



**HAL**  
open science

# Diabète à l'âge pédiatrique à La Réunion : description des caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques des enfants et adolescents au moment du diagnostic

Anaïs Tezier

## ► To cite this version:

Anaïs Tezier. Diabète à l'âge pédiatrique à La Réunion : description des caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques des enfants et adolescents au moment du diagnostic. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01361860

**HAL Id: dumas-01361860**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01361860>**

Submitted on 7 Sep 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2016

N° 3045

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

**D.E.S de PEDIATRIE**

Présentée et soutenue publiquement

**Par Anaïs TEZIER**

Née le 9 novembre 1986 à Marseille (13)

**Le 20 juin 2016**

**DIABÈTE A L'AGE PÉDIATRIQUE A LA RÉUNION :**  
**Description des caractéristiques cliniques, biologiques, et**  
**immunologiques des enfants et adolescents au moment du**  
**diagnostic**

**Directeur de thèse :**  
Madame le Docteur Élise BISMUTH

**Membres du jury :**

Madame le Professeur Bérénice DORAY  
Monsieur le Professeur Pascal BARAT  
Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU  
Madame le Docteur Laure HOUDON  
Madame le Docteur Élise BISMUTH

Président  
Rapporteur  
Assesseur  
Assesseur  
Directeur

# REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury :

À Madame le Professeur Bérénice DORAY,  
Je vous remercie d'avoir accepté de présider ma thèse.

À Monsieur le professeur Pascal BARAT,  
Merci d'avoir accepté de juger mon travail, je vous en suis très reconnaissante.

À Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU,  
Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse et je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

À Élise BISMUTH,  
Un immense merci pour m'avoir proposé ce travail de thèse et pour m'avoir si bien encadrée.  
Tu as été hyper présente et je t'en remercie énormément !!

À Laure HOUDON,  
Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci également pour ton aide dans ce travail de thèse et ta participation à mon apprentissage de la pédiatrie lors de mon dernier semestre d'interne.

Aux Endocrinologues pédiatres de Saint-Denis et Saint-Paul : merci de m'avoir aidée dans mon recueil de données : le Docteur Karine BURLLOT, le Docteur Marion LANG et le Docteur Patricia PIGEON-KERCHICHE.

Aux différentes secrétaires des services de pédiatrie de Saint-Pierre, Saint-Paul et Saint-Denis : merci pour votre disponibilité !!

Aux services des archives des 3 centres : également un grand merci pour avoir répondu si rapidement à mes requêtes.

Un grand merci à ma statisticienne, Victorine LENCLUME, qui m'a été d'une très grande aide, qui a vraiment pris le temps de tout m'expliquer et qui répondait à mes questions à une vitesse incroyable !!

À ma famille :

Mes parents qui ont dû me supporter pendant la rédaction de ce travail de thèse, pas évident... ☺ Mais surtout merci pour toutes ces belles valeurs que vous m'avez inculquées, le dépassement de soi, l'amour du sport et du voyage qui m'a permis de faire un internat multi-destination. Merci de m'avoir aidée et soutenue pendant toutes mes années d'études. Merci d'être venus vivre à la Réunion, quelle enfance de rêve !!

Et maman merci pour les corrections de la thèse.

Mes sœurs :

Marie, un grand merci pour ta présence pendant toutes mes années à Marseille et de m'avoir montré un super exemple de grande sœur ☺

Laure, ma petite sœur artiste, j'ai bien pensé à toi quand je rédigeais ma thèse et j'aurais bien aimé avoir un peu de tes talents d'écrivain ☺ !!

Mamie : merci pour tout : ton soutien incroyable pendant toutes mes années d'études et surtout pendant la P1, sans toi je ne serais jamais allée jusqu'au bout, tu as été juste géniale !!  
Et encore merci pour les corrections de ma thèse !! ☺

Lulu, merci pour tout !!

Brigitte et Laurent : merci pour les supers repas que vous m'avez faits pendant ma P1, c'était un bonheur de venir chez vous, vous avez été au top.

Cyril, mon beau-frère, qui m'a appris à reconnaître une radio de thorax : un grand merci ;) Un gros bisou à mon neveu chéri ☺

Aux copains d'externat de Marseille :

Eva, quelles années de folies passées avec toi, toujours partante pour tout, c'était vraiment au top !! ☺

Mahaut, trop contente que tu sois venue à la Réunion, alors c'est décidé tu viens t'installer ici ?? ☺

Axou et Nico, le duo de choc, que de souvenirs avec vous !!!

Johanna, la meilleure des collocs allemande !!

Débo, Cess, Flo et tous les autres.

