

SANTÉ
ENVIRONNEMENT

OCTOBRE 2023

DONNÉES DE SURVEILLANCE

DIABÈTE DE TYPE 1 CHEZ L'ENFANT :
VARIATIONS SPATIO-TEMPORELLES DE
L'INCIDENCE ET ÉTUDE ÉCOLOGIQUE
GÉOGRAPHIQUE EN FRANCE,
DE 2010 À 2017

Résumé

Diabète de type 1 chez l'enfant : variations spatio-temporelles de l'incidence et étude écologique des facteurs géographiques de variation en France, de 2010 à 2017

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune dont l'incidence augmente depuis une trentaine d'années dans le monde, laissant suspecter l'influence de facteurs environnementaux dans la survenue de cette pathologie, au-delà des facteurs génétiques connus. Les variations spatio-temporelles de l'incidence du DT1 chez les enfants de 6 mois à 14 ans sur la période 2010-2017 en France ont été décrites à l'échelle des départements ($n = 101$ incluant les DROM) et des cantons ($n = 1972$, hors DROM) français. Les facteurs potentiellement corrélés aux variations spatiales ont été recherchés dans une étude écologique géographique à l'échelle cantonale.

Un algorithme a permis de sélectionner les cas incidents de DT1 dans le système national des données de santé (SNDS) et d'estimer l'incidence annuelle sur la période 2010-2017. Des indicateurs géographiques ont été construits afin de caractériser les cantons en termes de niveaux de polluants chimiques et physiques, de présence d'activités polluantes, de caractéristiques sociodémographiques ou d'incidence de certains facteurs de risque associés à la grossesse. Les associations entre l'incidence cantonale de DT1, et les caractéristiques des cantons ont été étudiées via des régressions de Poisson et des modèles bayésiens hiérarchiques.

Au total, 16 683 nouveaux cas de DT1 ont été détectés de 2010 à 2017 (taux d'incidence = 17,2/100 000 enfants sur la période, avec une augmentation de 4 % par an). Une hétérogénéité spatiale du risque de DT1 a été mise en évidence, ainsi qu'une association positive et statistiquement significative entre l'incidence cantonale du DT1, les niveaux de polluants atmosphériques (principalement le NO₂), et d'autres indicateurs du niveau de défavorisation sociale ou d'urbanisation du canton. Les niveaux cantonaux des autres polluants environnementaux étudiés n'étaient pas associés à l'incidence du DT1.

Cette étude permet de mieux connaître les caractéristiques environnementales associées aux zones de surincidence de DT1 de l'enfant, incluant notamment des caractéristiques liées à un niveau élevé d'urbanisation et d'orienter la recherche étiologique sur les facteurs de risque de cette pathologie. Elle montre l'intérêt des approches écologiques pour le croisement des données sanitaires et environnementales dans le cadre de pathologies complexes et multifactorielles, dont les facteurs de risque (environnementaux comme sociodémographiques) peuvent être très corrélés entre eux.

MOTS-CLÉS : DIABÈTE DE TYPE 1, ENFANT, ENVIRONNEMENT,
SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE, SNDS, ÉTUDE ÉCOLOGIQUE

Citation suggérée : Diabète de type 1 chez l'enfant : variations spatio-temporelles de l'incidence et étude écologique géographique, en France de 2010 à 2017. Saint-Maurice : Santé publique France, 2023. 81 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISSN : 2534-6539 / ISBN-NET : 979-10-289-0869-0 / RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / DÉPÔT LÉGAL : OCTOBRE 2023

Abstract

Children's Type 1 diabetes: spatio-temporal variations in incidence and ecological study of geographical factors of variation in France from 2010 to 2017

Type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune disease whose incidence has been increasing worldwide over the past 30 years, suggesting the influence of environmental factors in the development of this disease, beyond genetic factors. Spatio-temporal variations of T1D incidence in children aged 6 months to 14 years, between 2010 and 2017 in metropolitan France have been described at the district level ($n = 101$ including overseas) and "cantons" ($n = 1972$, excluding overseas). Factors potentially correlated with these variations were analyzed through a geographical ecological study at the cantonal level.

An algorithm allowed to select incident cases of T1D in the French health data system (SNDS) and to estimate the annual incidence over the period. Geographical indicators were constructed in order to characterize "cantons" in terms of chemical and physical pollutants levels, presence of polluting activities, socio-demographic characteristics or incidence of certain risk factors associated with pregnancy. The associations between cantonal incidence of T1D, and the cantonal characteristics were studied via Poisson regressions and hierarchical Bayesian models.

A total of 16,683 new cases of T1D were detected between 2010 and 2017 (incidence rate = 17.2/100,000 children over the period, showing a 4 % annual increase). Spatial heterogeneity in the risk of T1D was highlighted, as well as a positive and statistically significant association between the cantonal incidence of T1D, the levels of atmospheric pollutants (mainly NO_2), and other characteristics indicating the social deprivation or urbanization level of the "canton". Cantonal levels of other environmental pollutants were not associated with DT1 incidence.

This study allows a better understanding of the environmental characteristics associated with areas of high T1D incidence in children, and to help etiological research on the risk factors of this pathology. It shows the relevance of geographic ecological approaches to study the associations between health and environmental data when dealing with complex and multifactorial pathologies, whose risk factors (particularly environmental) can be highly correlated.

KEY WORDS: TYPE 1 DIABETES, CHILDREN, ENVIRONMENT,
EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE, NATIONAL HEALTH DATA SYSTEM,
ECOLOGICAL STUDY

Suggested citation : Children's Type 1 diabetes: spatio-temporal variations in incidence and ecological study of geographical factors of variation in France from 2010 to 2017. Saint-Maurice : Santé publique France, 2023. 81 p.
Available at : www.santepubliquefrance.fr

ISSN : 2534-6539 / ISBN-NET : 979-10-289-0869-0 / PRODUCED BY THE COMMUNICATION DEPARTMENT, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE - LEGAL DEPOSIT : OCTOBER 2023

Auteurs

Alexia PEYRONNET¹,
Sarah GORIA²,
Morgane STEMPFELET¹
Julie CHESNEAU²,
Magali CORSO¹,
Perrine DE CROUY-CHANEL²,
Clara PIFFARETTI³,
Sandrine FOSSE-EDORH³,
Laurence GULDNER¹

¹. Santé publique France, Direction santé environnement travail (DSET)

². Santé publique France, Direction appui, traitement et analyse des données (DATA)

³. Santé publique France, Direction des maladies non transmissibles et traumatismes (DMNTT)

Selecteurs institutionnels

Mélina LE BARBIER¹, Céline MÉNARD¹, Mounia EL YAMANI²

¹. Santé publique France, Direction santé environnement travail (DSET)

². Santé publique France, Direction des maladies non transmissibles et traumatismes (DMNTT)

Selecteurs externes

Régis COUTANT¹, Laurence PASCAL²

¹. CHU d'Angers

². Santé publique France, Cellule inter-régionale d'épidémiologie Sud (Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse)

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier Carine CHOLEAU (Association Aides aux jeunes diabétiques), Régis COUTANT (CHU d'Angers), Marc DE KERDANET (CHU de Rennes, Association Aides aux jeunes diabétiques), Sophie GUILMIN CREPON (Hôpital Robert Debré, APHP), Rachel REYNAUD (CHU Marseille), Roberto MALLONE (Inserm, Service de diabétologie Hôpital Cochin), R. W. MÜLLER et son équipe (service météorologique allemand), Yves-Marie SAINT-DRENAN (Mines ParisTech, Sophia Antipolis), Jean Francois DORE (Centre Léon Bérard, Lyon), Florent COUVIDAT (Inéris, Verneuil-en-Halatte), Yaya BARRY (Santé publique France, Direction des maladies non transmissibles et traumatismes), Lisa CAHOUR (Santé publique France, Direction appui, traitement et analyse des données), Laurence PASCAL (Santé publique France, Direction des régions-Cellule Provence Alpes Côte d'Azur-Corse), Annabel RIGOU (ARS Nouvelle-Aquitaine) et Sabrina DELAUNAY-HAVARD pour leur expertise, leur appui et leur collaboration sur cette étude.

Abréviations

ALD	Affection de longue durée
AASQA	Association agréée pour la surveillance de la qualité de l'air
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARS	Agences régionales de santé
ATC	Anatomique, thérapeutique et chimique
BDMA	Base de données médico-administratives
BPA	Bisphénol A
CIM-10	10 ^e révision de la classification internationale des maladies
COV	Composés organiques volatils
DDE	Dichloro-diphényl-dichloroéthylène
DMNTT	Direction des maladies non transmissibles et traumatismes de Santé publique France
DROM	Départements et régions d'outre-mer
Dset	Direction santé environnement travail de Santé publique France
DT1	Diabète de type 1
FDEP	Indice de désavantage social
GEA	Gastroentérites aiguës
IC	Intervalle de confiance
ICPE	Installation classée pour la protection de l'environnement
IGN	Institut national de l'information géographique et forestière
Ineris	Institut national de l'environnement industriel et des risques
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
NO	Monoxyde d'azote
NO₃-	Nitrates
NO₂-	Nitrites
NO₂	Dioxyde d'azote
O₃	Ozone
PCDD-F	Polychlorodibenzo-dioxine et furanes
PCB	Polychlorobiphényles
PBDE	Polybromodiphényléthers
PE	Perturbateurs endocriniens
PFAS	Perfluoroalkylsubstances
PM_{2,5}	Particules en suspension de diamètre aérodynamique inférieur à 2,5 microns (μm)
PM₁₀	Particules en suspension de diamètre aérodynamique inférieur à 10 microns (μm)
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RR	Risque Relatif
RGA	Recensement général agricole
SAU	Surface agricole utile
SIG	Système d'information géographique
SMR	Standardized mortality ratio
SNDS	Système national de données de santé
SO	Dioxyde de soufre
SO₄	Dioxyde de sulfate
TCDD	2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (dioxine de SEVESO)
UDI	Unité de distribution d'eau
UV	Rayonnements ultraviolets

Table des matières

Résumé.....	2
Abstract	3
Auteurs	4
Selecteurs	4
Remerciements	4
Abréviations	5
1 INTRODUCTION	8
2. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	9
2.1 Généralités	9
2.2 Épidémiologie du DT1.....	9
2.3 Facteurs de risque de DT1	11
2.3.1 Facteurs de risque liés à l'exposition aux polluants physiques et chimiques de l'environnement.....	12
2.3.1.1 Pollution atmosphérique	13
2.3.1.2 Perfluorés	14
2.3.1.3 Pesticides	14
2.3.1.4 Contaminants de l'eau de boisson.....	14
2.3.1.5 Autres substances chimiques ciblées pour leurs effets de perturbateurs endocriniens.....	15
2.3.1.6 Rayons ultraviolets	17
2.3.2 Autres facteurs de risque.....	17
2.3.3 Période d'exposition aux facteurs de risque.....	17
2.4 La surveillance épidémiologique de l'incidence du DT1 en France	18
2.4.1 Registres	18
2.4.2 Bases de données médico-administratives.....	18
2.5 Objectifs de la présente étude	19
3. MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	20
3.1 Population et période d'étude	20
3.2 Variable sanitaire : incidence du DT1.....	20
3.2.1 Sources de données.....	20
3.2.2 Identification des cas.....	20
3.2.3 Données de population.....	21
3.3 Indicateurs d'exposition à des polluants physiques ou chimiques environnementaux	21
3.3.1 Sélection des polluants environnementaux à étudier.....	21
3.3.2 Construction des indicateurs d'exposition	23
3.2.2.1 Pollution atmosphérique	25
3.2.2.2 Perturbateurs endocriniens.....	25
3.2.2.3 Exposition aux UVB.....	26
3.2.2.4 Environnement agricole	27
3.2.2.5 Qualité de l'eau du robinet.....	27
3.2.2.6 Perfluorés	28
3.2.2.7 Indicateurs proxy pour les analyses complémentaires	28
3.4 Indicateurs d'exposition à d'autres facteurs de risque de diabète ou facteurs de confusion	29
3.4.1 Sélection des facteurs de confusion.....	29
3.4.2 Construction des indicateurs d'exposition aux facteurs de confusion	31
3.4.2.1 Infections virales.....	31
3.4.2.2 Facteurs de risque associés à la grossesse	31
3.4.2.3 Facteurs démographiques et socio-économiques	32
3.5 Analyses spatio-temporelles à l'échelle du département.....	34
3.6 Analyses spatiales à l'échelle du canton.....	34
3.7 Étude écologique des corrélations géographiques	35
3.8 Analyses complémentaires.....	36

4. RÉSULTATS 37

4.1 Résultats descriptifs	37
4.2 Analyses spatio-temporelles à l'échelle du département.....	39
4.3 Analyses spatiales à l'échelle du canton.....	40
4.4 Résultat de l'étude écologique géographique	42
4.4.1 <i>Description des indicateurs d'exposition aux polluants environnementaux</i>	42
4.4.2 <i>Description des facteurs de confusion</i>	42
4.4.3 <i>Corrélations entre les indicateurs géographiques d'exposition à des polluants environnementaux et les facteurs de confusion</i>	43
4.4.4 <i>Relation entre DT1 et indicateurs de pollution atmosphérique</i>	43
4.4.4.1 <i>Modèles construits pour le NO₂</i>	43
4.4.4.2 <i>Modèles construits pour les PM₁₀</i>	44
4.4.4.3 <i>Modèle pour les PM_{2,5}</i>	45
4.4.4.4 <i>Modèles pour l'ozone</i>	45
4.4.4.5 <i>Modèles bi-polluants atmosphériques</i>	45

5. DISCUSSION 47

5.1 Analyses des variations spatio-temporelles.....	47
5.1.1 <i>Résultats descriptifs</i>	47
5.1.2 <i>Variations spatio-temporelles à l'échelle du département</i>	47
5.1.3 <i>Variations spatiales à l'échelle du département et du canton</i>	48
5.2 Étude écologique des corrélations géographiques	49
5.2.1 <i>Relation entre DT1 et polluants atmosphériques</i>	49
5.2.1.1 <i>Résultats pour le NO₂</i>	49
5.2.1.2 <i>Résultats pour PM₁₀</i>	50
5.2.1.3 <i>Résultats pour PM_{2,5}</i>	50
5.2.1.4 <i>Résultats pour l'ozone</i>	50
5.2.1.5 <i>Plausibilité biologique</i>	51
5.2.1.6 <i>Conclusion sur le lien entre DT1 et les polluants atmosphériques étudiés</i>	51
5.2.2 <i>Relation entre DT1 et indice de désavantage social</i>	52
5.2.3 <i>Relation entre DT1 et activités agricoles, contexte rural ou urbain et densité de population</i>	53
5.2.4 <i>Relation entre DT1 et autres facteurs de confusion</i>	54
5.3 Forces de l'étude	54
5.4 Limites de l'étude.....	55
5.5 Perspectives	57

6. CONCLUSION..... 58

7. BIBLIOGRAPHIE 59

8. ANNEXES 68

Annexe 1 : État des lieux des facteurs de risque suspectés d'être en lien avec la survenue du DT1, autres que l'exposition à des polluants environnementaux	68
Annexe 2 : Liste des études et des principaux résultats utilisés pour la priorisation des facteurs de risque liés à l'exposition à polluants environnementaux	69
Annexe 3 : distribution des valeurs de polluants atmosphériques (NO ₂ , PM ₁₀ , PM _{2,5} et O ₃), PCB et PCDD-F	72
Annexe 4 : Modèles construits pour le NO ₂	73
Annexe 5 : Modèles construits pour les PM ₁₀	75
Annexe 6 : Modèle complet construit pour les PM _{2,5}	77
Annexe 7 : Modèles construits pour l'ozone	79
Annexe 8 : Densité du réseau des routes majeures par canton.....	81

1. INTRODUCTION

Le diabète de type 1 (DT1) est l'une des maladies métaboliques chroniques les plus courantes chez les enfants et les adolescents dans le monde, et son incidence n'a cessé d'augmenter ces trente dernières années, en France et à l'international (1-4). Il s'agit d'une maladie auto-immune, causée par le dysfonctionnement des lymphocytes T, cellules du système immunitaire, qui détruisent les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas productrices d'insuline. Cette maladie, grave à la phase aiguë du diagnostic comme au long terme, présente un risque de complications graves, pouvant aller jusqu'au décès.

En raison de cette morbi-mortalité, il est important de mieux comprendre aujourd'hui l'étiologie complexe et multifactorielle du DT1 chez l'enfant pour améliorer les connaissances et aider à élaborer les mesures de prévention et l'action en santé publique. Des études ont mis en évidence un lien entre le DT1 et des facteurs génétiques, infectieux, nutritionnels, individuels, mais également, de façon plus récente, avec des polluants environnementaux. Les polluants atmosphériques, les pesticides et d'autres perturbateurs endocriniens (PE), sont aujourd'hui suspectés d'être impliqués dans la survenue du DT1 chez l'enfant. Cependant, les données de la littérature ne sont actuellement pas suffisantes pour identifier clairement les facteurs de risque mis en cause, et un large panel de polluants est suspecté.

Santé publique France mène depuis 2016 un projet de surveillance épidémiologique du DT1 chez les enfants, avec l'appui d'un groupe de cliniciens spécialistes du DT1 (pédiatrie, endocrinologie, diabétologie).

Le premier volet de ce projet a permis de mettre en place la surveillance épidémiologique du DT1 chez l'enfant en France, basée sur un indicateur d'incidence construit à partir des données du système national des données de santé (SNDS) chez les enfants de 6 mois à 14 ans, en France hexagonale et dans les départements et régions d'outre-mer (DROM) (4), et de décrire les variations d'incidence à l'échelle régionale (5) puis départementale (6) sur la période 2010-2015. Ces travaux ont mis en évidence une augmentation de l'incidence du DT1 en France sur la période 2010-2015, confirmant la tendance observée depuis une trentaine d'années dans le monde. Ils ont également montré une hétérogénéité spatiale de la répartition des cas à l'échelle départementale. Ces résultats, observés à l'échelle collective, ne peuvent pas s'expliquer uniquement par des facteurs génétiques, facteurs de risque connus à l'échelle individuelle. L'hypothèse de l'influence d'autres facteurs, notamment les facteurs environnementaux de plus en plus évoqués dans la littérature pour leur rôle dans la survenue du DT1, a ainsi été soulevée. En lien avec ces résultats et suite à l'interpellation de Santé publique France par des parties prenantes (associations, cliniciens), sur la question de la contribution des expositions environnementales au risque de DT1, l'agence a mis en place un deuxième volet, faisant l'objet de ce rapport.

Ce deuxième volet a pour but **d'analyser les variations spatio-temporelles du risque de DT1 sur une période plus récente, et de formuler des hypothèses sur les facteurs géographiques potentiellement associés à ces variations, notamment les niveaux de polluants physiques et chimiques environnementaux dans les cantons, grâce à une étude écologique géographique**. Ses objectifs opérationnels sont les suivants :

- Décrire et analyser les variations spatio-temporelles de l'incidence du DT1 chez les enfants de 6 mois à 14 ans de 2010 à 2017 en France entière (avec les DROM) à l'échelle du département, et en France hexagonale (sans les DROM) à l'échelle du canton (le découpage en cantons n'étant pas disponible pour les DROM);
- Étudier, en France hexagonale (hors DROM), le lien entre l'incidence du DT1 et des facteurs géographiques environnementaux par la réalisation d'une étude écologique géographique à l'échelle du canton.

2. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

2.1 Généralités

Le diabète sucré (diabetes mellitus) est une affection métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique (taux de glucose dans le sang trop élevé) liée à une déficience soit de la sécrétion de l'insuline¹, soit de l'action de l'insuline, soit des deux. Il existe différents types de diabète (type 1, type 2, gestationnel...).

Contrairement au diabète de type 2², le DT1 est beaucoup moins fréquent (cf. 2.2). Il est principalement causé par une destruction chronique et médiée par le système immunitaire des cellules bêta du pancréas, entraînant une incapacité de la personne atteinte à sécréter de l'insuline. Pour cette raison, les injections d'insuline sont vitales chez les personnes atteintes. Cette forme de diabète survient essentiellement chez les enfants et les jeunes adultes. Étiologiquement, l'apparition d'un DT1 suppose la présence d'une prédisposition génétique, mais qui ne peut à elle seule engendrer l'émergence du DT1. L'intervention combinée de facteurs non génétiques est nécessaire, mais ceux-ci sont encore mal connus. (cf. 2.3).

Un diabète peut engendrer à court terme des complications métaboliques (coma acido-cétosique, hypoglycémique) et à long terme, des complications macro-vasculaires (atteintes des vaisseaux sanguins irriguant le cœur et le cerveau pouvant conduire à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral) et micro-vasculaires (atteintes du système nerveux périphérique, des reins et de la rétine pouvant conduire à l'amputation d'un membre inférieur, à la dialyse et à la cécité). Ces complications ont de graves conséquences pouvant aller jusqu'au décès, et ont d'importantes répercussions sur la qualité de vie des personnes. Elles sont cependant évitables, notamment grâce à un diagnostic précoce, une détection précoce des complications aiguës (notamment au moment du diagnostic chez l'enfant), ainsi que par la prévention de l'apparition des complications chroniques, grâce à un maintien de l'équilibre glycémique.

2.2 Épidémiologie du DT1

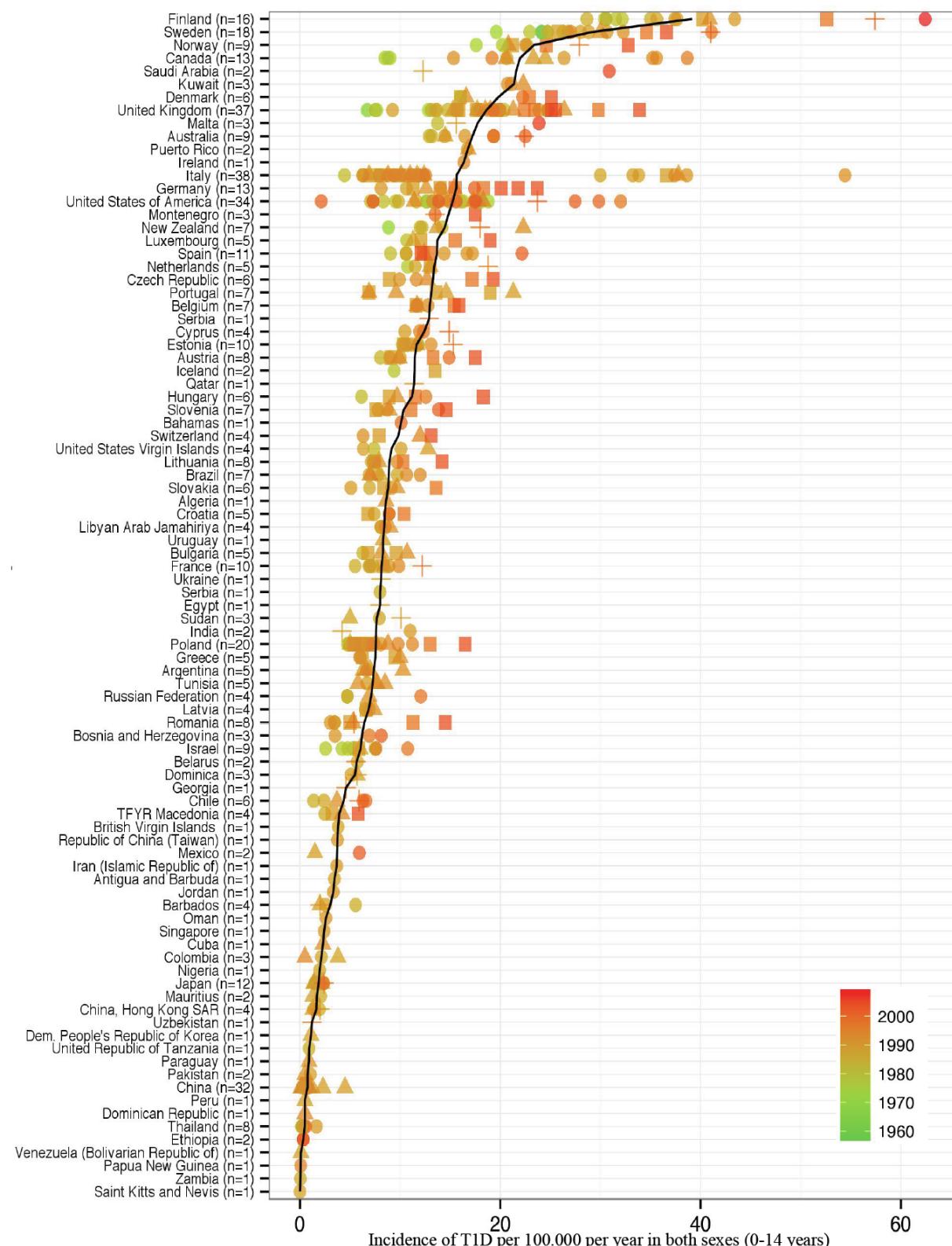
Environ 600 000 enfants de moins de 15 ans étaient atteints de DT1 dans le monde en 2019 (7) avec 98 000 enfants développant la maladie chaque année. De fortes variations géographiques sont observées avec un gradient « nord-sud » et « ouest-est » en Europe. Les taux d'incidence varient de 5,8 pour 100 000 personnes et par an en Macédoine à 36,6 pour 100 000 en Suède . La France fait partie des pays ayant une incidence à un niveau intermédiaire au niveau mondial (8), mais plutôt bas par rapport aux autres pays européens (Figure 1).

L'augmentation annuelle de l'incidence du DT1 pendant l'enfance est observée dans le monde entier et est estimée à +3,4 % en Europe (9) et à +2,8 % dans le monde (8).

¹ L'insuline, sécrétée par les îlots de Langerhans dans le pancréas, est une hormone essentielle du métabolisme, permettant notamment de maintenir l'équilibre du taux de glucose (ou sucre) contenu dans le sang, et sa consommation par les tissus de l'organisme (muscles, tissus graisseux, etc.). Une sécrétion d'insuline inadaptée, et/ou une réponse diminuée à l'insuline, entraînent un déficit d'action de l'insuline, provoquant des anomalies du métabolisme des glucides, de la graisse et des protéines.

² Le diabète de type 2, forme la plus fréquente du diabète, est caractérisé par une résistance à l'insuline et une carence relative de sécrétion d'insuline, l'une ou l'autre de ces deux caractéristiques pouvant dominer à un degré variable. Cette forme de diabète survient essentiellement chez les adultes d'âge mûr mais peut également survenir à un âge plus précoce, voire pendant l'adolescence. Les principaux facteurs de risque de diabète de type 2 sont l'âge, le surpoids, la sédentarité, un antécédent de diabète gestationnel, un antécédent familial de diabète ou un état de prédiabète.

Figure 1 : Variation de l'incidence du diabète de type 1 dans 90 pays entre 1958 et 2009



Source : Paula Andrea Diaz Valencia. Épidémiologie du diabète de type 1 : incidence mondiale et ses déterminants. *Public Health and Epidemiology*. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. n = nombre de données récupérées par pays ; triangles : données de l'étude Diamond (n = 114) ; carrés : bases de données de EURODIAB (n = 87) ; "+" : données de l'International Diabetes Federation (IDF) (n = 28) ; cercles : autres publications (n = 298) ; tendance de l'incidence (vert : 1958 à rouge : 2009) ; ligne noire : incidence moyenne du diabète de type 1 de chaque pays.

En France, en 2019, environ 15 000 enfants de 0 à 15 ans étaient traités pharmacologiquement pour un diabète, quel que soit le type (données SNDS, exploitation Santé publique France). Sur la période 2010-2015, environ 2 000 nouveaux cas de DT1 ont été diagnostiqués chaque année chez les enfants de moins de 15 ans (4).

La surmortalité significative des enfants et jeunes adultes diagnostiqués diabétiques de type 1 pendant l'enfance par rapport à la population générale est connue en Europe (10-13). Des données ont été récemment publiées en France concernant l'évolution temporelle de la surmortalité chez les enfants diabétiques de type 1 de 1987 à 2016 en France hexagonale (14). Les auteurs mettent en évidence que l'acidocétose était la cause de décès dans 58 % des cas (70 % chez les 1-4 ans), alors qu'elle est une complication évitable grâce au diagnostic et à une prise en charge adaptée du diabète. La surmortalité des enfants diabétiques de type 1 par rapport à la population générale décroît de manière significative sur la période d'étude, sauf pour les enfants les plus jeunes (1 à 4 ans). Dans la dernière décennie, la surmortalité chez les enfants de 1 à 4 ans reste significative par rapport à la population générale (le SMR (*standardized mortality ratio*) était de 5,4 [IC95 % 2,3-10,7]).

2.3 Facteurs de risque de DT1

L'étiologie du DT1 est encore mal connue. Certaines recherches se sont concentrées sur les facteurs génétiques impliqués dans la survenue du DT1. Cependant, l'augmentation constante de l'incidence du DT1 dans le monde entier et la variabilité observée entre pays et régions laisse penser que d'autres facteurs de risque pourraient avoir un rôle (15) : des facteurs infectieux, nutritionnels, sociodémographiques, comportementaux ou liés à des contaminants physiques ou chimiques de l'environnement. De plus en plus de publications portent ainsi aujourd'hui sur l'étiologie en lien avec ces contaminants (16).

