53.
- [106] Wagner VM, Grabert M, Holl RW. Severe hypoglycaemia, metabolic control and diabetes management in children with type 1 diabetes in the decade after the diabetes control and complications trial -- a large-scale multicentre study. *Eur J Pediatr* 2005;164:73-9.
- [107] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- [108] Ryan CM, Becker DJ. Hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus. Risk factors, cognitive function, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:883-900.
- [109] Beregszaszi M, Tubiana-Rufi N, Benali K, Noel M, Bloch J, Czernichow P. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. *J Pediatr* 1997;131:27-33.
- [110] Musey VC, Lee JK, Crawford R, Klatka MA, McAdams D, Phillips LS. Diabetes in urban african-americans. I. Cessation of insulin therapy is the major precipitating cause of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1995;18:483-9.
- [111] Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in sweden-a 2-year paediatric population study. *Diabet Med* 2007.
- [112] Vanelli M, Cerutti F, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F. Nationwide cross-sectional survey of 3,560 children and adolescents with diabetes in Italy. *J Endocrinol Invest* 2005;28:692-9.
- [113] Holl RW, Lang GE, Grabert M, Heinze E, Lang GK, Debatin KM. Diabetic retinopathy in pediatric patients with type-1 diabetes: Effect of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *J Pediatr* 1998;132:790-4.
- [114] The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: The epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;290:2159-67.
- [115] Weber B, Burger W, Hartmann R, Hovener G, Malchus R, Oberdisse U. Risk factors for the development of retinopathy in children and adolescents with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1986;29:23-9.
- [116] Skriverhaug T, Fosmark DS, Stene LC, Bangstad HJ, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Low cumulative incidence of proliferative retinopathy in childhood-onset type 1 diabetes: A 24-year follow-up study. *Diabetologia* 2006;49:2281-90.
- [117] Massin P, Erginay A, Mercat-Caudal I, Vol S, Robert N, Reach G, Cahane M, Tichet J. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with type-1 diabetes attending summer camps in France. *Diabetes Metab* 2007 (sous presse).
- [118] Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I, Gale EA, Neil A, Dunger DB. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Oxford regional prospective study group. *Diabetes Care* 1999;22:495-502.
- [119] The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications research group. *N Engl J Med* 2000;342:381-9.
- [120] Levy-Marchal C, Sahler C, Cahane M, Czernichow P. Risk factors for microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:613-20.
- [121] Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, Holl RW. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents and adults with type 1 diabetes: Effect of diabetes duration, HbA1c, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset and gender. *Diabetes Care* 2007.

- [122] Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, Chan AK, Hing S, Cutler LR, Howard NJ, Silink M. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003;26:1224-9.
- [123] Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, Lehtimäki T, Ronnema T, Viikari J, Raitakari OT. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004;109:1750-5.
- [124] Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G, Palla SL, Pettitt DB, Marcovina S, Dolan LM, Hamman RF, Liese AD, Pihoker C, Rodriguez BL. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study. *J Pediatr* 2006;149:314-9.
- [125] The-SEARCH-Study-Group. Search for diabetes in youth: A multicenter study of the prevalence, incidence and classification of diabetes mellitus in youth. *Control Clin Trials* 2004;25:458-71.
- [126] Rodriguez BL, Fujimoto WY, Mayer-Davis EJ, Imperatore G, Williams DE, Bell RA, Wadwa RP, Palla SL, Liu LL, Kershner A, Daniels SR, Linder B. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in u.s. Children and adolescents with diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care* 2006;29:1891-6.
- [127] Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Ronnema T, Raitakari OT. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:493-8.
- [128] Dalla Pozza R, Bechtold S, Bonfig W, Putzker S, Kozlik-Feldmann R, Netz H, Schwarz HP. Age of onset of type 1 diabetes in children and carotid intima medial thickness. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2053-7.
- [129] Elhadd TA, Khan F, Kirk G, McLaren M, Newton RW, Greene SA, Belch JJ. Influence of puberty on endothelial dysfunction and oxidative stress in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1990-6.
- [130] Schwab KO, Doerfer J, Krebs A, Krebs K, Schorb E, Hallermann K, Superti-Furga A, Zieger B, Marz W, Schmidt-Trucksass A, Winkler K. Early atherosclerosis in childhood type 1 diabetes. Role of raised systolic blood pressure in the absence of dyslipidaemia. *Eur J Pediatr* 2007;166:541-8.
- [131] Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:661-5.
- [132] Gay CL, Chapuis F, Bendelac N, Tixier F, Treppoz S, Nicolino M. Reinforced follow-up for children and adolescents with type 1 diabetes and inadequate glycaemic control: A randomized controlled trial intervention *via* the local pharmacist and telecare. *Diabetes Metab* 2006;32:159-65.
- [133] Bryden KS, Peveler RC, Stein A, Neil A, Mayou RA, Dunger DB. Clinical and psychological course of diabetes from adolescence to young adulthood: A longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2001;24:1536-40.
- [134] Ingberg CM, Palmer M, Aman J, Larsson S. Social consequences of insulin-dependent diabetes mellitus are limited: A population-based comparison of young adult patients vs healthy controls. *Diabet Med* 1996;13:729-33.
- [135] Hoey H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Fitzgerald M, Garandeau P, Greene S, Holl R, Hougaard P, Kaprio E, Kocova M, Lynggaard H, Martul P, Matsuura N, McGee HM, Mortensen HB, Robertson K, Schoenle E, Sovik O, Swift P, Tsou RM, Vanelli M, Aman J. Good metabolic control is associated with better quality of life in 2,101 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1923-8.
- [136] Muhlhauser I, Overmann H, Bender R, Jorgens V, Berger M. Predictors of mortality and end-stage diabetic complications in patients with type 1 diabetes mellitus on intensified insulin therapy. *Diabet Med* 2000;17:727-34.
- [137] Mortensen HB: Findings from the hvidovre study group on childhood diabetes. Metabolic control and quality of life. *Horm Res* 2002;57 Suppl 1:117-20.
- [138] Crow SJ, Keel PK, Kendall D. Eating disorders and insulin-dependent diabetes mellitus. *Psychosomatics* 1998;39:233-43.
- [139] Grylli V, Hafferl-Gattermayer A, Wagner G, Schober E, Karwautz A. Eating disorders and eating problems among adolescents with type 1 diabetes: Exploring relationships with temperament and character. *J Pediatr Psychol* 2005;30:197-206.
- [140] Grylli V, Wagner G, Hafferl-Gattermayer A, Schober E, Karwautz A. Disturbed eating attitudes, coping styles, and subjective quality of life in adolescents with type 1 diabetes. *J Psychosom Res* 2005;59:65-72.