Aux internes que j'ai rencontrés à la Réunion, Mayotte, Bordeaux, Bayonne et Lyon :

Leire, ma première co-interne et surtout la meilleure (malgré ton caractère de basque !! ☺) !!!  
Qu'est ce que j'ai kiffé passer ces 4 ans avec toi : des supers voyages, des soirées de folie, des discussions sans limites, des rires, bref une très, très belle rencontre !! Et peut-être une suite au pays basque, qui sait ?? ;)

Martin, mon breton préféré, qu'est-ce-que je suis heureuse de t'avoir rencontré : toujours motivé pour tout : randos, voyages, soirées ! ☺ Toujours présent quand j'en ai besoin, bref un ami en or quoi !! ☺

Clément, mon meilleur partenaire de beach tennis ☺ c'était trop cool toutes ces années passées avec toi : La Réunion, Bordeaux, Bayonne !! Trop hâte qu'on se retrouve à Marseille !!

Glennou, mon 2<sup>ème</sup> breton préféré, c'était trop top la colloc avec toi et tout le reste. J'espère que tu vas te faire à ta nouvelle vie en Bretagne !!

Axou, Lyon n'aurait pas été aussi bien sans toi, tu m'as tellement bien accueillie, quelle colloc géniale, je n'aurais pas pu trouver mieux !!

Chacha, Morgane, Steph, Hélène, Léa, Bérengère, Emilien, Dédé, La Cluze, François, Caro, Justine, Augustin, Violaine, Marco, Olga, Dorothée, Axou, Mahé, Océane... et tous les autres !!

À tous les chefs, assitant(e)s, chefs de clinique avec qui j'ai eu l'occasion de travailler tout au long de mon internat : merci de m'avoir transmis votre savoir. Mais également à toutes les infirmières, auxiliaires, aides-soignantes, kiné, psychologues, assistantes sociales...que j'ai côtoyées pendant toutes ces années et qui m'ont beaucoup appris.

Une grande pensée à mes 2 amies réunionnaises de toujours : Manon et Éliisa.

Et pour finir... un grand merci à Thomas pour sa grande compréhension et sa patience à toute épreuve 😊

# TABLE DES MATIERES

<b>ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>7</b>
<b>TABLEAUX ET FIGURES .....</b>	<b>9</b>
<b>A. INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>
I. Définition du diabète.....	12
II. Classification des diabètes .....	14
III. Le diabète chez l'enfant .....	18
1. Données épidémiologiques .....	18
1.1 Dans le monde.....	18
1.2 En Europe .....	19
1.3 En France .....	20
2. Présentation clinique.....	20
2.1 Signes généraux.....	20
2.2 L'acidocétose diabétique.....	21
3. Etiologies du diabète chez l'enfant .....	22
3.1 Le diabète de type 1 .....	22
3.2 Le diabète de type 2 .....	24
3.3 Les diabètes monogéniques.....	25
4. Les facteurs favorisants .....	26
4.1 Les facteurs environnementaux .....	26
4.2 Les facteurs génétiques .....	28
IV. La Réunion : une particularité française.....	30
1. Description géographique, démographique et historique.....	30
2. Départementalisation et occidentalisation .....	31
3. Diabète et obésité à La Réunion .....	32
4. Le diabète chez les enfants à la Réunion .....	34
4.1 Les structures de soins .....	34
4.2 Intérêts de l'étude du diabète infantile à La Réunion.....	35
V. But de l'étude .....	36
<b>B. PATIENTS ET METHODE.....</b>	<b>37</b>
I. Patients.....	37
II. Méthode et données recueillies.....	37
1. Méthode de recueil .....	37
2. Les différentes variables.....	38
III. Analyses statistiques .....	41

<b>C. RESULTATS.....</b>	<b>42</b>
I. Population d'étude.....	42
1. Données d'incidence et répartition géographique .....	42
2. Description de la population d'étude.....	44
II. Caractéristiques des patients au diagnostic.....	47
1. Circonstances de découverte .....	47
2. Données cliniques et biologiques.....	47
3. Type de décompensation .....	49
III. Données immunologiques au diagnostic .....	52
IV. Prise en charge au diagnostic et traitement de sortie .....	53
V. Diagnostic étiologique .....	53
1. Fréquence des différents types de diabète.....	53
2. Diabète de type 1 .....	55
3. Diabète de type 2 .....	55
4. Diabète monogénique.....	57
5. Cas particuliers .....	57
VI. Facteurs liés à l'acidocétose.....	58
<b>D. DISCUSSION.....</b>	<b>59</b>
<b>E. CONCLUSION – PERSPECTIVES.....</b>	<b>66</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>67</b>

# ABRÉVIATIONS

ACD :	Acidocétose Diabétique
ADA :	American Diabetes Association
ADO :	Antidiabétiques Oraux
ATCD :	Antécédent
CHFG :	Centre Hospitalier Félix Guyon
CHGM :	Centre Hospitalier Gabriel Martin
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
DG :	Diabète Gestationnel
DIM :	Département d'Information Médicale
DS :	Déviation Standard
DT1 :	Diabète de Type 1
DT1b :	Diabète de Type 1b
DT2 :	Diabète de Type 2
GAD :	Glutamic Acid Decarboxylase
GHER :	Groupe Hospitalier Est Réunion
GHSR :	Groupe Hospitalier Sud Réunion
HbA1c :	Hémoglobine Glyquée
HGPO :	Hyperglycémie Provoquée par voie Orale
HLA :	Human Leukocyte Antigen
HTA :	Hypertension Artérielle
IA2 :	Insulinoma Associated protein 2
ICA :	Islet Cell Antibody