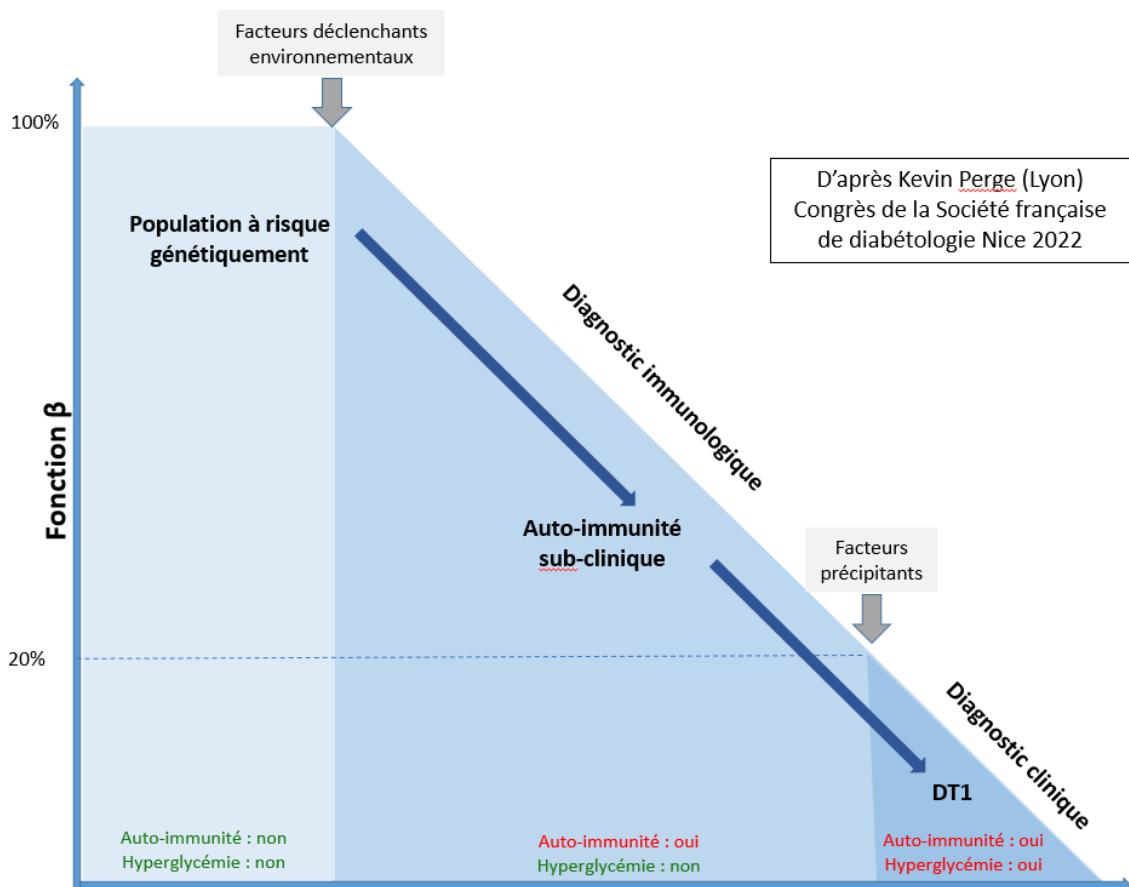
Un modèle de développement du DT1 a été proposé en 1986 (17), basé sur l'hypothèse que le diabète est une maladie chronique se développant en plusieurs étapes, modèle qui est toujours pertinent aujourd'hui :

- 1- Phase précédent le diabète
- 2- Phase de diagnostic clinique du diabète
- 3- Phase de rémission partielle
- 4- Phase chronique de diabète

Chaque individu naît avec un degré de susceptibilité variable au DT1. Au cours de la vie, des expositions à certains facteurs de risque peuvent déclencher le développement d'une auto-immunité (phase avant le diabète) et la destruction ultérieure des cellules bêta, entraînant une carence en insuline (apparition du diabète). Ce modèle implique donc, au-delà de la susceptibilité génétique, l'existence de deux groupes de facteurs à deux moments différents de la vie (Figure 2) : des facteurs précoce déclenchants, et des facteurs précipitants dans les années suivantes. Pour l'étude des liens avec l'environnement, cette information est cruciale pour déterminer la ou les périodes d'exposition pouvant avoir eu un rôle dans la survenue de la pathologie chez les patients atteints de DT1.

Certaines études suggèrent que la survenue du DT1 serait en fait un combiné complexe de plusieurs éléments hétérogènes, à des périodes d'exposition différentes, influencée par des facteurs génétiques et environnementaux qui interagissent pour initier et promouvoir la pathologie, ce qui rend d'autant plus difficile l'étude de son étiologie (18, 19).

Figure 2 : Développement du DT1, facteurs déclenchants et précipitants



2.3.1 Facteurs de risque liés à l'exposition aux polluants physiques et chimiques de l'environnement

Les facteurs de risque liés à l'exposition aux contaminants physiques et chimiques environnementaux font l'objet d'études depuis quelques années, mais sont encore loin d'être totalement connus et les données sont peu nombreuses, voire contradictoires (20). Afin de faire l'état des lieux des polluants environnementaux suspectés d'être en lien avec la survenue du DT1 chez l'enfant, une recherche bibliographique a été effectuée sur les modules de recherches scientifiques³ et sur internet⁴. La vérification des listes de références des articles sélectionnés a permis d'identifier des études supplémentaires. Cette recherche a abouti à une liste d'une cinquantaine de publications. Les polluants environnementaux suspectés aujourd'hui d'être liés à la survenue du DT1 chez l'enfant sont présentés dans le Tableau 1.

³ Pubmed, Scopus, ScienceDirect, Google Scholar, etc.

⁴ Les mots-clés recherchés, en français et en anglais, étaient « diabète de type 1 » associés avec : « environnement », « facteur de risque », « perturbateurs endocriniens », « pollution », etc.

Tableau 1 : Revue bibliographique des polluants environnementaux naturels ou anthropiques suspectés d'être liés à la survenue du DT1 (Santé publique France, 2020)

Pollution atmosphérique	Perfluorés (PFAS) ⁵	Pesticides	Contaminants de l'eau de boisson	Autres substances chimiques ciblées pour leurs effets de perturbateurs endocriniens	Facteurs physiques / climatiques
Ozone (O_3)	PFOS,	Organochlorés (lindane, DDE, DDT, endrine, etc.)	Nitrites, nitrates, composés nitrosés	Polychlorobiphényles (PCB) Bisphénol A (BPA) Phtalates	Ensoleillement, Rayonnements ultraviolets UVB
Particules PM ₁₀ et PM _{2,5}	PFOA,	Organophosphorés		Dioxines dont la 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD, ou dioxine de Seveso)	
Dioxyde de sulfate (SO ₄)	PFHxS,	(chlorpyrifos-methyl, malathion, chlorpyrifos, etc.)	Fluorure Arsenic	Polybromodiphényléthers (PBDE) ⁷	
Dioxyde de soufre (SO ₂)	PFNA,				
Dioxyde d'azote (NO ₂)	PFDA				
Monoxyde d'azote (NO)	PFUnDA				
Composés organiques volatils (COV) ⁶					Triclosan

2.3.1.1 Pollution atmosphérique

De nombreuses études épidémiologiques ont analysé les liens potentiels entre l'exposition à des polluants atmosphériques et le développement du DT1 chez les enfants. Les principaux polluants suspectés sont l'ozone (O_3), les particules PM₁₀ et le dioxyde d'azote (NO₂) (21-23). Le dioxyde de sulfate (SO₄) et de soufre (SO₂), les particules fines PM_{2,5} et les composés organiques volatils (COV) sont également suspectés mais les études sont encore peu nombreuses (22, 23). En 2021, une étude écologique a permis d'analyser le lien entre l'incidence du DT1 chez l'enfant et 5 indicateurs d'expositions géographiques aux PM₁₀, oxydes d'azote (NO), COV, SO₂ et ammoniac, de 1990 à 2018, dans 19 pays d'Europe (la France n'en faisant pas partie). Cette étude a montré que, malgré une diminution de ces polluants sur la période d'étude, l'incidence du DT1 était positivement associée aux émissions nationales de PM₁₀, de COV et d'oxydes d'azote (NO) (24). Des études ont également été réalisées sur la période d'exposition prénatale aux polluants atmosphériques. Une étude suédoise a par exemple montré que le risque de DT1 était plus élevé chez les enfants dont les mères avaient été les plus exposées à l' O_3 au cours du deuxième trimestre et également au NO₂ au cours du troisième trimestre de grossesse (25). Une étude cas-témoin publiée en 2021 a également montré, en Israël, le lien entre le DT1 et l'exposition à l' O_3 à différentes périodes de la grossesse de la mère (26). Les principaux mécanismes suspectés dans le déclenchement de réactions auto-immunes (pouvant conduire à un DT1) par l'exposition à la pollution atmosphérique, incluent une inflammation systémique, une augmentation du stress oxydatif, des modifications épigénétiques (méthylation de l'ADN, régulation des microARN, modifications post-traductionnelles des histones (27)) et une réponse immunitaire induite par les dommages aux voies aériennes (28, 29).

⁵ PFAS : perfluorés, ou *perFluoroAlky/Substances* en anglais, produits retrouvés notamment dans les textiles (vêtements, chaussures, tissus, tapis, moquettes), les emballages en papier et carton pour le contact alimentaire et les ustensiles de cuisine (revêtement antiadhésif).

⁶ COV : composés organiques volatils, sous forme de gaz et des vapeurs qui peuvent s'évaporer plus ou moins rapidement à température ambiante. La famille regroupe toutes les molécules formées d'atomes d'hydrogène et de carbone (hydrocarbures), et celles dont les atomes d'hydrogène sont remplacés par d'autres atomes comme l'azote, le chlore, le soufre, ou l'oxygène. Ils proviennent majoritairement des activités humaines de combustion, d'évaporation lors du stockage de produits pétroliers, de fabrication de solvants, insecticides, etc., mais également de phénomènes naturels tels que les feux de forêts.

⁷ PBDE : Polybromodiphényléthers, produits utilisés comme retardateurs de flamme

2.3.1.2 Perfluorés

Les composés perfluorés, ou PerFluoroAlkylSubstances (PFAS) en anglais, sont des substances chimiques synthétiques utilisées dans un grand nombre de produits industriels et de biens de consommation courants. En raison de leur persistance dans l'environnement, ils peuvent également être des contaminants de l'eau potable. Les PFAS comprennent les produits chimiques suivants : le sulfonate de perfluorooctane (PFOS), l'acide perfluorooctanoïque (PFOA), le sulfonate de perfluorohexane (PFHxS), l'acide perfluorononaoïque (PFNA), l'acide perfluorodécanoïque (PFDA) et l'acide perfluoroundécanoïque (PFUnDA). Une étude cas-témoin italienne menée chez les enfants a montré des niveaux de PFOS dans le sérum plus élevés chez les enfants atteints de DT1 (d'apparition récente) que chez les enfants témoins (30). Une autre étude finlandaise récente a montré que chez les enfants ayant une forte susceptibilité génétique au DT1, l'exposition pré-natale ou pendant la petite enfance à de faibles niveaux de 14 composés PFAS n'était pas un facteur de risque pour le développement d'une auto-immunité cellulaire ou la progression vers un DT1 clinique (31). Enfin, une étude transversale réalisée aux États-Unis a montré une association négative significative entre le risque de DT1 et les concentrations sériques en PFOA, PFOS, PFNA et PFHxS (32). Les auteurs ont suggéré que ces produits chimiques pourraient avoir un effet protecteur contre la maladie. Les études présentent donc des résultats contradictoires et il est difficile de conclure sur le lien entre les PFAS et la survenue du DT1 chez l'enfant.

2.3.1.3 Pesticides

Les études concernant le risque de diabète chez des individus exposés aux pesticides restent peu nombreuses et contradictoires (16, 33), bien que plutôt en faveur d'un lien entre le DT1 et l'exposition aux organochlorés. Une étude menée en Égypte a mis en évidence des niveaux sériques plus élevés de certains pesticides organochlorés et organophosphorés ou de leurs métabolites chez des enfants atteints de DT1 par rapport aux témoins (34). Chez la souris, une administration chronique de DDE (dichloro-diphényl-dichloroéthylène) à des femelles prédiabétiques augmentait significativement l'incidence et la sévérité du diabète via des mécanismes d'immunomodulation (35). Une étude cas-témoins récente conduite aux États-Unis a montré, chez des jeunes de 10 à 22 ans, une association statistiquement significative entre le risque de DT1 avec une sensibilité normale à l'insuline (mais pas en cas de résistance à l'insuline) et les niveaux plasmatiques de plusieurs pesticides organochlorés (*p*, *p'*-DDE, trans-nonachlore), et une diminution à l'échelle expérimentale de la capacité des cellules pancréatiques à produire et sécréter de l'insuline en réponse au glucose (36). En revanche, dans deux cohortes de naissance d'enfants avec des prédispositions au diabète, des chercheurs finlandais et estoniens n'ont pas montré d'association entre les niveaux de pesticides organochlorés dans le sang du cordon et le plasma (à 12 et 48 mois) et le développement ultérieur d'une auto-immunité cellulaire et d'un DT1 (31).

2.3.1.4 Contaminants de l'eau de boisson

Des études antérieures ont identifié la qualité de l'eau et les composés présents dans l'eau potable comme des facteurs de risque environnementaux potentiels pour le développement du DT1. Des niveaux élevés d'arsenic (37, 38), de nitrates, nitrites (39) et de fluorure (38) dans l'eau ont été associés de manière statistiquement significative à une incidence accrue du DT1.

Nitrites, nitrites et composés N-nitrosés

Les nitrates (NO_3^-) et les nitrites (NO_2^-) sont des ions présents de façon naturelle dans l'environnement. L'exposition de la population aux nitrates et aux nitrites se fait principalement par les aliments et occasionnellement par l'eau de consommation. La présence de nitrates dans l'eau de consommation est principalement attribuable aux activités humaines, telles que

l'utilisation de fertilisants synthétiques et de fumiers, associée aux cultures et à l'élevage intensifs. Les installations septiques déficientes, de même que la décomposition de la matière végétale et animale, peuvent aussi être une source de nitrates dans l'eau. Malgré une association positive statistiquement significative mise en évidence entre l'incidence de DT1 chez l'enfant et les niveaux d'arsenic dans l'eau de boisson dans une étude écologique menée en Angleterre(39), l'ensemble de littérature n'est pas concluante sur le rôle des nitrates, nitrites et composés N-nitrosés dans la survenue du DT1 (16).

Arsenic

L'arsenic est un composant naturel faisant partie des métalloïdes, largement répandu dans l'environnement. Il est très毒ique sous sa forme inorganique, à laquelle la population est exposée via la consommation d'eau ou d'aliments contaminés, les procédés industriels et le tabagisme. Les études sur les animaux suggèrent que l'arsenic perturbe la sécrétion d'insuline, et des études sur l'homme suggèrent également un lien entre DT1 et ingestion à long terme d'arsenic inorganique (38, 40, 41). Cependant, sans plus de preuves épidémiologiques, il est difficile de conclure sur le rôle de l'arsenic dans la pathogenèse du DT1.

Fluorure

Le fluorure est un sel de fluor naturellement présent dans les sources d'eau. Une étude cas-témoin menée au Canada a montré une association positive entre les niveaux de fluorure dans l'eau potable et l'incidence de DT1 (42). Les niveaux de preuves épidémiologiques et animales restent cependant insuffisants pour conclure à un lien entre le fluorure et la survenue du DT1.

2.3.1.5 Autres substances chimiques ciblées pour leurs effets de perturbateurs endocriniens

Un perturbateur endocrinien (PE) désigne « une substance ou un mélange qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations » selon la définition de l'OMS de 2012. Plus de 800 substances ont des propriétés PE avérées ou suspectées et leur présence est ubiquitaire dans l'environnement, que ce soit dans les objets du quotidien (pesticides, médicaments, plastifiants, cosmétiques...) mais aussi dans les différents compartiments de nos environnements (eau, air, sol, sédiments). Les études épidémiologiques portant sur le lien entre survenue du DT1 et l'exposition aux PE sont peu nombreuses. La littérature a porté essentiellement sur l'étude du lien avec le bisphénol A (BPA), les dioxines, les phtalates et les polychlorobiphényles (PCB). À noter que certains polluants atmosphériques, polluants organiques persistants et pesticides sont également des perturbateurs endocriniens. Le rôle des PE (notamment BPA, phtalates, PCBs et dioxines détaillés ci-après) est suspecté du fait de leurs effets nocifs connus sur le système immunitaire et le système métabolique (43-45). Les PE peuvent notamment accélérer le développement du DT1 par plusieurs mécanismes d'action tels que l'immunomodulation, l'altération du microbiote intestinal et en influant sur le métabolisme de la vitamine D modulant le fonctionnement du système immunitaire (46). Les polybromodiphényléthers (PBDE) et le triclosan n'ont pas fait l'objet d'études chez l'homme mais sont également suspectés d'avoir un rôle dans l'apparition d'un DT1 étant donné leurs effets sur le système immunitaire (47) et sur les hormones thyroïdiennes (48) respectivement.

Bisphénol A

Le bisphénol A est une substance chimique de synthèse utilisée depuis plus de cinquante ans dans un grand nombre d'applications industrielles. Ses deux principales utilisations ont longtemps été la fabrication de plastique (de type polycarbonate) et de résines époxydes. Il est aussi utilisé comme composant d'autres polymères et résines (polyester, polysulfone, résines vinylesters...). Il intervient dans la synthèse de certains retardateurs de flamme et comme révélateur dans les papiers thermiques (tickets de caisse notamment) (49). L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a identifié près d'une soixantaine de secteurs potentiellement utilisateurs de cette substance en France (50) et a listé de manière non exhaustive des usages, articles et préparations susceptibles de contenir du bisphénol A (câbles, mastics, adhésifs, récipients à usage alimentaire ou non, optiques de phares, articles de sport, fluides de freinage, fluides caloporeurs, matériel d'installation électrique, appareils électroménagers, dispositifs et appareils médicaux, encres d'imprimerie...), montrant ainsi qu'une très grande diversité de produits et d'articles était concernée. Son usage est aujourd'hui restreint en France pour certains articles (biberons, tickets de caisse, etc.). Il existe aujourd'hui une seule étude épidémiologique portant sur le lien entre DT1 et BPA, une étude cas-témoin à Ankara en Turquie. Les niveaux urinaires de BPA mesurés étaient plus élevés chez les enfants ayant un DT1, mais les résultats ne sont pas statistiquement significatifs (51). Cependant, de plus en plus d'études toxicologiques identifient le rôle du BPA dans la pathogenèse des maladies auto-immunes, notamment le DT1 (52, 53).

Phtalates

Les phtalates sont un groupe de produits chimiques utilisés pour rendre le plastique plus souple et plus difficile à casser. Le phtalate de dibutyle (DBP), le Di(2-ethylhexyl) phtalate (DEHP) et le phtalate de diméthyle (DMP) sont les phtalates les plus utilisés à grande échelle dans les produits d'usage courant, bien que leur utilisation ait été fortement réglementée au niveau européen depuis 2006⁸. La seule étude épidémiologique évaluant la relation entre l'exposition aux phtalates et le DT1 est une étude portugaise qui a mesuré les niveaux urinaires de phtalates de mono-isobutyle (MiBP), un métabolite du phtalate de di-isobutyle (DiBP), sans différence significative entre les enfants avec un DT1 et les enfants témoins (54).

Polychlorobiphényles

Les polychlorobiphényles sont des dérivés chlorés du biphenyle qui font partie des polluants organiques persistants. La famille des PCB regroupe environ 200 molécules (55). Leur demi-vie, de 94 jours à 2 700 ans suivant les molécules, alliée à leur faible solubilité dans l'eau, font qu'ils se sont progressivement accumulés dans les sols, et la chaîne alimentaire. Ils sont utilisés par l'industrie, sous forme de mélange, pour leurs propriétés isolantes (transformateurs électriques) ainsi que leur stabilité chimique et physique (encres, peintures). Les niveaux de PCB diminuent dans l'environnement depuis les années 1980 (56), en raison des mesures de réduction des utilisations, du contrôle de leur élimination et de l'atténuation naturelle. Cependant, leur présence demeure remarquablement stable dans certains « réservoirs » comme les sédiments marins ou des rivières (57). Chez l'homme, la première étude évaluant les niveaux de PCB chez les patients atteints de diabète a été publiée par Longnecker et al (58). Chez 44 femmes enceintes atteintes de diabète (principalement le DT1), le taux sérique médian de PCB était de 3,77 mg/L, soit 30 % de plus que chez les témoins. Dans une étude suédoise (59) où les niveaux de PCB-153 in utero ont été mesurés, la diminution des niveaux d'exposition aux PCBs sériques de 1970 à 1990 était associée à une diminution significative du risque de survenue de DT1 sur la période. La seule étude expérimentale évaluant les effets de l'exposition au PCB-153 sur le développement du DT1 chez la souris a montré que des niveaux élevés d'exposition au PCB-153 réduisaient l'incidence du DT1 en agissant sur

⁸ <https://substitution-phtalates.ineris.fr/fr/information-reglementaire>.

l'immunosuppression (60). Toutefois, cette étude avait été réalisée chez des souris NOD (*non-obese-diabetic mice*), peu adaptées pour des études sur l'impact des facteurs environnementaux, en raison de leur risque génétique de diabète spontanément majeur (70 % chez la femelle dans des conditions dites « virus free ») et chez qui la majorité des interventions environnementales diminuait le risque de DT1. Les études épidémiologiques fournissent donc des données peu nombreuses et peu concluantes sur le lien entre l'exposition aux PCB et le développement du DT1. Des associations tant positives que négatives ont été rapportées.

Dioxines

Les dioxines représentent un groupe de composés chimiques produits principalement lors de procédés de combustion dans lesquels le carbone, l'oxygène et le chlore sont présents simultanément à une température inférieure à 850 °C. Les sources émettrices de dioxines sont multiples, d'origine humaine (industrie, chauffage...) ou d'origine naturelle et accidentelle (éruptions volcaniques ou incendies de forêt) (55). Elles se décomposent très lentement et leur demi-vie est estimée entre sept et onze ans. Les dioxines sont absorbées et stockées dans les tissus adipeux et s'accumulent dans la chaîne alimentaire. Plus de 90 % de l'exposition humaine se fait par le biais d'aliments contaminés, principalement des produits animaux. La dioxine la plus dangereuse est la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD), utilisée dans les herbicides. Chez l'homme, les dioxines ont été associées au risque de diabète de type 2, mais aucune étude épidémiologique n'a été menée concernant le DT1. Dans les études animales, une altération de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose et un épuisement des cellules ont été observés chez les animaux exposés à la TCDD (61, 62). En revanche, chez la souris, le traitement chronique par la TCDD a bloqué le développement du DT1 (63).

2.3.1.6 Rayons ultraviolets

La littérature a montré que les moyennes mensuelles des heures quotidiennes d'ensoleillement sont inversement proportionnelles à l'incidence mensuelle du DT1 (64). De même, une association a été établie entre un faible rayonnement UVB et des taux d'incidence élevés de DT1 (33, 65). Ce facteur agirait *via* le biais de la production de la vitamine D (dont les UVB représentent la principale source de synthèse), qui joue un rôle actif dans la régulation du système immunitaire ainsi que dans les voies métaboliques liées au diabète. La vitamine D serait ainsi un facteur protecteur dans la survenue du DT1 (65). Les données sont cependant assez contradictoires entre les études (66).

2.3.2 Autres facteurs de risque

Les facteurs de risque les plus impliqués dans la survenue du DT1 sont d'ordres infectieux, alimentaires, nutrionnels, périnataux et psychosociaux. Il a été montré par exemple que les entérovirus (en particulier le virus Coxsackie B), l'introduction précoce du lait de vache dans l'alimentation du nourrisson, le poids à la naissance, l'auto-immunité des îlots de Langerhans de la mère et les événements de stress négatifs seraient liés au DT1 (15). D'autres facteurs sont également suspectés, avec des données encore peu nombreuses ou contradictoires. La liste des facteurs de risque suspectés d'être liés à la survenue du DT1 a été réalisée par une revue de la littérature narrative et a été validée avec les cliniciens de l'équipe projet, elle est présentée en Annexe 1.

2.3.3 Période d'exposition aux facteurs de risque

Pour l'étude des liens entre DT1 et environnement, il est nécessaire de définir la ou les périodes d'exposition pouvant avoir un rôle dans la survenue de la pathologie chez les enfants

atteints de DT1. Dans la littérature, les résultats semblent assez contradictoires : certaines études identifient par exemple des effets de l'exposition à la pollution atmosphérique durant la grossesse (25), chez les jeunes enfants (21), ou uniquement après cinq ans (23). Une étude publiée en 2019 (67) a montré que l'implication des cellules B et T du système immunitaire était plus importante chez les enfants diagnostiqués avant l'âge de 7 ans, par rapport aux enfants dont le début de la maladie survenait après 13 ans. Ceci supposerait une prédisposition génétique plus forte chez les enfants diagnostiqués à un plus jeune âge, minimisant la contribution possible de l'environnement. Ces résultats sont également cohérents avec le fait que l'exposition aux facteurs de risque du DT1 est d'autant plus longue que l'âge augmente. Enfin, comme dit plus haut, selon le modèle de développement du DT1, deux groupes de facteurs pourraient rentrer en jeu à deux moments différents de la vie (Figure 2) : des facteurs précoces déclenchants, et des facteurs précipitants. L'ensemble de ces informations sont cruciales pour déterminer la ou les périodes d'exposition pouvant avoir eu un rôle dans la survenue de la pathologie chez les patients atteints de DT1.

2.4 La surveillance épidémiologique de l'incidence du DT1 en France

2.4.1 Registres

En France, le taux d'incidence national du DT1 de 1988 à 1997 ainsi que son évolution temporelle ont été estimés d'après les données d'un registre couvrant 4 régions (Aquitaine, Lorraine, Haute et Basse-Normandie) (68), représentatives de la diversité de la population française. Depuis cette date, seulement 3 registres régionaux (Aquitaine (69), Languedoc-Roussillon (70) et Franche-Comté (71)) ont enregistré le nombre d'enfants nouvellement diagnostiqués pour un DT1 et l'incidence sur ces territoires. Récemment, un nouveau système de recueil de données a été utilisé pour recenser et suivre tous les cas de diabète de l'enfant en Bretagne (72). Ces 3 registres et ce dispositif en Bretagne n'étant pas représentatifs de la France, ils ne permettent pas d'estimer un taux d'incidence national.

2.4.2 Bases de données médico-administratives

Devant la nécessité d'estimer l'incidence du DT1 chez l'enfant en France entière, Santé publique France a mis en place un système de surveillance de l'incidence du DT1 à partir de bases de données médico-administratives (BDMA). Le système national de données de santé (SNDS) permet, à partir d'un algorithme, d'identifier les enfants nouvellement diagnostiqués pour un DT1 (73). Les données sont disponibles à partir de 2010 pour tous les régimes de l'assurance maladie, et couvrent l'ensemble de la population résidant en France⁹.

Une première étude (4) a montré que 12 067 enfants de 6 mois à 14 ans ont été nouvellement atteints d'un DT1 en France sur la période 2010-2015 (environ 2 200 nouveaux cas par an), avec un ratio garçon/fille de 1,1 et un âge médian de 8 ans au diagnostic. Pour l'année 2015, 2 286 enfants de 6 mois à 14 ans ont été nouvellement diagnostiqués DT1, soit une incidence de 19,1 pour 100 000 enfants (intervalle de confiance à 95 % [18,3 ; 19,9]), 19,6 [18,5 ; 20,7] chez les garçons et 18,7 [17,5 ; 19,8] chez les filles. Le risque de développer un DT1 était plus élevé chez les garçons (Risque relatif RR = 1,07 [1,05 ; 1,09]) et plus élevé pour les classes d'âge élevées (RR = 1,40 [1,37 ; 1,44] chez les 5-9 ans, et RR = 1,63 [1,59 ; 1,67] chez les 10-14 ans). Sur la période 2010-2015, l'incidence du DT1 a augmenté de 4,0 % [3,4 ; 4,6] par an, en cohérence avec l'augmentation observée au niveau mondial et européen depuis une vingtaine d'années (8, 9). Des variations régionales du taux d'incidence ont également été observées (5).

⁹ <https://documentation-snds.health-data-hub.fr/introduction/01-snds.html>

Une seconde étude sur la même période (6), a montré que le risque de développer un DT1 variait selon les départements, avec un risque significativement plus élevé de développer un DT1 dans certaines zones du Nord, Nord-Est et Sud-Est, et des risques plus faibles sur toute la façade ouest et dans le Centre de la France hexagonale, ainsi que dans les DROM.

Cependant, faute de puissance nécessaire, les données disponibles pour cette étude n'avaient pas permis de réaliser une analyse spatiale à une échelle plus fine, à la commune ou au canton par exemple.

2.5 Objectifs de la présente étude

Les objectifs de cette étude sont les suivants :

1. Décrire et analyser les tendances spatio-temporelles de l'incidence du DT1 chez les enfants de 6 mois à 14 ans de 2010 à 2017 en France, à l'échelle du département (avec les DROM) et du canton (sans les DROM, le découpage en cantons n'étant pas disponible) ;
2. Étudier, dans le cadre d'une **étude écologique géographique**, les liens à l'échelle cantonale entre l'incidence du DT1 et des indicateurs géographiques d'exposition à des polluants environnementaux, afin de générer des hypothèses sur les facteurs de variation de l'incidence du DT1, à tester dans des études ultérieures.

3. MATÉRIEL ET MÉTHODE

3.1 Population et période d'étude

La population de cette étude était constituée de l'ensemble des enfants âgés de 6 mois à 14 ans, nouvellement diagnostiqués diabétiques de type 1 sur la période 2010-2017 et résidant en France hexagonale.

Au moment de la réalisation de cette étude, les données étaient disponibles de manière exhaustive jusqu'en 2018 inclus. L'algorithme décrit plus bas (paragraphe 3.2.2) utilisant une année de données postérieures au diagnostic, les données d'incidence ont pu être extraites pour les années 2010 à 2017.