- [141] Kelly SD, Howe CJ, Hendler JP, Lipman TH. Disordered eating behaviors in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Educ* 2005;31:572-83.
- [142] Pollock M, Kovacs M, Charron-Prochownik D. Eating disorders and maladaptive dietary/insulin management among youths with childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:291-6.
- [143] Rodin G, Craven J, Littlefield C, Murray M, Daneman D. Eating disorders and intentional insulin undertreatment in adolescent females with diabetes. *Psychosomatics* 1991;32:171-6.
- [144] Wing RR, Nowalk MP, Marcus MD, Koeske R, Finegold D. Subclinical eating disorders and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1986;9:162-7.
- [145] Dahlquist G, Kallen B. School performance in children with type 1 diabetes--a population-based register study. *Diabetologia* 2007;50:957-64.
- [146] Tubiana-Rufi N, Moret L, Chwalow J, Czernichow P. Health and factors associated with glycemic control in 165 children with insulin-dependent diabetes, aged 7-23 year. *Arch Pediatr* 1994;1:982-90.
- [147] de Beaufort CE, Swift PGF, Skinner CT, Aanstoot HJ, Aman J, Cameron F, Martul P, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Hoey H, Kaprio EA, Kaufman F, Kocova M, Mortensen HB, Njolstad PR, Phillip M, Robertson KJ, Schoenle EJ, Urakami T, Vanelli M, on behalf of the Hvidoere Study Group on Childhood D. Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care: Do advances in diabetes treatment improve outcome?: The Hvidoere study group on childhood diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2245-50.
- [148] Tubiana-Rufi N, Moret L, Czernichow P, Chwalow J. Risk factors for poor glycemic control in diabetic children in france. *Diabetes Care* 1995;18:1479-82.
- [149] Tubiana-Rufi N, Moret L, Czernichow P, Chwalow J. The association of poor adherence and acute metabolic disorders with low levels of cohesion and adaptability in families with diabetic children. The PEDIAB collaborative group. *Acta Paediatr* 1998;87:741-6.
- [150] Laffel LM, Connell A, Vangsness L, Goebel-Fabbri A, Mansfield A, Anderson BJ. General quality of life in youth with type 1 diabetes: Relationship to patient management and diabetes-specific family conflict. *Diabetes Care* 2003;26:3067-73.
- [151] Grey M, Davidson M, Boland EA, Tamborlane WV. Clinical and psychosocial factors associated with achievement of treatment goals in adolescents with diabetes mellitus. *J Adolesc Health* 2001;28:377-85.
- [152] Grey M, Boland EA, Yu C, Sullivan-Bolyai S, Tamborlane WV. Personal and family factors associated with quality of life in adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:909-14.
- [153] Guttmann-Bauman I, Flaherty BP, Strugger M, McEvoy RC. Metabolic control and quality-of-life self-assessment in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1998;21:915-8.
- [154] Ingersoll GM, Marrero DG. A modified quality-of-life measure for youths: Psychometric properties. *Diabetes Educ* 1991;17:114-8.
- [155] Icks A, Rosenbauer J, Holl RW, Grabert M, Rathmann W, Giani G. Hospitalization among diabetic children and adolescents and the general population in Germany. German working group for pediatric diabetology. *Diabetes Care* 2001;24:435-40.
- [156] Holl RW, Swift PG, Mortensen HB, Lynggaard H, Hougaard P, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Garandeanu P, Greene S, Hoey HM, Kaprio EA, Kocova M, Martul P, Matsuura N, Robertson KJ, Schoenle EJ, Sovik O, Tsou RM, Vanelli M, Aman J. Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey of adolescents with type 1 diabetes over 3 years: Results from the Hvidore study group. *Eur J Pediatr* 2003;162:22-9.
- [157] American-Diabetes-Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. American diabetes association. *Diabetes Care* 2000;23:381-9.
- [158] Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, Beckles GL, Saaddine J, Gregg EW, Williamson DF, Narayan KM. Type 2 diabetes among north American children and adolescents: An epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000;136:664-72.
- [159] Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802-10.
- [160] Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996;128:608-15.
- [161] Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999;22:345-54.