IDF :	International Diabetes Federation
IFG :	Impaired Fasting Glucose
IGT :	Impaired Glucose Tolerance
IIA :	Insulin Auto Antibody
IMC :	Indice de Masse Corporelle
IVSE :	Intra Veineux à la Seringue Electrique
MODY :	Maturity-Onset Diabetes of the Young
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
RCIU :	Retard de Croissance Intra Utérin
SPUPD :	Syndrome Polyuropolydipsique

# TABLEAUX ET FIGURES

<b>Tableau 1.</b> Critères OMS pour le diagnostic du diabète et des troubles de la tolérance glucidique .....	12
<b>Tableau 2.</b> Classification étiologique des diabètes sucrés .....	15
<b>Tableau 3.</b> Caractéristiques cliniques des diabètes de type 1, de type 2 et diabètes monogéniques chez l'enfant et l'adolescent, d'après le consensus ISPAD 2014. ....	25
<b>Tableau 4.</b> Evolution du surpoids et de l'obésité en grande section de maternelle et en CM2 en Métropole et à La Réunion (en %) .....	32
<b>Tableau 5.</b> Corpulence des élèves en classe de grande section et de 6 <sup>ème</sup> à La Réunion .....	32
<b>Tableau 6.</b> Description de la population d'étude au diagnostic .....	45
<b>Tableau 7.</b> Signes cliniques et biologiques à la découverte du diabète .....	47
<b>Tableau 8.</b> Comparaison des caractéristiques des patients avec acidocétose et ceux sans acidocétose .....	50
<b>Tableau 9.</b> Caractéristiques des enfants avec un diagnostic de diabète de type 2.....	55
<b>Tableau 10.</b> Facteurs liés à l'acidocétose en analyse multivariée.....	57
<b>Figure 1.</b> Estimation du nombre d'enfants (< 15 ans) avec un diabète de type 1 dans les régions de l'IDF en 2015 .....	18
<b>Figure 2.</b> Histoire naturelle du diabète de type 1 .....	22
<b>Figure 3.</b> Carte de la Réunion et situation géographique .....	29
<b>Figure 4.</b> Répartition géographique des centres hospitaliers.....	33
<b>Figure 5.</b> Nombre de nouveaux cas de diabète par année : 2010 à 2014 .....	41
<b>Figure 6.</b> Incidence annuelle du diabète chez les enfants de moins de 18 ans à La Réunion	42
<b>Figure 7.</b> Répartition géographique des nouveaux cas.....	42
<b>Figure 8.</b> Répartition en groupes d'âge de la population .....	43
<b>Figure 9.</b> Fréquence des différents types de décompensation en fonction des groupes d'âge.	49

<b>Figure 10.</b> Proportion d'enfants en ACD et ACD sévère dans les différents groupes d'âge ...	49
<b>Figure 11.</b> Pourcentage d'enfants en fonction du nombre d'auto-anticorps positifs.....	51
<b>Figure 12.</b> Fréquence des différents types de diabète dans la population d'étude.....	53
<b>Figure 13.</b> Etiologie des diabètes chez les enfants sans auto-anticorps .....	53

## **A. INTRODUCTION**

Dans ce chapitre, je développerai tout d'abord la définition, les critères diagnostiques et la classification étiologique des différents diabètes. J'aborderai ensuite le diabète chez l'enfant en développant successivement les données épidémiologiques dans le monde, en Europe et en France, les mécanismes physiopathologiques, les signes cliniques et biologiques permettant de faire le diagnostic, les principales étiologies et les différents facteurs génétiques et environnementaux pouvant favoriser le développement du diabète chez l'enfant.

Enfin, je ferai une présentation de l'Ile de La Réunion dans ses particularités démographiques, historiques, géographiques, climatiques, et sanitaires, permettant de comprendre l'originalité de mon étude.

Et je terminerai en détaillant le but de mon étude.

## **I. Définition du diabète**

Le diabète a été défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un trouble métabolique complexe, caractérisé par une hyperglycémie chronique accompagnée de perturbations du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines dues à des défauts dans la sécrétion et/ou l'action de l'insuline<sup>1</sup>. Le diabète entraîne sur le long terme des lésions de microangiopathie (rétinopathies, néphropathies, neuropathies) et de macroangiopathie (coronaropathie, accident vasculaire cérébral, artérite).