3.2 Variable sanitaire : incidence du DT1

3.2.1 Sources de données

Les données du SNDS utilisées contiennent des informations détaillées sur les consommations de soins médicaux pour la quasi-totalité de la population française :

- Des informations individualisées et exhaustives sur les remboursements des bénéficiaires de l'Assurance Maladie liés à la consommation de soins en ville, notamment les traitements identifiés par des codes de la classification ATC (anatomique, thérapeutique et chimique) et la date de délivrance de ces traitements. Le SNDS ne contient pas d'informations concernant les résultats biologiques et cliniques liés aux prescriptions ou examens. Cependant, cette base de données contient des informations sur la présence d'affections de longue durée (ALD) et le diagnostic associé codés selon la 10^e révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10).
- Des informations exhaustives sur les séjours hospitaliers, notamment des caractéristiques du patient, comme son âge au début du séjour hospitalier, son sexe, la durée de l'hospitalisation, la commune de résidence et les diagnostics codés selon la CIM-10 : diagnostic principal, diagnostic relié et diagnostics associés.

3.2.2 Identification des cas

La méthodologie de sélection de la population a été décrite dans l'étude portant sur la surveillance de l'incidence du DT1 (4), qui a inclus le développement, par Santé publique France, de l'algorithme de sélection dans le SNDS des cas incidents de DT1. Cet algorithme repose sur la sélection suivante : un premier séjour hospitalier de deux jours ou plus avec un diagnostic de diabète (codes CIM-10 : E10 à E14) et au moins un premier remboursement d'insuline dans les douze mois suivant le début du premier séjour hospitalier. Les enfants repérés comme ayant un remboursement d'insuline avant ce séjour ou ayant un autre type de diabète (type 2, secondaire...) ont été exclus. Des précisions sur les critères d'inclusion et d'exclusion ont été présentées antérieurement (4, 5).

Les cas ont été localisés à la commune de leur résidence l'année de leur première prise en charge hospitalière avec diagnostic de diabète. Le code commune (code de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee)) a été obtenu par chaînage des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) avec les tables

annuelles des consommateurs du Datamart de consommation inter-régime (DCIR). Les cas ont été ensuite agrégés au niveau cantonal.

3.2.3 Données de population

Les données de population par année depuis 2010, par sexe, âge, par département et par commune ont été fournies par l'Insee. Pour chaque année de 2010 à 2017, la population cantonale par sexe et âge a été estimée par la somme des populations des communes qui composent le canton.

3.3 Indicateurs d'exposition à des polluants physiques ou chimiques environnementaux

3.3.1 Sélection des polluants environnementaux à étudier

Suite à la réalisation d'une revue de la littérature des polluants environnementaux suspectés d'être en lien avec le DT1 (paragraphe 2.3), et afin de déterminer les facteurs environnementaux les plus pertinents à étudier dans notre modèle d'étude, une priorisation a été effectuée. Elle s'est basée sur les preuves disponibles dans les études identifiées (présence d'études épidémiologiques, études animales, nombre d'études montrant une association positive, plausibilité biologique...). L'ensemble des études prises en compte ainsi que les principaux résultats utilisés pour juger de la priorisation des facteurs environnementaux sont disponibles en Annexe 2.

Le résultat de la priorisation est présenté dans le Tableau 2.

- La pollution atmosphérique a été estimée comme polluant environnemental prioritaire à prendre en compte dans l'étude écologique, car il s'agit du facteur de risque pour lequel il existe aujourd'hui le plus de données épidémiologiques, montrant une association entre le DT1 et certains polluants de l'air (O_3 , particules fines, NO_2 ...) (21-23, 25, 74-77).
- Les perturbateurs endocriniens ont été classés en seconde position, car même si peu d'études épidémiologiques sont disponibles (47, 48, 59, 62, 78-84), il est aujourd'hui admis qu'ils altèrent à la fois le système immunitaire et le système thyroïdien qui sont tous deux impliqués dans la pathogenèse du DT1 (85), et cette plausibilité biologique est appuyée par de nombreuses études animales.
- Pour finir, les produits présents dans l'eau de consommation (40, 86-91), les pesticides (31, 34, 35), les rayons ultraviolets (65, 66, 92, 93) et certains polluants organiques persistants tels que les perfluorés (30-32) ont été classés en dernière position du fait d'un manque de données scientifiques probantes sur le sujet.

Tableau 2 : Priorisation facteurs de risque du DT1 liés à l'exposition à des polluants environnementaux, selon l'ensemble des données disponibles dans la littérature

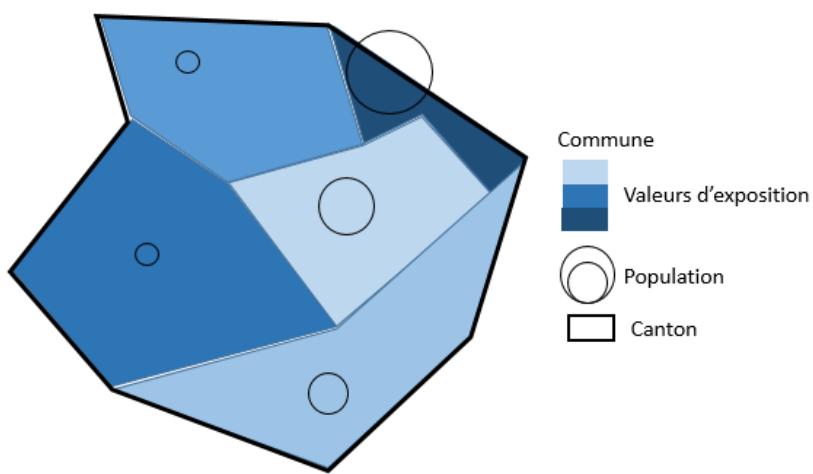
Type d'exposition à des polluants environnementaux	Conclusion de l'ensemble des preuves disponibles	Priorisation (+ à +++)
Pollution atmosphérique (21-23, 25, 74-77) O ₃ , Particules PM ₁₀ et PM _{2,5} , SO ₄ , SO ₂ , NO ₂ , NO, Composés organiques volatils	De nombreuses études chez l'homme ont établi des associations positives entre divers polluants atmosphériques et le développement du DT1 pendant l'enfance, et ce, même à faible dose. Présence de données sur les effets des expositions pré-natales pendant la grossesse, et association positive retrouvée pour l'O ₃ et les No _x (20)	+++
Perturbateurs endocriniens (47, 48, 59, 62, 78-84) Polychlorobiphényles (PCB), Bisphénol A, Phtalates, Polybromodiphényléthers, Triclosan, Dioxines dont la 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD, ou dioxine de Seveso)	Peu d'études chez l'homme pour évaluer le lien des perturbateurs endocriniens avec le DT1. Cependant, il existe une forte plausibilité biologique et mécanistique, appuyée par des études animales, car les PE entraînent des troubles du système immunitaire et du système thyroïdien, impliqués dans le développement du DT1.	++
Produits dans l'eau de consommation (40, 86-91) Fluorure, Arsenic, Nitrites, Nitrates ¹⁰ , Composés n-nitrosés	Peu d'études et les résultats sont contradictoires, sauf pour l'arsenic pour lequel les preuves animales et épidémiologiques sont plus fournies.	+
Pesticides (31, 34, 35) Organochlorés (lindane, DDE, DDT, endrine, etc.) et organophosphorés (chlorpyrifos-méthyl, malathion, chlorpyrifos, etc.)	Peu d'études, et des résultats contradictoires.	+
Perfluorés (30-32) PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA, PFDA et PFUnDA	Peu d'études, et des résultats contradictoires.	+
Rayonnements ultraviolets UVB (65, 66, 92, 93)	Peu d'études et des résultats contradictoires	+

¹⁰ Bien que la voie principale d'exposition de l'homme aux nitrates/nitrites soit la voie alimentaire, l'ingestion via l'eau de boisson est la plus étudiée, notamment en raison de la disponibilité de données de contamination des réseaux, face à la difficulté de renseigner les quantités ingérées via les aliments, dépendantes des consommations individuelles et des niveaux de contamination des aliments.

3.3.2 Construction des indicateurs d'exposition

Tous les polluants priorisés n'ont pu être étudiés, faute de données disponibles pour construire les indicateurs d'exposition correspondants. Pour les polluants pour lesquels des données étaient disponibles (Tableau 3), des indicateurs d'exposition spatialisés ont été construits dans un système d'information géographique (SIG), à la même échelle géographique cantonale que l'indicateur de santé. La mise en cohérence d'échelle à la maille du canton a nécessité d'agrégner les valeurs initialement disponibles à un niveau infra-cantonal. Dans la majorité des cas l'indicateur retenu est une moyenne des concentrations des communes du canton, pondérée par les populations communales (cf. Figure 3).

Figure 3 : Schéma de mise en cohérence d'échelle des données d'exposition communales au canton



Une table de correspondance entre les communes et les cantons 2015 a été utilisée¹¹. En France hexagonale, en 2017, on comptait 35 287 communes pour 1972 cantons (94).

À l'issue de discussions avec les experts, des indicateurs *proxy* de l'exposition à certains polluants environnementaux ont également été construits pour réaliser des analyses complémentaires de sensibilité et appuyer la robustesse des résultats lorsque les données étaient disponibles (densité du réseau routier, densité d'industries, viticulture, températures).

Les sources de données et les variables disponibles afin de construire les indicateurs d'exposition sont recensées, pour chaque facteur, dans le Tableau 3.

¹¹ table t_geo_com DATA SANTE, Atlasante, ARS/Ministère des solidarités et de la santé.

Tableau 3 : Construction des indicateurs géographiques d'exposition aux polluants environnementaux identifiés comme facteurs de risque potentiels du DT1

Facteurs de risque	Sources de données	Variables disponibles	Unité	Années disponibles	Échelle géographique source	Indicateurs au canton
Pollution atmosphérique	Ineris	NO ₂	µg/m ³	Moyenne 2010-2017	Commune	Moyenne des concentrations des communes du canton, pondérées par les populations communales
		O ₃	µg/m ³			
		PM _{2,5}	µg/m ³			
		PM ₁₀	µg/m ³			
	IGN, Route500	Densité du réseau routier*	km/km ²	2008	Canton	Somme des longueurs des routes (km)/surface du canton (km ²)
Perturbateurs endocriniens	GéoRisque	Densité d'industries*	Nb/km ²	2016	Canton	Nombre d'ICPE / surface du canton
		PCB	pg/m ³	valeurs de 2015	Maille de 4 km x 4 km	Moyenne des valeurs modélisées à la commune puis moyenne des concentrations des communes du canton, pondérées par les populations communales
UV	Mines Paritech	PCDD-F (Σ dioxines et furanes)	TEQ/m ³			
		UVB	J/cm ²	valeurs de 2016	Iris	Moyennes des concentrations des Iris du canton, pondérées par les populations des Iris
Température*	Météo France	Températures min et max quotidiennes	°C	Moyenne 2010-2017	Département	Moyennes des températures min et max par département
Produits dans l'eau de consommation	SISE -Eaux	Arsenic	µg/L	Moyenne 2016-2017	Commune	Moyennes des concentrations communales, pondérées par les populations communales
		fluorures	mg/L			
		nitrates	mg/L			
		nitrites	mg/L			
Pesticides	Agreste RGA	Taux de surface agricole utile	km ²	valeurs de 2010	Commune	Somme au canton des SAU communales, rapportée à la somme au canton des surfaces communales

*Indicateurs proxy secondaires utilisés dans les analyses complémentaires uniquement

3.2.2.1 Pollution atmosphérique

Sources de données

Les concentrations moyennes annuelles de 2010 à 2017 pour le NO₂, l'O₃, et les particules PM_{2,5} et PM₁₀ des communes de l'ensemble du territoire hexagonal sont issues de la cartothèque de Qualité de l'air de l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) (95), disponibles en open data. Ces concentrations résultent de la combinaison de données modélisées et de données d'observation réparties sur le territoire, générées à partir d'une méthode permettant de calculer des indicateurs statistiques, comparables sur la période d'étude. Les observations sont issues des sites de mesures fixes réglementaires opérés sur le territoire national par les associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA). Toutes les stations de mesure ont été incluses, sauf les stations dont les niveaux étaient supérieurs aux 95^e percentiles de la distribution des polluants. Cela inclut les stations rurales, urbaines et périurbaines de mesure des polluants, et exclut les stations à proximité de zones industrielles et fort trafic routier. Les concentrations sont simulées sur l'ensemble du territoire national à l'aide du modèle numérique de qualité de l'air Chimere (Modèle Chimie-transport), co-développé depuis 2001 par le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) et l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) (96). Chimere est un modèle physico-chimique qui reproduit les mécanismes atmosphériques. Il s'agit d'une modélisation sous forme de grille alimentée par :

- Des sources d'émissions,
- Des mécanismes chimiques,
- Des mécanismes de transport (vitesse de vents, températures, etc.),
- Des données météorologiques européennes (centre européen),
- Des conditions limites (données au-delà de la zone modélisée).

Les données météorologiques, ainsi que les données d'émission utilisées par ce modèle, sont spécifiques à chaque année.

Construction de l'indicateur d'exposition

Les données à la commune ont été agrégées au canton. Chaque commune a été rattachée à un canton, en utilisant pour référentiel la table t_geo_com (DATA SANTE, Atlasante, ARS/Ministère des solidarités et de la santé), pour l'année 2017, permettant de faire correspondre, un canton à toutes les communes et arrondissements municipaux. La concentration de chaque polluant à l'échelle du canton est la moyenne des concentrations de chaque commune incluse dans le canton, pondérée par la population de ces communes.

3.2.2.2 Perturbateurs endocriniens

Sources de données

Aucun indicateur d'exposition géographique aux BPA, phtalates, Triclosan et PBDE n'était disponible dans le temps imparti pour l'étude.

Des indicateurs d'exposition aux dioxines-furanes et aux polychlorobiphényles ont été construits via les émissions atmosphériques modélisées dans les modèles Chimere de l'Iferis. Ce modèle a été développé principalement pour simuler les concentrations dans l'air de particules minérales et d'O₃ et les dépôts atmosphériques d'oxydes d'azote, NH_x, oxydes de soufre. Les dépôts modélisés ne sont pas assez fiables pour être utilisés à ce stade. Les données sur les PCB-Dioxines-furanes ont été ajoutées dans le modèle Chimere mais n'y sont pas en standard. Le projet Xenair (97) a permis de s'y intéresser et de simuler la dispersion de ces polluants de 1990 à 2010 avec une résolution d'environ 7 km. Puis de 2011

à 2015 en s'appuyant sur les données météo européennes, la résolution est passée à 4 km. L'utilisation de ces données a pu avoir un fort impact sur les valeurs du modèle.

Deux traceurs des PCB et des dioxines-furanes sont disponibles dans le programme de coopération pour la surveillance continue et l'évaluation du transport à longue distance des polluants atmosphériques en Europe (*European Monitoring and Evaluation Programme, EMEP*) :

- PCB-153 : semble être le meilleur traceur PCB,
- PCDD-F : équivalent toxicologique (somme dioxines et furanes).

Ce programme enregistre les déclarations des pays en termes de substances réglementaires. Cependant pour les autres substances il s'agit d'estimations à partir de données partielles, comme c'est le cas pour les PCB et les Dioxines-furanes.

Les données pour PCB-153 et PCDD-F ont été obtenues de 2010 à 2015 à une échelle de 4 km.

Construction de l'indicateur d'exposition

Compte tenu de la période d'exposition étudiée 2010-2017, le choix a été fait de calculer les indicateurs PCB (pg/m³) et PCDD-F (fg-TEQ/m³) à partir de la grille de modélisation 2010 et 2015. Ces deux indicateurs sont calculés à l'échelle de la commune dans le SIG pour ensuite être agrégés à l'échelle du canton en prenant en compte la population de chaque commune (pondération). La construction de l'indicateur est donc faite en deux étapes par jointure spatiale dans le système d'information géographique (SIG) :

- Pour les communes ayant un ou plusieurs points : attribution de la moyenne des concentrations (points).
- Pour les communes sans point : attribution de la valeur de concentration du point le plus proche (450 m en moyenne).

L'agrégation des valeurs à l'échelle des cantons a été réalisée en dehors du SIG.

3.2.2.3 Exposition aux UVB

Sources de données

L'école des Mines Paris Tech en lien avec l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (Isped) de l'université de Bordeaux a fourni des données UVB modélisées par une équipe allemande à partir d'images satellites européennes, qui sont basées sur une version préliminaire de l'enregistrement de données des centres d'application satellitaire pour la surveillance du climat (CM SAF) SARAH-3 (92, 93). L'enregistrement de données SARAH-3 constitue une version améliorée et étendue de l'enregistrement de données climatiques SARAH-2. Les modèles sont disponibles de 1983 à 2019 (UV totaux, UVA, UVB, tout ciel et ciel clair) à une résolution de 0,05° soit environ 4 km par 6 km.

Construction de l'indicateur d'exposition

Compte tenu des objectifs de l'étude, les données UVB (j/cm²) journalières moyennées sur la période 2010-2017 ont été utilisées à la maille de 4 km.

À partir de ces données à la maille, une valeur d'UVB annuelle moyenne a été calculée sur la période d'étude par commune. La méthode d'assignation des valeurs consiste à attribuer à la commune la moyenne des valeurs des mailles contenues dans cette commune (centroïde de chaque maille). Pour les communes n'ayant aucun point, la valeur du point le plus proche a

été retenue. Cette méthode est adaptée compte tenu du fait que la variabilité spatiale des données UV est faible s'agissant de moyennes annuelles.

3.2.2.4 Environnement agricole

Sources de données

Le pourcentage de surface agricole utile (SAU) par rapport à la surface totale du canton, pour l'ensemble des cultures et par sous type de cultures est issu des données du recensement général agricole (RA) de 2010. Les RGA sont des enquêtes décennales exhaustives coordonnées par le ministère de l'agriculture et de l'alimentation, réalisées via l'administration de questionnaires auprès des responsables de l'ensemble des exploitations agricoles françaises. Les données sont obtenues auprès du ministère de l'agriculture.

Construction de l'indicateur d'exposition

Après agrégation au canton des données du RGA disponibles à la commune, la densité de cultures dans un canton donné a été estimée par le rapport entre la surface agricole utilisée dans ce canton et sa superficie totale. Ce rapport a également été estimé pour la viticulture.

3.2.2.5 Qualité de l'eau du robinet

Sources de données

Les données relatives aux concentrations en arsenic, fluorures, nitrates et nitrites sont issues de la base SISE-Eaux d'alimentation (Système d'Information en Santé-Environnement), mise à disposition en open data pour les années 2016 et 2017 par le ministère chargé de la santé (98). Elle comprend les résultats du contrôle sanitaire de l'eau distribuée commune par commune, effectué annuellement par les Agences Régionales de Santé (ARS). Les résultats d'analyses sont considérés comme représentatifs de la qualité de l'eau distribuée aux consommateurs sur chaque réseau de distribution.

Construction de l'indicateur d'exposition

Après extraction des données des années 2016 et 2017 (les plus anciennes disponibles en open data), les résultats d'analyse ont été rattachés aux différents prélèvements, unités de distribution (UDI) et aux communes (Tableau 4).

Tableau 4 Données d'analyse disponibles dans la base SISE-EAUX (2016-2017) pour les contaminants considérés

	Nombre de valeurs dans SISE-EAUX	Nombre de valeurs censurées (<LOQ)	Nombre de communes avec une valeur disponible dans SISE-EAUX	Nombre de cantons avec une valeur disponible dans SISE-EAUX
Arsenic	39 915	12 947 (33 %)	10 174 (28 %)	1 600 (81 %)
Fluorures	37 608	7 336 (20 %)	10 349 (28 %)	1 638 (83 %)
Nitrates	296 860	16 097 (5 %)	15 074 (41 %)	1 749 (89 %)
Nitrites	170 243	166 217 (98 %)	16 312 (44 %)	1 828 (93 %)

Le nombre et la fréquence des analyses conduites par les ARS variant selon les paramètres mesurés et la taille de l'UDI, certaines communes présentaient des valeurs manquantes sur les années 2016-2017. Les valeurs censurées à gauche, i.e. inférieures à la limite de quantification, ont par ailleurs été remplacées par la valeur de la limite de quantification. Pour chaque paramètre (arsenic, fluorures, nitrates, nitrites), une moyenne des concentrations

disponibles pour l'ensemble des deux années a été calculée à la commune. Les données à la commune ont ensuite été agrégées au canton. Chaque commune a été rattachée à un canton, en utilisant pour référentiel la table t_geo_com (DATA SANTE, Atlasante, ARS/Ministère des solidarités et de la santé). Pour chaque canton, la moyenne des concentrations de chaque paramètre a été calculée à partir des concentrations pondérées par la population de chacune des communes incluses dans le canton.

3.2.2.6 Perfluorés

Aucune source de données ne permettant de construire un indicateur d'exposition géographiquement déterminé aux composés polyfluoroalkyliques (PFAS PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA, PFDA et PFUnDA) n'était disponible dans le temps imparié par l'étude.

3.2.2.7 Indicateurs proxy pour les analyses complémentaires

Des analyses complémentaires avec certains indicateurs *proxy* de l'exposition ont été menées pour tester la robustesse des résultats. Ces indicateurs sont issus des discussions avec différents acteurs et experts du DT1, et de la revue de littérature.

Routes majeures

Cet indicateur a été utilisé dans les analyses en complément des indicateurs de pollution atmosphérique incluant le NO₂ qui est un traceur des émissions attribuables au trafic routier. Le réseau routier est cartographié par l'institut national de l'information géographique et forestière (IGN) dans la bd Route500® (500 000 km de voies) qui correspond aujourd'hui au réseau routier de la bd Carto®¹². Dans cette base les tronçons routiers sont hiérarchisés en fonction de l'importance de la liaison routière : autoroute, liaison principale, liaison régionale, liaison locale et bretelle. Pour le calcul de la densité de routes majeures par canton (2015), ont été utilisées les autoroutes et les liaisons locales et régionales de la base de données Route500® 2008. Nous avons calculé une densité de routes majeures dans chaque canton 2015 : somme des longueurs des routes type autoroute, liaison principale, liaison régionale (km)/surface du canton (km²).

Principales industries

Cet indicateur a été utilisé en complément des indicateurs de pollution atmosphérique. Les données proviennent de Georisque¹³. Nous avons calculé une densité d'industries classées ICPE¹⁴ (2016) à l'échelle des cantons 2015.

Température

Cet indicateur a été utilisé comme variable d'ajustement dans les analyses avec les indicateurs de pollution atmosphérique, la température pouvant influer la transformation de NO₂ en O₃. Il a été construit à partir de l'agrégation sur la période 2010-2017 des données de températures minimales et maximales quotidiennes (en °C), pour chaque station départementale, utilisées pour le Système d'Alerte Canicule et Santé (Sacs) de Santé publique France, entre le 1^{er} juin et le 31 août ou le 15 septembre (pour les années les plus récentes) (source : Météo-France).

Viticulture

¹² <https://geoservices.ign.fr/route500>

¹³ <https://www.georisques.gouv.fr/risques/installations/donnees?page=1>

¹⁴ Installations classées pour la protection de l'environnement. Toute exploitation industrielle ou agricole susceptible de créer des risques ou de provoquer des pollutions ou nuisances, notamment pour la sécurité et la santé des riverains est une installation classée.

Cet indicateur représente la part de surface du canton dédiée à des cultures viticoles. Il a été utilisé dans les analyses en substitution de l'indicateur concernant la part de surface du canton dédiée à de l'agriculture (toute culture confondue) afin de tester l'hypothèse d'un lien entre l'incidence de DT1 et l'utilisation de pesticides à usage spécifiquement viticole. Les données sont issues des données du recensement général agricole de 2010.

3.4 Indicateurs d'exposition à d'autres facteurs de risque de diabète ou facteurs de confusion

3.4.1 Sélection des facteurs de confusion

Afin de mesurer l'association entre l'exposition principale étudiée (les niveaux cantonaux de pollution atmosphérique) et la variable sanitaire (l'incidence cantonale du DT1) via cette étude écologique géographique, il a été nécessaire d'identifier et de prendre en compte des facteurs de confusion (99), susceptibles de pouvoir également expliquer l'hétérogénéité géographique de la répartition des cas de DT1. De nombreux facteurs de risque sont connus ou suspectés pour être liés à la survenue du DT1 chez l'enfant et peuvent donc représenter des facteurs de confusion dans cette étude, bien que tous ne soient pas susceptibles de pouvoir expliquer les disparités géographiques d'incidence à l'échelle territoriale. Pour rappel, une liste de l'ensemble des facteurs de risque identifiés par une revue de la littérature et par les cliniciens spécialistes du DT1 de l'équipe projet est disponible en Annexe 1.

Une priorisation de ces facteurs de confusion à prendre en compte pour les analyses a été réalisée avec le groupe d'experts du DT1 du groupe projet afin d'identifier les facteurs les plus pertinents à prendre en compte selon leurs connaissances et leur expertise. Le second critère de priorisation était la disponibilité de sources de données pour pouvoir construire un indicateur d'exposition. Le résultat de cette priorisation est présenté dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Priorisation des facteurs de risque à prendre en compte comme facteurs de confusion dans les analyses écologiques des corrélations géographiques

Type de facteurs de risque	Facteurs de risques	Évaluation de la priorité	Source de données disponible pour créer un indicateur agrégé à l'échelle géographique	Pris en compte dans le modèle ?
Facteurs génétiques	Gènes du système <i>human leukocyte antigen (HLA)</i> , chromosome 6, ethnies	Faible	Non	Non
Facteurs individuels	Qualité du microbiote	Faible	Non	Non
Infections virales maternelles ou infantiles	Entérovirus (coxsackie B et échovirus) Herpès (cytomegalovirus, Epstein–Barr virus) Rubéole in utero Infections respiratoires durant l'enfance	Forte	Données SNDS	Oui
Facteurs individuels pendant la grossesse	Âge élevé de la mère	Moyenne	Données SNDS	Oui
	Tabagisme de la mère	Moyenne	Non	Non
	Obésité de la mère avant la grossesse	Forte	Données SNDS	Oui
Grossesse	Diabète gestationnel	Forte	Données SNDS	Oui
	Pré-éclampsie	Moyenne	Données SNDS	Oui
	Naissance par césarienne	Moyenne	Données SNDS	Oui
Croissance de l'enfant	Obésité infantile	Forte	Non	Non
	Stress périnatal	Faible	Non	Non
	Vaccins (rotavirus, BCG)	Forte	Non	Non
Environnement familial	Densité familiale et conditions de vie familiale stressante	Faible	Non	Non
Facteurs alimentaires et nutritionnels	Allaitement et introduction précoce du lait de vache Déficience en vitamine B Quantité journalière de gluten et fibres ingérée par la mère	Faible	Non	Non
Facteurs socio-économiques	Gradients européens sud-nord et est-ouest Zones géographiques défavorisées Zones moins densément peuplées et communes éloignées Zones rurales	Forte	Données Insee	Oui
Hypothèse hygiéniste	Faible exposition précoce aux infections virales qui dévie le système immunitaire vers l'auto-immunité et l'atopie	Forte	Données de population Insee	Oui
Hypothèse de l'accélération	Facteurs qui surchargent les cellules bêta, accélérant l'auto-immunité et l'apoptose (facteurs accélérant : prise de poids, croissance élevée de l'enfant, stress périnatal et psychologique)	Forte	Non	Non

3.4.2 Construction des indicateurs d'exposition aux facteurs de confusion

L'objectif était de spatialiser les facteurs de confusion identifiés, à la même échelle géographique cantonale que l'indicateur de santé. Les sources de données, les variables disponibles et la méthode de pondération utilisée afin de construire les indicateurs d'exposition sont recensées, pour chaque facteur de confusion, dans le Tableau 6.

Les données relatives aux facteurs de confusion étaient disponibles à des périodes différentes, de 2010 à 2017. Quand cela a été possible, les données relatives au début de la période d'étude (2010) ont été choisies afin d'être représentatives de la période de naissance de la majorité de la population (près de la moitié des cas incidents chaque année étant nés avant 2010). Le Tableau 6 fait l'état des lieux des facteurs de confusion et de la méthode de construction des indicateurs.

3.4.2.1 Infections virales

Un lien protecteur entre une forte circulation des virus pendant l'enfance et la survenue du DT1 est suspecté dans la littérature (100). Plusieurs *proxys* du taux de circulation des virus ont été suggérés par le groupe d'experts, mais en raison d'un manque de données disponibles pour spatialiser ces facteurs de confusion nous n'avons pu tester dans les modèles de corrélation que le nombre de gastroentérites aiguës médicalisées (GEAm) comme *proxy* de la circulation des virus.

L'indicateur sanitaire utilisé correspond au nombre de cas de GEA ayant vu un médecin en consultation et ayant acheté des médicaments sur prescription médicale. L'identification d'un cas de GEAm à partir des données du SNDS est réalisée à partir d'un algorithme de sélection spécifique (101). Les moins de 1 an ne sont pas inclus dans cet indicateur car l'algorithme d'identification des cas a été initialement développé pour l'étude des GEA médicalisées d'origine hydrique (l'hypothèse que pour cette population la consommation d'eau du réseau est marginale). Les entrepôts annuels de cas de GEA médicalisées permettent d'obtenir un indicateur moyen sur la période 2010-2017, à l'échelle de la commune. L'indicateur a ensuite été agrégé au canton.

3.4.2.2 Facteurs de risque associés à la grossesse

Âge de la mère

Les données concernant l'âge des mères au moment de l'accouchement ayant donné naissance sont disponibles dans les données hospitalières du SNDS (PMSI). L'âge moyen des accouchements avec au moins une naissance vivante a été utilisé comme indicateur.