- [162] Moore KR, Harwell TS, McDowall JM, Helgeson SD, Gohdes D. Three-year prevalence and incidence of diabetes among American Indian youth in Montana and Wyoming, 1999 to 2001. *J Pediatr* 2003;143:368-71.
- [163] Fagot-Campagna A: Emergence of type 2 diabetes mellitus in children. Epidemiological evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 6:1395-402.
- [164] Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ. Increasing prevalence of type 2 diabetes in American Indian children. *Diabetologia* 1998;41:904-10.
- [165] Duncan GE. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among us adolescents: National health and nutrition examination survey, 1999-2002. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:523-8.
- [166] Liese AD, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, Liu LL, Loots B, Linder B, Marcovina S, Rodriguez B, Standiford D, Williams DE. The burden of diabetes mellitus among US youth: Prevalence estimates from the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2006;118:1510-8.
- [167] Ehtisham S, Barrett TG, Shaw NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK children--an emerging problem. *Diabet Med* 2000;17:867-71.
- [168] Ortega-Rodriguez E, Levy-Marchal C, Tubiana N, Czernichow P, Polak M. Emergence of type 2 diabetes in an hospital based cohort of children with diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2001;27:574-8.
- [169] Ehtisham S, Hattersley AT, Dunger DB, Barrett TG. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and mody. *Arch Dis Child* 2004;89:526-9.
- [170] Rami B, Schober E, Nachbauer E, Waldhor T. Type 2 diabetes mellitus is rare but not absent in children under 15 years of age in Austria. *Eur J Pediatr* 2003;162:850-2.
- [171] Tubiana-Rufi N, Szerman-Nathan N, Ramos E, Bubuteishvili L, Chevenne D, Levy-Marchal C, Czernichow P. Augmentation de l'incidence du diabète de type 2 dans une large cohorte pédiatrique française. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2007; Sous presse.
- [172] Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet* 2007;369:1823-31.
- [173] Urakami T, Kubota S, Nitadori Y, Harada K, Owada M, Kitagawa T. Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in the tokyo metropolitan area. *Diabetes Care* 2005;28:1876-81.
- [174] Haines L, Wan KC, Lynn R, Barrett TG, Shield JP. Rising incidence of type 2 diabetes in children in the u.K. *Diabetes Care* 2007;30:1097-101.
- [175] Tubiana-Rufi N, Ramos E, Bubuteishvili L, Chevenne D, Levy-Marchal C, Czernichow P. Increased incidence of type 2 diabetes in a wide french pediatric cohort (abstract). *Diabetes and Metabolism* 2005;31:1518.
- [176] Rotteveel J, Belksma EJ, Renders CM, Hirasings RA, Delemarre-Van de Waal HA. Type 2 diabetes in children in the Netherlands: The need for diagnostic protocols. *Eur J Endocrinol* 2007;157:175-80.
- [177] Rhodes ET, Laffel LM, Gonzalez TV, Ludwig DS. Accuracy of administrative coding for type 2 diabetes in children, adolescents, and young adults. *Diabetes Care* 2007;30:141-3.
- [178] Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *Jama* 2006;295:1549-55.
- [179] Rolland-Cachera MF, Castetbon K, Arnault N, Bellisle F, Romano MC, Lehungue Y, Frelut ML, Hercberg S. Body mass index in 7-9-y-old french children: Frequency of obesity, overweight and thinness. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1610-6.
- [180] Bloomgarden ZT. Type 2 diabetes in the young: The evolving epidemic. *Diabetes Care* 2004;27:998-1010.
- [181] Bobo N, Evert A, Gallivan J, Imperatore G, Kelly J, Linder B, Lorenz R, Malozowski S, Marschilok C, Minners R, Moore K, Perez Comas A, Satterfield D, Silverstein J, Vaughn GG, Warren-Boulton E. An update on type 2 diabetes in youth from the national diabetes education program. *Pediatrics* 2004;114:259-63.
- [182] Oeltmann JE, Liese AD, Heinze HJ, Addy CL, Mayer-Davis EJ. Prevalence of diagnosed diabetes among African American and non-Hispanic white youth, 1999. *Diabetes Care* 2003;26:2531-5.

