

13 novembre 2007 / n° 44-45

Numéro thématique - Journée mondiale du diabète 2007 : les diabètes de l'enfant / *Special issue - World Diabetes Day 2007: Diabetes in children*

p.373 **Éditorial - Du diabète juvénile aux diabètes de l'enfant**
Editorial - The changing forms of juvenile diabetes

p.374 **Que nous a appris la mesure de l'incidence du diabète de l'enfant ?**
What did we learn from measuring incidence of diabetes in children ?

p.378 **L'incidence des admissions en affection de longue durée pour diabète chez l'enfant en France, de 2003 à 2005**
Incidence of 100% medical free coverage due to diabetes in children in France, from 2003 to 2005

p.381 **Augmentation de l'incidence du diabète de type 2 dans une large cohorte pédiatrique française, 2001-2003**
Increasing incidence of type 2 diabetes in an important French pediatric diabetes cohort, 2001-2003

Coordination scientifique du numéro / *Scientific coordination of the issue*: Anne Fagot-Campagna, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France et pour le comité de rédaction : Rachel Hans-Cheymol, Service de santé des armées, Saint-Mandé, France

Éditorial

Du diabète juvénile aux diabètes de l'enfant *The changing forms of juvenile diabetes*

Annick Fontbonne, Institut de recherche pour le développement, Montpellier, France
Jean-Jacques Robert, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

L'Assurance maladie a estimé qu'en 1998, environ 15 000 enfants de moins de 20 ans souffraient de diabète de type 1 en France. Ce type de diabète, autrefois dénommé diabète insulino-dépendant, oblige à des contraintes de traitement, de régime et de surveillance qui vont durer la vie entière et à des réaménagements conséquents de l'environnement familial et social des enfants atteints. Beaucoup de progrès ont eu lieu dans les 20 dernières années, que ce soit en matière d'outils d'injections, d'aide à l'obtention d'un bon équilibre glycémique ou d'assouplissement des régimes, qui ont certainement amélioré la qualité de vie des jeunes diabétiques. Les recherches actuelles sur les cellules souches permettent d'espérer un jour « remplacer » les cellules productrices d'insuline (cellules bêta-pancréatiques) défailtantes. Mais pour le moment, le diabète de type 1 demeure une maladie potentiellement sévère et handicapante, et l'on ne peut qu'être inquiet de voir son incidence augmenter rapidement et régulièrement depuis 20 ans dans tous les pays occidentaux, comme le montrent les deux premiers articles de ce numéro.

Dans le premier article, Lévy-Marchal fait un tour d'horizon détaillé de l'épidémiologie du diabète de type 1 en France et en Europe (chiffres, hypothèses étiologiques, pistes de prévention) à partir des données de registres et d'initiatives conjointes comme l'étude européenne Eurodiab. Le second article est un nouveau témoignage des efforts de l'Institut de veille sanitaire (InVS) pour nous fournir les données descriptives aussi complètes que possible sur le diabète en France. Ici, Romon et coll. ont étudié, en collaboration avec l'Assurance maladie, les inscriptions des enfants et adolescents en ALD-diabète, et avec ce marqueur d'incidence, ils confirment le prolongement de la tendance observée dans le registre français analysé dans l'article précédent.

De ces deux articles très riches d'informations, on retiendra tout particulièrement l'augmentation forte d'incidence dans la tranche d'âge la plus jeune (0-4 ans), avec ses conséquences à prévoir sur la prise en charge qui, comme le souligne Claire Lévy-Marchal, « relève de la sur-spécialité et est fortement consommatrice de temps de personnel soignant ». Par ailleurs, les conséquences sociales sur l'activité professionnelle des mères et sur les modes de garde des tout-petits sont certainement importantes et demandent à être mieux évaluées.

Comme si ces inquiétudes ne suffisaient pas, une nouveauté épidémiologique s'ajoute aux constatations ci-dessus : l'apparition d'authentiques cas de diabète de type 2 chez les adolescents. L'article de Tubiana-Rufi et coll. rappelle que ce problème se développe aux États-Unis depuis une dizaine d'années et montre par son analyse des cas recensés à l'hôpital Robert Debré qu'il a dépassé chez nous le stade de l'anecdotique. Le système de santé va donc devoir prendre en compte une nouvelle réalité du diabète de l'enfant, sachant que le diagnostic différentiel avec le diabète de type 1 n'est pas toujours facile à faire, que la prise en charge n'est pas codifiée, et qu'il n'est pas exclu que les complications soient plus précoces et plus graves que dans la forme classique du diabète de l'adulte.

La lecture des trois articles de ce numéro bouleverse en fin de compte nos repères : le diabète autrefois dit « juvénile » devient « infantile », pendant que le diabète autrefois dit « de la maturité » ne lui est plus restreint et peut aussi être « juvénile ». Cette valse des qualificatifs est peut-être révélatrice des changements du tableau épidémiologique général dans la population de nos pays. L'accroissement de l'obésité, tout particulièrement dans l'enfance, pourrait fort bien être en cause dans l'augmentation de prévalence des deux types de diabète chez les moins de 20 ans. Si cela paraît aller de soi dans le cas du diabète de type 2, dont l'obésité est une des composantes majeures, il n'est pas illogique de penser que l'insulinorésistance liée au surpoids accélère la décompensation de cellules bêta-pancréatiques fragilisées par le processus auto-immun, caractéristique du diabète de type 1. Il est évident que cette hypothèse est loin d'expliquer l'ensemble des modifications du tableau épidémiologique actuel en ce qui concerne le diabète de type 1, le surpoids au diagnostic y étant très rare, mais elle aurait le mérite d'ouvrir une piste pour la prévention.

Quoiqu'il en soit des hypothèses et des conjectures sur l'avenir, on comprend que l'InVS ait entamé une réflexion sur les besoins de surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant, dont les conclusions, publiées dans un rapport disponible sur son site Internet, ont amené à mettre en route des enquêtes spécifiques, comme l'étude Entred-Enfant. Il n'est donc pas surprenant que la Journée mondiale du diabète, le 14 novembre, prenne cette année pour thème « Le diabète chez les enfants et les adolescents », dans le but de faire prendre conscience de la prévalence croissante de cette affection et de la diversification de ses tableaux cliniques.

Que nous a appris la mesure de l'incidence du diabète de l'enfant ?

Claire Lévy-Marchal (claire.levy-marchal@rdebre.inserm.fr)

Inserm U690, Hôpital Robert Debré, Paris, France

Résumé / Abstract

Données – En France, l'incidence du diabète de type 1 de l'enfant a été mesurée de 1988 à 1997 dans un registre portant sur 15 % de la population française de moins de 20 ans. Durant cette période, le taux annuel est passé de 7,4/100 000 à 9,5/100 000. Cet accroissement (3,7 % par an) persiste et une étude hospitalière pertinente a chiffré ce taux à 13,5 en 2004 en Aquitaine.

En Europe, les taux d'incidence avaient été mesurés au sein d'un réseau de registres similaires et sont apparus très disparates à travers le continent, variant d'un facteur de 1 à 8. Les taux les plus bas se situaient en Roumanie et en Grèce, les plus élevés en Finlande (dernier taux connu = 60/100 000 en 2006) et curieusement en Sardaigne. L'augmentation des taux a été de 3,2 % par an au cours des années 90, et encore plus forte chez les plus jeunes de 0-4 ans (4,8 %).

Conséquences – L'augmentation de l'incidence surtout chez les tout-petits pose le problème de leur prise en charge très spécifique et fortement consommatrice en temps du personnel soignant.

Causes – L'accroissement rapide et récent de l'incidence suggère le rôle de l'environnement. L'alimentation du nourrisson, les infections à entérovirus ont été évoquées, mais non les vaccinations. Néanmoins aucun facteur isolément n'explique l'augmentation rapide chez les petits enfants. À ce jour, aucune prévention ne s'est montrée fructueuse.

What did we learn from measuring incidence of diabetes in children?

Data – Data on incidence of type 1 diabetes in children were established in France based on a registry covering 15% of the population under 20 years of age. Annual incidence rates increased from 7.4/100 000 in 1988 to 9.5/100 000 in 1997. This annual increase (3.7%) is persisting and the most recent evaluation is 13.5/100 000 in 2004 in Aquitaine, from a hospital-based survey.

Incidence rates were measured in Europe through a network of similar population registries. Data revealed the very large variation across the continent with the lowest rates in Greece and Romania, and the highest rates in Finland (last available estimation = 60/100 000 in 2006), and oddly enough in Sardinia. Rates increased by 3.2% per year during the 1990's and even more rapidly in the younger age group (+4.8% in 0-4 years).

Consequences – The increase of incidence of the disease in toddlers raises the issue of the critical and time-consuming care at this age.

Reasons – This rapid increase suggests the influence of environment. Dietary factors in infants, enterovirus infections, but not vaccines, have been implicated. However no single factor can be incriminated in the rapid increase observed in young children. To date, all attempts to prevent the disease have proved to be inefficient.

Mots clés / Key words

Diabète de type 1, incidence, enfant, facteurs environnementaux / Type 1 diabetes, incidence, child, environmental factors

Le diabète de l'enfant est avant tout représenté par le diabète insulino-dépendant, d'origine auto-immune, aujourd'hui appelé diabète de type 1 (DT1). Le diabète de type 2 (DT2) reste encore marginal chez l'enfant. Le diabète de type 1 est la conséquence de la destruction des îlots de Langerhans par un processus auto-immun dont le mécanisme cellulaire est encore inconnu.

On peut observer les tendances évolutives de la maladie en mesurant l'incidence au cours des années car c'est une pathologie chronique dont on ne guérit pas et le taux de mortalité est très bas chez l'enfant. L'observation majeure des 20 dernières années est le doublement des taux d'incidence chez l'enfant dans presque tous les pays d'Europe. Cette réalité a des conséquences sur l'or-

ganisation des soins et fait réfléchir aux facteurs d'environnement impliqués dans cette augmentation et comment ils pourraient éventuellement être modifiés.

France

Avant 1988, on ne disposait pas de données de population sur la fréquence et les caractéristiques

de la maladie dans notre pays. Seules des publications d'origine hospitalière étaient disponibles. Un registre d'incidence de DT1 de l'enfant a été mis en place entre le 1^{er} janvier 1988 et le 31 décembre 1997, dans quatre régions : l'Aquitaine, la Lorraine, la Haute-Normandie et la Basse-Normandie. Ces quatre régions ont été choisies pour leurs particularités géographiques, climatiques et démographiques variées qui représentaient la France dans son ensemble.

Méthodes

Le recensement des nouveaux cas de DT1 effectué auprès de toutes les structures de soins a été validé par confrontation aux données d'une source secondaire indépendante, assurée par le service médical des Caisses nationales d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS). Le degré d'exhaustivité a été d'environ 95 % pendant tout l'enregistrement. Le registre couvrait la tranche d'âge 0-19 ans. Le registre a eu comme base de population 2 315 000 jeunes de moins de 20 ans, soit 15 % de la population française de même âge [1].