Obésité morbide de la mère avant la grossesse

Les données sur l'obésité des femmes ayant accouché sont disponibles dans le PMSI mais avec une fiabilité non évaluée. L'indicateur du taux d'obésité morbide en 2017 a été utilisé ($>40 \text{ kg/m}^2$), car mieux codé dans le SNDS que l'indicateur d'obésité ($>30 \text{ kg/m}^2$), et plus fiable pour les années les plus récentes.

L'indicateur du taux d'obésité morbide a été calculé en rapportant le nombre d'accouchements avec un diagnostic d'obésité morbide en 2017 sur le nombre d'accouchements la même année par unité PMSI.

Naissance par césarienne et pré-éclampsie

Le nombre de naissances par césarienne et de pré-éclampsie à l'accouchement est disponible dans le PMSI en 2010.

Les indicateurs du taux de naissance par césarienne et du taux de pré-éclampsie ont été calculés en rapportant le nombre de césariennes et le nombre de pré-éclampsie en 2010 par unité PMSI au nombre d'accouchements la même année par unité PMSI.

Diabète gestationnel

Les données de diabète gestationnel sont disponibles à partir du SNDS en 2015. Le diabète gestationnel a été identifié en utilisant un algorithme basé sur la distribution d'insuline et de bandelettes de glucose ou sur le diagnostic de diabète pendant la grossesse sans antécédents de diabète avant la grossesse (102). Ces données ont été rapportées au nombre d'accouchements en 2015 afin d'obtenir un taux de diabète gestationnel.

L'ensemble des indicateurs de santé associés à la grossesse d'intérêt étaient disponibles à la résolution du code PMSI dans le SNDS. Pour cette étude, il n'a pas été possible de récupérer les codes commune correspondants, nécessaires pour agréger ces données au canton. Il a donc été décidé de spatialiser les données à l'échelle du département.

3.4.2.3 Facteurs démographiques et socio-économiques

L'indice de désavantage social (103) ou FDEP (pour l'année de référence 2015, basé dans cette étude sur 4 variables : revenu médian par unité de consommation dans le ménage, pourcentage de bacheliers dans la population de plus de 15 ans, pourcentage d'ouvriers dans la population active et taux de chômage) ainsi que la densité de population calculée à partir des données de recensement de l'Insee, disponibles à l'échelle de la commune, ont été utilisés comme facteur de confusion.

Tableau 6 : Facteurs de confusion et construction des indicateurs géographiques associés

Facteurs de confusion	Base de données	Variable	Années	Échelle géographique de départ	Échelle géographique d'agrégation	Méthode de pondération
Âge moyen de la mère à l'accouchement	SNDS*	Âge	2010	Unité PMSI (BDI_COD)	Département	Par la population des unités PMSI
Taux de césarienne	SNDS*	Taux (nombre de césariennes/ nombre d'accouchements 2010)	2010	Unité PMSI (BDI_COD)	Département	Par la population des unités PMSI
Taux de diabète gestationnel	SNDS*	Taux (nombre de diabètes gestationnels/ nombre d'accouchements 2015)	2015	Unité PMSI (BDI_COD)	Département	Par la population des unités PMSI
Taux d'obésité : Indice de masse corporelle > 40 kg/m ²	SNDS*	Taux (nombre de personnes obèses/nombre accouchements 2017)	2017	Unité PMSI (BDI_COD)	Département	Par la population des unités PMSI
Taux de pré-éclampsie	SNDS*	Taux (nombre de pré-éclampsies/nombre d'accouchements 2010)	2010	Unité PMSI (BDI_COD)	Département	Par la population des unités PMSI
Nb de cas de gastroentérites aiguës médicalisées	SNDS*	Nombre de cas	Moyenne sur la période 2010 à 2017	Commune	Canton	Par la population des communes
Indice de désavantage social	CépiDC	FDEP	2015	Commune	Canton	Par la population des communes
Densité de population	insee	Nombre d'habitants/km2	2015	Canton	Canton	-

*Données disponibles sur le site internet www.santepubliquefrance.fr

3.5 Analyses spatio-temporelles à l'échelle du département

Les cas sont localisés dans le SNDS soit au département soit à la commune de résidence au moment du diagnostic du DT1. Les données à la commune ont ensuite été agrégées à l'échelle du canton.

Nous avons réalisé :

- Une modélisation spatio-temporelle à l'échelle départementale couvrant la France entière dont les DROM ;
- Une modélisation spatiale à l'échelle du canton couvrant la France hexagonale uniquement, le découpage en cantons n'étant pas disponible pour les DROM.

À l'échelle du département un modèle spatio-temporel, extension du modèle spatial de Besag, York and Mollié (BYM) a été utilisé. Il s'agit d'un modèle bayésien hiérarchique. Nous avons ainsi estimé le modèle paramétrique proposé par Bernardinelli *et al* (104). Une limite de ce modèle est l'hypothèse d'une tendance temporelle linéaire. Pour cela, le modèle non paramétrique proposé par Knorr-Held a aussi été considéré (105, 106). Knorr-Held a proposé une formulation non paramétrique qui permet de s'affranchir de l'hypothèse de tendance temporelle linéaire. Des effets aléatoires structurés et non structurés dans le temps sont inclus dans le modèle ainsi que les effets aléatoires spatialement structurés et non structurés. Les départements partageant une frontière ont été considérés voisins.

Le nombre de cas de DT1 a été modélisé par une distribution de Poisson. La population des enfants par classe d'âge, sexe, année et département a été incluse dans le modèle en tant que « offset » (paramètre de référence pour la population). L'approche « *Integrated Nested Laplace Approximation* » (INLA) était utilisée pour calculer les distributions *a posteriori* des paramètres d'intérêt. La sélection du modèle final s'est faite sur la minimalisation du critère d'information de déviance DIC (*Deviance Information Criteria*).

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R et du package INLA (107).

Les résultats sont présentés sous forme d'augmentation du risque de DT1 sur la période étudiée, soit la différence entre le risque relatif (RR) de l'année considérée et celui de 2010 considérée comme année de référence, ainsi que son intervalle de crédibilité à 95 %.

Les RR départementaux et leur probabilité d'être supérieurs à 1 sont aussi présentés. Une représentation graphique des tendances temporelles estimées, globale et par département, a été faite.

3.6 Analyses spatiales à l'échelle du canton

À l'échelle du canton, le modèle de Besag, York et Mollié a été utilisé pour décrire la distribution spatiale du risque de DT1. Le modèle proposé par Leroux *et al* (108) ainsi que le modèle BYM2 proposé par Riebler *et al.* (109) ont été aussi estimés, ainsi qu'un modèle sans autocorrélation spatiale. De la même façon que précédemment, nous avons sélectionné le modèle le mieux adapté à partir du critère d'information de déviance DIC.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R et les packages INLA et CARBayes.

Afin de suggérer des hypothèses concernant les facteurs susceptibles d'expliquer les disparités spatiales de la répartition des cas de DT1, candidats pour être testés dans l'étude écologique géographique, une analyse ciblée des caractéristiques locales dans les zones d'agrégation des cas de DT1 a été menée (110, 111). Ces facteurs ont été inclus dans les analyses complémentaires (paragraphe 3.3.2.7).

3.7 Étude écologique des corrélations géographiques

Les études écologiques des corrélations géographiques permettent le croisement des indicateurs environnementaux et de santé et la quantification des associations spatiales entre expositions et événements de santé dans une population sur un territoire donné. Ce sont des études descriptives qui peuvent alimenter la génération d'hypothèses étiologiques (112) et qui permettent de hiérarchiser, parmi les facteurs de risque connus d'une pathologie, ceux qui sont susceptibles d'expliquer des disparités spatiales à l'échelle du territoire.

L'association entre le risque de DT1 chez les enfants et les caractéristiques cantonales a été estimée par des modèles de régression de Poisson, prenant en compte une éventuelle surdispersion. Pour la construction des modèles statistiques et leur interprétation, et au vu des données de la littérature (cf. 3.3.1), l'exposition à la pollution de l'air a été considérée comme l'hypothèse principale à tester. Les expositions aux autres polluants de l'environnement et aux autres facteurs de risque de DT1 ont été incluses dans les analyses et considérés comme facteurs secondaires ou de confusion. Les cantons pour lesquels des valeurs étaient manquantes sur les indicateurs inclus dans les modèles ont été exclus de l'analyse (cela ne concernait que les contaminants de l'eau de boisson).

Un modèle bayésien hiérarchique a été construit pour chaque polluant atmosphérique.

Le modèle initial, complet, incluait :

- la **variable pollution atmosphérique** (NO_2 ou PM_{10} ou $\text{PM}_{2,5}$ ou O_3),
- les facteurs **d'ajustement** (autocorrélation spatiale, FDEP, sexe et âge du cas au diagnostic),
- les facteurs secondaires ou de **confusion** :
 - o indicateurs de santé relatifs à la grossesse,
 - o indicateurs géographiques relatifs à l'exposition aux autres polluants physiques ou chimiques de l'environnement.

La population de chaque canton par classe d'âge et sexe a été introduite dans le modèle en tant que « *offset* ». Des effets aléatoires ont été inclus pour prendre en compte l'éventuelle surdispersion et modélisés à l'aide d'un modèle BYM.

Les variables explicatives étaient introduites dans le modèle en non linéaire. L'analyse des graphes des effets partiels (effet partiel de chaque variable sur la variable de santé) a ainsi permis de définir une relation soit linéaire soit non linéaire pour chaque variable.

Par ailleurs, certaines variables explicatives étant très corrélées, des réflexions ont été menées pour sélectionner les variables pertinentes à garder dans les modèles finaux en fonction de la qualité des indicateurs et des hypothèses issues de la littérature, avec l'objectif de minimiser les corrélations entre les variables incluses dans le modèle.

Le modèle final a été sélectionné à partir du critère d'information de déviance DIC (*Deviance Information Criteria*) (113). L'approche « *Integrated Nested Laplace Approximation* » (INLA) a été utilisée pour calculer les distributions *a posteriori* des paramètres d'intérêt.

Une fois les modèles construits pour chaque polluant atmosphérique, ces polluants ont été croisés deux à deux dans les modèles, afin de tester si l'ajustement de l'un sur l'autre influait sur les associations.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R et les packages INLA et CARBayes. Les résultats sont exprimés en risques relatifs (RR) pour une augmentation de l'indicateur d'exposition à la pollution atmosphérique (NO_2 , O_3 , PM_{10} et $\text{PM}_{2,5}$) du P25 (percentile 25) au P75 (percentile 75).

3.8 Analyses complémentaires

Des analyses complémentaires destinées à tester la robustesse des associations observées et enrichir la discussion des résultats ont été réalisées :

- introduction de nouvelles variables dans les modèles (immigration, part de la surface cantonale dédiée à la viticulture) pour tester des effets de confusions résiduels ;
- remplacement de certaines variables par d'autres variables *proxy* (SAU/niveau rural-urbain, densité d'ICPE/PM₁₀, densité de routes/NO₂) pour tester la spécificité de l'association observée ;
- stratification sur l'âge ou le niveau rural urbain afin de tester des interactions potentielles.

Ces analyses sont détaillées dans la discussion.

4. RÉSULTATS

4.1 Résultats descriptifs

Au total sur la période 2010-2017, **16 683 enfants** ont été nouvellement diagnostiqués pour un DT1 en France entière incluant les DROM.

Le Tableau 7 présente les effectifs et les taux d'incidence observés par année de 2010 à 2017. Le nombre de cas annuel est passé de 1 787 en 2010 à 2 307 en 2017. En termes de classes d'âge, 22 % des cas avaient entre 6 mois et 4 ans, 36 % entre 5 et 9 ans et 41 % entre 10 et 14 ans.

Le taux annuel brut d'incidence de DT1 chez les enfants de 6 mois à 14 ans était de **17,74 pour 100 000 enfants** sur l'ensemble de la période 2010-2017. Ce taux était de 18,33 pour 100 000 chez les garçons et de 17,12 chez les filles. Les taux bruts annuels d'incidence pour les 3 groupes d'âge de 6 mois-4 ans, 5-9 ans et 10-14 ans étaient respectivement de 12,95, 18,44 et 21,22 (Tableau 7). L'évolution du taux d'incidence selon le sexe et l'évolution par classe d'âge et sexe sont présentés respectivement dans la Figure 4 et la Figure 5. Les 6 mois-4 ans ont le taux d'incidence le plus faible quel que soit le sexe. Chez les garçons, le taux d'incidence des 10-14 ans a des niveaux plus élevés que les autres classes d'âge. Chez les filles, les taux d'incidence chez les 10-14 ans et chez les 5-9 ans sont au même niveau et évoluent de la même manière sur la période d'étude.

Tableau 7 : Description des nouveaux cas de DT1 et taux d'incidence brut par année selon l'âge et le sexe, France entière, 2010-2017

Variable	Effectif (n)	Taux d'incidence pour 100 000 enfants (IC 95 %)
TOTAL	16 683	17,74 (17,47 ; 18,01)
Sexe		
Garçon	816 (53 %)	18,33 (17,95 ; 18,71)
Fille	7 867 (47 %)	17,12 (16,74 ; 17,50)
Groupe d'âge		
6 mois-4 ans	3 697 (22 %)	12,95 (12,53 ; 13,37)
5-9 ans	6 045 (36 %)	18,44 (17,97 ; 18,90)
10-14 ans	6 941 (42 %)	21,22 (20,72 ; 21,72)
Année de diagnostic		
2010	1 787 (11 %)	15,37 (14,65 ; 16,08)
2011	1 912 (11 %)	16,35 (15,62 ; 17,08)
2012	1 923 (11 %)	16,35 (15,62 ; 17,08)
2013	1 993 (12 %)	16,87 (16,13 ; 17,61)
2014	2 122 (13 %)	17,91 (17,15 ; 18,68)
2015	2 276 (14 %)	19,24 (18,45 ; 20,03)
2016	2 363 (14 %)	20,08 (19,27 ; 20,89)
2017	2 307 (14 %)	19,72 (18,91 ; 20,52)

Figure 4 : Taux d'incidence du DT1 (pour 100 000 personnes-années) selon l'année pour les filles et les garçons âgés de 6 mois à 14 ans

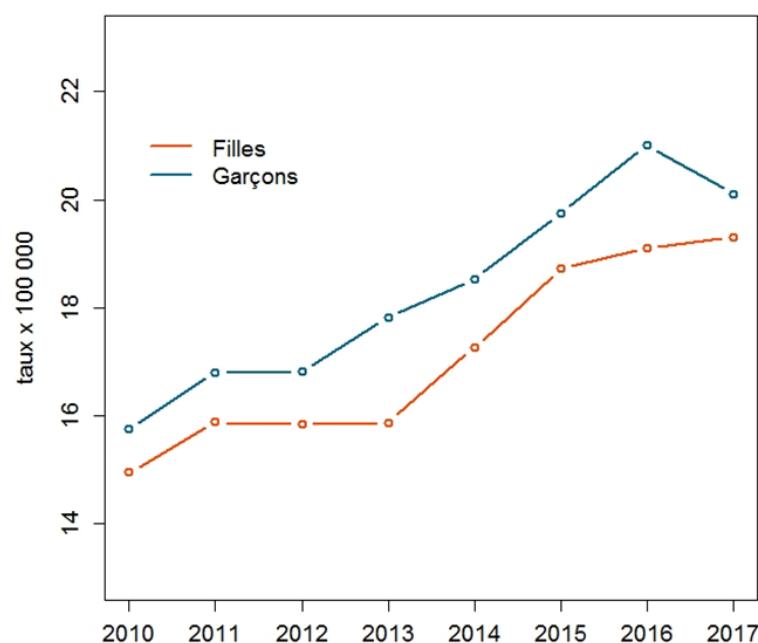
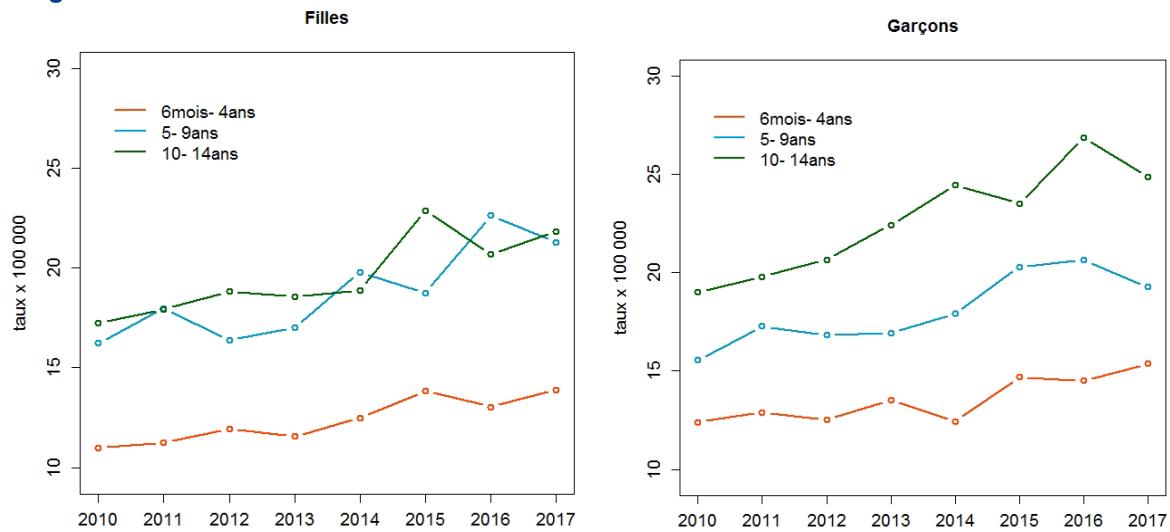


Figure 5 : Taux d'incidence du DT1 (pour 100 000 personnes-années) selon l'année par classe d'âge



4.2 Analyses spatio-temporelles à l'échelle du département

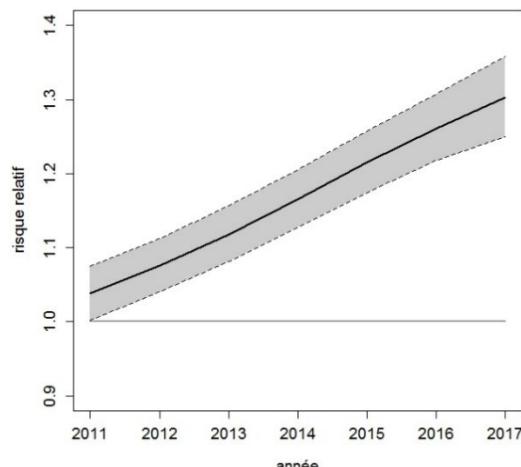
Entre 14 et 839 nouveaux cas par département ont été observés sur la période d'étude, avec une médiane de 118,5 cas par département (Tableau 8).

Tableau 8: Distribution du nombre de cas de DT1 observés par département sur la période 2010-2017

	Minimum	P25	Médiane	Moyenne	P75	Maximum
Filles	7	31,7	58,5	78,7	102	391
Garçons	5	36,7	60,5	88,2	115	448
Total	14	68,7	118,5	166,8	217,7	839

La Figure 6 présente la tendance temporelle estimée en termes de RR pour chaque année étudiée par rapport à l'année 2010 (année de référence). Une tendance temporelle linéaire est observée. L'augmentation du risque sur la période étudiée est estimée à **30,9 % (24,9 % ; 37,1 %)**, correspondant à une augmentation du risque de DT1 de **3,9 %** par année sur la période d'étude.

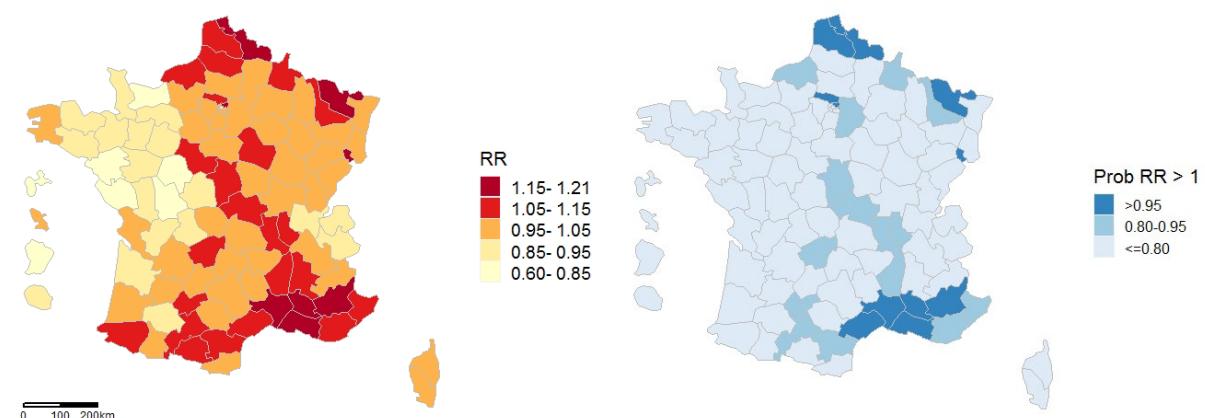
Figure 6 : Estimation de la tendance temporelle : RR (et IC95 %) de DT1 pour chaque année de la période étudiée par rapport à l'année 2010 (référence)



Le RR de développer un DT1 était plus faible chez les filles par rapport aux garçons (RR = 0,93 (0,91, 0,96)). Ce risque était plus élevé pour le groupe d'âge des 5–9 ans (RR = 1,423 (1,366 ; 1,482)), et pour les enfants de 10-14 ans (RR = 1,638 (1,574 ; 1,704) par rapport aux enfants de 6 mois à 4 ans.

La Figure 7 présente la carte des RR spatiaux de DT1 estimés au département ainsi que la carte des probabilités que ces RR soient supérieurs à 1. Une **hétérogénéité spatiale** est observée à l'échelle départementale avec un risque significativement plus élevé de développer un DT1 dans trois zones : Nord (incluant l'Île-de-France), Nord-Est, Sud-Est. Les RR sont globalement plus faibles sur la façade ouest et dans les départements et territoires d'outre-mer.

Figure 7 : Carte des risques relatifs spatiaux de DT1 chez les enfants de 6 mois à 14 ans (gauche) et carte des probabilités que les risques relatifs spatiaux soient supérieurs à 1 (droite)



Aucune interaction spatio-temporelle n'a été retrouvée, ce qui signifie que l'incidence du DT1 de l'ensemble des départements augmentait, de 2010 à 2017, de la même manière que l'incidence nationale, ou qu'aucune différence n'a pu être mise en évidence.

4.3 Analyses spatiales à l'échelle du canton

Pour 187 cas (1,1 %), le code de la commune du lieu de résidence au moment du diagnostic n'était pas renseigné et ces sujets ont été exclus des analyses. L'analyse porte sur les 1 972 cantons de France hexagonale, pour lesquels **16 063 enfants** ont été observés sur la période 2010-2017 (8 511 garçons et 7 552 filles).

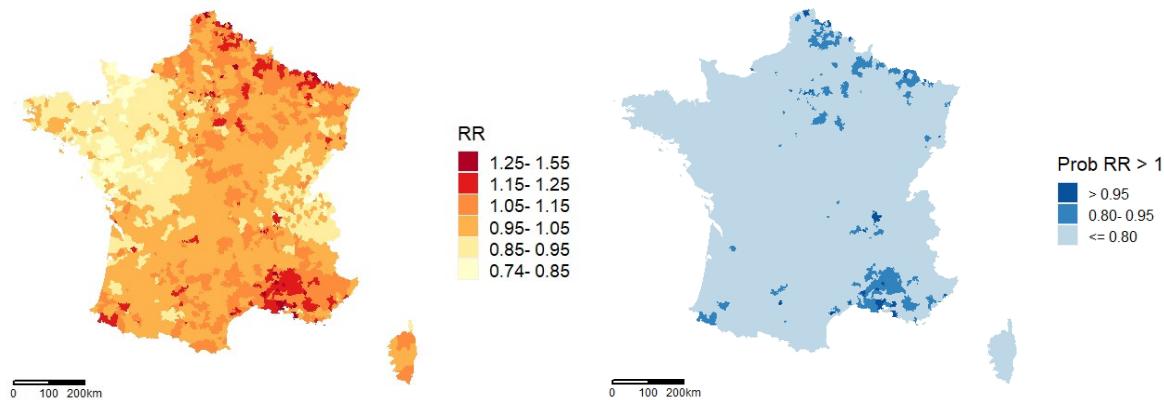
Le Tableau 9 ci-dessous décrit la répartition du nombre de cas par canton (pour lesquels le code de la commune de résidence était renseigné, permettant de les rattacher à un canton). Entre 0 et 397 cas par canton ont été observés sur la période d'étude, avec une médiane de 6 cas par canton.

Tableau 9 : Distribution du nombre de cas observés par cantons sur la période 2010-2017

	Min	P25	Médiane	Moyenne	P75	Max
Filles	0	1	3	3,8	5	172
Garçons	0	1	3	4,3	5	225
Total	0	3	6	8,1	10	397

La Figure 8 présente les RR de DT1 estimés à l'échelle du canton. Les zones de surrisque de DT1 correspondent à celles observées au niveau du département, mais selon des contours plus détaillés et de surface nettement moins étendue.

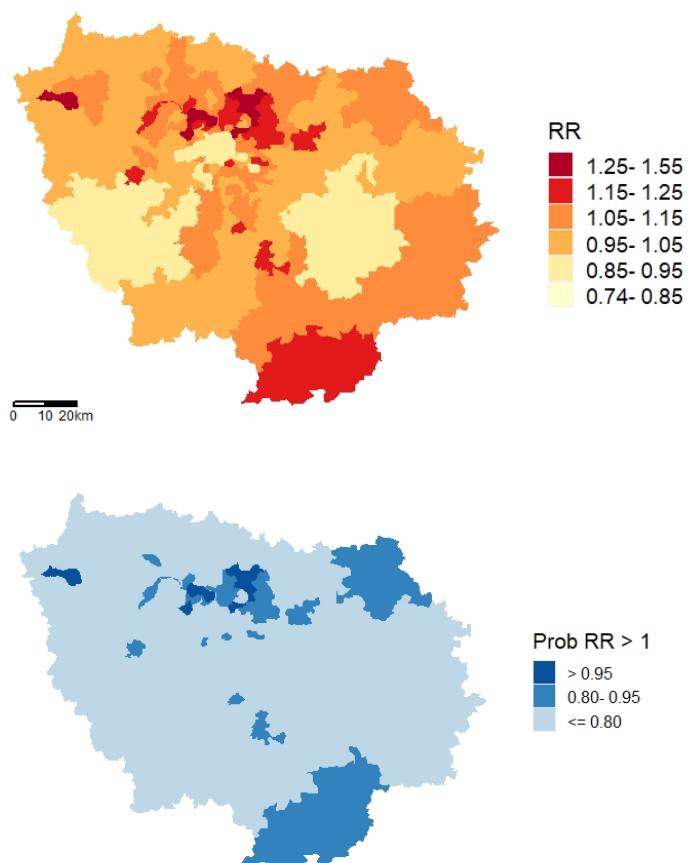
Figure 8 : Risques relatifs de DT1 sur la période 2010-2017 (gauche) et carte des probabilités que les risques relatifs soient supérieurs à 1 (droite)



Une **hétérogénéité spatiale** à l'échelle cantonale a été mise en évidence avec un risque significativement plus élevé de développer un DT1 dans des cantons répartis majoritairement sur trois zones : au Nord (incluant le nord de l'Île-de-France), Nord-Est, et Sud-Est. Les risques étaient plus faibles sur toute la façade ouest et dans le centre de la France hexagonale.

En Île-de-France (Figure 9), les cantons avec les taux d'incidence les plus élevés étaient localisés dans le sud de la Seine-et-Marne, en Seine-Saint-Denis et dans le sud-est du Val-d'Oise.

Figure 9 : Zoom : Risques relatifs de DT1 pour les différents cantons de l'Île-de-France sur la période 2010-2017 (en haut) et carte des probabilités que les risques relatifs soient supérieurs à 1 (en bas)



4.4 Résultat de l'étude écologique géographique

4.4.1 Description des indicateurs d'exposition aux polluants environnementaux

La distribution au niveau des cantons, pour la période 2010-2017, des indicateurs de pollution atmosphérique, et autres indicateurs d'exposition à de polluants environnementaux retenus pour l'étude, est présentée dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Distribution des indicateurs environnementaux à la résolution du canton

	Min	P25	Médiane	Moyenne	P75	Max	NA*
Polluants atmosphériques d'intérêt							
NO₂ (µg/m³)	9,3	12,1	14,6	15,8	17,8	37,4	-
PM₁₀ (µg/m³)	15,3	17,9	18,7	19,1	20,3	26,9	-
PM_{2,5} (µg/m³)	9,8	11,9	12,8	13,0	14,0	17,3	-
O₃ (µg/m³)	37,8	49,5	53,4	53,6	57,5	76,5	-
Autres polluants environnementaux							
PCB (pg/m³)	0,10	0,29	0,36	0,42	0,48	2,06	-
PCDD-F (I-TEQ fg/m³)	0,07	0,13	0,16	0,21	0,24	3,64	-
Nitrites (mg/L)	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,35	144
Nitrates (mg/L)	0,26	5,07	11,44	13,52	20,21	49,30	223
Fluorure (mg/L)	0,02	0,07	0,10	0,15	0,16	1,07	334
Arsenic (µg/L)	0,05	0,87	1,83	1,73	2,00	7,20	339
UVB (j/cm²)	1,80	2,01	2,17	2,21	2,36	2,90	-
Part de la SAU dans la surface du canton	0,00	0,23	0,45	0,42	0,62	1,00	-

*Nombre de cantons avec des valeurs manquantes.

Les histogrammes et cartes de répartition des différents polluants environnementaux sont disponibles en Annexe 3.