- [183] Druet C, Dabbas M, Baltakse V, Payen C, Jouret B, Baud C, Chevenne D, Ricour C, Tauber M, Polak M, Alberti C, Levy-Marchal C. Insulin resistance and the metabolic syndrome in obese french children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:672-8.
- [184] Goran MI, Bergman RN, Avila Q, Watkins M, Ball GD, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, Cruz ML. Impaired glucose tolerance and reduced beta-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89:207-12.
- [185] Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M, Muche R, Hay B, Mayer H, Kratzer W, Debatin KM, Heinze E. Type ii diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:307-13.
- [186] Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC, Boselli L, Barbetta G, Allen K, Rife F, Savoye M, Dziura J, Sherwin R, Shulman GI, Caprio S: Prediabetes in obese youth. A syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003;362:951-7.
- [187] Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Gruters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity - a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol* 2004;151:199-206.
- [188] Fagot-Campagna A, Saaddine JB, Flegal KM, Beckles GL. Diabetes, impaired fasting glucose, and elevated hba1c in US. Adolescents: The third national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care* 2001;24:834-7.
- [189] Drake AJ, Smith A, Betts PR, Crowne EC, Shield JP. Type 2 diabetes in obese white children. *Arch Dis Child* 2002;86:207-8.
- [190] Czernichow P, Tubiana-Rufi N. Emergence of type 2 diabetes in French children. *Bull Acad Natl Med* 2004;188:1443-51; discussion 51-3.
- [191] Ehtisham S, Kirk J, McEvelly A, Shaw N, Jones S, Rose S, Matyka K, Lee T, Britton SB, Barrett T. Prevalence of type 2 diabetes in children in Birmingham. *BMJ* 2001;322:1428.
- [192] Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, Sinaiko AR. Insulin resistance during puberty: Results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999;48:2039-44.
- [193] Pettitt DJ, Knowler WC. Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B138-41.
- [194] Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: A study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208-11.
- [195] Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, Leblanc H, Velho G, Vexiau P, Porcher R, Hadjadj S, Pratley R, Tataranni PA, Calvo F, Gautier JF. Effect of a diabetic environment *in utero* on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet* 2003;361:1861-5.
- [196] Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS. Type 2 diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome x): Relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-7.
- [197] Levy-Marchal C, Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome: Which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies? *Horm Res* 2006;65 Suppl 3:123-30.
- [198] Lithell HO, MacKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin-dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ* 1996;312:406-10.
- [199] Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia* 1994;37:624-31.
- [200] Arslanian S. Type 2 diabetes in children: Clinical aspects and risk factors. *Horm Res* 2002;57 Suppl 1:19-28.
- [201] Search for diabetes in youth: A multicenter study of the prevalence, incidence and classification of diabetes mellitus in youth. *Control Clin Trials* 2004;25:458-71.
- [202] Sellers EA, Dean HJ. Diabetic ketoacidosis: A complication of type 2 diabetes in Canadian aboriginal youth. *Diabetes Care* 2000;23:1202-4.
- [203] Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, Yamada H, Muto K, Uchigata Y, Ohashi Y, Iwamoto Y. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int* 2000;58:302-11.