Le diagnostic de diabète est établi devant une mesure de glycémie à jeun supérieure à 1.26 g/L, ou une glycémie à n'importe quel moment de la journée supérieure à 2 g/L avec des symptômes classiques d'hyperglycémie, ou une glycémie mesurée 2 heures après une hyperglycémie provoquée par voie orale (avec une charge de 75g de glucose) supérieure à 2 g/L, ou une hémoglobine glyquée (HbA1c) > 6.5 %<sup>2</sup>. (**Tableau 1**). À noter que l'OMS, depuis son rapport sur le diabète en 2011, a inclus l'HbA1c dans les critères diagnostiques du diabète, en précisant que le test doit être réalisé dans un laboratoire utilisant une méthode certifiée par le NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) et standardisée selon l'analyse utilisée par le DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).<sup>3</sup>

En 1979, le US National Diabetes Data Group a défini une entité : l'intolérance au glucose (IGT : Impaired Glucose Tolerance). Puis en 1997, le comité d'experts du diagnostic et de la classification du diabète sucré (Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus) a défini une autre entité : l'hyperglycémie modérée à jeun (IFG : Impaired Fasting Glucose). Ce sont des stades intermédiaires apparaissant lors d'une perturbation du métabolisme des glucides, avant le stade de diabète.<sup>4,5</sup>

L'IGT et l'IFG ne sont pas considérées comme des entités cliniques à part entière mais comme des facteurs de risque de développer un diabète aussi bien qu'une maladie cardiovasculaire. On les appelle également les états pré-diabétiques.

Depuis 2003, l'American Diabetes Association (ADA) et l'International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) ont d'ailleurs abaissé le seuil glycémique pour la définition de l'IFG qui est passé de 1.10 mg/L (6.1 mmol/L) à 1 g/L (5.6 mmol/L) dans le but de dépister plus précocement le diabète et les personnes à risque de complications cardiovasculaires.<sup>2</sup>

**Tableau 1. Critères OMS pour le diagnostic du diabète et des troubles de la tolérance glucidique**

<b>Diabète</b>		
Glycémie à jeun*	≥ 126 mg/dl	≥ 7.0 mmol
<b>OU</b>		
Glycémie 2h après une HGPO	≥ 200 mg/dl	≥ 11.1 mmol/L
<b>OU</b>		
Glycémie à n'importe quel moment de la journée avec les symptômes classiques d'hyperglycémie	≥ 200 mg/dl	≥ 11.1 mmol/L
<b>OU</b>		
HbA1c**	≥ 6.5 %	
<b>Intolérance au glucose</b>		
Glycémie à jeun	< 126 mg/dl	< 7.0 mmol/L
<b>ET</b>		
Glycémie 2h après une HGPO***	≥ 140 mg/dl et < 200 mg/dl	≥ 7.8 mmol/L et < 11.1 mmol/L
<b>Hyperglycémie modérée à jeun</b>		
Glycémie à jeun	110 mg/dl – 125 mg/dl	6.1 mmol/L – 6.9 mmol/L
<b>ET</b>		
Glycémie 2h après une HGPO	< 140 mg/dl	< 7.8 mmol/L

\*à jeun est défini comme aucune consommation calorique pendant au moins 8h

\*\*HbA1c : hémoglobine glyquée

\*\*\*HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale avec 75g de glucose ou 1.75g/kg (maximum 75g)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

## II. Classification des diabètes

Une classification des diabètes selon leur physiopathologie a été réalisée par l'ADA.<sup>6</sup> Malgré les nombreuses étiologies du diabète, la plupart des cas de diabète peuvent être classés en 2 grandes catégories : les diabètes caractérisés par un défaut de sécrétion d'insuline entraînant progressivement une carence totale en insuline et les diabètes qui résultent d'une insulino-résistance avec, en réponse, une sécrétion d'insuline compensatoire inadaptée.

Les différentes étiologies sont regroupées dans le **tableau 2**.

On retrouve le diabète de type 1 (DT1) qui résulte d'une destruction auto-immune des cellules  $\beta$  du pancréas. C'est un diabète insulino dépendant. Il représente 5 à 10% des diabètes et c'est l'étiologie de loin la plus fréquente chez l'enfant<sup>6</sup>. Une minorité de diabètes de type 1, appelés type 1b (DT1b), n'ont pas d'étiologie connue et pas de marqueurs d'auto-immunité alors qu'ils sont également marqués par une insulino-pénie totale. Cette forme de diabète est surtout retrouvée dans les populations africaines ou asiatiques.<sup>7</sup>

Le diabète de type 2 (DT2) représente 90 à 95% des cas de diabètes chez l'adulte. C'est un diabète marqué par une insulino résistance importante. Il n'est pas d'origine auto-immune mais son étiologie exacte n'est pas connue. Il apparaît souvent chez des individus avec des facteurs de risques cardiovasculaires tels qu'une obésité, une hypertension ou une dyslipidémie, et entre dans la définition du syndrome métabolique défini par une obésité centrale associée à 2 des 4 facteurs suivants : taux élevé de triglycérides, faible taux de cholestérol HDL, hypertension, taux élevé de glycémie veineuse.<sup>8</sup>

Le diabète gestationnel (DG) est défini par l'OMS comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse.<sup>9</sup>

Depuis 2010, en France, les recommandations pour le dépistage du DG ont changé. Actuellement, le dépistage concerne uniquement les femmes enceintes à risque, définies comme ayant au moins un des facteurs de risque suivant : indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 25\text{kg/m}^2$ , antécédents de diabète chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré, âge  $\geq 35$  ans, antécédent de DG ou d'enfant macrosome. S'il n'y a aucun de ces facteurs de risque, on recherchera le DG

seulement en cas d'hydramnios ou de biométries fœtales  $\geq 97^{\text{ème}}$  percentile. Pour celles qui présentent un de ces facteurs de risque, un premier test de glycémie à jeun au premier trimestre est recommandé, puis on réalise un second test avec une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) entre la 24<sup>ème</sup> et la 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Une seule valeur de glycémie  $\geq 0.92$  g/L (5.1 mmol/L) à jeun ou  $\geq 1.80$  g/L (10 mmol/L) 1h après une HGPO ou  $\geq 1.53$  g/L (8.5 mmol/L) 2h après une HGPO suffit à diagnostiquer un DG.