4.4.2 Description des facteurs de confusion

La distribution au niveau des départements et des cantons selon la disponibilité des données, pour la période 2010-2017, des facteurs de confusion retenus pour l'étude, est présentée dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Distribution des facteurs de confusion à l'échelle du département ou du canton

	Min	P25	Médiane	Moyenne	P75	Max
Niveau départemental						
Taux de césariennes (2010)	0,136	0,186	0,202	0,201	0,216	0,297
Taux de diabète gestationnel (2015)	0,033	0,089	0,099	0,099	0,109	0,145
Taux d'obésité (2017)	0	0,034	0,056	0,061	0,083	0,165
Âge moyen (2010)	28,3	29,2	29,5	29,6	29,9	32,0
Taux de pré-éclampsie (2010)	0,048	0,123	0,152	0,152	0,175	0,273
Niveau cantonal						
Moyenne cas GEAM	3,22	23,94	59,13	434,91	234,99	19 057,37
FDEP	-3,85	-0,23	0,28	0,18	0,68	2,22
Densité de population (nb d'hab/km²)	5,47	47,98	113,58	821,75	448,17	26 597,03

4.4.3 Corrélations entre les indicateurs géographiques d'exposition à des polluants environnementaux et les facteurs de confusion

La matrice des corrélations entre les valeurs cantonales des différents facteurs environnementaux et sociodémographiques (Tableau 12) montre de fortes associations positives entre les niveaux de NO₂, de particules PM₁₀ et PM_{2,5}, PCBs et PCDD-F. Ces polluants sont négativement corrélés aux niveaux d'O₃ ou d'UVB (ces deux derniers étant très corrélés entre eux). Les corrélations entre les polluants atmosphériques et les contaminants de l'eau du robinet étaient négligeables à l'exception des nitrates, inversement corrélés aux niveaux d'O₃ (et d'UVB). L'ensemble des polluants atmosphériques, PCB, PCDD-F et la SAU étaient corrélés à la densité de population. La part de la SAU dans la surface du canton, inversement et fortement corrélée à la densité de population, était en revanche peu corrélée à l'ensemble des autres facteurs.

Tableau 12 : Matrice des corrélations entre les différents indicateurs

	PM ₁₀	PM _{2,5}	NO ₂	Ozone	PCB	PCDD	UVB	Nitrites	Nitrates	Arsenic	Fluorures	Part de la SAU dans la surface du canton	FDep	Densité de population
PM ₁₀	-													
PM _{2,5}	0,84	-												
NO ₂	0,75	0,76	-											
Ozone	-0,42	-0,64	-0,57	-										
PCB	0,62	0,81	0,81	-0,60										
PCDD	0,73	0,86	0,82	-0,60	0,87	-								
UVB	-0,14	-0,27	-0,19	0,62	-0,07	-0,20	-							
Nitrites	0,07	0,01	-0,05	0,16	0,11	0,10	0,32	-						
Nitrates	0,12	0,10	0,06	-0,42	-0,06	0,01	-0,56	-0,14	-					
Arsenic	-0,11	-0,09	0,13	0,23	0,06	-0,06	0,14	0,37	-0,13	-				
Fluorures	0,13	0,15	0,04	-0,22	0,06	0,08	-0,14	0,01	0,09	-0,08	-			
Part de la SAU dans la surface du canton	-0,35	-0,29	-0,53	0,11	-0,43	-0,38	-0,16	-0,03	0,42	-0,15	0,12	-		
FDep	-0,23	-0,16	-0,37	0,05	-0,19	-0,17	-0,20	-0,04	0,11	-0,02	0,02	0,23	-	
Densité de population	0,60	0,54	0,75	-0,52	0,63	0,59	-0,17	-0,05	0,10	-0,13	0,07	-0,60	-0,32	-

[Corrélation] > 0,5

[Corrélation] > 0,7

4.4.4 Relation entre DT1 et indicateurs de pollution atmosphérique

L'association entre le DT1 et la pollution atmosphérique étant considérée comme l'hypothèse principale au vu de la robustesse des résultats de la littérature, les coefficients associés aux NO₂, PM₁₀, PM_{2,5} et à l'O₃ ont été interprétés et ont donné lieu à des calculs de RR. Les autres indicateurs d'exposition à des polluants environnementaux, relatifs à des facteurs sociodémographiques ou liés à la grossesse ont été étudiés en tant que facteurs de confusion et d'ajustement.

4.4.4.1 Modèles construits pour le NO₂

Un modèle dit complet, incluant le NO₂, les facteurs d'ajustement, de confusion, et les autres indicateurs d'exposition à des polluants environnementaux est présenté en Annexe 4, Tableau 14. Aucun des facteurs de confusion sociodémographiques ou relatifs à des expositions à des polluants environnementaux autres que le NO₂ n'est associé à l'échelle cantonale à l'incidence du DT1, à l'exception du taux de SAU.

Le modèle final retenu (Annexe 4, Tableau 15) comprend le NO₂, les facteurs d'ajustement (autocorrélation spatiale, âge, sexe et FDEP), et le taux de SAU. Il montre une association non linéaire (Figure 13) entre le risque de DT1 chez les enfants et l'exposition au NO₂ à l'échelle cantonale. **D'après les résultats de ce modèle, le RR de DT1 pour une augmentation du NO₂ du 25^e au 75^e percentile de sa distribution était de 1,133 (1,046 ; 1,227).**

L'association négative estimée entre le DT1 et le taux de SAU suggère une diminution du risque de DT1 dans les cantons dans lesquels une forte part de la surface totale du canton est consacrée à la production agricole. La variable taux de SAU est inversement corrélée à la densité de population ($r = -0,60$). Du fait que le taux de SAU soit moins corrélé que la densité de population avec l'ensemble des variables relatives aux niveaux de polluants, il a été décidé de conserver dans la suite des analyses le taux de SAU en tant qu'indicateur *proxy* du niveau de ruralité/urbanisation du canton, afin de minimiser les corrélations entre les variables du modèle. Cette stratégie est également employée dans la littérature (76). Ce constat étant similaire pour l'ensemble des variables relatives aux niveaux de pollution atmosphérique, la variable densité de population n'est ainsi pas conservée dans la suite de ces travaux.

Une analyse stratifiée par classe d'âge a été réalisée. Aucune interaction n'a été observée. Les RR estimés sont proches pour les 3 classes d'âge étudiées (1,141 (1,011 ; 1,288) pour les 6 mois-4 ans, 1,133 (1,017 ; 1,263) pour 5-9 ans et 1,112 (1,006 ; 1,230) pour 10-14 ans).

4.4.4.2 Modèles construits pour les PM₁₀

Un modèle complet, incluant les PM₁₀, les facteurs d'ajustement, de confusion (incluant les autres indicateurs d'exposition à des polluants environnementaux) est présenté en Annexe 5 dans le Tableau 16. Parmi ceux-ci, seuls le taux de la SAU par rapport à la surface totale du canton (association inverse) et les concentrations atmosphériques de PCDD-F (association positive) sont associés à l'incidence du DT1.

Comme pour le NO₂ (cf. 4.6.4.1), il a été choisi de conserver le taux de SAU en tant que *proxy* d'un indicateur de ruralité / urbanisation du canton.

La variable indicatrice des niveaux atmosphériques de PCDD-F montre une association positive avec le DT1, l'association entre le DT1 et l'exposition aux PM₁₀ n'étant pas significative dans ce modèle complet (Tableau 16 en Annexe 5), alors qu'elle l'est si on inclut la variable PM₁₀ sans la variable PCDD-F (non montré).

Il a été décidé de ne pas conserver la variable PCDD-F dans le modèle en raison :

- d'une forte corrélation entre les PM₁₀ et les PCDD-F ($r = 0,73$, cf. Tableau 12), liée notamment à la construction des modèles de dispersion de ces polluants, basés sur des paramètres en partie similaires ;
- des incertitudes liées à la construction de la variable pour les PCDD-F, discutées avec l'équipe de l'Ineris en charge de la production de cet indicateur ;
- de la prédominance d'une voie d'exposition alimentaire plutôt qu'aérienne pour ces polluants ;
- de l'hypothèse principale formulée pour le lien entre DT1 et la pollution atmosphérique basée sur les données de la littérature, semblant plus solide que le lien entre DT1 et dioxines-furanes.

Le modèle final pour les PM₁₀ (Annexe 5, Tableau 17) comprend les facteurs d'ajustement et le taux de SAU. Une association positive linéaire (Figure 14) est estimée entre le risque de DT1 chez les enfants et l'exposition aux PM₁₀. **Le RR de DT1 pour une augmentation des niveaux de PM₁₀ du 25^e au 75^e percentile de la distribution, était de 1,050 (1,013 ; 1,088).**

4.4.4.3 Modèle pour les PM_{2,5}

Un modèle complet, incluant les PM_{2,5}, les facteurs d'ajustement, de confusion, et les autres indicateurs d'exposition à des polluants environnementaux est présenté dans le Tableau 18, Annexe 6. Seuls le taux de SAU, par rapport à la surface totale du canton (association inverse) et les concentrations atmosphériques de PCDD-F (association positive), sont associés, à l'échelle cantonale, à l'incidence du DT1.

Comme pour le NO₂ (cf. 4.6.4.1), il a été choisi de conserver le taux de SAU en tant que proxy d'un indicateur de ruralité / urbanisation du canton.

L'ajout de la variable des niveaux atmosphériques de PCDD-F dans le modèle montre une association positive entre DT1 et cette variable. L'association précédemment observée entre le DT1 (Tableau 18, Annexe 6) et l'exposition aux PM_{2,5} n'étant plus significative.

Pour les mêmes raisons que pour les PM₁₀ (cf. 4.6.4.2), il a été décidé de ne pas inclure la variable PCDD-F dans le modèle.

Le modèle final (Tableau 19, Annexe 6) pour les PM_{2,5} comprend les facteurs d'ajustement, et le taux de SAU. La relation estimée est linéaire (Figure 15, Annexe 6). **Le RR de DT1 pour une augmentation des niveaux de PM_{2,5} du 25^e au 75^e percentile de la distribution, était de 1,039 (0,995 ; 1,084).**

4.4.4.4 Modèles pour l'ozone

Un modèle complet, incluant l'O₃, les facteurs d'ajustement, de confusion, et les autres indicateurs d'exposition à des polluants environnementaux est présenté dans le Tableau 20, Annexe 7. Les UVB (association positive qui n'était précédemment pas observée avec les autres indicateurs de pollution atmosphérique), le taux de SAU par rapport à la surface totale du canton (association inverse) et les concentrations atmosphériques de PCDD-F (association positive) sont associés, à l'échelle cantonale, à l'incidence du DT1. Après ajustement sur l'ensemble de ces facteurs, l'association inverse entre DT1 et l'exposition à l'O₃ reste significative.

Le modèle final (Tableau 21, Annexe 7) pour l'O₃ comprend les facteurs d'ajustement, le taux d'UV et le taux de SAU. Vu la forme de la relation estimée (Figure 16, Annexe 7), un modèle linéaire a été considéré. **Le RR de DT1 pour une augmentation des niveaux d'O₃ du 25^e au 75^e percentile de la distribution, était de 0,923 (0,884 ; 0,962).**

4.4.4.5 Modèles bi-polluants atmosphériques

Des modèles bi-polluants ont été estimés, les résultats sont présentés dans le Tableau 13. L'introduction simultanée du **NO₂ et des PM₁₀** entraîne une disparition de l'association entre PM₁₀ et DT1, alors que l'association entre NO₂ et DT1 persiste. Le RR estimé pour une augmentation du NO₂ du 25^e au 75^e percentile de la distribution, ajusté sur les PM₁₀, est 1,143 (1,026 ; 1,273).

Comme pour les PM₁₀, l'introduction simultanée du **NO₂ et des PM_{2,5}** montre une persistance de l'association entre NO₂ et DT1, l'association avec les PM_{2,5} n'étant toujours pas significative. Le RR estimé pour une augmentation du NO₂ du 25^e au 75^e percentile de la distribution, ajusté sur les PM_{2,5}, était 1,178 (1,060 ; 1,309).

Comme pour les PM₁₀, l'introduction simultanée du **NO₂ et de l'O₃** a entraîné une disparition de l'association significative entre ozone et DT1, alors que l'association entre NO₂ et DT1

persiste. Le RR estimé pour une augmentation du NO₂ du 25e au 75e percentile de la distribution, ajusté sur l'O₃, était 1,128 (1,004 ; 1,268).

L'association entre DT1 et les PM₁₀ persistait par rapport à celle avec les PM_{2,5} lorsque ces polluants étaient inclus simultanément dans le modèle.

Tableau 13 : Résultats des modèles bi-polluants

	RR	IC95 %
<i>NO₂ et PM₁₀</i>		
NO ₂	1,143	(1,026 ; 1,273)
PM ₁₀	0,990	(0,940 ; 1,041)
<i>NO₂ et PM_{2,5}</i>		
NO ₂	1,178	(1,060 ; 1,309)
PM _{2,5}	0,946	(0,892 ; 1,003)
<i>NO₂ et O₃</i>		
NO ₂	1,128	(1,004 ; 1,268)
O ₃	0,997	(0,942 ; 1,056)
<i>PM₁₀ et PM_{2,5}</i>		
PM ₁₀	1,082	(1,010 ; 1,159)
PM _{2,5}	0,960	(0,886 ; 1,040)
<i>PM₁₀ et O₃</i>		
PM ₁₀	1,025	(0,979 ; 1,073)
O ₃	0,957	(0,915 ; 1,002)

5. DISCUSSION

Cette étude, ayant porté sur 16 683 enfants atteints de DT1 repérés à partir des données du SNDS (environ 2 000 nouveaux cas/an) en France (incluant les DROM) de 2010 à 2017, met en évidence les résultats principaux suivants :

- Une augmentation nationale du taux d'incidence du DT1 (4 %/an) ;
- Une hétérogénéité spatiale du risque avec l'identification de plusieurs départements et cantons présentant des nombres de cas observés de DT1 supérieurs au nombre de cas attendus sur la base du taux d'incidence nationale ;
- Une association positive et significative entre l'incidence du DT1 et plusieurs polluants atmosphériques à l'échelle du canton de 2010 à 2017, ainsi qu'avec des facteurs sociodémographiques (FDEP) ou indicateurs du niveau d'urbanisation (relation inverse avec la Surface Agricole Utile).

5.1 Analyses des variations spatio-temporelles

5.1.1 Résultats descriptifs

Au total, 16 683 nouveaux cas de DT1 chez l'enfant de 6 mois à 14 ans ont été détectés de 2010 à 2017, pour un taux d'incidence annuel brut moyen de 17,74 pour 100 000 enfants. Les taux d'incidence varient largement selon les études à travers le monde : de 0,1 pour 100 000 enfants en Chine et au Venezuela à 40,9 pour 100 000 enfants en Finlande (114). Une méta-analyse récente a également évalué l'incidence du DT1 à 15 pour 100 000 enfants au niveau européen (115), en concordance avec le taux observé dans la présente étude.

L'incidence est plus élevée chez les garçons (18,3 pour 100 000 personnes-année) que chez les filles (17,1 pour 100 000 personnes-années). Dans la littérature il est observé que les régions à forte incidence de DT1 (populations d'origine européenne) présentent un taux d'incidence plus élevé chez les hommes, alors que les régions à faible incidence (populations d'origine non européenne) présentent un taux d'incidence plus élevé chez les femmes (116, 117).

Dans cette étude, le taux d'incidence le plus élevé a été enregistré chez les enfants les plus âgés, i.e. de 10 à 14 ans (21,2 pour 100 000 personnes-années), ce qui est cohérent avec les résultats obtenus en Europe montrant que le taux d'incidence augmentait avec l'âge des enfants (118).

5.1.2 Variations spatio-temporelles à l'échelle du département

Cette étude a permis d'estimer une augmentation du risque de DT1 de l'enfant de 31 % entre les années 2010 et 2017 en France (soit en moyenne 3,9 % par an). Ces résultats sont concordants avec les données de l'étude DIAMOND issues de 103 centres dans le monde de 1990 à 1999 qui estimait l'augmentation annuelle du taux de DT1 chez l'enfant en Europe à 3,2 % (IC95 % : 2,7-3,6 %) et à +2,8 % (IC95 % : 2,4-3,2 %) dans le monde (114).

Le risque de développer un DT1 était plus faible chez les filles que chez les garçons. Ce risque était plus élevé pour le groupe d'âge des 5-9 ans, et pour les enfants de 10-14 ans par rapport aux enfants de 6 mois à 4 ans. Le fait que le RR ne soit pas uniforme dans le groupe d'âge de 0 à 14 ans est également retrouvé dans la littérature au niveau mondial, avec une tendance à

être plus faible chez les plus jeunes âges et à augmenter pour atteindre un pic généralement dans le groupe d'âge de 10 à 14 ans (2).

L'augmentation estimée de l'incidence était la même pour les 3 classes d'âge. Ce résultat diffère de ceux de la littérature, qui montrent que l'augmentation de l'incidence du DT1 dans le monde est particulièrement marquée chez les jeunes enfants (114, 119).

Aucune interaction spatio-temporelle n'a été observée sur la période d'étude, ce qui suggère que l'incidence de chaque département a évolué de la même manière que l'incidence nationale de 2010 à 2017. Cependant, étant donné le faible nombre de nouveaux cas sur la période (environ 2 000 cas par an et une médiane d'environ 15 cas par département et par an) et la période relativement courte (8 ans), nous ne pouvons pas exclure qu'il s'agisse d'un manque de puissance statistique. Les résultats ont été similaires quel que soit le modèle statistique testé.

5.1.3 Variations spatiales à l'échelle du département et du canton

Une hétérogénéité spatiale structurée du risque de DT1 est observée à l'échelle départementale et cantonale, avec trois zones présentant des risques plus élevés que la tendance nationale : le Nord, le Nord-Est et le Sud-Est. Des risques plus faibles sont observés sur la façade ouest et au centre de la France hexagonale. En raison de ses manifestations cliniques à risque vital pour l'enfant et également de la nécessité d'instaurer une insulinothérapie qui nécessite une éducation thérapeutique, le DT1 est une pathologie quasi systématiquement détectée, diagnostiquée à l'hôpital, et ce de manière homogène partout en France. L'algorithme utilisé pour détecter les cas est basé sur cette prise en charge et a été construit pour présenter une bonne sensibilité ainsi qu'une grande spécificité (4). La répartition spatiale des cas observée dans cette étude est donc robuste et non susceptible d'être soumise aux biais de variations spatiales des prises en charge. Peu d'études se sont intéressées à la distribution spatiale du risque de DT1 dans la littérature. Une étude en Sardaigne a mis en évidence une légère hétérogénéité spatiale avec un risque plus élevé dans le sud et l'est de l'île, et un risque plus faible dans la partie nord-ouest (120), et une étude en Angleterre a également révélé une hétérogénéité spatiale du risque sur le territoire (76).

Cette hétérogénéité spatiale suggère la possibilité d'une hétérogénéité géographique de la distribution des facteurs de risques présents sur des surfaces étendues, qu'il s'agisse d'exposition à des polluants environnementaux ou autres.

L'ensemble de ces résultats incite à affiner l'étude des liens entre l'incidence du DT1 et les caractéristiques de l'environnement de résidence des cas, dans un contexte où la littérature scientifique interroge également de plus en plus sur l'influence potentielle des polluants environnementaux. Cependant, les données de la littérature ne sont pas encore suffisantes pour identifier clairement les facteurs de risque mis en cause, et un large panel de polluants est suspecté. Une étude écologique géographique permettant d'identifier si les variations cantonales de l'incidence en France sont liées à des variations cantonales en termes d'exposition à des polluants environnementaux est ainsi une première étape nécessaire pour générer des hypothèses et identifier les indicateurs d'exposition à des polluants environnementaux à tester dans des études étiologiques ultérieures plus robustes de type cohorte ou cas-témoins.

5.2 Étude écologique des corrélations géographiques

5.2.1 Relation entre DT1 et polluants atmosphériques

Dans la présente étude, le risque de DT1 était associé positivement aux niveaux de NO₂ et PM₁₀, PM_{2,5} et négativement aux niveaux d'O₃, dans les modèles monopolluants. Après ajustement sur le NO₂, aucune association n'était observée pour l' O₃, et les associations avec les PM₁₀ et PM_{2,5} étaient toutes deux non significatives.

Nos résultats sont concordants avec plusieurs études qui ont mis en évidence une association positive entre l'incidence, l'âge à la survenue ou au diagnostic ou l'exacerbation du DT1, et l'exposition aux particules fines PM₁₀ et PM_{2,5} et au NO₂, bien que ces associations soient souvent observées chez des enfants de moins de 5 ans. Il s'agit d'études observationnelles relatives à des expositions pendant ou après la grossesse (voir paragraphe 2.3.1.1).

Afin de tester la robustesse des associations observées entre le DT1 et la pollution atmosphérique, plusieurs études complémentaires ont été conduites et sont détaillées ci-après.

5.2.1.1 Résultats pour le NO₂

Pour la période 2010-2017, le risque de DT1 était positivement associé aux niveaux de NO₂ à l'échelle du canton (**RR = 1,13**, 95 %CI = (1,05 ; 1,23)). Afin de tester la robustesse des résultats obtenus avec le NO₂, plusieurs analyses complémentaires ont été menées.

Un autre indicateur de la pollution automobile a été testé dans le modèle avec un indicateur « densité de routes » à la place de l'indicateur NO₂ (Annexe 8). Le risque relatif de DT1 pour une augmentation de cet indicateur du 25^e au 75^e percentile de sa distribution était de **1,075** (0,994 ; 1,163).

Une analyse complémentaire a également été menée en incluant dans le modèle un indicateur « viticulture » afin de tester l'influence potentielle de l'exposition à des pesticides utilisés spécifiquement sur les vignes (cf. paragraphe 3.3.2.7). La prise en compte de cette variable ne modifie pas les résultats obtenus.

Deux autres indicateurs « ruraux/urbains » ont été considérés sous l'hypothèse qu'il pouvait y avoir des facteurs de risque non étudiés différents selon les deux environnements. Le premier indicateur, en 2 classes, considère les cantons avec un taux de SAU supérieur ou égale à la médiane (45 %), ou avec une population de moins de 10 000 habitants (10^e percentile de la distribution de la population des cantons) comme ruraux. Les autres cantons sont considérés comme urbains. En incluant cet indicateur le RR de DT1 associé à l'indicateur NO₂ était de **1,143** (1,060 ; 1,232). Le deuxième indicateur, en 3 classes, incluait par rapport aux deux précédentes une 3e classe « cantons très urbains » : les cantons avec un taux de SAU inférieur à la médiane (45 %) et avec une population de plus de 100 000 habitants. En incluant cet indicateur le RR associé à l'indicateur NO₂ était de **1,127** (1,042 ; 1,219). La prise en compte de cette variable en 2 ou 3 classes ne modifie donc pas l'association entre l'incidence de DT1 et les concentrations de NO₂ au niveau des cantons.

Une analyse stratifiée rural/urbain a été faite avec un premier indicateur en deux classes considérant les cantons avec un taux de SAU >=0,45 comme ruraux. Les RR estimés pour une augmentation de l'indicateur NO₂ du 25^e au 75^e percentile de sa distribution sur tous les cantons sont **1,138** (1,049 ; 1,235) et **1,131** (1,048 ; 1,221) pour les zones urbaines et rurales respectivement. Les associations estimées entre le risque de DT1 chez les enfants et le NO₂ à l'échelle cantonale pour les zones urbaines et rurales sont présentées en Annexe 4.

Une deuxième analyse stratifiée rural/urbain a été faite avec un second indicateur en deux classes considérant les cantons avec un taux de SAU $\geq 0,45$ ou avec une population de moins de 10 000 habitants comme ruraux. Les RR estimés pour une augmentation de l'indicateur NO₂ du 25^e au 75^e percentile de sa distribution sur tous les cantons sont **1,142** (1,048 ; 1,243) et **1,116** (1,034 ; 1,205) pour les zones urbaines et rurales respectivement. Les analyses montrent que la même association entre la pollution atmosphérique et le taux d'incidence de DT1 à l'échelle cantonale est observée, qu'il s'agisse de cantons considérés comme urbains ou ruraux.

Enfin l'ethnie d'origine étant un facteur de risque individuel de DT1 suspecté dans la littérature (121, 122), une analyse incluant un indicateur « immigration », proxy de l'ethnie et facteur de confusion potentiel dans l'association avec le niveau d'urbanisation, a été faite. Pour cela le taux de personnes de nationalité non française par canton a été considéré (données Insee, 2015). Le RR estimé pour une augmentation de l'indicateur NO₂ du 25^e au 75^e percentile est **1,088** (1,000 ; 1,184).

5.2.1.2 Résultats pour PM₁₀

Le risque de DT1 était associé positivement à l'exposition aux niveaux de PM₁₀ à l'échelle du canton de 2010 à 2017 (**RR = 1,050**, IC95 % (1,013 ; 1,088)).

Dans les analyses complémentaires, avec la prise en compte de l'indicateur « rural/urbain » en 3 classes plutôt que le taux de SAU, le RR associé à une exposition aux PM₁₀ était de **1,048** (1,010 ; 1,086).

Par ailleurs, lorsque l'indicateur « immigration » était ajouté dans le modèle, le RR estimé pour une augmentation de l'indicateur PM₁₀ du 25^e au 75^e percentile était de **1,029** (0,994 ; 1,065).

Enfin, l'introduction dans le modèle, à la place des PM₁₀, de l'indicateur de densité cantonale d'ICPE (proxy des émissions industrielles dont les PM₁₀ sont un traceur) donnait un risque relatif de DT1 pour une augmentation de cet indicateur du 25^e au 75^e percentile de sa distribution de **1,012** (1,004 ; 1,019), plus faible mais cohérent avec le RR associé aux PM₁₀.

5.2.1.3 Résultats pour PM_{2,5}

À l'échelle du canton pour la période de 2010 à 2017, le risque de DT1 est positivement associé aux niveaux de PM_{2,5} à la limite de la significativité (**RR = 1,039**, IC95 % (0,995 ; 1,084)).

Lorsque l'indicateur « rural/urbain » en 3 classes était introduit dans le modèle à la place du taux de SAU, le RR de DT1 pour une augmentation du taux de PM_{2,5} du 25^e au 75^e percentile de sa distribution était de **1,030** (0,986 ; 1,077).

Dans le modèle intégrant l'indicateur « immigration », le RR estimé pour une augmentation de l'indicateur PM_{2,5} du 25^e au 75^e percentile était de **1,014** (0,973 ; 1,057).

5.2.1.4 Résultats pour l'ozone

Dans notre étude, après ajustement sur le NO₂, aucune association n'était retrouvée entre le DT1 et l'O₃ à l'échelle cantonale. Plusieurs études portant sur le lien avec des polluants atmosphériques ont montré une association positive entre le risque de diabète et les niveaux atmosphériques d'O₃ (21, 22, 25). Une autre étude avait montré une association inverse (123) entre l'exposition à l' O₃ et les niveaux d'hémoglobine glyquée chez des patients atteints de DT1, suggérant un effet thérapeutique de l' O₃ (*via* l'activation d'antioxydants libres et d'enzymes antioxydatives).

Du fait du potentiel de transformation du NO₂ en O₃ sous l'influence des UVB, les zones les plus ensoleillées sont susceptibles de contenir moins de NO₂ et plus d'O₃ (cf. Tableau 12, corrélation inverse entre NO₂ et O₃ r = -0,6, et positive entre O₃ et UVB, r = 0,6). L'association inverse initialement observée dans le modèle monopolluant entre DT1, O₃ et UVB pourrait donc être le reflet de l'association entre DT1 et NO₂ (UVB et O₃ étant des indicateurs indirects des niveaux de NO₂).

Cette hypothèse a été confirmée par le fait que dans les modèles bi-polluants, l'introduction du NO₂ entraînait la disparition de l'effet protecteur de l'O₃ sur l'incidence du DT1 (Tableau 13). L'introduction des températures minimales et maximales à l'échelle du département, à la place de la variable représentant le niveau d'UVB n'avait pas changé ces résultats.

En définitive, de nombreuses analyses complémentaires ont été réalisées pour les différents modèles incluant les polluants atmosphériques, qu'il s'agisse de l'introduction de nouvelles variables dans les modèles (immigration, part de la surface cantonale dédiée à la viticulture), du remplacement de certaines variables par d'autres variables *proxy* (SAU/niveau rural-urbain, densité d'ICPE/PM₁₀, densité de routes/NO₂) ou de la stratification sur l'âge ou le niveau rural urbain. Dans ces analyses, les RR associés aux polluants atmosphériques n'étaient modifiés que de manière marginale (pas de changement du sens de la relation, perte de significativité statistique de l'association ou diminution de la valeur du RR potentiellement liée à la perte de puissance). Ces résultats renforcent la robustesse des associations initialement observées entre les polluants atmosphériques et le risque de DT1.

5.2.1.5 Plausibilité biologique

De plus en plus d'éléments dans la littérature indiquent que la pollution atmosphérique pourrait provoquer l'altération du fonctionnement du système immunitaire en exacerbant l'inflammation et favorisant les maladies respiratoires chez les jeunes enfants (28, 29, 124, 125). Les particules de pollution atmosphérique inhalées, entrant en contact avec les macrophages alvéolaires, induiraient la production de cytokines proinflammatoires et un stress oxydatif. Ces cytokines diffusées dans la circulation sanguine, entraînant une inflammation systémique, atteindraient les cellules bêta pancréatiques, déclenchaient une réaction autoimmune et une altération des fonctions métaboliques, dont une résistance à l'insuline (29). Il a également été montré que l'exposition maternelle avant et pendant la grossesse aux PM₁₀ et au NO affectait la distribution des immunophénotypes des lymphocytes sanguins chez les nouveau-nés, même à de faibles concentrations atmosphériques (126).