- [204] Maahs DM, Snively BM, Bell RA, Dolan L, Hirsch I, Imperatore G, Linder B, Marcovina SM, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Rodriguez BL, Dabelea D. Higher prevalence of elevated albumin excretion in youth with type 2 than type 1 diabetes: The search for diabetes in youth study. *Diabetes Care* 2007;30:2593-8.
- [205] Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AK, Howard NJ, Silink M, Donaghue KC. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1300-6.
- [206] Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Takaike H, Miura J, Saeki A, Uchigata Y, Omori Y. Existence of early-onset NIDDM Japanese demonstrating severe diabetic complications. *Diabetes Care* 1997;20:844-7.
- [207] Dahlquist G, Bennich SS, Kallen B. Intrauterine growth pattern and risk of childhood onset insulin-dependent (type 1) diabetes: Population based case-control study. *BMJ* 1996;313:1174-7.
- [208] Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: Findings from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-7.
- [209] Expert-Panel-on-detection-evaluation-and-treatment-of-high-Blood-Cholesterol-in-Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (ncep) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III. *JAMA* 2001;285:2486-97.
- [210] World-Health-Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus: Report of a who consultation. Geneva. WHO 1999. .
- [211] Gungor N, Thompson T, Sutton-Tyrrell K, Janosky J, Arslanian S: Early signs of cardiovascular disease in youth with obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1219-21.
- [212] Dolan LM, Bean J, D'Alessio D, Cohen RM, Morrison JA, Goodman E, Daniels SR. Frequency of abnormal carbohydrate metabolism and diabetes in a population-based screening of adolescents. *J Pediatr* 2005;146:751-8.
- [213] Druet C, Baltakse V, Dabbas M, Payen C, Dorgeret S, Chevenne D, Jouret B, Polak M, Levy-Marchal C. Troubles de la tolérance au glucose chez les enfants obèses. *Diabetes and Metab* 2005;31 (suppl1): 073.
- [214] Ladra A, Daures J, Morin D, Lacombe S, Dalla Vale D, Callamand P, Benailly M, Kaspi F, Lesbros D, Durand M, Taillebois L. GA: Registre régional Languedoc-Roussillon du diabète de l'enfant (Pediab-LR) – données 2000-2005. *Diabetes Metab* 2007;33:P117.
- [215] Grabert M, Schweiggert F, Holl RW. A framework for diabetes documentation and quality management in germany: 10 years of experience with DPV. *Comput Methods Programs Biomed* 2002;69:115-21.
- [216] Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, Grulich-Henn J, Wiemann D, Kordonouri O, Beyer P, Holl RW. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: Cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetes Care* 2006;29:218-25.
- [217] Herbst A, Kordonouri O, Schwab KO, Schmidt F, Holl RW. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in children with type 1 diabetes: A multicenter study of 23,251 patients. *Diabetes Care* 2007.
- [218] Herbst A, Roth CL, Dost AG, Fimmers R, Holl RW. Rate of hypoglycaemia and insulin dosage in children during the initial therapy of type 1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 2005;164:633-8.
- [219] Icks A, Rosenbauer J, Haastert B, Rathmann W, Grabert M, Gandjour A, Giani G, Holl RW. Direct costs of pediatric diabetes care in Germany and their predictors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:302-9.
- [220] Icks A, Rosenbauer J, Strassburger K, Grabert M, Giani G, Holl RW. Persistent social disparities in the risk of hospital admission of paediatric diabetic patients in Germany-prospective data from 1,277 diabetic children and adolescents. *Diabet Med* 2007;24:440-2.
- [221] Kapellen TM, Heidtmann B, Bachmann J, Ziegler R, Grabert M, Holl RW. Indications for insulin pump therapy in different age groups: An analysis of 1,567 children and adolescents. *Diabet Med* 2007;24:836-42.
- [222] Knerr I, Wolf J, Reinehr T, Stachow R, Grabert M, Schober E, Rascher W, Holl RW. The "accelerator hypothesis": Relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9,248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005;48:2501-4.