Le diabète gestationnel a des conséquences néfastes à la fois pour la mère avec le risque de développer un diabète de type 2, et pour le nouveau-né avec une augmentation de la morbidité et mortalité périnatale et des conséquences intra-utérines sur le développement du fœtus <sup>10</sup>. Il est également un facteur de risque de développer des troubles de la tolérance glucidique à l'âge adulte.

Les autres types de diabètes sont :

- Les diabètes secondaires à un défaut génétique de la fonction des cellules  $\beta$ , tels que les diabètes de type MODY (maturity-onset diabetes of the young), les diabètes néonataux et les diabètes mitochondriaux ;
- Les diabètes secondaires à un défaut génétique de l'action de l'insuline ;
- Les diabètes pancréatiques (mucoviscidose, pancréatite, cancer du pancréas, hémochromatose...)
- Les endocrinopathies (acromégalie, syndrome de cushing...)
- Les diabètes induits par des médicaments ou des toxiques ;
- Les infections ;
- Les formes rares de diabètes liées à une pathologie du système immunitaire ;
- Les autres syndromes génétiques s'accompagnant parfois d'un diabète.



**Tableau 2. Classification étiologique des diabètes sucrés**

<p><b>A. <u>Diabète type 1</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Type 1 A</b></li> <li>- <b>Type 1 B</b></li> </ul>	<p>Destruction des cellules <math>\beta</math>, conduisant à une carence en insuline absolue</p> <p>D'origine immunologique Idiopathique</p>								
<p><b>B. <u>Diabète de type 2</u></b></p>	<p>spectre variable : d'une résistance à l'action de l'insuline prédominante avec déficit insulinosécrétoire relatif à un déficit insulinosécrétoire prédominant avec résistance à l'action de l'insuline</p>								
<p><b>C. <u>Diabète gestationnel</u></b></p>	<p>Apparition pendant la grossesse</p>								
<p><b>D. <u>Autres types spécifiques</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Défauts génétiques de la fonction des cellules <math>\beta</math></b></li> <li>- <b>Défauts génétiques de l'action de l'insuline</b></li> <li>- <b>Diabètes pancréatiques</b></li> <li>- <b>Endocrinopathies</b></li> </ul>	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chromosome 12, HNF1A (MODY3)</li> <li>2. Chromosome 7, GCK (MODY2)</li> <li>3. Chromosome 20, HNF4B (MODY1)</li> <li>4. D'autres formes rares de MODY :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chromosome 13, IPF-1 (MODY4)</li> <li>- Chromosome 17, HNF1B (MODY5)</li> <li>- Chromosome 2, NEUROD1 (MODY6)</li> <li>- Chromosome 2, KLF11 (MODY7)</li> <li>- Chromosome 9, CEL (MODY8)</li> <li>- Chromosome 7, PAX4 (MODY9)</li> </ul> </li> </ol> </td> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Diabète néonataux</li> <li>6. Diabète mitochondriaux</li> </ol> </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Insulinorésistance de type A</li> <li>2. Lépréchaunisme</li> <li>3. Syndrome de Rabson-Mendenhall</li> </ol> </td> <td style="vertical-align: top;"> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Diabète lipoatrophique</li> <li>5. Autres</li> </ol> </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pancréatites</li> <li>2. Traumatisme/pancréatectomie</li> <li>3. Cancer du pancréas</li> <li>4. Mucoviscidose</li> </ol> </td> <td style="vertical-align: top;"> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Hémochromatose</li> <li>6. Pancréatite fibrocalculeuse</li> <li>7. Autres</li> </ol> </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Acromégalie</li> <li>2. Syndrome de Cushing</li> <li>3. Glucagénome</li> <li>4. Phéochromocytome</li> </ol> </td> <td style="vertical-align: top;"> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Hyperthyroïdie</li> <li>6. Somatostatineome</li> <li>7. Hyperaldostérionisme primaire</li> <li>8. Autres</li> </ol> </td> </tr> </table>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chromosome 12, HNF1A (MODY3)</li> <li>2. Chromosome 7, GCK (MODY2)</li> <li>3. Chromosome 20, HNF4B (MODY1)</li> <li>4. D'autres formes rares de MODY :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chromosome 13, IPF-1 (MODY4)</li> <li>- Chromosome 17, HNF1B (MODY5)</li> <li>- Chromosome 2, NEUROD1 (MODY6)</li> <li>- Chromosome 2, KLF11 (MODY7)</li> <li>- Chromosome 9, CEL (MODY8)</li> <li>- Chromosome 7, PAX4 (MODY9)</li> </ul> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Diabète néonataux</li> <li>6. Diabète mitochondriaux</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Insulinorésistance de type A</li> <li>2. Lépréchaunisme</li> <li>3. Syndrome de Rabson-Mendenhall</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>4. Diabète lipoatrophique</li> <li>5. Autres</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pancréatites</li> <li>2. Traumatisme/pancréatectomie</li> <li>3. Cancer du pancréas</li> <li>4. Mucoviscidose</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Hémochromatose</li> <li>6. Pancréatite fibrocalculeuse</li> <li>7. Autres</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Acromégalie</li> <li>2. Syndrome de Cushing</li> <li>3. Glucagénome</li> <li>4. Phéochromocytome</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Hyperthyroïdie</li> <li>6. Somatostatineome</li> <li>7. Hyperaldostérionisme primaire</li> <li>8. Autres</li> </ol>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chromosome 12, HNF1A (MODY3)</li> <li>2. Chromosome 7, GCK (MODY2)</li> <li>3. Chromosome 20, HNF4B (MODY1)</li> <li>4. D'autres formes rares de MODY :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chromosome 13, IPF-1 (MODY4)</li> <li>- Chromosome 17, HNF1B (MODY5)</li> <li>- Chromosome 2, NEUROD1 (MODY6)</li> <li>- Chromosome 2, KLF11 (MODY7)</li> <li>- Chromosome 9, CEL (MODY8)</li> <li>- Chromosome 7, PAX4 (MODY9)</li> </ul> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Diabète néonataux</li> <li>6. Diabète mitochondriaux</li> </ol>								
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Insulinorésistance de type A</li> <li>2. Lépréchaunisme</li> <li>3. Syndrome de Rabson-Mendenhall</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>4. Diabète lipoatrophique</li> <li>5. Autres</li> </ol>								
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pancréatites</li> <li>2. Traumatisme/pancréatectomie</li> <li>3. Cancer du pancréas</li> <li>4. Mucoviscidose</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Hémochromatose</li> <li>6. Pancréatite fibrocalculeuse</li> <li>7. Autres</li> </ol>								
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Acromégalie</li> <li>2. Syndrome de Cushing</li> <li>3. Glucagénome</li> <li>4. Phéochromocytome</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Hyperthyroïdie</li> <li>6. Somatostatineome</li> <li>7. Hyperaldostérionisme primaire</li> <li>8. Autres</li> </ol>								

