

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*

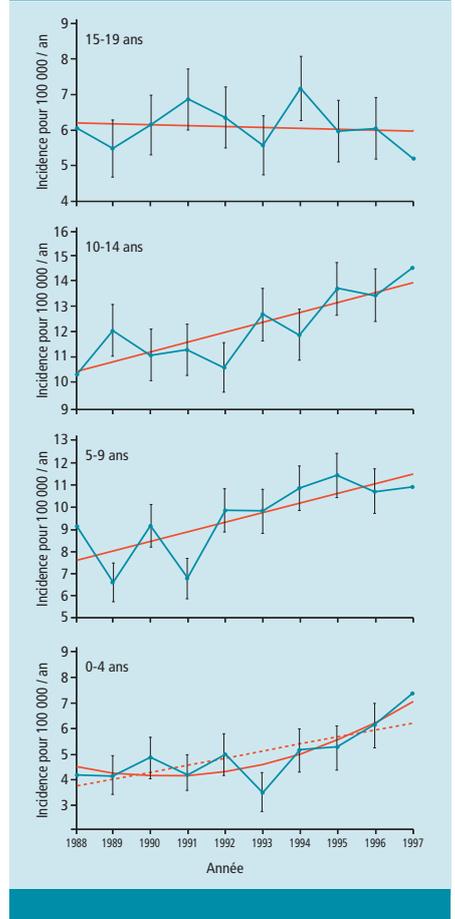


Tableau 2 Taux d'incidence du diabète de type 1 selon les classes d'âge, France, 1988 et 1997 | *Table 2 Type 1 diabetes incidence rate by age group, France, 1988 and 1997*

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

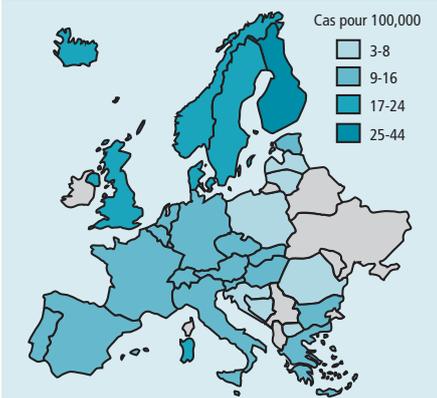
Tableau 1 Taux d'incidence du diabète de type 1 chez les jeunes de moins de 20 ans, France, 1988-1997 | *Table 1 Incidence rate of type 1 diabetes in youths under 20 years, France, 1988-1997*

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

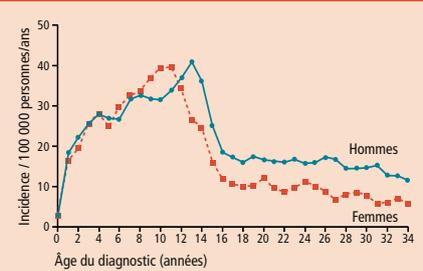
Pour le reste du monde, la Fédération internationale du diabète édite un atlas avec les résultats des études publiées. Très brièvement, le scénario est ainsi : en 2007, la population mondiale d'enfants de moins de 14 ans est de 1,8 milliard de sujets. Actuellement, 440 000 enfants seraient atteints de 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, Armqvist 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.