D'autres mécanismes sont également suspectés (cf. paragraphe 2.3.1.1), comme les mécanismes épigénétiques avec une méthylation de l'ADN, la régulation des microARN et des modifications post-traductionnelles des histones (27).

Bien que les niveaux d'O₃ ne soient pas associés au risque de DT1 dans cette étude, les données de la littérature suggèrent qu'au niveau biologique, l'O₃ pourrait favoriser le DT1 en provoquant des dommages aux cellules bêta par la formation de radicaux libres ou en favorisant la présentation d'antigènes diabétogènes (127).

5.2.1.6 Conclusion sur le lien entre DT1 et les polluants atmosphériques étudiés

Les résultats suggèrent une association positive au niveau du canton entre les niveaux de polluants atmosphériques et le risque de DT1 chez l'enfant.

Parmi les polluants atmosphériques étudiés, le NO₂ est le polluant dont l'association avec l'incidence du DT1 au niveau cantonal semble être la plus robuste, pour les raisons suivantes :

- L'association entre DT1, PM₁₀ et PM_{2,5}, observée dans les analyses mono-polluants n'était plus significative après introduction simultanée de ces particules et du NO₂ ;
- L'association inverse entre DT1 et O₃ disparaissait après introduction du NO₂ dans le modèle. Le lien entre DT1 et O₃ reflétait ainsi probablement l'association positive entre DT1 et NO₂, l' O₃ étant inversement corrélé au NO₂ en raison de la transformation du NO₂ en O₃sous l'effet du rayonnement solaire ;
- Les analyses complémentaires de sensibilité (ajout des indicateurs viticulture, et immigration, substitution par l'indicateur densité de routes, ajustement et stratification sur l'âge et l'indicateur urbain / rural) n'ont pas modifié l'association observée entre DT1 et NO₂ ;
- La prise en compte des niveaux de dioxines et furanes, fortement corrélés aux PM₁₀ et PM_{2,5}, des facteurs de confusion et des autres polluants environnementaux dans les modèles n'ont pas modifié les relations entre DT1 et NO₂.

Du fait de la forte corrélation des polluants entre eux et du biais écologique induit par la mesure à l'échelle agrégée au canton et non individuelle des indicateurs sanitaires et d'exposition, il reste cependant difficile d'isoler l'effet propre de chacun des polluants atmosphériques. Le NO₂, dont l'association est la plus robuste et la plus stable avec l'incidence de DT1, peut être considéré comme un traceur de l'exposition globale à la pollution atmosphérique (128). Par ailleurs, on ne peut pas exclure le fait que l'hétérogénéité spatiale observée soit liée à d'autres facteurs corrélés au NO₂, notamment des facteurs non pris en compte dans les analyses (SO₂, SO₄, COV, etc.).

La diminution des niveaux de NO₂ au niveau national ces dernières années n'est pas entièrement contradictoire avec l'augmentation observée dans cette étude de l'incidence du DT1 sur la période. En effet, les tendances nationales ne sont pas généralisables à l'ensemble des situations locales, certaines zones montrant une stabilisation voire une augmentation des niveaux de NO₂ (129). De plus, en raison du temps de latence entre l'exposition et la maladie, la diminution des cas de DT1 liée à la diminution des niveaux d'exposition aux polluants atmosphériques pourrait être décalée dans le temps. Enfin, la diminution des niveaux de NO₂ sur certaines zones peut ne pas suffire à contrebalancer les effets sanitaires, notamment sur le risque de DT1, ces polluants entraînant des effets sanitaires sans seuil.

La fenêtre d'exposition considérée (2010-2017 pour des enfants nés entre 1996 et 2017) couvre pour la plupart des sujets la période précédant le diagnostic, la pollution atmosphérique étant ici considérée de manière prépondérante comme facteur précipitant du DT1 (Figure 2). Une étude considérant l'exposition de chaque sujet dans la période périconceptionnelle pourrait permettre d'étudier le rôle de la pollution atmosphérique en tant que facteur déclenchant.

Finalement, bien qu'une inférence causale de la relation dans cette étude de type écologique soit inappropriée, les résultats suggèrent une **association, à l'échelle populationnelle des cantons, entre les polluants atmosphériques et le risque de DT1, qui devra être approfondie dans des études étiologiques plus robustes, avec des mesures individuelles des indicateurs sanitaires, environnementaux et autres facteurs de confusion.**

5.2.2 Relation entre DT1 et indice de désavantage social

L'association positive entre DT1 et des indicateurs de défavorisation sociale a déjà été évoquée dans plusieurs études, notamment en Angleterre (76, 130, 131) et en Allemagne (132). Les résultats sont cependant contradictoires selon les études (133, 134).

Ces résultats contradictoires peuvent probablement s'expliquer par la multiplicité des indicateurs (souvent composites) utilisés, la diversité des designs d'études et des contextes étudiés, par le degré d'agrégation des données dans les études écologiques, mais aussi par les facteurs de confusion pris en compte et de la répartition des facteurs de risque associés aux indices de désavantage social pouvant avoir un lien avec le DT1 (circulation virale, hypothèse hygiéniste, densité de population élevée, exposition à des polluants, répartition ethnique, alimentation, conditions de vie, etc.). Par ailleurs, le niveau socio-économique est associé à de nombreux autres facteurs (notamment nutritionnels, liés à la qualité du microbiote, à l'IMC...) dont il peut être un *proxy*. Il n'est également pas exclu que l'effet étiologique des facteurs socio-économiques sur la survenue du DT1 soit réellement différent selon la population et le contexte géographique.

5.2.3 Relation entre DT1 et activités agricoles, contexte rural ou urbain et densité de population

La forte association positive observée entre DT1 et densité de population est à mettre au regard de la forte association inverse entre DT1 et la part de la surface du canton dédiée à des activités agricoles, les zones les plus denses en activités agricoles étant donc les moins urbaines et les moins densément peuplées (Tableau 12 : corrélation $r = -0,6$).

Selon l'hypothèse hygiéniste, l'exposition à des agents infectieux pendant la petite enfance aurait un effet protecteur vis-à-vis du développement du DT1 (135). Ainsi, des taux plus faibles de DT1 seraient attendus dans les zones les plus densément peuplées (urbaines) où la circulation virale serait la plus importante, même si la circulation de virus et de parasites spécifiques aux zones rurales et denses en élevage pourrait également avoir un impact également protecteur sur le risque de DT1 selon cette hypothèse. À l'inverse, les zones urbaines pourraient être plus susceptibles d'entraîner des expositions à des agents infectieux, augmentant le risque de DT1 par déclenchement de réactions auto-immunitaires (entérovirus : coxsackievirus et echovirus, parechovirus, rotavirus) (136-139). De même, les milieux urbains pourraient entraîner des expositions différentes à certains polluants ou à des facteurs de risque socio-économiques étant donné que la composition ethnique des populations urbaines et le taux d'immigration auraient un rôle sur la composante génétique du risque de DT1. Le lien entre DT1, densité de population et contexte urbain ou rural est donc complexe et est probablement la résultante de l'ensemble de ces mécanismes. Cette complexité est retrouvée dans les résultats des études qui se sont penchés sur le sujet et qui sont contradictoires (140-142), en plus du fait que la répartition des facteurs dépendants de la composante rurale/urbaine est variable selon les études.

Dans la présente étude, le risque de DT1 était plus élevé dans les zones les plus urbaines. Au vu des éléments précédents, cela pourrait s'expliquer par :

- Une exposition plus élevée à des polluants urbains industriels ou liés au trafic (cohérents avec le lien retrouvé entre DT1 et pollution atmosphérique, trafic et densité d'industries) ;
- Une absence de lien avec l'exposition à des pesticides à usage agricole (l'association entre DT1 et densité de zones agricoles et viticoles étant inverse). Si ces résultats ne permettent pas d'exclure un effet potentiel de l'exposition à des pesticides agricoles sur le risque de DT1 au niveau individuel, la diminution du risque de DT1 dans les zones les plus agricoles suggère toutefois que l'exposition aux pesticides n'aurait pas d'influence sur le risque de DT1 à l'échelle écologique ;
- Une plus forte exposition à des agents infectieux inducteurs de réactions immunitaires (cette hypothèse n'ayant pu être testée ici) ;
- Une exposition plus importante à des facteurs de risque socio-économiques et démographiques (notamment populations multiethniques dont certaines plus sensibles

au risque de DT1) prépondérants en zone urbaine (cohérent avec le lien observé entre DT1 et FDEP).

5.2.4 Relation entre DT1 et autres facteurs de confusion

Dans cette étude, aucune association n'était retrouvée entre le risque de DT1 au niveau cantonal et les indicateurs départementaux concernant l'âge moyen des mères à l'accouchement, les taux d'obésité maternelle, de diabète gestationnel, de naissances par césarienne et de pré-éclampsies. Le fait que ces indicateurs aient été renseignés à l'échelle départementale (à défaut d'avoir pu les renseigner à l'échelle individuelle ou cantonale) pourrait expliquer cette absence d'association, alors que ces facteurs sont fréquemment cités dans la littérature comme facteurs de risque du DT1 (voir paragraphe 2.3.1).

D'autres facteurs reconnus ou suspectés n'ont pas pu être inclus dans l'étude écologique géographique comme le tabagisme maternel, les infections maternelles et infantiles, les paramètres liés à la croissance de l'enfant ou à son environnement immédiat (logement, conditions de vie), l'alimentation ou les origines ethniques. On ne peut exclure que ces facteurs non pris en compte expliquent une part de l'hétérogénéité spatiale observée dans cette étude.

5.3 Forces de l'étude

L'indicateur sanitaire utilisé dans cette étude est un indicateur robuste (4) permettant de repérer de manière quasi exhaustive l'ensemble des cas de DT1 en France. En effet, les enfants sont quasiment toujours hospitalisés au moment du diagnostic du DT1 pour le début du traitement par insuline en France (68, 69). Ainsi, la part des enfants qui ne seraient pas pris en compte par la méthode de sélection est très faible. Par ailleurs, cet indicateur sanitaire présente une bonne spécificité, permettant d'exclure les cas de diabète de type 2 et autres types de diabète dont l'étiologie et les facteurs de risque diffèrent de ceux du DT1.

Cette étude se base sur une vaste revue des facteurs potentiellement associés au DT1 afin d'ajuster au mieux les modèles sur les autres facteurs susceptibles d'expliquer les variations géographiques d'incidence (pour lesquels des indicateurs sont disponibles) : facteurs infectieux, sociodémographiques, santé périnatale et pendant la grossesse, ainsi qu'un vaste ensemble de polluants environnementaux. Seuls les facteurs identifiés dans la littérature ont été considérés afin de ne pas multiplier le risque de mettre en évidence à tort des associations du fait de l'aléa statistique.

Un important travail de construction des indicateurs géographiques d'exposition à des polluants environnementaux et facteurs de confusion a été effectué. De nombreux échanges avec les producteurs de données (Ineris, Météo-France, École des Mines...) ont permis d'ajuster au mieux les données utilisées et d'en cerner les limites potentielles. Ces indicateurs, disponibles pour la plupart à des échelles fines (maille/commune), ont été agrégés à l'échelle cantonale pertinente pour réaliser cette étude écologique géographique. Ils pourront cependant être réutilisés ultérieurement si les données sanitaires disponibles permettent de mettre à jour cette étude à une échelle infra-cantonale.

La dimension nationale de l'étude, par rapport à une étude régionale ou locale, a permis d'obtenir une meilleure puissance, une plus grande variabilité et un plus grand contraste concernant les situations sanitaires et environnementales. Si la mise à jour à l'échelle cantonale de l'étude précédente à l'échelle départementale (6) a permis une investigation plus fine de ces situations, une mise à jour ultérieure à une échelle encore plus fine (communale, voire à l'Iris) sera envisageable lorsque le nombre de cas et la puissance statistique le

permettront, c'est-à-dire avec un plus grand nombre d'années disponibles de cas incidents de DT1.

L'étude écologique géographique est une méthode permettant d'exploiter des données déjà existantes, répétable dans le temps et permettant d'intégrer de nouveaux indicateurs ou des indicateurs mis à jour. Sans pouvoir apporter de conclusions robustes en termes de causalité, ces résultats permettent toutefois de contribuer au faisceau de preuves quant aux associations entre une pathologie et ses facteurs de risque, en regard des autres études épidémiologiques étiologiques plus robustes, et de l'ensemble des données biologiques, toxicologiques, physiopathologiques, etc. Ce design d'étude épidémiologique exploratoire s'avère également utile afin de mieux cibler les facteurs de risque potentiels dans le cadre de pathologies dont l'ensemble des facteurs de risque n'est pas encore bien établi.

5.4 Limites de l'étude

La présence d'un biais écologique est inhérente à l'approche écologique d'étude des corrélations géographiques employée. Les indicateurs géographiques, non mesurés à l'échelle individuelle mais agrégés à l'échelle cantonale (voire départementale pour certains facteurs de confusion), ne représentent pas l'exposition des sujets eux-mêmes, mais de la zone dans laquelle ils résident collectivement. Ainsi, ce type d'étude ne permet pas de connaître et de différencier l'exposition des sujets atteints et non atteints au niveau individuel, qu'il s'agisse d'expositions environnementales (collectives) ou individuelles (notamment *via* l'alimentation, voie majeure d'exposition pour certains des polluants ciblés et très variable en fonction de la catégorie socioprofessionnelle). Malgré cette limite, des associations ont pu être mises en évidence dans cette étude, sur des données françaises, cohérentes avec les données de la littérature et notamment les autres études toxicologiques ou épidémiologiques plus robustes mises en œuvre sur le sujet. Ainsi, bien qu'un doute persiste sur le ou les facteur(s) étiologique(s) précisément incriminé(s), cette étude a permis d'apporter des éléments quant à l'impact déjà suspecté dans la littérature des facteurs de risque présents en zone urbaine, notamment les polluants atmosphériques, dont le NO₂ représente ici un traceur.

Malgré le grand nombre de variables comprises dans le modèle, une part de l'hétérogénéité de la répartition spatiale du DT1 reste susceptible d'être expliquée par d'autres polluants environnementaux non pris en compte dans l'étude (dioxyde de soufre, dioxyde de sulfate, COVs, PBDE, phtalates, BPA, etc.). Un travail de recherche et de construction des indicateurs qui n'ont pu être intégrés dans l'étude se poursuit, et ces indicateurs pourront être intégrés dans une future mise à jour de l'étude lorsque les données sources pertinentes seront mises à disposition (ex : *Green Data For Health*).

De même, la recherche d'indicateurs pour certains facteurs de confusion n'ayant pu être intégrés ici se poursuit (infections maternelles et infantiles, vaccins, tabagisme, croissance et obésité de l'enfant ou encore allaitement). Certains facteurs devant être impérativement renseignés à l'échelle individuelle ne pourront cependant pas être pris en compte dans ce type d'étude (stress périnatal, facteurs nutritionnels, génétiques et qualité du microbiote) et devront être étudiés dans des études étiologiques de type cohorte ou cas-témoins.

La recherche d'indicateurs géographiques de la circulation virale reste un fort enjeu pour les études portant sur le DT1. En effet, les infections virales sont connues pour être associées à la survenue de l'auto-immunité et à la survenue du DT1 (notamment les entérovirus, les rotavirus, le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr, le paréchovirus, la grippe, le parvovirus, les oreillons, la rubéole, etc.) (143), les preuves les plus solides existant aujourd'hui pour les entoréavirus (137-139). Dans le cadre de la présente étude, aucune donnée n'était disponible pour approcher les infections à entérovirus chez les enfants atteints de DT1 au niveau du

canton. L'indicateur de gastro-entérites aiguës médicalisées construit à Santé publique France (*proxy* des infections hydriques d'origine bactérienne) (101) a été considéré par défaut en tant que *proxy* de la circulation globale des infections virales et bactériennes. Non ciblé sur les infections virales et encore moins sur les infections à entérovirus, il s'est avéré au final moins pertinent que des indicateurs de densité de population (ou SAU), auxquels il était fortement corrélé, et qui lui ont été substitués. Des partenariats avec les équipes en charge de la surveillance des infections à entérovirus ou les réseaux sentinelles pourront être envisagés pour permettre le développement d'indicateurs dédiés qui pourraient être inclus dans ces analyses.

L'ethnie est également un facteur de risque individuel qui semble jouer un rôle dans la survenue du DT1. Aux États-Unis, il a ainsi été mis en évidence des risques particulièrement élevés de DT1 chez les enfants noirs (144) par rapport aux enfants blancs ou hispaniques ou dans certaines jeunes minorités raciales/ethniques (145). À défaut d'avoir pu prendre en compte la composition ethnique précise des populations dans cette étude, un *proxy* a pu être testé dans les analyses complémentaires (part de la population immigrée), mais celui-ci n'a pas modifié la relation entre la pollution atmosphérique et le risque de DT1 qui était l'hypothèse principale de l'étude.

Les indicateurs d'exposition aux polluants environnementaux utilisés dans cette étude sont des indicateurs géographiques de niveaux cantonaux, non individuels, dont certains sont issus de modélisations basées sur des paramètres communs (conditions météorologiques et topographiques pour les modèles de dispersion), potentiellement issus de sources communes. Ainsi, une forte corrélation entre certains indicateurs a été mise en évidence. Afin de limiter l'impact de ces corrélations, de nombreuses discussions avec les experts et producteurs de données ont été menées et des choix ont été opérés dans la construction du modèle final, sur la base d'arguments statistiques, physiologiques, d'expologie (qualité des indicateurs) ou de plausibilité biologique. Ainsi, les associations observées ne sont pas à interpréter strictement comme un lien formel entre le DT1 et les facteurs du modèle, mais plutôt comme des associations entre les variations de l'incidence du DT1 et des indicateurs plus généraux de l'existence de sources de pollutions communes (industrie, trafic...) dans l'environnement des sujets.

De manière générale, la qualité des indicateurs d'exposition à des polluants de l'environnement et des facteurs de confusion du DT1 employés ici est directement liée aux sources de données disponibles pour la période d'étude considérée. De ce fait, certaines données présentaient des valeurs manquantes inhérentes aux fréquences de mesure des polluants (données SISE-EAUX par exemple). D'autres n'étaient disponibles que pour une partie des voies d'exposition pertinentes (par exemple la voie aérienne considérée pour les dioxines-furanes alors que la voie principale d'exposition chez l'homme est alimentaire (146)). Par ailleurs, la période d'étude couvrant les expositions environnementales entre 2010 et 2017, voire limitée à certaines années pour certains polluants environnementaux (Tableau 3), peut ne pas avoir été représentative de l'historique d'exposition des sujets, notamment en termes d'expositions précoces, particulièrement pour les enfants les plus âgés au moment de l'étude (nés à partir de 1996, quand les émissions étaient plus fortes). Une nouvelle étude prenant en compte les expositions au moment de la naissance des sujets, nécessitant un chaînage dans le SNDS afin de retrouver les communes de résidence à la naissance, pourrait être menée afin d'étudier l'impact de ces expositions précoces.

5.5 Perspectives

Au vu des résultats de cette étude, des limites précédemment discutées et des moyens potentiels pour les minimiser, de nombreuses perspectives s'ouvrent pour poursuivre et améliorer les investigations déjà mises en œuvre.

Dans le cadre de l'analyse descriptive, il pourrait être envisagé de comparer la fréquence de DT1 avec celle de pathologies associées au DT1 ou d'autres pathologies auto-immunes (hypothyroïdie et hyperthyroïdies de l'enfant par exemple), afin de mieux cibler et rechercher les facteurs de risque communs à ces maladies. À ces fins, l'utilisation d'algorithmes dédiés dans le SNDS (notamment *via* les affections de longue durée et traitements médicamenteux), de la cartographie des pathologies et des dépenses de l'Assurance Maladie¹⁵ serait pertinente.

Dans le cadre de la présente étude, plusieurs analyses complémentaires pourront être menées. La prise en compte d'expositions précoces ciblées sur la période de naissance pourrait être envisagée sur une sous-partie de la population pour laquelle un chaînage mère-enfant dans le SNDS serait possible (enfants nés après 2012), en récupérant la commune de résidence au moment du séjour en maternité ou lors des échographies pendant la grossesse.

Par ailleurs, une analyse à l'échelle géographique des bassins de vie (données Insee) plutôt qu'à l'échelle des cantons (entité électorale) serait pertinente afin d'avoir des groupes de population plus homogènes.

De nouveaux indicateurs, en cours de développement ou à développer pourront être testés au fur et à mesure de leur mise à disposition (ex : indicateurs d'exposition à des polluants environnementaux non pris en compte ici, indicateurs mieux ciblés de la circulation virale, indicateurs concernant les paramètres sanitaires liés à la grossesse à des échelles infra-départementales).

De même, d'autres indicateurs composites de vulnérabilité, de résilience et d'exposition à des polluants environnementaux (147, 148) pourraient être intégrés dans les modèles afin de tester un plus grand nombre de profils territoriaux pouvant être associés à des risques plus élevés de DT1 de l'enfant, et permettre la formulation de recommandations en matière de gestion.

Enfin, de futures études pourraient être envisagées sur la base des résultats mis en évidence dans ce rapport. L'objectif serait d'étudier la possibilité de tester les hypothèses générées dans la présente étude, en particulier le risque potentiellement associé à l'exposition à la pollution atmosphérique, dans des cohortes européennes (notamment mères-enfants) ou études de type cas-témoins à l'échelle nationale ou internationale, avec des données individuelles.

La mise à jour de l'extraction des données dans le SNDS au-delà de l'année 2017, au fur et à mesure de la disponibilité des données consolidées, permettra d'augmenter le nombre de cas et la puissance attendue de l'étude pour être conduite à une échelle géographique plus fine (commune, IRIS), permettant de réduire l'hétérogénéité intra-unité statistique, notamment en termes d'incidence du DT1 et d'expositions à des polluants de l'environnement ou à des facteurs sociodémographiques.

Enfin, l'incidence du DT1 augmentant avec l'âge, une extension de l'âge des cas inclus (aujourd'hui 6 mois-14 ans), avec une nouvelle extraction dans le SNDS devrait être envisagée. Une étude incluant les adultes, dans le SNDS ou des cohortes de patients atteints de DT1, pourrait également permettre de tester l'influence des polluants environnementaux, notamment atmosphériques, dans le déclenchement du DT1.

¹⁵ Disponible sur <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/par-theme/pathologies/cartographie-assurance-maladie>

6. CONCLUSION

Cette étude nationale a mis en évidence une augmentation de plus de 30 % des cas de DT1 de l'enfant sur la période 2010-2017 en France et une hétérogénéité spatiale dans la répartition des cas de DT1. Ces travaux ont permis d'identifier, parmi un grand nombre de facteurs de risque connus du DT1 de l'enfant, ceux qui sont susceptibles d'influencer l'incidence de cette pathologie à l'échelle des territoires. En effet, la recherche des facteurs pouvant expliquer ces disparités géographiques montre que l'incidence cantonale de DT1 de l'enfant est corrélée au niveau d'urbanisation, de désavantage social et de polluants atmosphériques (notamment NO₂).

Les hypothèses issues de ces travaux, cohérentes avec les éléments de la littérature, permettent d'orienter de futurs travaux de recherche et à terme, de prioriser les actions, notamment en matière de prévention à l'échelle d'un territoire pour favoriser des environnements favorables à la santé. Ces résultats soulignent une nouvelle fois la nécessité de réduire l'exposition à la pollution atmosphérique et les enjeux associés aux inégalités sociales de santé.

Dans le cadre de la surveillance de pathologies multifactorielles et afin de favoriser des environnements favorables à la santé, l'approche écologique géographique multifactorielle employée ici s'avère en outre particulièrement pertinente en raison :

- de l'opportunité d'exploiter des données de santé et environnementales disponibles (SNDS, bases de données environnementales), à une échelle nationale ;
- de l'utilisation de méthodes statistiques adaptées, permettant la prise en compte de facteurs de risques multiples et corrélés, afin d'isoler les effets potentiels des différents facteurs ;
- de la possibilité de mettre en perspective différents facteurs d'inégalités territoriales, qu'il s'agisse de problématiques de santé, d'inégalités sociales et/ou environnementales.

La méthode développée pour l'étude du DT1 de l'enfant et la multiplicité des indicateurs géographiques construits pourront être capitalisées pour une application ultérieure sur d'autres pathologies prioritaires, notamment dans le cadre du croisement des données sanitaires et environnementales prévu autour du Green Data for Health (GD4H, action 17 de l'axe 4 du PNSE 4) et du *Health Data Hub*.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice.* 2011;94(3):311-21.
2. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltesz G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young - a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes research and clinical practice.* 2014;103(2):161-75.
3. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet (London, England).* 2009;373(9680):2027-33.
4. Piffaretti C, Mandereau-Bruno L, Guilmin-Crepon S, Choleau C, Coutant R, Fosse-Edorh S. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in France, 2010-2015. *Diabetes research and clinical practice.* 2019;149:200-7.
5. Piffaretti C, Mandereau Bruno L, Guilmin Crepon S, Choleau C, Coutant R, Fosse Edorh S. Incidence du diabète de type 1 chez l'enfant en France en 2013-2015, à partir du système national des données de santé (SNDS). Variations régionales. Numéro thématique. Journée mondiale du diabète 2017. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire.* 2017(27-28):571-8.
6. Rigou AG, S.; Piffaretti, C.; Chesneau, J.; Fosse-Edorh, S.; Le Barbier, M.;, editor Variations spatio-temporelles de l'incidence du diabète de type 1 en France chez les enfants de moins de 15 ans. Congrès de la société francophone du diabète; 2020; Bruxelles.
7. Williams R, Colagiuri S, Chan J, Gregg E, Calvin Ke L, Lim L, et al. DF Diabetes Atlas, 9th Edition Committee. 2019.
8. DIAMOND-Project-Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2006;23:587-66.
9. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia.* 2019;62(3):408-17.
10. DiLiberti JH, Lorenz RA. Long-term trends in childhood diabetes mortality: 1968-1998. *Diabetes care.* 2001;24(8):1348-52.
11. Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CC, Parslow RC, Stephenson CR, Reynolds C, et al. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of diabetes in children and young adults. *Diabetes care.* 2008;31(5):922-6.
12. Matsushima M, LaPorte RE, Maruyama M, Shimizu K, Nishimura R, Tajima N. Geographic variation in mortality among individuals with youth-onset diabetes mellitus across the world. DERI Mortality Study Group. *Diabetes Epidemiology Research International.* *Diabetologia.* 1997;40(2):212-6.
13. Warner DP, McKinney PA, Law GR, Bodansky HJ. Mortality and diabetes from a population based register in Yorkshire 1978-93. *Archives of disease in childhood.* 1998;78(5):435-8.
14. Donzeau A, Piffaretti C, Jossens A, Levaillant L, Bouhours-Nouet N, Amsellem-Jager J, et al. Time trend in excess mortality in children with type 1 diabetes from 1987 to 2016 in mainland France. *Pediatric diabetes.* 2021.

15. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* (London, England). 2016;387(10035):2340-8.
16. Howard SG. Exposure to environmental chemicals and type 1 diabetes: an update. *Journal of epidemiology and community health*. 2019;73(6):483-8.
17. Eisenbarth GS. Type I Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(21):1360-8.
18. Krischer JP, Lynch KF, Lernmark A, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, et al. Genetic and Environmental Interactions Modify the Risk of Diabetes-Related Autoimmunity by 6 Years of Age: The TEDDY Study. *Diabetes care*. 2017;40(9):1194-202.
19. Wasserfall C, Nead K, Mathews C, Atkinson M. The threshold hypothesis: Solving the equation of nurture vs nature in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54:2232-6.
20. Butalia S, Kaplan GG, Khokhar B, Rabi DM. Environmental Risk Factors and Type 1 Diabetes: Past, Present, and Future. *Canadian journal of diabetes*. 2016;40(6):586-93.
21. Hathout EH, Beeson WL, Nahab F, Rabadi A, Thomas W, Mace JW. Role of exposure to air pollutants in the development of type 1 diabetes before and after 5 yr of age. *Pediatric diabetes*. 2002;3(4):184-8.
22. Hathout EH, Beeson WL, Ischander M, Rao R, Mace JW. Air pollution and type 1 diabetes in children. *Pediatric diabetes*. 2006;7(2):81-7.
23. Di Ciaula A. Type I diabetes in paediatric age in Apulia (Italy): Incidence and associations with outdoor air pollutants. *Diabetes research and clinical practice*. 2016;111:36-43.
24. Di Ciaula A, Portincasa P. Relationships between emissions of toxic airborne molecules and type 1 diabetes incidence in children: An ecologic study. *World journal of diabetes*. 2021;12(5):673-84.
25. Malmqvist E, Larsson HE, Jonsson I, Rignell-Hydbom A, Ivarsson SA, Tinnerberg H, et al. Maternal exposure to air pollution and type 1 diabetes--Accounting for genetic factors. *Environmental research*. 2015;140:268-74.
26. Taha-Khalde A, Haim A, Karakis I, Shashar S, Biederko R, Shtein A, et al. Air pollution and meteorological conditions during gestation and type 1 diabetes in offspring. *Environ Int*. 2021;154:106546.
27. Shukla A, Bunkar N, Kumar R, Bhargava A, Tiwari R, Chaudhury K, et al. Air pollution associated epigenetic modifications: Transgenerational inheritance and underlying molecular mechanisms. *Science of The Total Environment*. 2019;656:760-77.
28. Zhao C-N, Xu Z, Wu G-C, Mao Y-M, Liu L-N, Qian W, et al. Emerging role of air pollution in autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2019;18(6):607-14.
29. Alderete TL, Chen Z, Toledo-Corral CM, Contreras ZA, Kim JS, Habre R, et al. Ambient and Traffic-Related Air Pollution Exposures as Novel Risk Factors for Metabolic Dysfunction and Type 2 Diabetes. *Current Epidemiology Reports*. 2018;5(2):79-91.
30. Predieri B, Iughetti L, Guerranti C, Bruzzi P, Perra G, Focardi SE. High Levels of Perfluorooctane Sulfonate in Children at the Onset of Diabetes. *International Journal of Endocrinology*. 2015;2015:234358.
31. Salo HM, Koponen J, Kiviranta H, Rantakokko P, Honkanen J, Häkkinen T, et al. No evidence of the role of early chemical exposure in the development of β -cell autoimmunity. *Environmental science and pollution research international*. 2019;26(2):1370-8.
32. Conway B, Innes KE, Long D. Perfluoroalkyl substances and beta cell deficient diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2016;30(6):993-8.