- [223] Wagner VM, Rosenbauer J, Grabert M, Holl RW. Severe hypoglycemia, metabolic control, and diabetes management in young children with type 1 diabetes using insulin analogs—a follow-up report of a large multicenter database. *Eur J Pediatr* 2007.
- [224] Nordly S, Mortensen HB, Andreasen AH, Hermann N, Jorgensen T. Factors associated with glycaemic outcome of childhood diabetes care in Denmark. *Diabet Med* 2005;22:1566-73.
- [225] Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, Lynggaard H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Dorchy H, Garandeau P, Greene SA, Hoey H, Holl RW, Kaprio EA, Kocova M, Martul P, Matsuura N, Robertson KJ, Schoenle EJ, Sovik O, Swift PG, Tsou RM, Vanelli M, Aman J. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the hvidovre study group. *Diabetes Care* 2001;24:1342-7.
- [226] Svensson M, Nystrom L, Schon S, Dahlquist G. Age at onset of childhood-onset type 1 diabetes and the development of end-stage renal disease: A nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2006;29:538-42.
- [227] Nordly S, Jorgensen T, Andreasen AH, Hermann N, Mortensen HB. Quality of diabetes management in children and adolescents in Denmark. *Diabet Med* 2003;20:568-74.
- [228] Joner G, Stene LC, Sovik O. Nationwide, prospective registration of type 1 diabetes in children aged <15 years in Norway 1989-1998: No increase but significant regional variation in incidence. *Diabetes Care* 2004;27:1618-22.
- [229] Stene LC, Joner G. Atopic disorders and risk of childhood-onset type 1 diabetes in individuals. *Clin Exp Allergy* 2004;34:201-6.
- [230] Stene LC, Magnus P, Lie RT, Sovik O, Joner G. No association between preeclampsia or cesarean section and incidence of type 1 diabetes among children: A large, population-based cohort study. *Pediatr Res* 2003;54:487-90.
- [231] De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. High prevalence of manifestations of gastric autoimmunity in parietal cell antibody-positive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. The Belgian diabetes registry. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4062-7.
- [232] Gorus FK. The importance of diabetes registries and clinical biology for the study and treatment of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Verh K Acad Geneesk Belg* 1996;58:539-86.
- [233] Gorus FK, Vandewalle CL, Dorchy H, Van Crombrugge P, Schuit FC, Pipeleers DG. Influence of age on the associations among insulin autoantibodies, islet cell antibodies, and HLA DAQ1\*0301-DQB1\*0302 in siblings of patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Belgian diabetes registry. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1172-8.
- [234] Gorus FK, Weets I, Couck P, Pipeleers DG. Epidemiology of type 1 and type 2 diabetes. The added value of diabetes registries for conducting clinical studies: The Belgian paradigm. *Acta Clin Belg* 2004;59:1-13.
- [235] Keymeulen B. New therapies aimed at the preservation or restoration of beta cell function in type 1 diabetes. *Acta Clin Belg* 2006;61:275-85.
- [236] Van der Auwera B, Van Waeyenberge C, Schuit F, Heimberg H, Vandewalle C, Gorus F, Flament J. DRB1\*0403 protects against IDDM in Caucasians with the high-risk heterozygous DQA1\*0301-DQB1\*0302/DQA1\*0501-DQB1\*0201 genotype. Belgian diabetes registry. *Diabetes* 1995;44:527-30.
- [237] Van der Auwera BJ, Schuit FC, Weets I, Ivens A, Van Autreve JE, Gorus FK. Relative and absolute hla-dqa1-dqb1 linked risk for developing type 1 diabetes before 40 years of age in the Belgian population: Implications for future prevention studies. *Hum Immunol* 2002;63:40-50.
- [238] Vandewalle CL, Falorni A, Svanholm S, Lernmark A, Pipeleers DG, Gorus FK. High diagnostic sensitivity of glutamate decarboxylase autoantibodies in insulin-dependent diabetes mellitus with clinical onset between age 20 and 40 years. The Belgian diabetes registry. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:846-51.
- [239] McKinney PA, Parslow R, Gurney KA, Law GR, Bodansky HJ, Williams R. Perinatal and neonatal determinants of childhood type 1 diabetes. A case-control study in Yorkshire, U.K. *Diabetes Care* 1999;22:928-32.
- [240] Feltbower RG, Campbell FM, Bodansky HJ, Stephenson CR, McKinney PA. Insulin pump therapy in childhood diabetes—cost implications for primary care trusts. *Diabet Med* 2006;23:86-9.
- [241] Feltbower RG, McKinney PA, Bodansky HJ. Rising incidence of childhood diabetes is seen at all ages and in urban and rural settings in Yorkshire, United Kingdom. *Diabetologia* 2000;43:682-4.