<p>- <b>Diabètes induits par des médicaments ou des toxiques</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vacor (raticide)</li> <li>2. Pentamidine</li> <li>3. Acide nicotinique</li> <li>4. Glucocorticoïdes</li> <li>5. Hormones thyroïdiennes</li> <li>6. Diazoxide</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>7. Agonistes <math>\beta</math> adrénergiques</li> <li>8. Diurétiques thiazidiques</li> <li>9. Diphenylhydantoïne</li> <li>10. Interféron <math>\alpha</math></li> <li>11. Autres</li> </ol>
<p>- <b>Infections</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rubéole congénitale</li> <li>2. Cytomégalovirus</li> <li>3. Autre</li> </ol>	
<p>- <b>Formes rares de diabètes liés à une pathologie du système immunitaire</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le syndrome de « Stiff-man » (syndrome de « l'homme raide »)</li> <li>2. Anticorps anti récepteur de l'insuline</li> <li>3. Polyendocrinopathies auto-immune type 1 et 2</li> <li>4. Autres</li> </ol>	
<p>- <b>Autres syndromes génétiques s'accompagnant parfois d'un diabète</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Syndrome de Down</li> <li>2. Syndrome de Klinefelter</li> <li>3. Syndrome de Turner</li> <li>4. Syndrome de Wolfram</li> <li>5. Ataxie de Friedreich</li> <li>6. Chorée de Huntington</li> <li>7. Syndrome de Lawrence-Moon-Biedl-Bardet</li> <li>8. Dystrophie myotonique (Steinert)</li> <li>9. Porphyrries</li> <li>10. Syndrome de Prader-Willi</li> <li>11. Autres</li> </ol>	

### **III. Le diabète chez l'enfant**

Le diabète fait partie des maladies chroniques de l'enfant aux conséquences importantes sur le bien-être physique, psychologique, financier et social, et qui atteint aussi bien l'enfant que sa famille.<sup>11</sup>

#### **1. Données épidémiologiques**

En 2007, le nombre d'enfants (0-14 ans) dans le monde était estimé à 1.8 billions, parmi lesquels 497 000 (0.02%) avaient un diabète.<sup>12</sup>