33. Bodin J, Stene LC, Nygaard UC. Can exposure to environmental chemicals increase the risk of diabetes type 1 development? *BioMed research international*. 2015;2015:208947.
34. El-Morsi, A-A AR. Pesticides residues in Egyptian diabetic children: a preliminary study. *Journal of Clinical Toxicology*. 2017;2.
35. Cetkovic-Cvrlje M, Olson M, Schindler B, Gong HK. Exposure to DDT metabolite p,p'-DDE increases autoimmune type 1 diabetes incidence in NOD mouse model. *Journal of immunotoxicology*. 2016;13(1):108-18.
36. Bresson SE, Isom S, Jensen ET, Huber S, Oulhote Y, Rigdon J, et al. Associations between persistent organic pollutants and type 1 diabetes in youth. *Environ Int*. 2022;163:107175.
37. Rahman M, Tondel M, Ahmad SA, Axelson O. Diabetes mellitus associated with arsenic exposure in Bangladesh. *Am J Epidemiol*. 1998;148(2):198-203.
38. Chafe R, Aslanov R, Sarkar A, Gregory P, Comeau A, Newhook LA. Association of type 1 diabetes and concentrations of drinking water components in Newfoundland and Labrador, Canada. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2018;6(1):e000466.
39. Parslow RC, McKinney PA, Law GR, Staines A, Williams R, Bodansky HJ. Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis. *Diabetologia*. 1997;40(5):550-6.
40. Grau-Perez M, Kuo CC, Spratlen M, Thayer KA, Mendez MA, Hamman RF, et al. The Association of Arsenic Exposure and Metabolism With Type 1 and Type 2 Diabetes in Youth: The SEARCH Case-Control Study. *Diabetes care*. 2017;40(1):46-53.
41. Rahman M, Tondel M, Ahmad SA, Axelson O. Diabetes Mellitus Associated with Arsenic Exposure in Bangladesh. *American Journal of Epidemiology*. 1998;148(2):198-203.
42. Chafe R, Aslanov R, Sarkar A, Gregory P, Comeau A, Newhook LA. Association of type 1 diabetes and concentrations of drinking water components in Newfoundland and Labrador, Canada. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2018;6(1):e000466.
43. Ansar Ahmed S. The immune system as a potential target for environmental estrogens (endocrine disrupters): a new emerging field. *Toxicology*. 2000;150(1):191-206.
44. Bansal A, Henao-Mejia J, Simmons RA. Immune System: An Emerging Player in Mediating Effects of Endocrine Disruptors on Metabolic Health. *Endocrinology*. 2018;159(1):32-45.
45. Kuo CH, Yang SN, Kuo PL, Hung CH. Immunomodulatory effects of environmental endocrine disrupting chemicals. *Kaohsiung J Med Sci*. 2012;28(7 Suppl):S37-42.
46. Predieri B, Bruzzi P, Bigi E, Ciancia S, Madeo SF, Lucaccioni L, et al. Endocrine Disrupting Chemicals and Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8).
47. Hennigar SR, Myers JL, Tagliaferro AR. Exposure of alveolar macrophages to polybrominated diphenyl ethers suppresses the release of pro-inflammatory products in vitro. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012;237(4):429-34.
48. Koeppe ES, Ferguson KK, Colacino JA, Meeker JD. Relationship between urinary triclosan and paraben concentrations and serum thyroid measures in NHANES 2007-2008. *Sci Total Environ*. 2013;445-446:299-305.
49. Santé publique France. Imprégnation de la population française par les bisphénols A, S et F. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France : Saint-Maurice; 2019.
50. ANSES, Comité d'Experts Spécialisés « Évaluation des risques liés aux substances chimiques ». Effets sanitaires du bisphénol A - Rapport d'expertise collective. Connaissances relatives aux usages du bisphénol A. Rapport d'étude. 2011.

51. İnce T, Balcı A, Yalçın SS, Özdemir G, Erkekoglu P, Kocer-Gumusel B, et al. Urinary bisphenol-A levels in children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2018;31(8):829-36.
52. Sharif K, Kurnick A, Coplan L, Alexander M, Watad A, Amital H, et al. The Putative Adverse Effects of Bisphenol A on Autoimmune Diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021.
53. Lazurova Z, Lazurova I, Shoenfeld Y. Bisphenol A as a Factor in the Mosaic of Autoimmunity. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021.
54. Castro-Correia C, Correia-Sá L, Norberto S, Delerue-Matos C, Domingues V, Costa-Santos C, et al. Phthalates and type 1 diabetes: is there any link? *Environmental science and pollution research international*. 2018;25(18):17915-9.
55. Santé publique France. Imprégnation de la population française par les Polychlorobiphényles (PCB), les dioxines et les furanes - Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France; 2021.
56. UNEP. Regionally based assessment of persistent toxic substances : Europe regional report. United Nations Environment Programme Chemicals. 2002.
57. AFSSA. Dioxines, furanes et PCB de type dioxine: Evaluation de l'exposition de la population française. 2005.
58. Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H. Polychlorinated Biphenyl Serum Levels in Pregnant Subjects With Diabetes. *Diabetes care*. 2001;24(6):1099-101.
59. Rignell-Hydbom A, Elfving M, Ivarsson SA, Lindh C, Jönsson BAG, Olofsson P, et al. A Nested Case-Control Study of Intrauterine Exposure to Persistent Organochlorine Pollutants in Relation to Risk of Type 1 Diabetes. *PloS one*. 2010;5(6):e11281.
60. Kuiper J, Moran M, Cetkovic-Cvrlje M. Exposure to polychlorinated biphenyl-153 decreases incidence of autoimmune Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Journal of immunotoxicology*. 2016;13(6):850-60.
61. Kurita H, Yoshioka W, Nishimura N, Kubota N, Kadokawa T, Tohyama C. Aryl hydrocarbon receptor-mediated effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on glucose-stimulated insulin secretion in mice. *Journal of Applied Toxicology*. 2009;29(8):689-94.
62. Kim YH, Shim YJ, Shin YJ, Sul D, Lee E, Min BH. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induces calcium influx through T-type calcium channel and enhances lysosomal exocytosis and insulin secretion in INS-1 cells. *Int J Toxicol*. 2009;28(3):151-61.
63. Kerkvliet NI, Steppan LB, Vorachek W, Oda S, Farrer D, Wong CP, et al. Activation of aryl hydrocarbon receptor by TCDD prevents diabetes in NOD mice and increases Foxp3+ T cells in pancreatic lymph nodes. *Immunotherapy*. 2009;1(4):539-47.
64. Weets I, Kaufman L, Van der Auwera B, Crenier L, Rooman RP, De Block C, et al. Seasonality in clinical onset of type 1 diabetes in belgian patients above the age of 10 is restricted to HLA-DQ2/DQ8-negative males, which explains the male to female excess in incidence. *Diabetologia*. 2004;47(4):614-21.
65. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia*. 2008;51(8):1391-8.
66. Manousaki D, Harroud A, Mitchell RE, Ross S, Forgetta V, Timpson NJ, et al. Vitamin D levels and risk of type 1 diabetes: A Mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2021;18(2):e1003536-e.
67. Inshaw JRJ, Cutler AJ, Crouch DJM, Wicker LS, Todd JA. Genetic Variants Predisposing Most Strongly to Type 1 Diabetes Diagnosed Under Age 7 Years Lie Near

Candidate Genes That Function in the Immune System and in Pancreatic β -Cells. *Diabetes care.* 2019;43(1):169-77.

68. Doutreix J, Levy-Marchal C. Diagnosis of insulin-dependent diabetes in children: data from the incidence registry. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1996;44:S90-6.
69. Barat P, Valade A, Brosselin P, Alberti C, Maurice-Tison S, Levy-Marchal C. The growing incidence of type 1 diabetes in children: the 17-year French experience in Aquitaine. *Diabetes Metab.* 2008;34(6 Pt 1):601-5.
70. Trellu M, Lacombe S, Morin D, Dalla-Vale F. [Epidemiology of diabetes in children in Languedoc-Roussillon (France)]. *Arch Pediatr.* 2015;22(3):241-6.
71. Mauny F, Grandmottet M, Lestrade C, Guitard J, Crenn D, Floret N, et al. Increasing trend of childhood type 1 diabetes in Franche-Comte (France): analysis of age and period effects from 1980 to 1998. *European journal of epidemiology.* 2005;20(4):325-9.
72. Le Gall M, Nivot S, Guitteny MA, Saade MB, Bourdet K, Marques C, et al. Incidence, prévalence et circonstances de découverte du diabète de type 1 chez l'enfant en Bretagne entre 2017 et 2019 *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire.* 2021;13.
73. Fosse-Edorh SR, A.; Morin, S.; Fezeu, L.; Mandereau-Bruno, L.; Fagot-Campagna, A. Algorithmes basés sur les données médico-administratives dans le champ des maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques, et en particulier du diabète. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2017;65:S168-S73.
74. Beyerlein A, Krasmann M, Thiering E, Kusian D, Markevych I, D'Orlando O, et al. Ambient air pollution and early manifestation of type 1 diabetes. *Epidemiology (Cambridge, Mass).* 2015;26(3):e31-2.
75. Di Ciaula A. Association between Air Pollutant Emissions and Type 1 Diabetes Incidence in European Countries. *Advances in Research.* 2014;2(7):409-25.
76. Sheehan A, Freni Sterrantino A, Fecht D, Elliott P, Hodgson S. Childhood type 1 diabetes: an environment-wide association study across England. *Diabetologia.* 2020;63(5):964-76.
77. González R N, Torres-Avilés F, Carrasco P E, Salas P F, Pérez B F. [Association of the incidence of type 1 diabetes mellitus with environmental factors in Chile during the period 2000-2007]. *Revista medica de Chile.* 2013;141(5):595-601.
78. Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H, Collaborative Perinatal P. Polychlorinated biphenyl serum levels in pregnant subjects with diabetes. *Diabetes care.* 2001;24(6):1099-101.
79. Tolga n, Aylin B, Songül YnS, Gizem Ö, Pinar E, Belma K-G, et al. Urinary bisphenol-A levels in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018.
80. Bodin J, Kocabach Bølling A, Wendt A, Eliasson L, Becher R, Kuper F, et al. Exposure to bisphenol A, but not phthalates, increases spontaneous diabetes type 1 development in NOD mice. *Toxicology reports.* 2015;2:99-110.
81. Bodin J, Bølling AK, Samuelsen M, Becher R, Løvik M, Nygaard UC. Long-term bisphenol A exposure accelerates insulitis development in diabetes-prone NOD mice. *Immunopharmacology and immunotoxicology.* 2013;35(3):349-58.
82. Zhang Z, Sun ZZ, Xiao X, Zhou S, Wang XC, Gu J, et al. Mechanism of BDE209-induced impaired glucose homeostasis based on gene microarray analysis of adult rat liver. *Arch Toxicol.* 2013;87(8):1557-67.
83. Paul KB, Hedge JM, DeVito MJ, Crofton KM. Short-term exposure to triclosan decreases thyroxine in vivo via upregulation of hepatic catabolism in Young Long-Evans rats. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology.* 2010;113(2):367-79.

84. Zorrilla LM, Gibson EK, Jeffay SC, Crofton KM, Setzer WR, Cooper RL, et al. The effects of triclosan on puberty and thyroid hormones in male Wistar rats. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2009;107(1):56-64.
85. Organization WH. State of the science of endocrine disrupting chemicals - An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO. 2012.
86. Chafe R, Aslanov R, Sarkar A, Gregory P, Comeau A, Newhook LA. Association of type 1 diabetes and concentrations of drinking water components in Newfoundland and Labrador, Canada. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000466.
87. Ludvigsson J, Andersson-White P, Guerrero-Bosagna C. Toxic metals in cord blood and later development of Type 1 diabetes. *Pediatr Dimens*. 2019;4(2).
88. Benson VS, Vanleeuwen JA, Taylor J, Somers GS, McKinney PA, Van Til L. Type 1 diabetes mellitus and components in drinking water and diet: a population-based, case-control study in Prince Edward Island, Canada. *J Am Coll Nutr*. 2010;29(6):612-24.
89. Bahadoran Z, Ghasemi A, Mirmiran P, Azizi F, Hadaegh F. Nitrate-nitrite-nitrosamines exposure and the risk of type 1 diabetes: A review of current data. *World Journal of Diabetes*. 2016;7(18):433-40.
90. Longnecker MP, Daniels JL. Environmental contaminants as etiologic factors for diabetes. *Environmental health perspectives*. 2001;109 Suppl 6:871-6.
91. Kostraba JN, Gay EC, Rewers M, Hamman RF. Nitrate levels in community drinking waters and risk of IDDM. An ecological analysis. *Diabetes care*. 1992;15(11):1505-8.
92. Müller R, Pfeifroth U, Träger-Chatterjee C, Trentmann J, Cremer R. Digging the METEOSAT Treasure—3 Decades of Solar Surface Radiation. *Remote Sensing*. 2015;7(6).
93. Pfeifroth U, Sanchez-Lorenzo A, Manara V, Trentmann J, Hollmann R. Trends and Variability of Surface Solar Radiation in Europe Based On Surface- and Satellite-Based Data Records. *Journal of Geophysical Research: Atmospheres*. 2018;123(3):1735-54.
94. Insee. Code officiel géographique au 1^{er} janvier 2017 2017 [Available from: <https://www.insee.fr/fr/information/2666684#titre-bloc-15>].
95. INERIS. Cartothèque permettant de retracer l'évolution de la qualité de l'air en France, de 2000 à 2019. In: INERIS, editor. 2021.
96. LMD (CNRS) I, LISA (CNRS). Chimere : A multi-scale chemistry-transport model for atmospheric composition analysis and forecast. 2021.
97. Amadou A, Praud D, Coudon T, Deygas F, Grassot L, Faure E, et al. Risk of breast cancer associated with long-term exposure to benzo[a]pyrene (BaP) air pollution: Evidence from the French E3N cohort study. *Environ Int*. 2021;149.
98. Ministère-des-Solidarités-et-de-la-Santé. Résultats du contrôle sanitaire de l'eau distribuée commune par commune 2021 [Available from: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/resultats-du-controle-sanitaire-de-leau-distribuee-commune-par-commune/>].
99. Sarah Goria MS, Perrine de Crouy-Chanel. Introduction aux statistiques spatiales et aux systèmes d'information géographique en santé environnement - Application aux études écologiques. Santé publique France; 2010.
100. Yeung W-CG, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:d35.

101. Pouey J, Mouly D, Galey C. Détection et surveillance des cas groupés de gastro-entérites aiguës en lien avec une origine hydrique - Protocole de mise en oeuvre du projet. Santé publique France; 2021.
102. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. 2017;60(4):636-44.
103. Rey G, Jouglard E, Fouillet A, Hemon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*. 2009;9:33.
104. Bernardinelli L, Clayton D, Pascutto C, Montomoli C, Ghislandi M, Songini M. Bayesian analysis of space-time variation in disease risk. *Stat Med*. 1995;14(21-22):2433-43.
105. Blangiardo M, Cameletti M, Baio G, Rue H. Spatial and spatio-temporal models with R-INLA. *Spat Spatiotemporal Epidemiol*. 2013;4:33-49.
106. Knorr-Held L. Bayesian modelling of inseparable space-time variation in disease risk. *Stat Med*. 2000;19(17-18):2555-67.
107. Rue H, Martino S, Chopin N. Approximate Bayesian Inference for Latent Gaussian Models by Using Integrated Nested Laplace Approximations. *Journal of the Royal Statistical Society Series B*. 2009;71:319-92.
108. Leroux B., Lei X., Breslow N. Statistical models in epidemiology, the environment and clinical trials. Estimation of disease rates in small areas: a new mixed model for spatial dependence. New York: Springer Verlag; 1999 1999.
109. Riebler A, Sorbye SH, Simpson D, Rue H. An intuitive Bayesian spatial model for disease mapping that accounts for scaling. *Stat Methods Med Res*. 2016;25(4):1145-65.
110. Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Communications in Statistics - Theory and Methods*. 1997;26(6):1481-96.
111. Kulldorff M. Software for the spatial, temporal and space-time statistics 2015 2015 [Available from: <http://www.satscan.org/>].
112. Elliott P, Wakefield JC, Best NG, Briggs DJ. Spatial epidemiology: methods and applications2000.
113. Spiegelhalter D J BNG, Carlin BP, Van der Linde A. Bayesian measures of model complexity and fit. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Statistical Methodology)*. 2002;64(4):583-639.
114. Group" TDP. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabetic Medicine*. 2006;23(8):857-66.
115. Mobasseri M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojazadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 2020;10(2):98-115.
116. Green A, Gale EA, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. *Lancet (London, England)*. 1992;339(8798):905-9.
117. Karvonen M, Pitkäniemi M, Pitkäniemi J, Kohtamaki K, Tajima N, Tuomilehto J. Sex difference in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: an analysis of the recent epidemiological data. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetes/metabolism reviews*. 1997;13(4):275-91.
118. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürös E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *The Lancet*. 2009;373(9680):2027-33.

119. Patterson CC, Gyurus E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012;55(8):2142-7.
120. Casu A, Pascutto C, Bernardinelli L, Songini M. Type 1 diabetes among sardinian children is increasing: the Sardinian diabetes register for children aged 0-14 years (1989-1999). *Diabetes care*. 2004;27(7):1623-9.
121. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1419-29.
122. Tosur M, Geyer SM, Rodriguez H, Libman I, Baidal DA, Redondo MJ, et al. Ethnic differences in progression of islet autoimmunity and type 1 diabetes in relatives at risk. *Diabetologia*. 2018;61(9):2043-53.
123. Lanzinger S, Rosenbauer J, Sugiri D, Schikowski T, Treiber B, Klee D, et al. Impact of long-term air pollution exposure on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: results from the DPV registry. *Diabetologia*. 2018;1-8.
124. MacIntyre EA, Gehring U, Möller A, Fuertes E, Klümper C, Krämer U, et al. Air pollution and respiratory infections during early childhood: an analysis of 10 European birth cohorts within the ESCAPE Project. *Environmental health perspectives*. 2014;122(1):107-13.
125. Li Y, Rittenhouse-Olson K, Scheider WL, Mu L. Effect of particulate matter air pollution on C-reactive protein: a review of epidemiologic studies. *Rev Environ Health*. 2012;27(2-3):133-49.
126. Baïz N, Slama R, Béné M-C, Charles M-A, Kolopp-Sarda M-N, Magnan A, et al. Maternal exposure to air pollution before and during pregnancy related to changes in newborn's cord blood lymphocyte subpopulations. The EDEN study cohort. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2011;11(1):87.
127. Mehlman MA, Borek C. Toxicity and biochemical mechanisms of ozone. *Environmental research*. 1987;42(1):36-53.
128. Medina S, Wagner V, Chanel PDC, Real E, Corso M, Pascal M. Impact de pollution de l'air ambiant sur la mortalité en France métropolitaine. Réduction en lien avec le confinement du printemps 2020 et nouvelles données sur le poids total pour la période 2016-2019. Santé publique France; 2021.
129. (SDES) Sdéeés. Bilan de la qualité de l'air extérieur en France en 2020. 2020.
130. Crow YJ, Alberti KG, Parkin JM. Insulin dependent diabetes in childhood and material deprivation in northern England, 1977-86. *BMJ (Clinical research ed)*. 1991;303(6795):158-60.
131. Staines A, Bodansky HJ, McKinney PA, Alexander FE, McNally RJ, Law GR, et al. Small area variation in the incidence of childhood insulin-dependent diabetes mellitus in Yorkshire, UK: links with overcrowding and population density. *International Journal of Epidemiology*. 1997;26(6):1307-13.
132. du Prel JB, Icks A, Grabert M, Holl RW, Giani G, Rosenbauer J. Socioeconomic conditions and type 1 diabetes in childhood in North Rhine-Westphalia, Germany. *Diabetologia*. 2007;50(4):720-8.
133. Bruno G, Pagano G, Faggiano F, De Salvia A, Merletti F. Effect of Sardinian heritage on risk and age at onset of type 1 diabetes: a demographic case-control study of Sardinian migrants. *Int J Epidemiol*. 2000;29(3):532-5.
134. Evans JM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM, Morris AD. Socio-economic status, obesity and prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2000;17(6):478-80.

135. Gale EA. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*. 2002;51(12):3353-61.
136. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:d35.
137. Faulkner CL, Luo YX, Isaacs S, Rawlinson WD, Craig ME, Kim KW. The virome in early life and childhood and development of islet autoimmunity and type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rev Med Virol*. 2021;31(5):1-14.
138. Krischer JP, Liu X, Vehik K, Akolkar B, Hagopian WA, Rewers MJ, et al. Predicting Islet Cell Autoimmunity and Type 1 Diabetes: An 8-Year TEDDY Study Progress Report. *Diabetes care*. 2019;42(6):1051-60.
139. Lindfors K, Lin J, Lee H-S, Hyöty H, Nykter M, Kurppa K, et al. Metagenomics of the faecal virome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: the TEDDY study. *Gut*. 2020;69(8):1416-22.
140. Tzaneva V, Iotova V, Yотов Y. Significant urban/rural differences in the incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus among Bulgarian children (1982-1998). *Pediatric diabetes*. 2001;2(3):103-8.
141. Muntoni S, Cocco P, Aru G, Cucca F. Nutritional factors and worldwide incidence of childhood type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(6):1525-9.
142. Patterson CC, Waugh NR. Urban/rural and deprivational differences in incidence and clustering of childhood diabetes in Scotland. *Int J Epidemiol*. 1992;21(1):108-17.
143. Isaacs SR, Foskett DB, Maxwell AJ, Ward EJ, Faulkner CL, Luo JYX, et al. Viruses and Type 1 Diabetes: From Enteroviruses to the Virome. *Microorganisms*. 2021;9(7):1519.
144. Willi SM, Miller KM, DiMeglio LA, Klingensmith GJ, Simmons JH, Tamborlane WV, et al. Racial-Ethnic Disparities in Management and Outcomes Among Children With Type 1 Diabetes. *Pediatrics*. 2015;135(3):424-34.
145. Borschuk AP, Everhart RS. Health disparities among youth with type 1 diabetes: A systematic review of the current literature. *Fam Syst Health*. 2015;33(3):297-313.
146. INSPQ. Réévaluation des risques toxicologiques des biphenyles chlorés. 2006.
147. Brousmeche D, Genin M, Occelli F, Frank L, Deram A, Cuny D, et al. Data for the assessment of vulnerability and resilience in the field of environmental health in the north of France. *Data in Brief*. 2021;37:107220.
148. Lanier C, Deram A, Cuny M-A, Cuny D, Occelli F. Spatial analysis of environmental inequalities caused by multiple air pollutants: A cumulative impact screening method, applied to the north of France. *Ecological Indicators*. 2019;99:91-100.
149. Akerblom HK, Vaarala O, Hyoty H, Ilonen J, Knip M. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *American journal of medical genetics*. 2002;115(1):18-29.
150. Couper JJ. Environmental triggers of type 1 diabetes. *Journal of paediatrics and child health*. 2001;37(3):218-20.
151. Dahlquist G. Environmental risk factors in human type 1 diabetes--an epidemiological perspective. *Diabetes/metabolism reviews*. 1995;11(1):37-46.
152. Hagopian WA, Lernmark A, Rewers MJ, Simell OG, She JX, Ziegler AG, et al. TEDDY-The Environmental Determinants of Diabetes in the Young: an observational clinical trial. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1079:320-6.

8. ANNEXES

Annexe 1 : État des lieux des facteurs de risque suspectés d'être en lien avec la survenue du DT1, autres que l'exposition à des polluants environnementaux

Une revue narrative de la littérature a été réalisée afin de faire l'inventaire des facteurs de risque (autres que l'exposition à des polluants physiques et chimiques de l'environnement) suspectés d'être en lien avec la survenue du DT1 chez l'enfant (149) (150) (151) (152) (20) (16).

Facteurs génétiques	Gènes du système HLA, chromosome 6
Facteurs individuels	Qualité du microbiote
Infections virales maternelles ou infantiles	Entérovirus (coxsackie B et échovirus) Herpès (cytomegalovirus, Epstein–Barr virus) Rubéole in utero Infections respiratoires durant l'enfance
Facteurs individuels pendant la grossesse	Âge élevé de la mère Tabagisme de la mère Obésité de la mère avant la grossesse (et du père)
Grossesse	Diabète gestationnel Naissance par césarienne Pré-éclampsie
Croissance de l'enfant	Obésité infantile Stress périnatal Vaccins
Environnement familial	Densité familiale et conditions de vie
Facteurs alimentaires et nutritionnels	Allaitement et introduction précoce du lait de vache Déficience en vitamine B Quantité journalière de gluten et fibres ingérée par la mère
Facteurs géographiques et socio-économiques	Gradients européens sud-nord et est-ouest Zones géographiques défavorisées Zones moins densément peuplées et communes éloignées Zones rurales
Hypothèse hygiéniste ¹⁶	Faible exposition précoce aux infections virales qui dévie le système immunitaire vers l'auto-immunité et l'atopie
Hypothèse de l'accélération ¹⁷	Facteurs qui surchargent les cellules bêta, accélérant l'auto-immunité et l'apoptose (facteurs accélérant : prise de poids, croissance élevée de l'enfant, stress périnatal et psychologique)

¹⁶ Les populations vivant dans des pays développés à haut niveau d'hygiène développent davantage d'allergies et de maladies auto-immunes. Ce constat incite certains scientifiques à considérer que l'hygiène et l'utilisation des antibiotiques favoriseraient l'essor de ces maladies dans des populations de moins en moins soumises à l'épreuve des infections : c'est la théorie hygiéniste. L'effet protecteur de ces infections n'est pas élucidé, mais il pourrait faire intervenir la production de lymphocytes T régulateurs et de cytokines régulatrices (Dossier d'information « Maladies auto-immunes » de l'Inserm, www.inserm.fr).

¹⁷ L'hypothèse de l'accélération du développement du diabète, développée par T. Wilkin, suggère qu'une prise de poids excessive entraîne une résistance à l'insuline. Cette résistance à l'insuline force les cellules β à produire plus d'insuline et les rend plus exposées aux troubles auto-immunitaires. La surcharge alimentaire augmente la résistance périphérique à l'insuline, et accroît la demande sur les cellules β, et le processus de destruction auto-immune devient irréversible. Cette hypothèse suppose que les enfants ayant un indice de masse corporel élevé seront plus susceptibles de développer un diabète de type 1, une situation similaire à celle du diabète de type 2. Ainsi, plus la fréquence de l'obésité des enfants augmente dans un pays, plus la prévalence du diabète de type 1 y augmenterait.