- [242] Feltbower RG, McKinney PA, Parslow RC, Stephenson CR, Bodansky HJ. Type 1 diabetes in Yorkshire, UK: Time trends in 0-14 and 15-29-year-olds, age at onset and age-period-cohort modelling. *Diabet Med* 2003;20:437-41.
- [243] Kyvik KO, Nystrom L, Gorus F, Songini M, Oestman J, Castell C, Green A, Guyrus E, Ionescu-Tirgoviste C, McKinney PA, Michalkova D, Ostrauskas R, Raymond NT. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *Diabetologia* 2004;47:377-84.
- [244] McKinney PA, Parslow R, Gurney K, Law G, Bodansky HJ, Williams DR. Antenatal risk factors for childhood diabetes mellitus; a case-control study of medical record data in Yorkshire, UK. *Diabetologia* 1997;40:933-9.
- [245] McNally RJ, Feltbower RG, Parker L, Bodansky HJ, Campbell F, McKinney PA. Space-time clustering analyses of type 1 diabetes among 0- to 29-year-olds in Yorkshire, UK. *Diabetologia* 2006;49:900-4.
- [246] Parslow RC, McKinney PA, Law GR, Staines A, Williams R, Bodansky HJ. Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: An ecological analysis. *Diabetologia* 1997;40:550-6.
- [247] Tuomilehto J, Lounamaa R, Tuomilehto-Wolf E, Reunanen A, Virtala E, Kaprio EA, Akerblom HK. Epidemiology of childhood diabetes mellitus in Finland--background of a nationwide study of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. The childhood diabetes in Finland (DIME) study group. *Diabetologia* 1992;35:70-6.
- [248] Karvonen M, Rusanen J, Sundberg M, Virtala E, Colpaert A, Naukkarinen A, Tuomilehto J. Regional differences in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus among children in Finland from 1987 to 1991. Childhood diabetes in Finland (dime) study group. *Ann Med* 1997;29:297-304.
- [249] Karvonen M, Tuomilehto J, Virtala E, Pitkaniemi J, Reunanen A, Tuomilehto-Wolf E, Akerblom HK. Seasonality in the clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus in Finnish children. Childhood diabetes in Finland (DIME) study group. *Am J Epidemiol* 1996;143:167-76.
- [250] Lammi N, Taskinen O, Moltchanova E, Notkola IL, Eriksson JG, Tuomilehto J, Karvonen M. A high incidence of type 1 diabetes and an alarming increase in the incidence of type 2 diabetes among young adults in Finland between 1992 and 1996. *Diabetologia* 2007;50:1393-400.
- [251] Moltchanova E, Penttinen A, Karvonen M. A hierarchical bayesian birth cohort analysis from incomplete registry data: Evaluating the trends in the age of onset of insulin-dependent diabetes mellitus (t1dm). *Stat Med* 2005;24:2989-3004.
- [252] Muntoni S, Karvonen M, Muntoni S, Tuomilehto J. Seasonality of birth in patients with type 1 diabetes. *Lancet* 2002;359:1246.
- [253] Padaiga Z, Tuomilehto J, Karvonen M, Dahlquist G, Podar T, Adojaan B, Urbonaite B, Zalinkevicius R, Brigis G, Virtala E, Kohtamaki K, Cepaitis Z, Tuomilehto-Wolf E. Seasonal variation in the incidence of type 1 diabetes mellitus during 1983 to 1992 in the countries around the Baltic sea. *Diabet Med* 1999;16:736-43.
- [254] Podar T, Onkamo P, Forsen T, Karvonen M, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J. Neonatal anthropometric measurements and risk of childhood-onset type 1 diabetes. DIME study group. *Diabetes Care* 1999;22:2092-4.
- [255] Podar T, Solntsev A, Karvonen M, Padaiga Z, Brigis G, Urbonaite B, Viik-Kajander M, Reunanen A, Tuomilehto J. Increasing incidence of childhood-onset type 1 diabetes in 3 baltic countries and Finland 1983-1998. *Diabetologia* 2001;44 Suppl 3:B17-20.
- [256] Rytkonen M, Moltchanova E, Ranta J, Taskinen O, Tuomilehto J, Karvonen M. The incidence of type 1 diabetes among children in Finland--rural-urban difference. *Health Place* 2003;9:315-25.
- [257] Haute autorité de santé. La prise en charge du diabète : diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent. 2006:1-23.
- [258] Haute autorité de santé. La prise en charge du diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent : comprendre comment gérer sa santé avec un diabète de type 1. 2006:1-8.

# Annexe. Personnes interviewées

## 1. Services centraux du ministère de la Santé

- Dr Erick Marsaudon  
DGS - Bureau des maladies chroniques, enfance et vieillissement  
SD5D

- Dr Martine Lévine  
DHOS (Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins)

- Jean-Paul Fagot  
Afsapps - Département de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur les médicaments (Demeb)

- Dr Pierre Ardwidson  
Mme Cécile Fournier  
Inpes (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé)

- Dr Nathalie Poutignat  
HAS (Haute autorité de santé)

## 2. Services déconcentrés du ministère de la Santé

- Dr Claude Roméo  
Conseil général de Seine-Saint-Denis

- Dr Jeanne Tuesta  
Médecin chef de service de PMI Seine-Saint-Denis

## 3. Représentants syndicaux des médecins du ministère de l'Éducation nationale

- Dr Lise-Marie Testau  
Smeden-FO (Syndicat des médecins de l'Éducation nationale)

- Dr Blandine Bassalo  
SNEMSPEN-UCSMF (Syndicat national autonome des médecins de santé publique de l'Éducation nationale)

- Pierre Taudou  
Conseiller technique de santé scolaire de la Lozère - SNMSU-UNSA (Syndicat national des médecins scolaires et universitaires)