Le registre d'incidence du diabète de l'enfant a fermé fin 1997, faute de financement.

Résultats

Taux d'incidence en France

Le taux d'incidence standardisé sur l'âge et le sexe était de 7,41/100 000/an en 1988 et de 9,58/100 000/an en 1997 (tableau 1). Aucune différence significative n'a été observée selon les régions [2].

Variations selon l'âge et le sexe en France

L'âge moyen au diagnostic sur les 10 années a été de 10,6 ans. Le tableau 2 montre que l'incidence est la plus faible chez les tout-petits et qu'un pic d'incidence se produit autour de la puberté.

Le taux d'incidence était statistiquement supérieur chez les garçons, toutes les années sauf une (54,2 % des cas surviennent chez des garçons et 45,8 % chez des filles). Il n'y avait pas de relation entre l'âge au diagnostic et la région ni entre le sexe et la région.

Augmentation temporelle en France : 3,7 % par an

En France, le taux d'incidence 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 et de 4,2 % par an pour ceux âgés de moins de 15 ans (figure 1).

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/an en 1997, soit 78 % d'accroissement en 10 ans. Entre 5 et 9 ans, l'augmentation était de 43 % et de 40 % entre 10 et 14 ans. Fait encore plus important, il semble que cette augmentation au cours du temps s'accélère chez les plus jeunes.

Exemple de l'Aquitaine

Une étude hospitalière s'est récemment terminée en Aquitaine en 2004, recensant les nouveaux cas avant 15 ans à travers tous les centres d'hospitalisation de la région (archives, PMSI, liste des services hospitaliers, etc.). Cette méthode de recensement est pertinente puisque le registre avait montré que dans 99 % des cas, les enfants étaient hospitalisés au moment du diagnostic. Le dernier taux d'incidence de cette étude était de 13,51/100 000 en 2004 en comparaison de 8,51 en 1988, ce qui correspond à un accroissement annuel de 3,4 % par an, soit un doublement du taux en 30 ans [3].

Europe et reste du monde

Les données éparpillées européennes réunies par différents registres nationaux à la fin des années 80 avaient fait émerger deux problématiques : la

Figure 1 Évolution des taux annuels d'incidence du diabète de type 1 en France chez les jeunes de moins de 20 ans, 1988-1997 | *Figure 1 Trends in annual incidence rate of type 1 diabetes in France in youths under 20 years of age, 1988-1997*

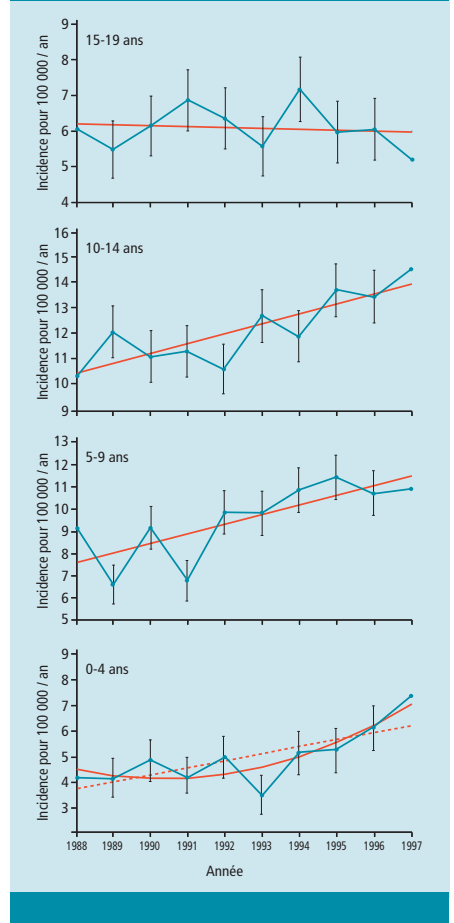


Tableau 2 Taux d'incidence du diabète de type 1 selon les classes d'âge, France, 1988 et 1997 | *Table 2 Type 1 diabetes incidence rate by age group, France, 1988 and 1997*

Tranches d'âge (ans)	Taux d'incidence (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

grande variabilité interethnique et interrégions de la maladie associée à un gradient nord-sud de l'incidence. Dans une pathologie auto-immune, forcément liée à l'environnement, dessiner puis tenter de comprendre les variations d'incidence entre les différentes ethnies et les différentes régions du globe est un enjeu important. Il a été atteint en Europe par le réseau Eurodiab. Ce réseau a mesuré selon une méthodologie commune les taux d'incidence chez l'enfant de moins de 15 ans dans la majorité des pays européens.

Méthodes

Les registres d'Eurodiab ont été établis dans 44 centres en Europe et en Israël, dont 36 ont pu atteindre 10 années de surveillance (entre 1989 et 1998). Chaque registre a recensé tous les nouveaux cas de façon prospective selon un protocole standardisé et exhaustif. Cette étude de grande envergure a recensé 24 423 nouveaux cas dans les 36 centres et a couvert une population de 20 millions d'enfants [4]. Le registre français a participé à ce programme Eurodiab, non seulement comme centre d'étude mais également au Comité de coordination.

Résultats

Variations géographiques en Europe

La figure 2 présente la moyenne des différents taux d'incidence d'un pays à l'autre, tels que calculés sur les années 1989 et 1990, incluant 3 060 enfants

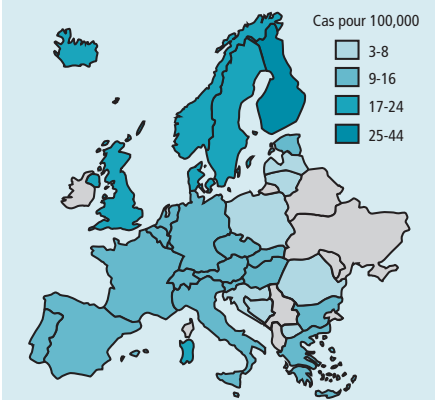
Tableau 1 Taux d'incidence du diabète de type 1 chez les jeunes de moins de 20 ans, France, 1988-1997 | *Table 1 Incidence rate of type 1 diabetes in youths under 20 years, France, 1988-1997*

Année	Garçons		Filles		Ensemble	
	N cas	Taux d'incidence* [IC:95 %]	N cas	Taux d'incidence* [IC:95 %]	N cas	Taux d'incidence* [IC:95 %]
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]

* Incidence : 100 000/an

avec un nouveau diagnostic de DT1 [5]. Elle montre un fait déjà reconnu, les grandes variations géographiques des taux d'incidence du diabète de l'enfant à travers l'Europe. 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 la Finlande. Les autres régions ou pays du rivage méditerranéen (Lazio, Sicile, Catalogne, Grèce) ont des taux faibles. Il existe également une décroissance de l'ouest vers l'est. La Finlande détient le record mondial, avec un taux de 42,9/100 000/an. Les autres pays scandinaves (Norvège, Danemark) ont eux aussi des taux très élevés: 20,8 et 21,5/100 000/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 diabète de type 1 soit si ample.

Figure 2 Taux d'incidence annuels du diabète de type 1 chez l'enfant de moins de 15 ans, Europe, 1989-1990 / **Figure 2** Annual incidence rates of type 1 diabetes in children under 15 years of age, Europe, 1989-1990



Source : Eurodiab

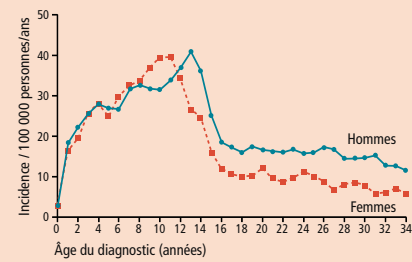
Pour le reste du monde, la Fédération internationale du diabète édite un atlas avec les résultats des études publiées. Très brièvement, le scénario est ainsi : en 2007, la population mondiale d'enfants de moins de 14 ans est de 1,8 milliard de sujets. Actuellement, 440 000 enfants seraient atteints de DT1. La prévalence moyenne de la maladie est de nos jours de 0,02 % et l'augmentation annuelle de l'incidence de 3 %. [6]. Les cinq pays ayant l'incidence la plus élevée sont la Finlande, la Suède, la Norvège, le Royaume-Uni et le Canada.

Variations de l'incidence du diabète de type 1 selon l'âge et le sexe, en Europe

Sur toute la population d'étude européenne, le sexe ratio était globalement de 1,06 et non significativement différent de la population générale.

Tous les pays montraient le même profil qu'en France, c'est-à-dire les taux les plus bas avant 5 ans et qui augmentent jusqu'à l'âge pubertaire. Dans les rares pays comme la Suède où l'enregistrement se fait aussi chez les adultes, on observe que l'incidence augmente pendant l'enfance jusqu'à atteindre un pic autour de la puberté et qu'elle diminue rapidement par la suite pour se stabiliser à des taux bas à l'âge adulte (figure 3) [7].

Figure 3 Incidence du diabète de type 1 selon l'âge et le sexe entre 0 et 34 ans en Suède, 1983-1998 / **Figure 3** Incidence rates of type 1 diabetes by age and sex in Sweden (0-34 years of age), 1983-1998



Variations saisonnières en Europe

Le caractère saisonnier au moment du diagnostic suit un modèle sinusoïdal pour toutes les tranches d'âge. Le diagnostic est plus souvent fait en hiver et au début du printemps avec un creux pendant les mois d'été. 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 [8].

Augmentation temporelle en Europe : 3 % par an

L'incidence globale en Europe entre 1989 et 1998 a augmenté de 3,2 % par an parmi les enfants âgés de moins de 15 ans [4]. L'accroissement du taux d'incidence en fonction de l'âge a concerné plus particulièrement les jeunes : 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. Ce taux d'accroissement inégal selon l'âge de l'enfant a fait suspecter qu'il ne s'agirait pas d'une augmentation globale de la fréquence de la maladie mais d'un décalage vers un âge plus jeune au début de la maladie. 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 [2, 7, 9, 10].

L'augmentation s'est révélée d'autant plus rapide dans un pays donné que l'incidence était basse au départ et la seule corrélation retrouvée a été celle avec l'augmentation du produit intérieur brut dans les mêmes pays (Europe centrale et Europe de l'Est en particulier).

Quelles conséquences de l'augmentation d'incidence du diabète de type 1 de l'enfant ?

L'augmentation de l'incidence du DT1 n'est pas tant une augmentation de l'incidence globale, qu'un déplacement vers les tranches d'âge les plus jeunes. Or, la prise en charge des tout-petits est très spécifique, relève de la sur-spécialité et est fortement consommatrice de temps du personnel soignant. En effet, plusieurs éléments caractérisent la maladie à cet âge :

- une rapide et grande variabilité glycémique que seul le traitement par infusion continue par pompe est capable de réduire ;
- le danger des hypoglycémies ;
- 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 leur famille doivent être pris en charge dans des structures adaptées avec des équipes pluridisciplinaires formées à cette maladie.

Bien que les données sur ce thème ne soient pas structurées mais émanent d'observations des praticiens, les retombées familiales d'un cas de diabète chez un très jeune enfant sont lourdes. En particulier, on sait que le parcours professionnel des mères s'en trouve influencé. L'insertion scolaire ou dans des systèmes de garde pose des problèmes de façon très variable sur le territoire.