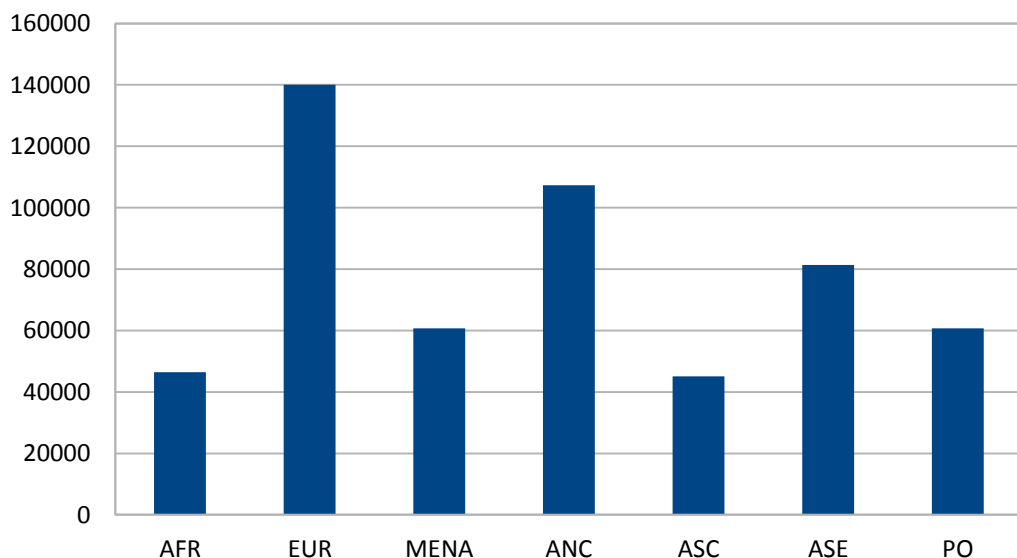
Grâce aux différentes études épidémiologiques réalisées sur le diabète, on a pu observer en 2015 une augmentation de l'incidence et de la prévalence mondiale du diabète qui touche aussi bien les adultes que les enfants et les adolescents.<sup>13</sup>

#### **1.1 Dans le monde**

Grâce aux données épidémiologiques de l'International Diabetes Federation (IDF), on sait qu'il y a actuellement environ 542 000 enfants âgés de moins de 15 ans qui vivent avec un DT1 en 2015<sup>13</sup>. Néanmoins, cette prévalence recouvre de grandes disparités selon les régions du globe : on retrouve typiquement un gradient Sud-Nord, avec une prévalence relativement faible en Asie et en Afrique, et une prévalence de plus en plus importante dans les pays du nord de l'Europe et de l'Amérique<sup>14</sup> (**figure 1**). Les pays avec la plus grande prévalence sont les États-Unis<sup>15,16</sup>, l'Inde<sup>17</sup> et le Brésil.<sup>18</sup>

L'incidence du diabète chez l'enfant augmente également d'environ 3% par an, ce qui correspond à environ 86 000 nouveaux cas de diabète de type 1 par an chez les enfants de moins de 15 ans. Les pays avec la plus grande incidence sont la Finlande<sup>19</sup>, la Suède<sup>20</sup> et le Koweït.

**Figure 1. Estimation du nombre d'enfants (< 15 ans) avec un diabète de type 1 dans les régions de l'IDF (International Diabetes Federation) en 2015**



AFR : Afrique, EUR : Europe, MENA : Afrique du nord et de l'est, ANC : Amérique du nord et Caraïbes, ASC : Amérique du sud et centrale, ASE : Asie du sud-est, PO : Pacific ouest

## **1.2 En Europe**

Le registre européen EURODIAB a montré une augmentation de la prévalence du DT1 en Europe de 3,9 % par an chez les enfants de moins de 15 ans.<sup>21</sup>

Actuellement, l'Europe est la région dans le monde avec le plus grand nombre de DT1 avec environ 140 000 enfants en 2015.<sup>13</sup>

Il existe également un gradient nord-sud avec des taux d'incidence plus forts dans le Nord, avec la Finlande qui a la plus grande incidence de DT1 dans le monde (62,3 nouveaux cas pour 100 000 enfants par an)<sup>19</sup>, et le nord-ouest de l'Europe, et plus faibles dans le Sud, le Centre et l'Est de l'Europe.<sup>21,22</sup>

En plus de l'augmentation de l'incidence et de la prévalence, on remarque également une augmentation du pourcentage d'enfants de moins de 5 ans révélant un DT1 et donc un âge au diagnostic de plus en plus jeune. Par contre il n'a pas été mis en évidence de différence

significative entre les 2 sexes : les filles et les garçons semblent être atteints dans les mêmes proportions.<sup>21</sup>

### **1.3 En France**

En 2012, on dénombrait environ 20 436 enfants (de 0 à 18 ans) avec un DT1 en France.<sup>23</sup>

Néanmoins, les données épidémiologiques concernant le DT1 en France sont limitées. Un registre de l'incidence du DT1 chez l'enfant avait été mis en place entre 1988 et 1997 dans quatre régions françaises (Aquitaine, Lorraine, Haute et Basse Normandie). Ce dernier avait permis de montrer une augmentation de l'incidence du DT1 en France qui est passé de 7.41/100 000 enfants par an entre 0 et 15 ans en 1988 à 9.58/100 000 enfants par an entre 0 et 15 ans en 1997.<sup>24</sup>