## 4. Association des maires de France - Département de la cohésion sociale

- Mme Le Maire Maud Tallet  
Mairie de Champs-sur-Marne

- Mme Le Maire Françoise Nicolas  
Mairie de Vandœuvre

## 5. Médecins généralistes

- Dr Pierre Popowski  
Médecin pédiatre et secrétaire adjoint de l'URML IDF

- Dr Jacques Cheymol  
Médecin pédiatre libéral

## 6. Société française de pédiatrie

- Dr Danièle Sommelet  
Présidente de la Société française de pédiatrie

## 7. Personnel paramédical

- Mme Bénédicte Kakou  
Infirmière d'éducation thérapeutique à l'AJD

- Mme Laurence Leridon  
Infirmière d'éducation thérapeutique à l'Hôpital Robert Debré

- Mme Sabine Ricard  
Psychologue au centre d'éducation thérapeutique de l'AJD

## 8. Clubs des familles de l'Aide aux jeunes diabétiques (AJD)

- Mme Bénédicte Thomann  
Secrétaire du club de familles de l'AJD

- Mme Manuela Reboul  
Secrétaire du club de familles de l'AJD

## Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant

Le diabète de l'enfant est une maladie chronique au retentissement lourd, à la fois pour l'enfant, sa famille et les professionnels de santé.

L'incidence du diabète de type 1 augmente : estimée à 8 pour 100 000 enfants âgés de moins de 15 ans en 1988, elle atteindrait actuellement 15 pour 100 000 enfants. De plus, l'âge au diagnostic se décale vers des âges de plus en plus jeunes. Or les tout-petits requièrent une prise en charge hospitalière pédiatrique très spécialisée.

L'acidocétose est révélatrice du diabète de type 1 dans la moitié des cas. Elle peut entraîner une lourde morbidité, voire le décès. Celui-ci est un événement rare mais évitable. Le contrôle glycémique des enfants diabétiques est insuffisant et ne les protège pas des complications graves du diabète. Celles-ci apparaissent à l'âge adulte, mais sont étroitement liées au déséquilibre des 10 à 20 années précédentes. Enfin, le retentissement familial, l'insertion scolaire et sociale des enfants diabétiques ne sont pas précisément documentés.

Par ailleurs, le diabète de type 2, autrefois considéré comme une pathologie de l'adulte d'âge mur, fait son apparition en pédiatrie suite à l'augmentation de la prévalence du surpoids et de la sédentarité. Cette émergence est inquiétante, car la prise en charge du diabète de type 2 n'est pas codifiée en pédiatrie et les complications, y compris cardiovasculaires, apparaissent précocement.

Des projets de surveillance du diabète de l'enfant sont à l'étude :

- un registre régional avec suivi de cohorte, dans le Grand-Ouest, permettrait de quantifier l'incidence régionale des deux types de diabète ainsi que la fréquence de l'acidocétose inaugurale ;
- une étude sur le devenir sociétal des enfants diabétiques arrivés à l'âge adulte est amorcée ;
- les études transversales Entred-Enfant et Entred-Ado informeront sur l'état de santé des enfants, les modalités et la qualité de leur prise en charge médicale, ainsi que sur le retentissement familial, et l'insertion scolaire et sociale des adolescents, quel que soit leur type de diabète.

## Epidemiological surveillance of diabetes in children

*Diabetes is a chronic disease with a heavy burden on children, their family and their medical care providers.*

*The incidence of type 1 diabetes in children is increasing: estimated at 8 per 100,000 children aged less than 15 years in 1988, it is expected to reach 15 per 100,000 nowadays. The age at diagnosis is also shifting towards younger ages, when toddlers with diabetes require highly specific care in hospital pediatric care units.*

*Diabetic ketoacidosis is present at diagnosis in 50% of the cases. It is responsible for a high morbidity if not mortality. Cases of death are seldom, but preventable. Compared to current standards, glycaemic control of children with type 1 diabetes is not tight enough to protect them from long-term diabetes complications. These complications will appear during adulthood but are closely linked to poor metabolic control over the 10 to 20 previous years. The family burden, school attendance and social behaviour of children with diabetes are not precisely documented.*

*Type 2 diabetes, which had been considered as a disease of the middle-age, is emerging in paediatrics as a consequence of obesity and sedentary lifestyle. This emerging disease is causing concern, as treatment is not yet standardized and complications, including cardiovascular diseases, may develop early in life.*

*Projects related to the epidemiological surveillance of diabetes in children are being studied:*

- *a registry in the Western region, including a cohort follow-up, would provide regional incidence estimates of both types of diabetes as well as of DKA;*
- *a survey is implemented on the long-term health and social status of adults who developed type 1 diabetes during childhood;*
- *two cross-sectional surveys, Entred-Enfant and Entred-Ado, are focusing on the health status, quality of care, social status and school attendance of teenagers with all types of diabetes.*