Quelles causes envisager à cette augmentation ?

La cartographie de l'incidence révèle des grandes variations avec cependant toujours l'existence d'un gradient non pas tant géographique nord-sud qu'économique, suivant l'augmentation du produit intérieur brut. L'augmentation rapide et universelle chez les plus jeunes a focalisé l'attention des spécialistes sur les facteurs environnementaux. En effet, une augmentation si rapide de l'incidence ne pouvait pas être liée à des variations génétiques, mais bien à des variations environnementales. Parmi celles-ci, les modifications d'environnement associées aux premières années de vie ont été particulièrement étudiées. Cette période est en effet celle du développement et de la maturation du système immunitaire au contact des antigènes de l'environnement. La précocité d'apparition des auto-anticorps dans la vie a alors fait rechercher des facteurs nutritionnels précoces (type d'allaitement, diversification, vaccinations, introduction des protéines animales ou du gluten) ou des facteurs infectieux (infections virales).

Les facteurs alimentaires

Plusieurs études ont suggéré 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 risque génétique de DT1, pourrait constituer un facteur de risque [11, 12].

Une méta-analyse a montré, d'une part qu'un allaitement maternel inférieur à trois mois était associé à un risque relatif de 1,4 et d'autre part, que 30 % des cas pourraient être évités par l'éviction du lait de vache lors des quatre premiers mois de vie [13]. Le risque est plus élevé chez les enfants porteurs des haplotypes HLA de susceptibilité génétique au DT1.

D'autres facteurs alimentaires ont été évoqués, tels que l'introduction précoce de céréales chez l'enfant avant l'âge de 4 mois. L'introduction précoce d'aliments qui contiennent du gluten semblerait être un facteur de risque de développement de DT1 chez les enfants de parents diabétiques de type 1 [14]. 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 [15].

Dans ces phénomènes, on invoque l'immaturation du système immunitaire intestinal du nourrisson et une probable augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale.

Les facteurs infectieux

La saisonnalité d'apparition des anticorps et de la maladie a depuis plusieurs années fait suspecter l'implication d'agents infectieux. L'association classique entre la rubéole congénitale et le DT1 a souligné la possible implication directe d'une infection virale dans le développement du DT1. Les autres observations reposent avant tout sur les données finlandaises, pays où l'incidence est extrêmement élevée (60/100 000/an en 2006) et font jouer un rôle aux entérovirus et particulièrement au Coxsackie B [16]. Les mécanismes par lesquels une infection virale et plus particulièrement par entérovirus pourrait conduire à un DT1 font appel aux relations complexes entre virus et auto-immunité.

La théorie de l'hygiène

Dans les pays développés, on observe une diminution de l'incidence de nombreuses maladies infectieuses, grâce au traitement antibiotique, 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 [17]. Cette hypothèse « hygiéniste » 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. En effet, la réduction du contact microbien à un âge précoce limiterait la stimulation des mécanismes de défense immune et, par conséquent, exposerait à une plus grande susceptibilité aux maladies auto-immunes [14].

À l'interface de cette interrogation s'est posée la question des vaccinations, suspectées de pouvoir déclencher certaines maladies auto-immunes. La relation entre les vaccinations et l'augmentation du DT1 de l'enfant a été analysée par le groupe Eurodiab (études cas-contrôles simultanées dans certains pays). 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 [18]. Il avait été avancé que le risque de diabète pourrait être augmenté par des changements dans le calendrier vaccinal mais ceci n'a pas été vérifié sur de grandes cohortes du nord de l'Europe [19, 20]. L'implication des vaccinations dans l'accroissement des maladies auto-immunes est débattue et n'est en aucun cas démontrée.

Les possibilités d'intervention

Les stratégies de prévention de la maladie sont 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 la restauration des cellules du pancréas endocrine. Si les thérapeutiques ayant montré des résultats positifs dans les modèles animaux sont nombreuses, les essais en clinique humaine le sont moins et sont

peu probants. Une des difficultés est que ces stratégies devront s'appliquer à de jeunes enfants et donc doivent être parfaitement bien tolérées.

Parmi les interventions nutritionnelles, nous retiendrons l'essai TRIGR (*Trial to Reduce Insulin Dependent Diabetes in the Genetically at Risk*). Le rôle controversé des protéines du lait de vache dans la pathogénie du DT1 a conduit à réaliser des essais thérapeutiques étudiant l'influence de l'introduction précoce du lait de vache. Dans cette étude randomisée, les enfants à risque de développer la maladie – identifiés par les haplotypes HLA – reçoivent soit du lait de vache soit un hydrolysat de protéines du lait de vache. Les résultats préliminaires chez 191 enfants montrent une réduction de l'incidence des auto-anticorps anti-cellules β dans le groupe recevant un hydrolysat [21].

Parmi les agents pharmacologiques, la nicotinamide, agissant sur la réparation des lésions insulaires en conséquence de l'auto-immunité, n'a montré aucun effet dans un grand essai de prévention européen (*European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial - ENDIT*) [22].

L'immunomodulation par l'insuline, utilisée là comme auto-antigène par voie orale ou parentérale, ne s'est pas non plus révélée efficace dans deux grands essais américains [23].

Des résultats récents avec un anticorps anti-CD3 montrent la possibilité de préserver plus longtemps une fonction résiduelle insulinaire chez des patients au moment du diagnostic [24]. Mais cette thérapie n'est pas utilisée chez l'enfant et les essais de prévention ne sont pas encore initiés.

Conclusion

Les registres européens et français, mesurant l'incidence du diabète de type 1 de l'enfant, nous ont clairement montré l'augmentation de celle-ci au cours de la fin du XX^e siècle. Plus qu'une augmentation franche de la maladie, il s'agit d'un décalage vers un début plus précoce. Actuellement, le taux annuel d'incidence serait d'environ 15/100 000 en France avant 15 ans et il a doublé au cours des trente dernières années.

Ce profil d'augmentation suggère qu'un environnement plus propice au développement de la maladie auto-immune « touche » les sujets à risque plus tôt ; ainsi, les enfants deviennent diabétiques plus jeunes. Néanmoins, les études épidémiologiques n'ont pas isolé de facteur causal ou déclenchant. La nutrition de la première année de vie, les infections virales, mais non les vaccinations, ont été incriminées, laissant penser que l'ensemble des changements intervenus dans l'hygiène de vie pourrait être en cause dans la virulence plus précoce de la maladie auto-immune, ce qui ne rend pas les voies de prévention aisées. Quoiqu'il en soit, cette augmentation du diabète dans le secteur pédiatrique, et particulièrement dans les âges très jeunes, alourdit les soins et la prise en charge, lourde et difficile dans cette tranche d'âge.

Bibliographie

[1] Lévy-Marchal C, Papoz L, de Beaufort C, Doutreix J, Froment V, Voirin J *et al.* Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in France in 1988. *Diabetologia*. 1990; 33:465-9.

[2] Charkaluk ML, Czernichow P, Levy-Marchal C. Incidence data of childhood-onset type 1 diabetes in France during 1988-1997: The case for a shift toward younger age at onset. *Pediatr Res*. 2002; 52:859-62.

[3] Valade A. Incidence du diabète de type 1 chez l'enfant de moins de 15 ans en Aquitaine entre le 1er janvier 1995 et le 31 décembre 2004. Thèse Université de Bordeaux 2007:1-110.

[4] Green A, Patterson CC. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia*. 2001; 44 Suppl 3:B3-8.

[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] Soltesz G, Patterson C, Dahlquist G. Diabetes in the young; in *Diabetes IFD* (ed Diabetes atlas (third edition), 2006, pp 153-93.

[7] Pundziute-Lycka A, Dahlquist G, Nystrom L, Arnqvist H, Bjork E, Blohme *et al.* 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] 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.

[10] Schoenle EJ, Lang-Muritano M, Gschwend S, Laimbacher J, Mullis PE, Torresani T *et al.* Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Switzerland: Steep rise in incidence in under 5 year old children in the past decade. *Diabetologia*. 2001; 44:286-9.

[11] Virtanen SM, Hyponen E, Laara E, Vahasalo P, Kulmala P, Savola K *et al.* 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.

[12] Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 2 1/2 year-old Swedish children. *Br J Nutr*. 2006; 95:603-8.

[13] Gerstein HC. Cow's milk exposure and type 1 diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care*. 1994; 17:13-9.

[14] 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.

[15] 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.

[16] Lonrot M, Korpela K, Knip M, Ilonen J, Simell O, Korhonen S *et al.* Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: The Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. *Diabetes*. 2000; 49:1314-8.

[17] Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002; 347:911-20.

[18] 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. Eurodiab Substudy 2 Study Group. *Diabetologia*. 2000; 43:47-53.

[19] Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2004; 350:1398-404.

[20] 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.

[21] Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, Reunanen A *et al.* Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: A pilot study. *Diabetologia*. 2005; 48:829-37.

[22] Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): A randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet*. 2004; 363:925-31.

[23] Diabetes Prevention Trial. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002; 346:1685-91.

[24] Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian-Ruiz E, Taylor L, Donaldson D *et al.* Anti-cd3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002; 346:1692-8.

L'incidence des admissions en affection de longue durée pour diabète chez l'enfant en France, de 2003 à 2005

Isabelle Romon (i.romon@invs.sante.fr)¹, Guy-Robert Auleley², Alain Weill³, Sophie Gosselin⁴, Philippe Perez², Vincent Van-Bockstael⁴, Anne Fagot-Campagna¹

1 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 2 / Régime social des indépendants, La Plaine Saint-Denis, France 3 / Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Paris, France 4 / Mutualité sociale agricole, Bagnolet, France

Résumé / Abstract

Introduction – Le diabète fait partie des affections de longue durée (ALD) permettant le remboursement à 100 % des frais de prise en charge médicale par l'Assurance maladie. Cette étude a pour objectif d'estimer l'incidence des admissions en ALD pour diabète chez les enfants, par âge et sexe, et ses tendances temporelles.

Méthodes – Les données d'admissions en ALD pour diabète de 2003 à 2005 ont été extraites des bases de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS), de la Mutualité sociale agricole (MSA) et du Régime social des indépendants (RSI), représentant 97 % de la population couverte par l'Assurance maladie en France.

Résultats – En 2005, 2 545 enfants âgés de moins de 20 ans ont été admis en ALD pour diabète ; 54 % étaient des garçons et l'âge moyen à l'admission était de 11 ans. Le taux brut d'incidence était de 16/100 000 ; il augmentait avec l'âge de 9/100 000 dans le groupe 0-4 ans à 21/100 000 dans le groupe 10-14 ans, puis diminuait à 18/100 000 dans le groupe 15-19 ans. Les taux d'incidence étaient proches chez les garçons et les filles, sauf dans la classe d'âge 15-19 ans, où le taux était plus élevé chez les garçons. Aucune évolution temporelle n'était observée entre 2003 et 2005.