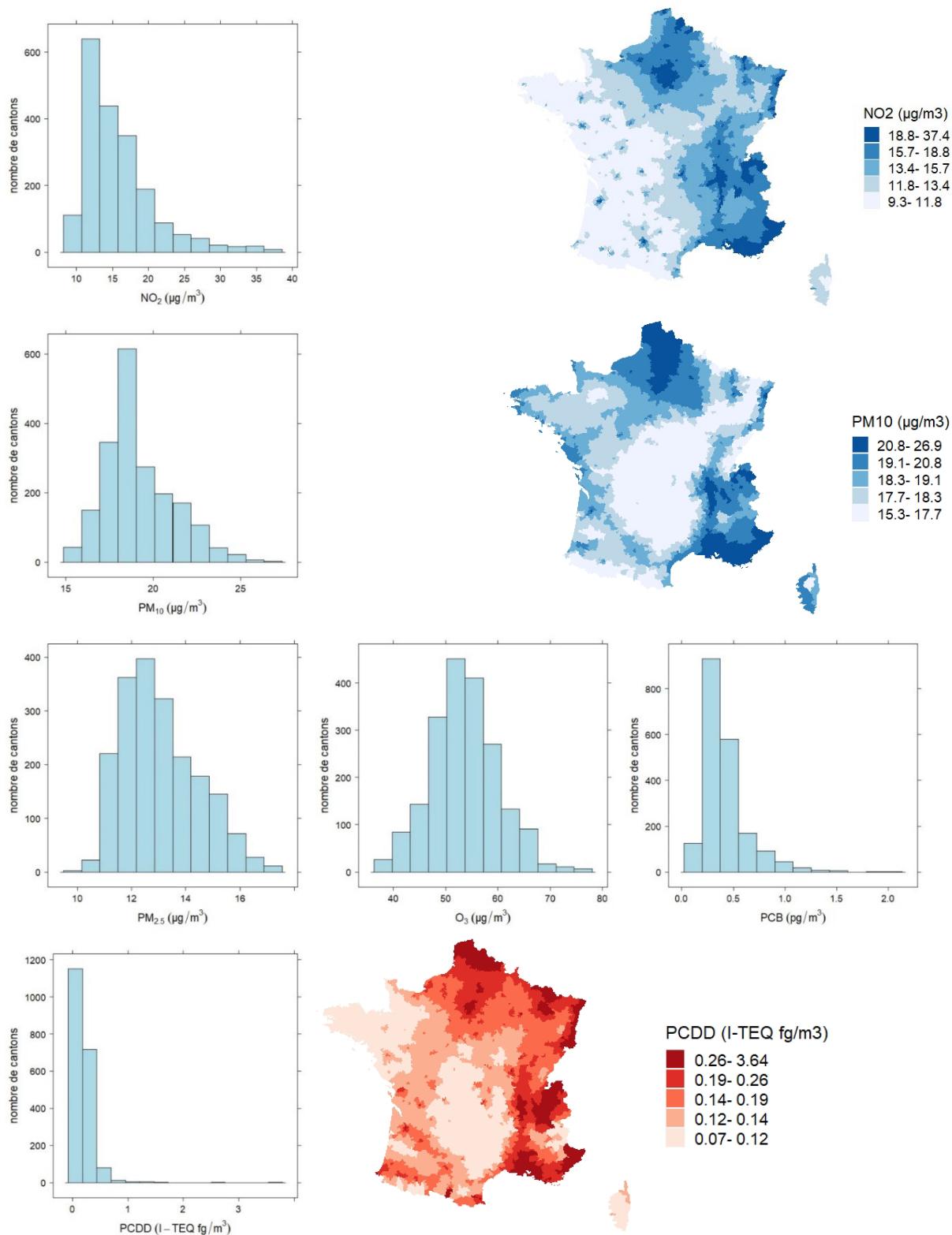
Annexe 2 : Liste des études et des principaux résultats utilisés pour la priorisation des facteurs de risque liés à l'exposition à polluants environnementaux

Polluants environnementaux	Produit	Liens avec le DT1	Référence bibliographique
Pollution atmosphérique	O_3	Étude cas-témoins suédoise chez les enfants de 8 à 14 ans de mères exposées à des niveaux élevés d'ozone Association positive pour une exposition prénatale (2nd trimestre de grossesse)	Malmqvist, E., et al., Maternal exposure to air pollution and type 1 diabetes--Accounting for genetic factors. Environ Res, 2015. 140 : p. 268-74.
		Étude (pilote) cas-témoins menée en Californie : association positive chez les enfants avant 5 ans et après 5 ans	Hathout, E. H. Beeson, W. L. Nahab, F. Rabadi, A. Thomas, W. Mace, J. W. Role of exposure to air pollutants in the development of type 1 diabetes before and after 5 yr of age 2002 Californie du sud
		Étude cas-témoins menée en Californie : association positive chez les enfants avant 5 ans et après 5 ans	Hathout, E. H. Beeson, W. L. Ischander, M. Rao, R. Mace, J. W. Air pollution and type 1 diabetes in children 2006 Californie du sud
	PM_{10}	Étude (pilote) cas-témoins menée en Californie : association positive chez les enfants <5 ans	Hathout, E. H. Beeson, W. L. Nahab, F. Rabadi, A. Thomas, W. Mace, J. W. Role of exposure to air pollutants in the development of type 1 diabetes before and after 5 yr of age 2002 Californie du sud
		Étude écologique italienne sur enfants de 0 à 14 ans, association positive surtout après 5 ans	Di Ciaula, Type I diabetes in paediatric age in Apulia (Italy) : Incidence and associations with outdoor air pollutants 2016 Diabetes Res Clin Pract
		Étude allemande écologique, association avec un plus petit âge moyen au moment du diagnostic (=accélérerait la manifestation du DT1 mais uniquement chez les enfants très jeunes)	Beyerlein A, Krasmann M, Thiering E, et al. Ambient air pollution and early manifestation of type 1 diabetes. Epidemiology 2015 ; 26:e31-2.
		Étude écologique sur 16 pays européen et sur une durée de 20 ans : Association positive	Ciaula A. Association between air pollutant emissions and type 1 diabetes incidence in European countries. Adv Res 2014 ; 2:409-25.
	$PM_{2,5}$	Beaucoup moins d'études disponibles. Étude écologique au Chili : association positive	González R N, Torres-Avilés F, Carrasco P E, et al. (Association of the incidence of type1 diabetes mellitus with environmental factors in Chile during the period 2000-2007).Rev Med Chil 2013 ; 141:595-601.
	Dioxyde de sulfate (SO_4) et de soufre (SO_2)	Étude cas-témoins menée en Californie : association positive	Hathout, E. H. Beeson, W. L. Ischander, M. Rao, R. Mace, J. W. Air pollution and type 1 diabetes in children 2006 Californie du sud
	No_x	Étude suédoise chez les enfants de 8 à 14 ans de mères exposées à des niveaux élevés d'ozone. Association positive pour une exposition prénatale (3^e trimestre de grossesse)	Malmqvist, E., et al., Maternal exposure to air pollution and type 1 diabetes--Accounting for genetic factors. Environ Res, 2015. 140 : p. 268-74.
		Étude allemande écologique, associé avec un plus petit âge moyen au moment du diagnostic (=accélérerait la manifestation du DT1 mais uniquement chez les enfants très jeunes)	Beyerlein A, Krasmann M, Thiering E, et al. Ambient air pollution and early manifestation of type 1 diabetes. Epidemiology 2015 ; 26:e31-2.
		Étude écologique sur 16 pays européens et sur une durée de 20 ans : Association positive	Ciaula A. Association between air pollutant emissions and type 1 diabetes incidence in European countries. Adv Res 2014 ; 2:409-25.
	Composés organiques volatils (COV)	Étude écologique sur 16 pays européen et sur une durée de 20 ans : Association positive	Ciaula A. Association between air pollutant emissions and type 1 diabetes incidence in European countries. Adv Res 2014 ; 2:409-25.

Perturbateurs endocriniens	Polychlorobiphényles (PCB)	Étude transversale chez des femmes enceintes avec un DT1 : concentrations sériques plus élevées en PCB	Longnecker, M.P. ; Klebanoff, M.A. ; Brock, J.W. ; Zhou, H. Polychlorinated biphenyl serum levels in pregnant subjects with diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2001, 24, 1099–1101
		Étude cas témoin suédoise, mesure des PCB dans le sérum des mères pendant la grossesse. Pas d'association avec l'apparition d'un DT1 chez les enfants	Rignell-Hydbom, A. ; Elfving, M. ; Ivarsson, S.A. ; Lindh, C. ; Jönsson, B.A. ; Olofsson, P. ; Rylander, L. A nested case-control study of intrauterine exposure to persistent organochlorine pollutants in relation to risk of type 1 diabetes. <i>PLoS ONE</i> 2010, 5, e11281
	Bisphénol A (BPA)	Une seule étude épidémiologique existante : étude cas-témoin à Ankara, Turquie : niveaux de BPA plus élevés chez les enfants ayant un DT1, mais pas statistiquement significatif (+ méthodologie pas très robuste)	Ince T, Balci A, Yalçın SS, et al. Urinary Bisphenol-A levels in children with type 1 diabetes mellitus. <i>J Pediatr Endocrinol Metab</i> 2018 ; 31:829–36.
		Plusieurs études animales : augmentation de l'incidence du DT1 et altération du système immunitaire chez la souris	Bodin J, Kocabach Bølling A, Wendt A, et al. Exposure to bisphenol A, but not phthalates, increases spontaneous diabetes type 1 development in NOD mice. <i>Toxicol Rep</i> 2015 ; 2:99–110. Bodin, J. ; Bølling, .K. ; Samuelsen, M. ; Becher, R. ; Løvik, M.; Nygaard, U.C. Long-term bisphenol A exposure accelerates insulitis development in diabetes-prone NOD mice. <i>Immunopharmacol. Immunotoxicol.</i> 2013, 35, 349–358.
	Phtalates	Une seule étude chez l'homme : étude cas-témoin au Portugal : niveaux urinaires plus élevés de phtalate de mono-isobutyle (MiBP), qui est un métabolite du phtalate de di-isobutyle chez les enfants atteints de DT1, mais pas statistiquement significatif (peu de cas)	Castro-Correia C, Correia-Sá L, Norberto S, et al. Phthalates and type 1 diabetes : is there any link? <i>Environ Sci Pollut Res Int</i> 2018 ; 25:17915–9.
	Dioxines dont la 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD, ou dioxine de Seveso)	Pas d'études chez l'homme. Mais suspectées car les dioxines sont associées au risque de DT2 + TCDD pourrait exercer des effets indésirables sur les cellules bêta en stimulant la libération continue d'insuline, ce qui entraînerait l'épuisement des cellules bêta (étude animale)	Y. H. Kim, Y. J. Shim, Y. J. Shin, D. Sul, E. Lee, and B. H. Min, "2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induces calcium influx through T-type calcium channel and enhances lysosomal exocytosis and insulin secretion in INS-1 cells," <i>International Journal of Toxicology</i> , vol. 28, no. 3, pp. 151–161, 2009.
	Polybromodiphényléthers (PBDE)	Pas d'études chez l'homme menées sur le lien avec DT1, mais effet suspecté car études animales (rat et porc) montrent un lien avec le développement du DT1	Z. Zhang, Z.-Z. Sun, X. Xiao et al., "Mechanism of BDE209- induced impaired glucose homeostasis based on gene microarray analysis of adult rat liver," <i>Archives of Toxicology</i> , vol. 87, no. 8, pp. 1557–1567, 2013. (50) S. R. Hennigar, J. L. Myers, and A. R. Tagliaferro, "Exposure of alveolar macrophages to polybrominated diphenyl ethers suppresses the release of pro-inflammatory products in vitro," <i>Experimental Biology and Medicine</i> , vol. 237, no. 4, pp. 429–434, 2012.
Polluants organiques persistants (POP)	Perfluorés (PFAS) : PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA, PFDA et PFUnDA	Pas d'études chez l'homme menées sur le lien avec DT1, mais suspecté car agit sur les niveaux d'hormones thyroïdiennes qui sont impliquées dans le développement du DT1	K. B. Paul, J. M. Hedge, M. J. Devito, and K. M. Crofton, "Short-term exposure to triclosan decreases thyroxine in vivo via upregulation of hepatic catabolism in young long-evans rats," <i>Toxicological Sciences</i> , vol. 113, no. 2, pp. 367–379, 2009. (72) L. M. Zorrilla, E. K. Gibson, S. C. Jeffay et al., "The effects of triclosan on puberty and thyroid hormones in male wistar rats," <i>Toxicological Sciences</i> , vol. 107, no. 1, pp. 56–64, 2009. (73) E. S. Koeppe, K. K. Ferguson, J. A. Colacino, and J. D. Meeker, "Relationship between urinary triclosan and paraben concentrations and serum thyroid measures in NHANES 2007–2008," <i>Science of the Total Environment</i> , vol. 445–446, pp. 299–305, 2013.
		Deux cohortes de naissance, en Finlande et d'Estonie : pas d'association entre apparition du DT1 et niveaux de PFAS mesurés dans le sang du cordon et pendant la petite enfance	Salo HM, Koponen J, Kiviranta H, et al. No evidence of the role of early chemical exposure in the development of β-cell autoimmunity. <i>Environ Sci Pollut Res Int</i> 2019 ; 26.
		Étude cas-témoin italienne chez les enfants : niveaux de PFOS plus élevés chez les enfants atteints de diabète de type 1 (apparition récente) que chez les témoins	Predieri B, Iughetti L, Guerranti C, et al. High levels of perfluorooctane sulfonate in children at the onset of diabetes. <i>Int J Endocrinol</i> 2015 ; 2015:1–7.
Polluants organiques persistants (POP)	Perfluorés (PFAS) : PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA, PFDA et PFUnDA	Étude transversale USA : association négative avec PFOA, PFOS, PFNA et PFHxS.	Conway B, Innes KE, Long D. Perfluoroalkyl substances and beta cell deficient diabetes. <i>J Diabetes Complications</i> 2016 ; 30:993–8.

Pesticides	Organochlorés : lindane, DDE, DDT, endrine, etc.	Étude cas-témoin à Mansoura, Égypte : Association positive avec endrine, DDE et association négative avec DDT	El-Morsi, Abdel Rahman A-A. Pesticides residues in Egyptian diabetic children : a preliminary study. Journal of Clinical Toxicology 2017
		Étude cas-témoin finnoise/estonienne : association négative avec DDE	Salo HM, Koponen J, Kiviranta H, <i>et al.</i> No evidence of the role of early chemicalexposure in the development of β-cell autoimmunity. Environ Sci Pollut Res Int 2019 ; 26.
		Étude animale : association positive avec DDE	Cetkovic-Cvrlje M, Olson M, Schindler B, <i>et al.</i> Exposure to DDT metabolite p,p'-DDE increases autoimmune type 1 diabetes incidence in NOD mouse model. JImmunotoxicol 2016 ; 13:1–11.
	Organophosphorés : chlorpyrifos-methyl, malathion, chlorpyrifos, etc.	Étude cas-témoin à Mansoura, Égypte : association positive avec malathion, association négative avec profenofos et chlorpyrifos-methyl	El-Morsi, Abdel Rahman A-A. Pesticides residues in Egyptian diabetic children : a preliminary study. Journal of Clinical Toxicology 2017
Produits dans l'eau de consommation	Fluorure	Étude cas témoin à Terre-Neuve-et-Labrador, au Canada : association positive entre des niveaux plus élevés de fluorure dans l'eau potable et une incidence plus élevée de DT1	Chafe R, Aslanov R, Sarkar A, <i>et al.</i> Association of type 1 diabetes and concentrations of drinking water components in Newfoundland and Labrador, Canada. BMJ Open Diabetes Res Care 2018 ; 6:e000466.
	Arsenic	Une étude américaine transversale : DT1 associé à des niveaux plus faibles d'arsenic inorganique dans le plasma, mais associé à des niveaux plus élevés de métabolites de l'arsenic	Grau-Pérez M, Kuo C-C, Spratlen M, <i>et al.</i> The association of arsenic exposure and metabolism with type 1 and type 2 diabetes in youth : the search case-control study. Diabetes Care 2017 ; 40:46–53.
		Étude cas témoin réalisée à Terre-Neuve-et-Labrador, au Canada : niveaux plus élevés d'arsenic dans l'eau potable associés à une incidence plus élevée de DT1	Chafe R, Aslanov R, Sarkar A, <i>et al.</i> Association of type 1 diabetes and concentrations of drinking water components in Newfoundland and Labrador, Canada. BMJ Open Diabetes Res Care 2018 ; 6:e000466.
	Nitrites, nitrates, composés n-nitrosés	Plusieurs études de cohorte, écologique ou cas témoin ont été réalisées : associations suspectées mais controversées Une association nulle, parfois même négative, pour une teneur moyenne en nitrates < 25 mg/L dans l'eau potable, alors qu'un risque accru est signalé dans les régions où la teneur maximale en nitrates est > 40-80 mg/L	Ludvigsson, J. ; Andersson-White, P. ; Guerrero-Bosagna, C. Toxic metals in cord blood and later development of Type 1 diabetes. Pediatric Dimens. 2019, 4. Dahlquist, 1990 ; elgason 1991 ; Kostraba, 1992 ; Parslow, 1997 ; Longnecker 1999 ; van Maanen, 1999 ; MP, 2001 ; Benson, 2010, ; Bahadoran Z, 2016

Annexe 3 : distribution des valeurs de polluants atmosphériques (NO₂, PM₁₀, PM_{2,5} et O₃), PCB et PCDD-F



Annexe 4 : Modèles construits pour le NO₂

Tableau 14 Modèle complet pour le NO₂. Le RR associé à une augmentation du NO₂ du P25 au P75 est 1,117 (0,991 ; 1,260)

	Coefficient	95 %CI*	
		Inf	Sup
constante	-8,049	-9,796	-6,293
NO₂		**	
Facteurs d'ajustement			
âge			
6 mois - 4 ans		ref	
5 - 9 ans	0,363	0,322	0,405
10 - 14 ans	0,505	0,465	0,546
sexe			
Garçon		ref	
Fille	-0,073	-0,104	-0,042
FDEP	0,117	0,088	0,146
Facteurs de confusion			
tx_diabetegesta_2015	-0,977	-2,254	0,297
tx_cesa2010	0,318	-0,920	1,541
tx_obesite2017	-0,741	-1,504	0,018
tx_preeclampsie2010	0,419	-0,243	1,079
mean_age_2010	-0,030	-0,088	0,027
UV	0,090	-0,115	0,302
nitrates	-0,001	-0,003	0,002
log(nitrites)	-0,005	-0,024	0,014
PCB	-0,030	-0,203	0,140
log(PCDD-F)	0,066	-0,019	0,152
arsenic	0,018	-0,002	0,038
fluorure	-0,056	-0,184	0,070
% de la surface du canton en SAU	-0,133	-0,235	-0,032

* Coefficients du modèle de régression.

** L'association entre le NO₂ et le DT1 à l'échelle cantonale n'étant pas linéaire, il n'est pas possible de donner un coefficient, les résultats sont exprimés en termes de RR pour une augmentation du NO₂ du 25^e au 75^e percentile.

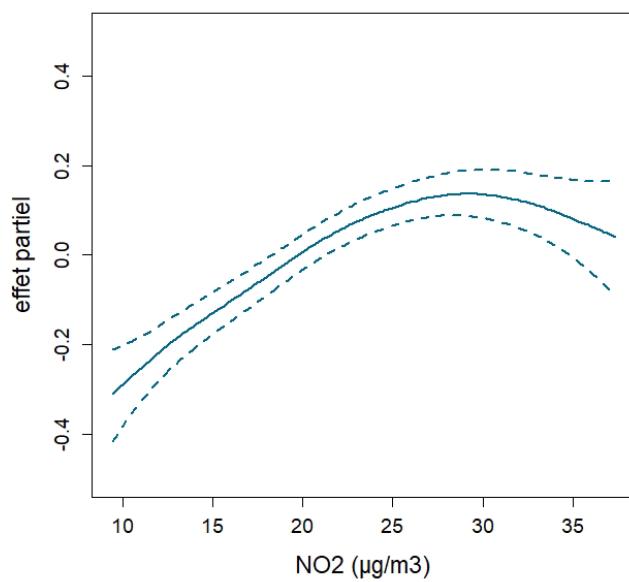
Tableau 15 Modèle final pour le NO₂. Le RR associé à une augmentation du NO₂ du P25 au P75 est 1,133 (1,046 ; 1,227)

	Coefficient*	95 %CI*	
		Inf	Sup
constante	-8,841	-8,892	-8,790
NO₂		**	
Facteurs d'ajustement			
âge			
6 mois - 4 ans		ref	
5 - 9 ans	0,363	0,322	0,405
10 - 14 ans	0,505	0,465	0,546
sexe			
Garçon		ref	
Fille	-0,073	-0,104	-0,042
FDEP	0,116	0,090	0,141
% de la surface du canton en SAU	-0,151	-0,247	-0,055

* Coefficients du modèle de régression.

** L'association entre le NO₂ et le DT1 à l'échelle cantonale n'étant pas linéaire, il n'est pas possible de donner un coefficient, les résultats sont exprimés en termes de RR pour une augmentation du NO₂ du 25^e au 75^e percentile.

Figure 10 Relation estimée entre l'incidence du DT1 et les niveaux de NO2 à l'échelle cantonale



Annexe 5 : Modèles construits pour les PM₁₀

Tableau 16 : Modèle complet pour les PM₁₀. Le RR associé à une augmentation de l'indicateur PM₁₀ du P25 au P75 est 1,013 (0,962 ; 1,067)

	Coefficient*	95 %CI*	
		Inf	Sup
constante	-8,098	-9,804	-6,386
PM ₁₀	0,005	-0,016	0,027
Facteurs d'ajustement			
âge			
6 mois - 4 ans		ref	
5 - 9 ans	0,363	0,321	0,405
10 - 14 ans	0,505	0,464	0,545
sexe			
Garçon		ref	
Fille	-0,073	-0,104	-0,042
FDEP	0,105	0,077	0,134
Facteurs de confusion			
tx_diabetegesta_2015	-0,923	-2,182	0,333
tx_cesa2010	0,570	-0,674	1,787
tx_obesite2017	-0,763	-1,521	0,008
tx_preeclampsie2010	0,556	-0,093	1,206
mean_age_2010	-0,031	-0,088	0,025
UV	0,065	-0,138	0,279
nitrates	0,000	-0,003	0,002
log(nitrites)	-0,004	-0,023	0,016
PCB	-0,016	-0,164	0,132
log(PCDD-F)	0,115	0,029	0,202
arsenic	0,015	-0,005	0,035
fluorure	-0,051	-0,180	0,076
% de la surface du canton en SAU	-0,209	-0,301	-0,116

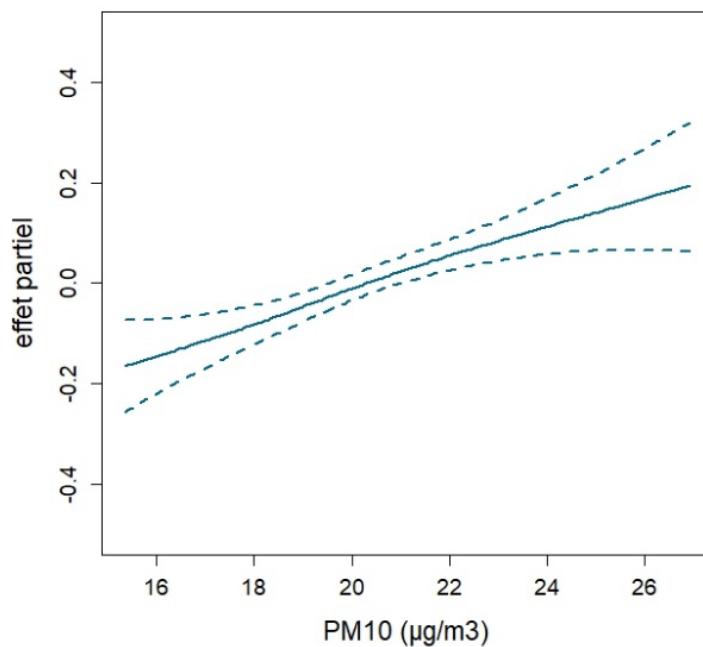
*Coefficients du modèle de régression

Tableau 17 Modèle final pour les PM₁₀. Le RR associé à une augmentation de l'indicateur PM₁₀ du P25 au P75 est 1,050 (1,013 ; 1,088)

	Coefficient*	95 %CI*	
		Inf	Sup
constante	-9,266	-9,574	-8,968
PM₁₀	0,020	0,006	0,035
âge			
6 mois - 4 ans		ref	
5 - 9 ans	0,363	0,321	0,404
10 - 14 ans	0,504	0,464	0,545
sexe			
Garçon		ref	
Fille	-0,073	-0,104	-0,042
FDEP	0,102	0,077	0,127
% de la surface du canton en SAU	-0,241	-0,326	-0,157

*Coefficients du modèle de régression

Figure 11 : relation entre l'incidence du DT1 et les niveaux de PM₁₀ à l'échelle cantonale



Annexe 6 : Modèle complet construit pour les PM_{2,5}

Tableau 18 : Modèle complet pour les PM_{2,5}. Le RR associé à une augmentation de l'indicateur PM_{2,5} du P25 au P75 est 0,990 (0,932 ; 1,052)

	Coefficient*	95 %CI*	
		Inf	Sup
constante	-7,979	-9,731	-6,223
PM _{2,5}	-0,005	-0,034	0,025
Facteurs d'ajustement			
âge			
6 mois - 4 ans		ref	
5 - 9 ans	0,363	0,321	0,405
10 - 14 ans	0,504	0,464	0,545
sexe			
Garçon		ref	
Fille	-0,073	-0,104	-0,042
FDEP	0,105	0,076	0,133
Facteurs de confusion			
tx_diabetegesta_2015	-0,906	-2,160	0,343
tx_cesa2010	0,602	-0,640	1,815
tx_obesite2017	-0,735	-1,492	0,018
tx_preeclampsie2010	0,545	-0,104	1,193
mean_age_2010	-0,030	-0,087	0,026
UV	0,078	-0,113	0,284
nitrates	0,000	-0,003	0,002
log(nitrites)	-0,003	-0,022	0,016
PCB	0,002	-0,150	0,154
log(PCDD-F)	0,130	0,046	0,214
arsenic	0,015	-0,006	0,034
fluorure	-0,043	-0,173	0,085
% de la surface du canton en SAU	-0,210	-0,302	-0,118

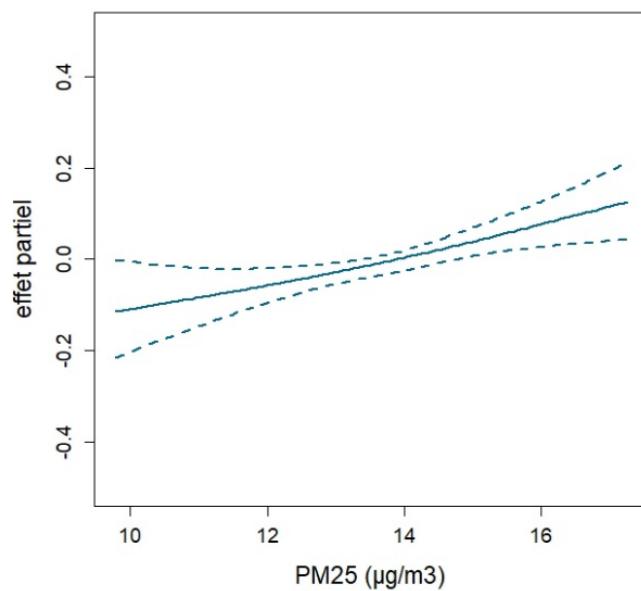
*Coefficients du modèle de régression

Tableau 19 Modèle final pour les PM_{2,5}. Le RR associé à une augmentation de l'indicateur PM_{2,5} du P25 au P75 est 1,039 (0,995 ; 1,084)

	Coefficient*	95 %CI*	
		Inf	Sup
constante	-9,111	-9,401	-8,824
PM _{2,5}	0,018	-0,002	0,039
âge			
6 mois - 4 ans		ref	
5 - 9 ans	0,363	0,321	0,404
10 - 14 ans	0,504	0,463	0,545
sexe			
Garçon		ref	
Fille	-0,073	-0,104	-0,042
FDEP	0,101	0,075	0,126
% de la surface du canton en SAU	-0,258	-0,341	-0,174

*Coefficients du modèle de régression

Figure 12 : Relation entre l'incidence du DT1 et les niveaux de PM_{2,5} à l'échelle cantonale.



Annexe 7 : Modèles construits pour l'ozone

Tableau 20 : Modèle complet pour l'O₃. Le RR associé à une augmentation de l'indicateur O₃ du P25 au P75 est 0,917 (0,862 ; 0,976)

	Coefficient*	95 %CI*	
		Inf	Sup
constante	-7,934	-9,614	-6,249
Ozone	-0,011	-0,019	-0,003
Facteurs d'ajustement			
âge			
6 mois - 4 ans		ref	
5 - 9 ans	0,363	0,321	0,405
10 - 14 ans	0,505	0,464	0,546
sexe			
Garçon		ref	
Fille	-0,073	-0,104	-0,042
FDEP	0,110	0,081	0,138
Facteurs de confusion			
tx_diabetegesta_2015	-1,141	-2,401	0,116
tx_cesta2010	0,552	-0,666	1,750
tx_obesite2017	-0,713	-1,464	0,034
tx_preeclampsie2010	0,402	-0,252	1,055
mean_age_2010	-0,026	-0,082	0,029
UV	0,256	0,026	0,501
nitrates	-0,001	-0,003	0,002
log(nitrites)	-0,005	-0,024	0,014
PCB	-0,113	-0,275	0,048
log(PCDD-F)	0,100	0,021	0,179
arsenic	0,020	<0,000	0,040
fluorure	-0,067	-0,194	0,059
% de la surface du canton en SAU	-0,199	-0,291	-0,107

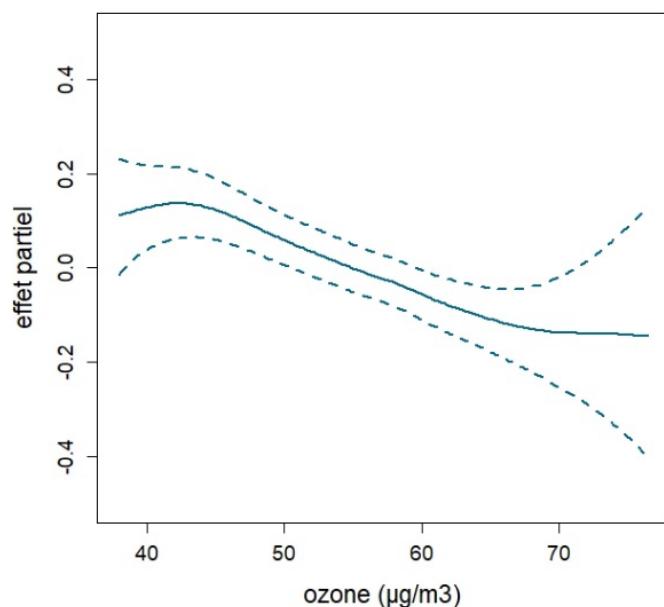
*Coefficients du modèle de régression

Tableau 21 Modèle final pour l'O₃. Le RR associé à une augmentation de l'indicateur O₃ du P25 au P75 est 0,923 (0,884 ; 0,962)

	Coefficient*	95 %CI*	
		Inf	Sup
constante	-9,065	-9,511	-8,636
Ozone	-0,010	-0,015	-0,005
âge			
6 mois - 4 ans		ref	
5 - 9 ans	0,363	0,321	0,405
10 - 14 ans	0,505	0,464	0,546
sexe			
Garçon		ref	
Fille	-0,073	-0,104	-0,042
FDEP	0,106	0,081	0,131
UV	0,323	0,113	0,544
% de la surface du canton en SAU	-0,223	-0,308	-0,139

*Coefficients du modèle de régression

Figure 13 : relation entre l'incidence du DT1 et les niveaux d'O₃ à l'échelle cantonale



Annexe 8 : Densité du réseau des routes majeures par canton