Conclusion – L'étude de l'incidence des ALD pour diabète apporte des informations utiles à la surveillance du diabète de l'enfant en France. Ces informations sont toutefois limitées par l'existence probable de demandes de prise en charge multiples pour un même enfant pour des raisons administratives.

Incidence of 100% medical free coverage due to diabetes in children in France, from 2003 to 2005

Introduction – Diabetes is considered as a long and costly disease listed as "Affections de longue durée" (ALD), which entitles people with diabetes to request 100% medical fee coverage from the French health insurance systems. This study aims at estimating the incidence of ALD requests for diabetes in children, by age and sex, and temporal trends.

Methods – Data on 2002-2005 ALD requests for diabetes were extracted from the three major health insurance systems: CnamTS (employees, students, etc.), MSA (farming workers) and RSI (self-employed workers), covering 97% of the total insured residents of France and their dependents.

Results – In 2005, ALD were requested due to diabetes for 2 545 children aged less than 20 years; 54% were boys and the mean age at admission was 11 years. The crude incidence rate was 16/100,000, it rose with age from 9/100,000 in children aged 0-4 years to 21/100,000 in those aged 10-14 years, and decreased thereafter to 18/100,000 in those aged 15-19 years. The incidence rates were similar in boys and girls, except in the 15-19 years age group, in which the incidence was higher in boys. No temporal trend was observed from 2003 to 2005.

Conclusion – This study of ALD requests for diabetes contributes to the monitoring of diabetes in children in France. However, incidence data are limited by potential new requests for prevalent cases, due to administrative issues.

Mots clés / Key words

Enfant, diabète de type 1, affection de longue durée, incidence / Child, type 1 diabetes, 100% medical fee coverage, incidence

Introduction

Le diabète de type 1, anciennement dénommé diabète insulino-dépendant, est la forme de diabète la plus fréquente chez l'enfant. Il résulte d'un déficit majeur en insuline, essentiellement d'origine immunologique. Cette maladie grave rend indispensable un traitement à vie par injections d'insuline. Le diabète de type 1 est responsable de complications aiguës (hypoglycémie et acidocétose) et chroniques (cardiovasculaires, rénales, ophtalmologiques, neurologiques) [1].

Les données de remboursements de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS) ont permis d'estimer en 2005 la prévalence du diabète traité à moins de 0,1 % chez les enfants de moins de 10 ans, ainsi qu'à 2 % et 1 % respectivement chez les garçons et les filles âgés de 10 à 19 ans [2]. L'ancien registre français du diabète, inactif depuis 1998, avait estimé l'incidence du diabète de type 1 à 7 pour 100 000 enfants âgés de 0 à 19 ans en 1988, puis à 10 pour 100 000 en 1997 [3]. Cette augmentation au cours du temps, observée encore ces dernières années dans d'au-

tres pays, porterait essentiellement sur la classe d'âge la plus jeune (0-4 ans) et serait liée à des facteurs environnementaux [4,5].

Le dispositif des affections de longue durée (ALD) permet, sur demande du médecin traitant, le remboursement à 100 % des frais de prise en charge médicale des personnes ayant une maladie chronique, lorsque cette maladie comporte un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse, comme le diabète. En 2004, l'ALD pour diabète concernait 3,6 % des garçons et 4,8 % des filles de moins de 15 ans pris en charge pour une des trente ALD existantes [6]. Il est probable que la plupart des enfants nouvellement diagnostiqués comme ayant un diabète de type 1 bénéficient systématiquement d'une demande d'ALD pour diabète. Les caractéristiques et les évolutions au cours du temps de l'incidence des ALD pour diabète peuvent apporter des informations extrapolables à l'incidence du diabète de type 1 chez l'enfant, ce qui est l'objectif de cette analyse.

Méthodes

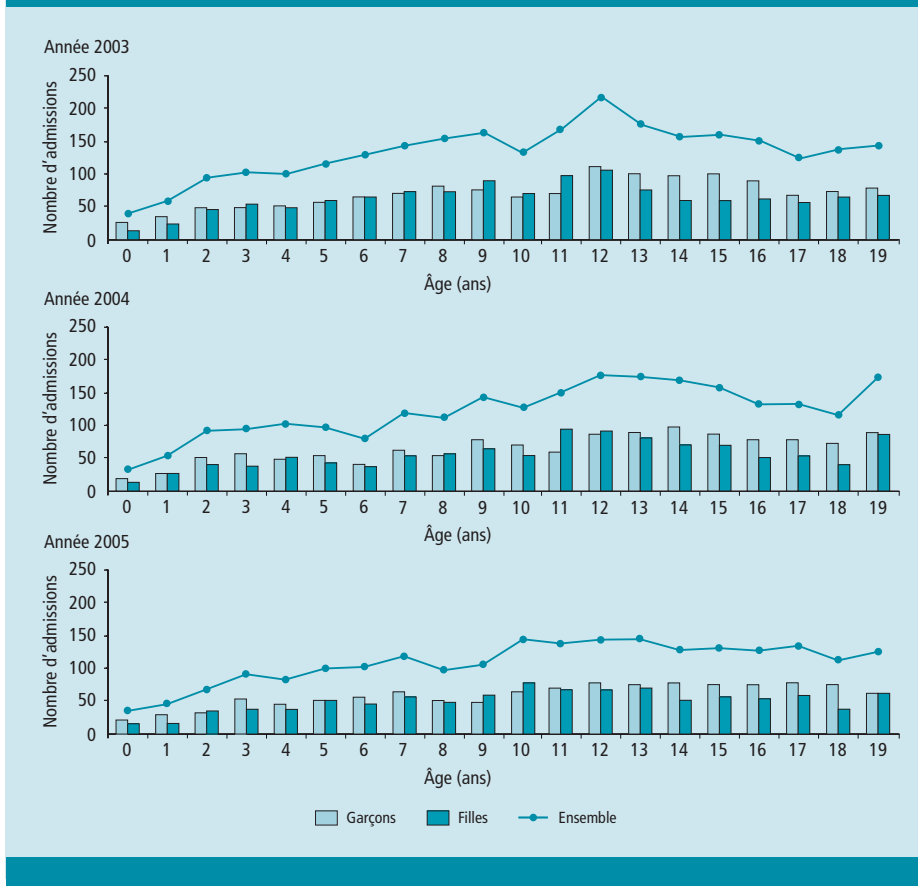
L'analyse porte sur les données des trois principaux régimes d'Assurance maladie, couvrant environ

97 % de la population résidant en France : la CnamTS, sections locales mutualistes comprises, la Mutualité sociale agricole (MSA) et le Régime social des indépendants (RSI). Les régimes qui n'ont pu être inclus dans cette analyse (environ 3 % de la population) couvrent notamment les militaires, les clercs et employés de notaires, les marins, le personnel de la Banque de France et des grandes sociétés de transports publics.

Toutes les nouvelles admissions en ALD pour diabète (quel que soit le type de diabète) survenues entre 2003 et 2005 chez les bénéficiaires âgés de moins de 20 ans ont été sélectionnées. Afin de respecter l'anonymat des personnes, les données n'ont pas été analysées par localisation géographique et ont regroupé métropole et outre-mer.

Les effectifs ont été rapportés pour chaque année, de 2003 à 2005, par âge et sexe. Les taux bruts d'incidence pour 100 000 personnes ont été calculés par classe d'âge quinquennale afin de consolider les taux basés sur de petits effectifs. Les effectifs de la population résidant en France (métropole et outre-mer) ont été utilisés comme dénominateurs pour chaque année correspondante (« Esti-

Figure 1 Nombre d'admissions en ALD pour diabète chez les personnes âgées de 0 à 19 ans, couvertes par les trois principaux régimes d'Assurance maladie, par année, âge et sexe, France entière, 2003-2005
Figure 1 Number of ALD requests for diabetes among youth aged 0 to 19 years, insured within one of the three major French health insurance systems, by year, age and sex, France, 2003-2005



Standardisés selon la structure d'âge et sexe de la population métropolitaine de 1997, ces taux étaient respectivement de 17,1/100 000, 15,6/100 000 et 16,3/100 000, soit une variation de - 9 % entre 2003 et 2004 et de + 4 % entre 2004 et 2005.

En 2005, le taux brut d'incidence augmentait avec l'âge de 9,4/100 000 avant 5 ans à 16,1/100 000 entre 5 et 9 ans et 21,0/100 000 entre 10 et 14 ans, puis diminuait à 18,1/100 000 entre 15 et 19 ans. Les taux par classe d'âge étaient semblables au cours des trois années.

Variations par sexe

Les admissions en ALD pour diabète avant 20 ans concernaient un peu plus souvent des garçons que des filles, quelle que soit l'année : 53 % en 2003 et 54 % en 2004 et 2005. La proportion de garçons variait un peu avec l'âge : en 2005, elle atteignait 57 % des moins de 5 ans, 51 % des 5-9 ans, 52 % des 10-14 ans et 58 % des 15-19 ans. Quelle que soit l'année, la proportion de garçons était un peu plus élevée chez les 15-19 ans que dans les autres groupes d'âge.

De façon similaire, les taux d'incidence avant l'âge de 20 ans étaient légèrement plus élevés chez les garçons que chez les filles : 17,6/100 000 garçons versus 16,4/100 000 filles en 2003, 16,3/100 000 garçons versus 14,7/100 000 filles en 2004, et 17,1/100 000 garçons versus 15,1/100 000 filles en 2005. Toutefois, cette différence de taux entre sexes était forte dans la classe d'âge 15-19 ans, où le ratio des taux garçons/filles atteignait 1,28 en 2003

mations localisées de population » actualisées en 2007, source Insee). Pour comparaison aux données du registre du diabète de type 1 de 1997, les taux d'incidence ont également été standardisés selon la structure d'âge et sexe de la population vivant en France métropolitaine en 1997.

Résultats

Effectifs et tendances temporelles par groupe d'âge (figure 1)

En 2005, 2 545 enfants âgés de 0 à 19 ans ont été admis en ALD pour diabète au sein des trois principaux régimes d'Assurance maladie, en France métropolitaine et outre-mer : 375 (15 %) étaient âgés de moins de 5 ans, 616 (24 %) de 5 à 9 ans, 814 (32 %) de 10 à 14 ans et 740 (29 %) de 15 à 19 ans.

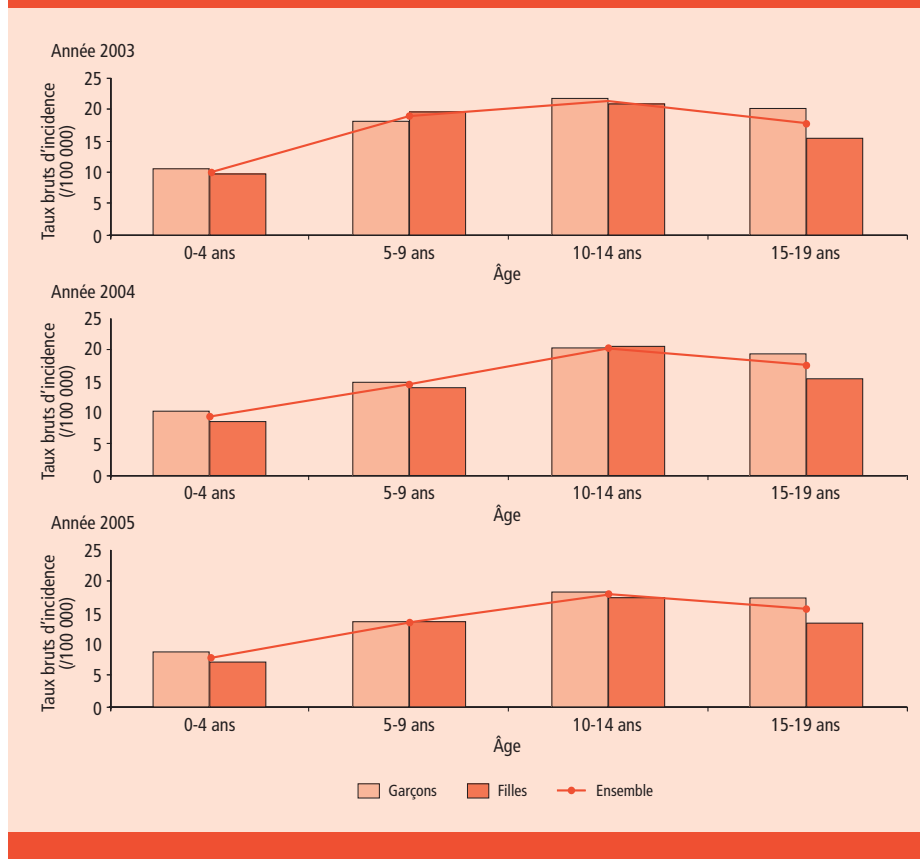
Le nombre d'admissions en ALD pour diabète avant 20 ans a faiblement varié au cours des trois années d'observation : 2 666 en 2003, 2 444 en 2004 et 2 545 en 2005.

L'âge moyen à l'admission en ALD pour diabète avant l'âge de 20 ans était de 10,8 ans sur la période 2003-2005.

Taux d'incidence et tendances temporelles par groupe d'âge (figure 2)

Les taux d'incidence bruts des admissions en ALD pour diabète étaient estimés à 17,0/100 000 jeunes de moins de 20 ans résidant en France en 2003, 15,5/100 000 en 2004 et 16,1/100 000 en 2005.

Figure 2 Taux bruts d'incidence des admissions en ALD pour diabète chez les personnes âgées de 0 à 19 ans, couvertes par les trois principaux régimes d'Assurance maladie, par année, classe d'âge et sexe, France entière, 2003-2005
Figure 2 Crude incidence rates of ALD requests for diabetes among youth aged 0 to 19 years, insured within one of the three major French health insurance systems, by year, age group and sex, France, 2003-2005



et 2004, et 1,32 en 2005, et faible ou inexistant dans les autres classes d'âge (figure 2). La diminution du taux d'incidence observée entre les groupes d'âge 10-14 ans et 15-19 ans était marquée chez les filles (de 20 à 16/100 000 en 2005) mais faible chez les garçons (de 22 à 21/100 000 en 2005).

Limites de l'analyse

Cette analyse permet d'estimer l'incidence des admissions en ALD pour diabète chez les enfants grâce aux données des trois principaux régimes d'Assurance maladie. Toutefois, l'incidence des ALD pour diabète n'est pas totalement assimilable à l'incidence réelle du diabète. En effet, même si l'admission en ALD est en théorie unique et très probablement systématique dans le diabète de type 1 de l'enfant, il peut y avoir une répétition involontaire de certaines admissions : lors d'un changement de régime d'Assurance maladie du parent assuré ; lorsque les parents sont affiliés à deux régimes d'Assurance maladie ; lors d'un déménagement engendrant un changement de caisse d'Assurance maladie ; lors d'un changement de médecin traitant. À l'inverse, la demande d'admission en ALD pour diabète peut ne pas avoir été effectuée si la personne diabétique n'a pas été informée sur cette forme de prise en charge, ou si elle ne souhaite pas être en ALD pour diabète (prise en charge à 100 % pour une autre ALD, par une mutuelle complémentaire maladie...).

D'autre part, les délais entre le début du diabète, son diagnostic et la demande d'admission en ALD sont variables. La demande de prise en charge pour ALD n'est pas nécessairement effectuée et enregistrée l'année même du diagnostic de la maladie.

Enfin, le diabète de type 2, lié à une insulino-résistance et/ou une carence partielle en insuline et donc à l'obésité, apparaît depuis une vingtaine d'années chez l'adolescent voire même chez l'enfant [7]. Le diagnostic de diabète de type 2 peut entraîner une demande d'admission en ALD pour diabète. Des cas de diabète de type 2 de l'enfant sont donc probablement comptabilisés dans cette analyse, particulièrement dans les classes d'âge les plus élevées.

Discussion

En 2005, 2 545 jeunes de moins de 20 ans ont été admis en ALD pour diabète en France, ce qui correspond à un taux brut d'incidence de 16,1/100 000. Après standardisation selon la structure d'âge et sexe de la population de France métropolitaine en 1997, ce taux atteint 16,3/100 000. De 2003 à 2004 puis de 2004 à 2005, le taux a diminué de 9 % puis augmenté de 4 %. Les taux standardisés de 2003 à 2005 sont bien supérieurs aux taux d'incidence du diabète de type 1 chez les jeunes de moins de 20 ans estimés par l'ancien registre français dans quatre régions [3] : 7,4/100 000 en 1988 et 9,6/100 000 en 1997, correspondant par ailleurs à une augmentation moyenne de 3,7 % par an. Il existe donc certaines discordances entre les taux observés dans l'ancien registre d'incidence et ceux

estimés par les admissions en ALD pour diabète. Ceci est probablement lié au fait que les admissions en ALD pour diabète ne correspondent pas exactement aux cas incidents de diabète de type 1 et surestiment le taux réel.

Toutefois, une réelle augmentation de l'incidence du diabète chez l'enfant entre 1997 et 2005 est probable. En effet, tout comme l'a observé le registre français [3], l'étude Eurodiab a retrouvé une augmentation d'incidence du diabète de type 1 de 3,2 % par an entre 1989 et 1998 chez les enfants de moins de 15 ans de 36 pays européens [4]. L'étude Diamond a également rapporté une augmentation de l'incidence de 2,8 % par an entre 1990 et 1999 chez les enfants de moins de 15 ans de 57 pays [5]. Dans les études Eurodiab et Diamond, cette augmentation de l'incidence était plus importante dans la classe d'âge 0-4 ans et variait en amplitude en fonction des zones géographiques. En France, les données du registre de 1988 à 1997 montraient également une augmentation de l'incidence particulièrement forte chez les 0-4 ans mais aucune variation de l'augmentation en fonction de la zone géographique [3]. L'analyse des admissions en ALD pour diabète ne met pas en évidence de telles variations par classe d'âge entre 2003 et 2005.

Les taux d'incidence des admissions en ALD pour diabète augmentent avec l'âge jusqu'au pic de 15 ans puis diminuent jusqu'à 20 ans. Une telle variation des taux standardisés d'incidence du diabète de type 1 a été observée dans le registre français en 1997 : 8, 11, 14 et 5/100 000, respectivement dans chaque classe d'âge quinquennal (*versus* 9, 16, 21 et 18/100 000 pour l'incidence des ALD). Toutefois, plus l'âge des enfants augmente, plus l'écart entre les estimations anciennes du registre et celles récentes des ALD est important. Ceci pourrait être lié à l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 chez les adolescents [7] ou à une prise en charge pour ALD plus tardive chez les adolescents. Une autre explication, liée aux limites des données, paraît plus vraisemblable : les ré-admissions en ALD pour diabète pour des raisons administratives sont probablement plus fréquentes avec l'âge, la prévalence de la maladie étant cumulative, augmentant avec l'âge, et la probabilité de ré-admission étant liée à la durée de la maladie.

Une autre comparaison peut être faite avec les données nord-américaines. En 2002-2003, l'incidence du diabète de type 1 chez les Américains de type caucasien était bien plus élevée que l'incidence des ALD pour diabète en France, mais les variations avec l'âge étaient semblables [8] : 19/100 000 chez les 0-4 ans, 28/100 000 chez les 5-9 ans, 33/100 000 chez les 10-14 ans, et 15/100 000 chez les 15-19 ans.

Les données d'incidence d'ALD ont permis d'estimer l'âge moyen à l'admission en ALD pour diabète avant l'âge de 20 ans à 10,8 ans sur la période 2003-2005, ce qui est très proche de l'âge moyen à la première injection d'insuline chez les jeunes diabétiques de type 1 estimé par le registre français en 1997 (10,6 ans).

En 2005, la proportion un peu plus élevée de gar-

çons (54 %) que de filles chez les enfants admis en ALD pour diabète est également exactement similaire à la proportion observée dans le registre français en 1988-1997. Globalement, les taux d'incidence des admissions en ALD pour diabète sont plus élevés chez les garçons que chez les filles, mais cette différence est essentiellement observée dans la classe d'âge 15-19 ans. Dans le registre français, le taux d'incidence du diabète de type 1 était également un peu plus élevé chez les garçons que chez les filles (11 *versus* 9/100 000 jeunes de moins de 20 ans en 1997) alors que dans les études Eurodiab et Diamond, les taux d'incidence chez les moins de 15 ans ne variaient que très faiblement selon le sexe, sans qu'une explication satisfaisante n'ait pu être avancée. L'étude sur les données nord-américaines [8] a rapporté un taux d'incidence du diabète de type 1 légèrement supérieur chez les filles dans le groupe d'enfants de moins de 10 ans et légèrement supérieur chez les garçons aux âges plus élevés.

Conclusion

Le diabète de type 1 est une maladie grave, non rare, et en augmentation depuis plusieurs années [4,5]. Étant donné que le registre d'incidence du diabète de l'enfant n'est plus actuellement actif en France, l'étude de l'incidence des admissions en ALD pour diabète est une source appréciable d'informations indirectes sur les caractéristiques des enfants diabétiques et sur les tendances temporelles de prévalence et d'incidence de cette affection. Toutefois, ces données ont des limites importantes, liées à leur caractère administratif. Une étude de validation de ces données serait nécessaire ainsi qu'un suivi sur une plus longue période afin de juger au mieux l'évolution temporelle.

Remerciements

Les auteurs remercient la CnamTS, la MSA et le RSI pour leur contribution à ce travail.

Références

- [1] Simon D, Fagot-Campagna A, Eschwège E, Balkau B. Diabète : définition, dépistage et épidémiologie. In: Traité de diabétologie, A Grimaldi, Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 2005, pp 3-21.
- [2] Kusnik-Joinville O, Weill A, Salavane B, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2005 ? Pratiques et Organisation des Soins 2007; 38(1):1-12.
- [3] Charkaluk ML, Czernichow P, Levy-Marchal C. Incidence data of childhood-onset type 1 diabetes in France during 1988-1997: the case for a shift toward younger age onset. *Pediatr Res.* 2002; 52:859-62.
- [4] Green A, Patterson CC. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 2001; 44 Suppl 3:B3-B8.
- [5] The Diamond-Project-Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med.* 2006; 23:857-66.
- [6] Weill A, Vallier N, Salavane B, Bourrel R, Cayla M, Suarez C *et al.* Fréquence des trente affections de longue durée pour les bénéficiaires du Régime général de l'Assurance maladie en 2004. *Pratiques et Organisations des Soins* 2006; 3:173-88.
- [7] American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23:381-89.
- [8] The Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA.* 2007; 24:2716-24.

Augmentation de l'incidence du diabète de type 2 dans une large cohorte pédiatrique française, 2001-2003

Nadia Tubiana-Rufi (nadia.tubiana@rdb.aphp.fr), Noémie Szerman-Nathan, Emmanuelle Ramos, Lydia Bubuteishvili, Didier Chevenne,

Claire Lévy-Marchal, Paul Czernichow

Hôpital Robert Debré, Paris, France

Résumé / Abstract

Introduction – L'incidence du diabète de type 2 (DT2) chez les jeunes augmente dans de nombreux pays, mais peu de données sont disponibles en Europe. Le but de l'étude est d'estimer la fréquence du DT2 dans un centre de diabétologie pédiatrique français.

Méthodes – Tous les nouveaux cas annuels de diabète admis dans le centre de 2001 à 2003 ont été classés selon les critères de l'*American Diabetes Association* (ADA) et la classification pédiatrique. La fréquence annuelle des DT2 a été comparée à la période 1993-1998.

Résultats – Du 1er janvier 2001 au 31 décembre 2003, 271 nouveaux cas de diabète (âge <16 ans) ont été admis. La proportion de cas de DT2 est plus élevée : 5,2 % (n=14/271) en 2001-2003 que pendant la période 1993-1998 dans le même centre : 2,2 % (n=8/370) (p=0,04). Les patients atteints de DT2 (12 filles, 2 garçons) avaient un âge moyen de 13,4±0,5 ans, un indice de masse corporelle de 32,4±7,7 kg/m² et un taux moyen d'HbA1c de 10,2±3,1 % ; la majorité sont caucasiens (9/14) et ont des antécédents familiaux de DT2 (92 %) ; 6 d'entre eux ont été traité initialement par insuline, 6 par metformine et 5 par régime seul. Un an après, le taux moyen d'HbA1c était de 6,9±1,4 %.

Conclusion – Ces données recueillies sur neuf années, bien qu'unicentriques, montrent l'augmentation de l'incidence du diabète de type 2 chez les enfants en France. Les pédiatres français doivent être alertés pour évoquer le diabète de type 2 et le distinguer des autres types de diabète.

Increasing incidence of type 2 diabetes in an important French pediatric diabetes cohort, 2001-2003

Background – Incidence of type 2 diabetes (T2D) in children is increasing worldwide, but few data are available in Europe. Our aim was to estimate the frequency of T2D diabetes in a French pediatric center for diabetes.

Methods – All new cases of diabetes in children referred annually to our center from 2001 to 2003 were classified according to the American Diabetes Association (ADA) and the pediatric classification. The annual frequency of DT2 was compared to that of the 1993-1998 period.

Results – In 2001-2003, 271 new cases of diabetes (age <16 years) were admitted. The frequency of type 2 was higher than previously reported in the same pediatric clinic: 5.2% (n=14/271) in 2001-2003 vs 2.2% (n=8/370) from 1993 to 1998 (p=0.04). Patients with type 2 diabetes (12 girls/2 boys) had the following characteristics: mean age at diagnosis was 13.4±0.5 years, mean body mass index at diagnosis was 32.4±7.7 kg/m²; mean HbA1c was 10.2±3.1%, most of them were Caucasian (9/14) and had a previous history of T2D (92%); 6 were initially treated with insulin therapy, 6 were on metformin, 5 on diet alone. One year later, mean HbA1c was 6.9±1.4%.

Conclusion – Although this study is based on only one center, it demonstrates that the incidence of type 2 diabetes is increasing in France. French pediatricians must be aware of type 2 diabetes in pediatric patients and distinguish it from others types of diabetes.

Mots clés / Key words

Diabète de type 1, diabète de type 2, MODY, enfant, adolescent, incidence, obésité / Type 1 diabetes, type 2 diabetes, MODY, child, adolescent, incidence, obesity

Introduction

La diabétologie pédiatrique n'était pas considérée jusqu'à présent comme une spécialité où le diagnostic était une difficulté. La découverte d'une hyperglycémie avec cétonurie chez un enfant faisait poser le diagnostic de diabète de type 1 et conduisait à l'annonce d'une insulinothérapie à vie. Ces dernières années, des données viennent modifier radicalement cette situation, amenant à évoquer le diagnostic d'autres formes de diabète. Les avancées de la génétique ont permis d'identifier une forme familiale du diabète appelé MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) – Diabète de la maturité chez le jeune sujet. Plusieurs sous-groupes de cette forme monogénique de diabète de type adulte se révélant chez le jeune, dont la transmission est autosomique dominante, ont été répertoriés [1, 2]. D'autre part, l'émergence du diabète de type 2 chez les enfants et adolescents a été soulignée. C'est dans les années 1998-1999 que les premières publications nord-américaines évoquent une véritable « épidémie » de diabète de type 2 chez les jeunes [3].

Le diabète de type 2 est donc une nouvelle maladie pédiatrique. Aux États-Unis, le diabète de type 2 des jeunes, apparu il y a environ deux décennies, représente entre 8 et 45 % des cas de diabète dans la population pédiatrique. La publication d'Anne Fagot-Campagna [4] montre l'incidence de plus en plus grande du diabète de type 2 chez les enfants des minorités ethniques d'Amérique du Nord et ses conséquences majeures pour la santé publique. Dans sa forme commune, le type 2 est observé chez des adolescents obèses, avec une histoire familiale de diabète de type 2, appartenant souvent à certains groupes ethniques ou géographiques à risque (Afro-américains, Indiens d'Amérique, hispano-américains, originaires des Caraïbes...). Dans d'autres pays du monde, comme en Nouvelle-Zélande et au Japon, cette épidémie est également observée [5, 6]. Une méta-analyse récente indique les taux observés dans de nombreux pays du monde [7].

En Europe, les données épidémiologiques sur le diabète de type 2 pédiatrique sont peu nombreuses. Avec quelques années de décalage par rapport aux USA, les premières publications européennes indi-

quent l'émergence du diabète de type 2 chez les jeunes [8-11] à des taux plus faibles que ceux observés aux USA.

Afin d'en évaluer la fréquence et l'évolution en France, nous avons mené une étude prospective à l'hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris, sur une large cohorte de nouveaux cas d'enfants diabétiques. Nous avons chiffré chaque année la fréquence des diabètes de type 1 et non-type 1. Les données ont été analysées sur une période de trois ans (2001-2003) et l'incidence des nouveaux cas de diagnostic de diabète de type 2 sur cette période a été comparée aux données antérieures recueillies dans le même centre avant 1999 [10].

Patients et méthodes

Tous les nouveaux cas dont l'âge est <18 ans, admis dans notre centre pour diagnostic de diabète en 2001, 2002 et 2003 ont été systématiquement revus et classés selon les critères publiés en 1997 par l'*American Diabetes Association* (ADA, [12, 13]) et selon la classification pédiatrique qui oriente le diagnostic étiologique de type 2, type 1, MODY,

selon la présence d'une obésité, de la positivité des anticorps et la sécrétion endogène d'insuline [14]. Il faut rappeler que dans cette classification, les termes de diabète insulino-dépendant et non insulino-dépendant ont été supprimés, car considérés comme source de confusion, puisque basés sur le traitement plutôt que sur l'étiologie du diabète. Le diabète de type 2 est défini par l'association à des degrés variables d'une insulino-résistance et d'une insulino-pénie, allant d'une insulino-résistance prédominante avec défaut sécrétoire relatif en insuline, à un défaut sécrétoire d'insuline prédominant avec insulino-résistance. Bien que la maladie soit reconnue, il est difficile de la définir de façon certaine, la définition étant basée sur la physiopathologie du diabète de type 2. Ainsi, le diabète de type 2 est autant défini par ses caractéristiques phénotypiques que par l'exclusion des autres formes de diabète, d'où l'importance d'une analyse systématique de chaque cas.

Dans notre étude, les données cliniques, d'anamnèse familiale, biologique et les marqueurs d'auto-immunité (ICA, GAD 65, IA2, IAA) ont été recueillis pour chaque nouveau cas de diabète. Les études génétiques étaient réalisées si nécessaires ou si appropriées (ex. génétique du MODY 2 et/ou 3 si l'arbre généalogique était en faveur).

Nous avons diagnostiqué le diabète de type 1 chez des enfants qui se sont présentés avec les caractéristiques cliniques habituelles et qui étaient porteurs d'auto-anticorps (ICA, GAD, G5, IA2) – type IA – ou sans anticorps – type IB – mais qui étaient cliniquement identiques et soumis à une insulinothérapie persistante et sans aucun argument pouvant faire évoquer les autres types spécifiques de diabète. Le diagnostic des diabètes de type MODY a été porté chez des patients dont l'histoire familiale évoque le diagnostic d'une hérédité autosomique dominante et, chaque fois qu'approprié, par le séquençage direct du gène impliqué. Certaines autres formes ont été clairement identifiées comme

étant non-type 2 et non-type 1 car elles étaient des étiologies repérables (diabète néonatal, diabète post-médicamenteux, diabète de la mucoviscidose, etc.). Le diabète néonatal est très rare, survient dans les six premiers mois de vie, peut être transitoire ou permanent et lié à des mutations génétiques (dont : chromosome 6, gènes codant pour le canal potassique- Kir 6.2 et SUR 1-, gène de l'insuline).

Le diabète de type 2 a été porté chez des enfants obèses, ayant souvent une histoire familiale de diabète de type 2 ou de diabète gestationnel, sans signe de diabète auto-immun ou de forme génétique spécifique de type MODY.

Les anticorps (ICA, GAD, IA2, anti-insuline) ont été dosés dans le laboratoire de l'unité Inserm U457 et dans le laboratoire d'hormonologie à l'hôpital Robert Debré. Les différents gènes du diabète de type MODY ont été séquencés dans l'Unité de biologie moléculaire à l'hôpital Saint-Antoine.

Résultats

Distribution des diagnostics de diabète

Les différentes étiologies des 271 nouveaux cas de diabète observés au cours des années 2001 à 2003 sont décrites dans le tableau 1. On peut constater que les cas de diabète de type 1 auto-immuns sont majoritaires, représentant 3 cas sur 4. Dix cas (3,7 %) de diabète MODY ont été observés et 17 cas d'autres diabètes spécifiques et de diabète néonatal. Dans 15 autres cas, il s'agissait d'hyperglycémies transitoires (stress, infection aiguë).

Caractéristiques des patients présentant un diabète de type 2

Le diagnostic de diabète de type 2 a été posé chez 14 adolescents (5,2 % des nouveaux cas de diabète), 12 filles et 2 garçons, dont les caractéristiques figurent dans le tableau 2. Au diagnostic, l'âge moyen était de 13,4 ± 0,5 ans, l'indice de

masse corporelle était de 32,4±7,7 kg/m² (degré 2 d'obésité dans 57 % des cas). L'obésité a débuté tôt dans la vie de ces enfants : avant l'âge de 5 ans pour 2 cas sur 3. Leur origine ethnique ou géographique était caucasienne pour 2 enfants sur 3, africaine, asiatique, antillaise pour les autres. Le taux initial d'HbA1c était de 10,2±3,1 % (N=5,1±0,6 %) ; des antécédents familiaux de diabète de type 2 étaient retrouvés dans 92 % des cas (en moyenne 4 cas par famille). Un acanthosis nigricans était présent dans 60 % des cas. Il faut noter que la plupart des patients ont été diagnostiqués sur des signes cliniques de diabète associés chez 6 patients à une hyperglycémie et cétonurie. Dans 4 cas, le diabète a été dépisté par leur pédiatre (patients non symptomatiques du fait d'une obésité sévère et d'antécédents familiaux de diabète). Les 6 patients qui présentaient une hyperglycémie avec cétose ont requis une insulinothérapie initiale ; 5 patients ont quitté l'hôpital avec un régime seul et 6 patients avec un traitement par metformine. Tous les patients avaient des auto-anticorps négatifs, à l'exclusion de 2 cas qui présentaient un phénotype et une évolution typique de diabète de type 2 et la présence d'un seul auto-anticorps GAD positif.

Un an plus tard, sous régime seul (n=5), traitement par antidiabétique oral (n=7), et insuline (n=1), l'indice de masse corporelle est de 29,7±7,7 kg/m² et l'HbA1c moyenne est de 6,9±1,4 %.

Un cas clinique est montré en encadré.

Nous signalons que 2 cas présentaient un phénotype de type 2, mais la généalogie familiale nous a permis d'évoquer et de diagnostiquer un diabète de type MODY 3 associé à une obésité (patients exclus, bien-sûr, des cas de types 2).

Évolution de l'incidence des cas de diabète de type 2 entre 1993 et 2003

L'augmentation significative de l'incidence du diabète de type 2 dans le même centre entre les

Tableau 1 Distribution des diagnostics de diabète parmi 271 nouveaux cas de diabète de l'enfant et de l'adolescent, 2001-2003, hôpital Robert Debré, Paris, France / *Table 1 Distribution of diabetes diagnoses among 271 new cases of diabetes in children and adolescents, 2001-2003, Hôpital Robert Debré, Paris, France*

Type de diabète	Nombre de cas	%
Diabète de type 1	210	77,5
Dont type 1A	205	75,6
Diabète de type 2	14	5,2
Autres types spécifiques		
Diabète de type MODY	10	3,7
Mucoviscidose	6	2,2
Induit par médicaments	4	1,5
Diabète lipoatrophique	3	1
Associé à un syndrome génétique	2	0,7
Hyperglycémies transitoires	15	5,5
Diabète néonatal	4	1,5
Non classé	3	1

Tableau 2 Caractéristiques au diagnostic des 14 enfants et adolescents ayant un diabète de type 2, hôpital Robert Debré, Paris, France, 2001-2003 / *Table 2 Characteristics at diagnose of 14 children and adolescents with type 2 diabetes, Hôpital Robert Debré, Paris, France, 2001-2003*

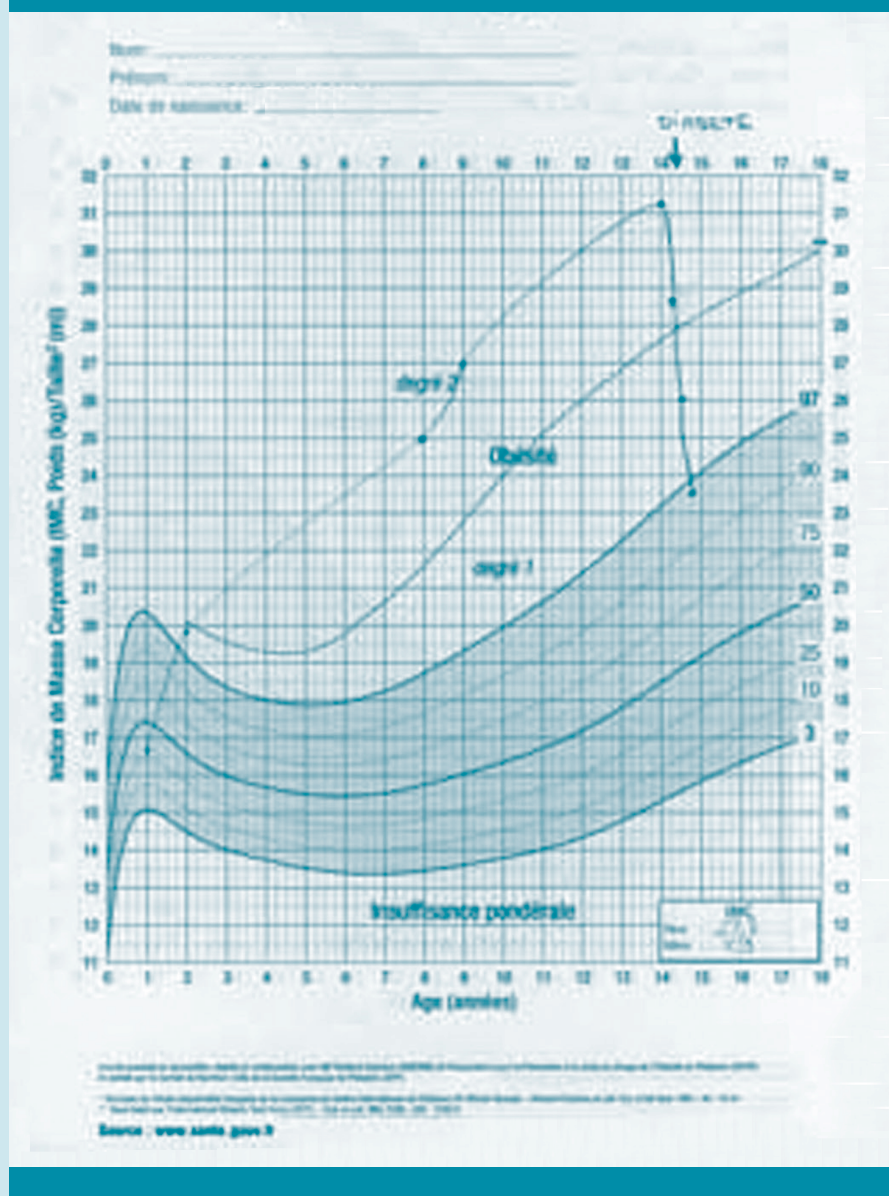
	Moyenne±DS	Extrêmes	N (%)
Âge (ans)	13,4±0,5	11,3-15,4	
Sexe féminin			12 (86)
IMC (kg/m ²)	32,4±7,7	23-44,5	
Obésité de degré 2			8 (57)
Signes cliniques de diabète			10 (71)
Acidocétose			0
Hyperglycémie avec cétose			6 (43)
Acanthosis nigricans			8 (60)
HbA1c (%)*	10,2±3,1	6,5-15,4	
Antécédents familiaux de diabète de type 2			13 (92)
Origine géographique ou ethnique			
Caucasien			9 (64)
Afrique			2
Antilles			1
Asie			1

* HbA1c normale 5,1 ± 0,6 % (moyenne ± 2 DS).

L. est un garçon né à terme, macrosome (poids = 4 120 g, taille = 51 cm), issu d'une grossesse compliquée d'un diabète gestationnel. Les parents sont originaires du Laos et du Cambodge, la mère et la grand-mère maternelle ont un diabète de type 2. À l'âge de 14 ans, il présente un amaigrissement de 7 kg évoluant depuis quelques semaines et en quelques jours s'installent une asthénie et un syndrome polyuro-polydipsique. La maman, elle-même diabétique, mesure la glycémie capillaire de son fils, qui est à 5 g/l.

L. est alors hospitalisé en urgence ; il est en hyperglycémie avec cétose. C'est un adolescent en cours de puberté (A2P3G4), mesurant 165 cm et pesant 78 kg (après la perte de 7 kg due à la décompensation), soit un indice de masse corporelle (IMC) à 28 kg/m² au diagnostic (obésité de degré 2), qui était à 31 kg/m² six mois auparavant. Il présente une obésité ancienne, depuis l'âge de 2 ans (figure 1 - voir courbe IMC). L'examen clinique trouve un acanthosis nigricans du cou et des aisselles. La glycémie à l'arrivée est à 5 g, la cétonurie est au maximum (+++), et l'HbA1c est à 10,1 % (N=5,1±0,6 %). Les auto-anticorps ICA, GAD IA2 IAA sont négatifs, le typage HLA met en évidence un haplotype de résistance au diabète de type 1 et la génétique des MODY 2 et 3 est négative. Le traitement a nécessité une insulinothérapie pendant 11 jours, associée à la mise en place d'un régime et d'un anti-diabétique oral (metformine). Sous régime et metformine, les glycémies sont normalisées. L'évolution est très satisfaisante (figure 1 - voir courbe IMC). L. suit son régime, fait régulièrement du sport et prend ses médicaments. Trois mois après le diagnostic de diabète de type 2 et la mise en route du traitement, l'IMC est à 29 kg/m², l'HbA1c à 5,9 % ; six mois après le diagnostic, l'IMC est à 23,5 kg/m², le tour de taille a diminué de 9 cm, l'HbA1c est normale à 5,2 %.

Figure 1 Évolution de l'indice de corpulence du cas clinique
Figure 1 Changes in Body Mass Index of the case report



deux périodes d'étude est indiquée sur le tableau 3 ; le nombre de nouveaux cas de type 2 a été multiplié par 2,4. Il faut noter que la plupart des cas de la première étude avaient été observés en fin de période (années 1997-1998) [10]. L'étude prospective se poursuit permettant de comparer deux périodes de six ans dans le centre, et d'observer dans les années à venir l'évolution de l'incidence des nouveaux cas de type 2 pédiatriques.

Discussion

La conclusion de ce travail est que, en France comme dans d'autres pays du monde, le diabète de type 2 pédiatrique est en augmentation. L'émergence du diabète de type 2 est observée en Europe avec un décalage de plusieurs années par rapport aux USA. Des publications récentes indiquent que cette augmentation est observée aussi dans d'autres pays européens ; ainsi, en Allemagne et en Autriche, le taux a été multiplié par 3 entre 1996 et 2003 [15].

Un accroissement est observé aussi très récemment au Royaume-Uni [16]. Les taux actuels observés en France sont identiques à ceux observés au Royaume-Uni dans la même période [11] et se situent au niveau observé aux USA, il y a 10 ans. Ce phénomène nouveau doit être analysé et surveillé attentivement. En effet, la question se pose de savoir si on va assister en Europe à une épidémie de diabète de type 2 des jeunes, comme cela est observé en Amérique du Nord. On peut le craindre car l'augmentation de ce type de diabète est associée à l'augmentation de la prévalence de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent et aux habitudes de vie. En effet, dans notre pays, la prévalence de l'obésité est en augmentation, suivant d'une dizaine d'années ce qui est observé aux États-Unis [17].

Notre étude unicentrique amène des données nouvelles portant sur un centre de diabétologie pédiatrique drainant un large bassin de population (moitié nord et est de Paris et de l'Île-de-France).

Une étude plus large à l'échelle de la France est bien sûr nécessaire. L'absence de critères absolus cliniques, biologiques ou génétiques du diagnostic de type 2 est un obstacle important dans la construction d'une étude épidémiologique à grande échelle.

Tableau 3 Évolution du nombre de cas de diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent entre 1993-1998 et 2001-2003, hôpital Robert Debré, Paris, France / Table 3 Trends in type 2 diabetes cases in children and adolescents between 1993-1998 and 2001-2003, Hôpital Robert Debré, Paris, France

Années	1993-1998	2001-2003
Période	6 ans	3 ans
Nombre de nouveaux cas de diabète (toutes étiologies)	370	271
Diabète de type 2		
Nombre de patients	8	14
Pourcentage	2,2	5,2*

* p = 0.04

À l'heure actuelle, la découverte d'un diabète de l'enfant ou de l'adolescent pose un problème diagnostique. Or, cette discussion n'est pas uniquement académique puisque le diagnostic du type de diabète conditionne le traitement et le pronostic.

Nous évoquerons plusieurs difficultés du diagnostic : le diagnostic de type 1 chez des enfants dont les anticorps sont négatifs, déjà mentionné, mais aussi le diagnostic différentiel entre type 1 et type 2, qui montrent bien les limites des algorithmes de classification. D'une part, le type 1 peut être associé à une obésité [18, 19], phénomène récent dû à l'augmentation de l'obésité infantile, d'autre part, les publications pédiatriques sont de plus en plus nombreuses à montrer la présence de marqueurs d'auto-immunité chez des jeunes atteints de type 2 (10 à 36 %) [20-24]. C'est le cas chez 2 patients sur 14, de notre série. Ceci remet en question le paradigme classique séparant diabète de type 1 et type 2 sur l'absence de marqueurs auto-immuns et fait évoquer actuellement le diagnostic de type 2 avec anticorps ou l'association d'un double diabète associant type 1 et d'un type 2, appelé aussi diabète de « type 3 » ou « 1,5 ». Aujourd'hui les auteurs s'accordent pour dire que la recherche des auto-anticorps doit être réalisée au moment du diagnostic de diabète, même si un diabète de type 2 est évoqué.

Nous avons souligné également dans nos résultats le risque de confusion entre diabète de type 2 et diabète de type MODY 3 associé à une obésité, comme ce fut le cas dans notre étude chez 2 patients qui se présentaient avec un phénotype de type 2 (noirs, obèses, antécédents familiaux de diabète), chez qui l'étude génétique a mis en évidence une mutation sur le gène HNF1alpha. Des données très récentes confirment notre observation [25].

Les caractéristiques des patients atteints de type 2 dans notre série française rejoignent les observations faites dans les autres pays du monde : obésité, âge pubertaire, sexe féminin prédominant et antécédents familiaux de type 2. Un des résultats importants de notre étude est que le type 2 pédiatrique atteint aussi les jeunes caucasiens et donc pas uniquement des ethnies dites à risque ; ainsi, 2 patients sur 3 de notre série française sont caucasiens. Notons aussi pour les cliniciens que la perte de poids, quelquefois majeure chez ces patients, liée aux symptômes du diabète, peut masquer ou sous-évaluer une obésité qui doit être recherchée plusieurs mois avant l'expression clinique et le diagnostic du diabète.

Conclusion

Si actuellement l'incidence du diabète de type 2 pédiatrique en France reste modérée, l'apparition

et l'augmentation de cette pathologie doivent alerter les pédiatres français qui devront évoquer cette forme de diabète, la différencier du type 1 et des MODY et mettre en place une prise en charge médicale adaptée. L'ampleur et la progression de ce phénomène dans notre pays devront être mesurées. L'émergence du diabète de type 2 des jeunes obèses dans le monde, pose un problème majeur de santé publique. Les études récentes de cohortes de jeunes atteints de diabète de type 2 indiquent que les complications - en particulier rénales et l'hypertension - sont plus précoces et rapides que dans le diabète de type 1, à un taux moins élevé d'HbA1c [26, 27].

L'augmentation dans le monde de l'obésité de l'enfant, y compris en France, fait craindre une augmentation de la prévalence de l'intolérance au glucose et du diabète de type 2 chez les jeunes. Cette augmentation du diabète de type 2 chez les jeunes s'intègre dans une épidémie mondiale annoncée du diabète de type 2 ; selon l'OMS, il existait 150 millions de diabétiques dans le monde en 1995 et l'estimation est de 300 millions en 2025 [28]. Ces prévisions sont jugées sous-évaluées, car elles ne concernent que les adultes et ne tiennent pas compte de l'épidémie récente de diabète de type 2 chez les jeunes dont l'ampleur et l'évolutivité sont encore inconnues dans de nombreux pays, mais dont la morbidité qui s'annonce est inquiétante.

Références

- [1] Fajans SS, Bell GI, Polansky KS. Molecular mechanisms and clinical physiopathology of MODY. *N Engl J Med.* 2001; 345:971-80.
- [2] Hattersley AT. Diagnostic of maturity-onset diabetes of the young in the pediatric diabetes clinic. *J Pediatr Endocrinol & Metabol.* 2000; 13:1411-17.
- [3] Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care.* 1999; 22:345-54.
- [4] Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R *et al.* Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr.* 2000; 136:664-72.
- [5] Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamauchi K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese school children correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr.* 1998; 37:111-5.
- [6] Campbell-Stokes PL, Taylor BJ on behalf of the New Zealand Children's Diabetes Working Group. Prospective incidence study of diabetes mellitus in New Zealand children aged 0 to 14 years. *Diabetologia.* 2005; 48:643-8.
- [7] Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr.* 2005; 146: 693-700.
- [8] Ehtisham S, Barrett TG, Shaws NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK children: an emerging problem. *Diabet Med.* 2000; 17:867-71.
- [9] Drake AJ, Smith A, Betts PR, Crowne EC *et al.* Type 2 diabetes in obese white children. *Arch Dis Child.* 2002; 86:207-8.

[10] Ortega-Rodriguez E, Levy-Marchal C, Tubiana-Rufi N, Czernichow P, Polak M. Emergence of Type 2 diabetes in an hospital based cohort of children with diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism.* 2001; 27:574-8.

[11] Feltbower RG, McKinney PA, Campbell FM, Stephenson CR, Bodansky HJ. Type 2 and other forms of diabetes in 0-30 year olds: a hospital based study in Leeds, UK. *Arch Dis Child.* 2003; 88:676-9.

[12] The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2000; 23(suppl 1):S4-S18.

[13] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2007; 30(suppl1): 542-7.

[14] American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care.* 2000; 23:381-9.

[15] Schober E, Holl RW, Grabert M, Thon A, Rami B, Kapellen T *et al.* Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria. *Eur J Pediatr.* 2005; 164:705-7.

[16] Haines L, Chong Wan KC, Lynn R, Barrett TG, Shield JPH. Rising incidence of type 2 diabetes in children in the UK. *Diabetes Care.* 2007; 30:1097-1101.

[17] Heude B, Lafay L, Borys JM, Thibault N, Lommez A, Romon M *et al.* Time trend in height, weight and obesity prevalence in school children from northern France, 1992-2000. *Diabetes Metab.* 2003; 29:235-40.

[18] Libman IM, Pietropaolo M, Arslanian SA, LaPorte RE, Becker DJ. Changing prevalence of overweight children and adolescents at onset of insulin-treated diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26:2871-5.

[19] Lipton RB, Drum M, Burnet D, Rich B, Cooper A, Baumann E *et al.* Obesity at the onset of diabetes in an ethnically diverse population of children: what does it mean for epidemiologists and clinicians? *Pediatrics.* 2005; 115:e553-60.

[20] Hatout EH, Thomas W, El-Shahawy M, Nahab F, Mace JW. Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes. *Pediatrics.* 2001; 107:E102.

[21] Brooks-Worrel BM, Greenbaum CJ, Palmer JP, Pihoker C. Autoimmunity to islet proteins in children diagnosed with new-onset diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2222-7.

[22] Reinehr T, Schober E, Wiegands S, Thon A, Holl R. Beta-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child.* 2006; 91:473-7.

[23] Klingensmith GJ, Coombs LP, Arslanian S *et al.* Autoantibodies positivity in subjects screened for participation in a treatment trial for T2D in Youth. *Diabetes.* 2006; 55(suppl 1):289-OR.

[24] Arslanian S, Bacha F, Gungor N. Youth type 2 diabetes: what are the implications of positive islet-cell autoantibodies? *Diabetes.* 2006; 55(suppl 1):57-LB.

[25] Gilliam LK, Pihoker C, Ellard S *et al.* Unrecognized maturity onset diabetes of the young (MODY) due to HNF 1 alpha mutations in the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes.* 2007; 56(suppl 1):A74-75(287 OR).

[26] Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet.* 2007; 369:1823-31.

[27] Eppens MC, Craig ME, Cusumano ME, Hing SH, Chan AKF, Howard NJ *et al.* Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29:1300-06.

[28] King H, Aubert RE, Hermann WH. Global burden of diabetes, 1995-2025 : prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 1998; 21:1414-31.

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec indication de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/BEH>

Directeur de la publication : Pr Gilles Brückner, directeur général de l'InVS
Rédacteur en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Valérie Henry, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Secrétaire de rédaction : Farida Mihoub, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Comité de rédaction : Dr Sabine Abitbol, médecin généraliste, Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Denise Antona, InVS ; Dr Christine Chan-Chee, InVS ; Dr Sandrine Danet, Drees ; Dr Isabelle Gremy, ORS Ile-de-France ; Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Dr Yuriko Iwatsubo, InVS ; Dr Christine Jestin, Inpes ; Dr Loïc Jossieran, InVS ; Eric Jouglu, Inserm CépIdC ; Dr Bruno Morel, InVS ; Josiane Pillonel, InVS ; Dr Sandra Sinno-Tellier, InVS ; Hélène Therre, InVS.
N°CPP : 0206 B 02015 - N°INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466

Diffusion / abonnements : Institut de veille sanitaire - BEH rédaction
12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice Cedex
Tél : 01 55 12 53 25/26
Fax : 01 55 12 53 35 - Mail : redactionbeh@invs.sante.fr
Tarifs 2007 : France et international 52 € TTC
Institut de veille sanitaire - Site Internet : www.invs.sante.fr
Imprimerie : Actis / Maulde & Renou Paris
16-18, quai de la Loire - 75019 Paris