Une étude plus récente menée en Aquitaine avait montré sur une période de 17 ans (1988-2004) une augmentation de l'incidence du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans et un accroissement de l'incidence du diabète passant de 8.86/100 000 enfants par an en 1988 à 13.47/100 000 enfants par an en 2004. L'augmentation annuelle pour l'ensemble de la population était de 3,3 %. Cet accroissement de l'incidence était plus marqué chez les enfants âgés de 0 à 4 ans.<sup>25</sup>

Un registre recensant les nouveaux cas de diabète chez les enfants de moins de 16 ans a été mis en place en Languedoc-Roussillon le 1<sup>er</sup> janvier 2000. L'étude de ce registre sur 10 ans (2000-2010) n'a pas montré d'augmentation significative de l'incidence du diabète dans cette région, mais le taux d'incidence en 2004 était de 16.8/100 000 et donc légèrement supérieur à celui de l'Aquitaine la même année.<sup>26</sup>

## **2. Présentation clinique**

### **2.1 Signes généraux**

Le diabète chez les enfants se présente habituellement avec les symptômes suivants : polyurie, polydipsie (énurésie, nycturie), amaigrissement, polyphagie. C'est ce qu'on appelle le

syndrome cardinal. L'énurésie secondaire est un signe classique chez l'enfant. Ces signes cliniques sont secondaires à l'hyperglycémie chronique et à la carence en insuline.

Le diagnostic de diabète patent peut se faire en cabinet de médecine de ville à l'aide d'une bandelette urinaire, à la recherche d'une glycosurie. Néanmoins, tout enfant pour lequel le diagnostic de diabète est suspecté va nécessiter une prise en charge initiale hospitalière : rééquilibration hydro électrolytique si nécessaire, mise en route et adaptation du traitement, et éducation thérapeutique. Il est donc classiquement adressé vers un centre hospitalier.

En effet, en cas de retard à la prise en charge, l'évolution se fera vers une acidocétose diabétique, un coma, voir le décès en l'absence de traitement.<sup>27</sup>

## **2.2 L'acidocétose diabétique**

L'acidocétose diabétique (ACD) témoigne d'une carence absolue en insuline après plusieurs semaines de syndrome polyuropolydipsique (SPUPD) passé inaperçu ou mal interprété.

Elle survient dans 25 à 67% des cas de diabète chez l'enfant, en fonction des pays, avec une moyenne de 40% en Europe<sup>28</sup> et avec une prévalence plus importante chez l'enfant de moins de 5 ans (39%).<sup>29</sup>

Le risque majeur de l'ACD est l'œdème cérébral aigu, première cause de décès et de morbidité liés au diabète chez l'enfant.<sup>30,31</sup>

Les facteurs de risque d'ACD sont les suivants : l'âge au diagnostic (< 2 ans), le retard au diagnostic, le statut socioéconomique défavorisé et les pays avec une faible prévalence de DT1.<sup>32</sup>

Les signes cliniques de l'ACD sont les suivants<sup>33</sup> :

- Les signes respiratoires sont une dyspnée ample et rapide de Kussmaul ou une simple tachypnée. L'haleine a une odeur typique acétonémique.
- Les signes digestifs comprennent les nausées, vomissements et douleurs abdominales. Le caractère aigu de la douleur peut orienter à tort vers une urgence chirurgicale abdominale (défense, syndrome pseudoappendiculaire)
- Une altération profonde de la conscience est rare. Le coma est présent dans 10 % des cas, la somnolence dans 40 % des cas (l'enfant est fatigué, s'endort, mais reste

réveillable lorsqu'on le stimule). Enfin, dans 50 % des cas la conscience est normale. Chez les enfants de moins de 2 ans, 31 % de ces enfants ont une conscience altérée.

- Les signes du syndrome cardinal sont bien sûr également présents : polyurie, polydipsie, polyphagie, amaigrissement.

La définition biologique communément admise d'une ACD est la suivante<sup>34</sup> :

- Hyperglycémie > 11 mmol/L (2 g/L),
- pH veineux < 7.35 ou bicarbonate < 18 mmol/L,
- Cétonémie ou cétonurie.

La cétonémie est positive quand elle est  $\geq 0.6$  mmol/L mais une valeur  $\geq 3$  mmol/L est fortement indicative d'une ACD.<sup>35</sup>

### **3. Etiologies du diabète chez l'enfant**

Alors que le DT1 représentait historiquement la majorité des cas de diabète révélés à l'âge pédiatrique, depuis quelques décennies d'autres types de diabète semblent émerger à l'âge pédiatrique (**tableau 3**).

#### **3.1 Le diabète de type 1**

C'est la forme la plus fréquente de diabète chez l'enfant (90%). Il est dû à une atteinte auto-immune entraînant la destruction spécifique des cellules  $\beta$  des îlots pancréatiques conduisant à une carence profonde en insuline et donc à une insulino dépendance.<sup>27</sup>

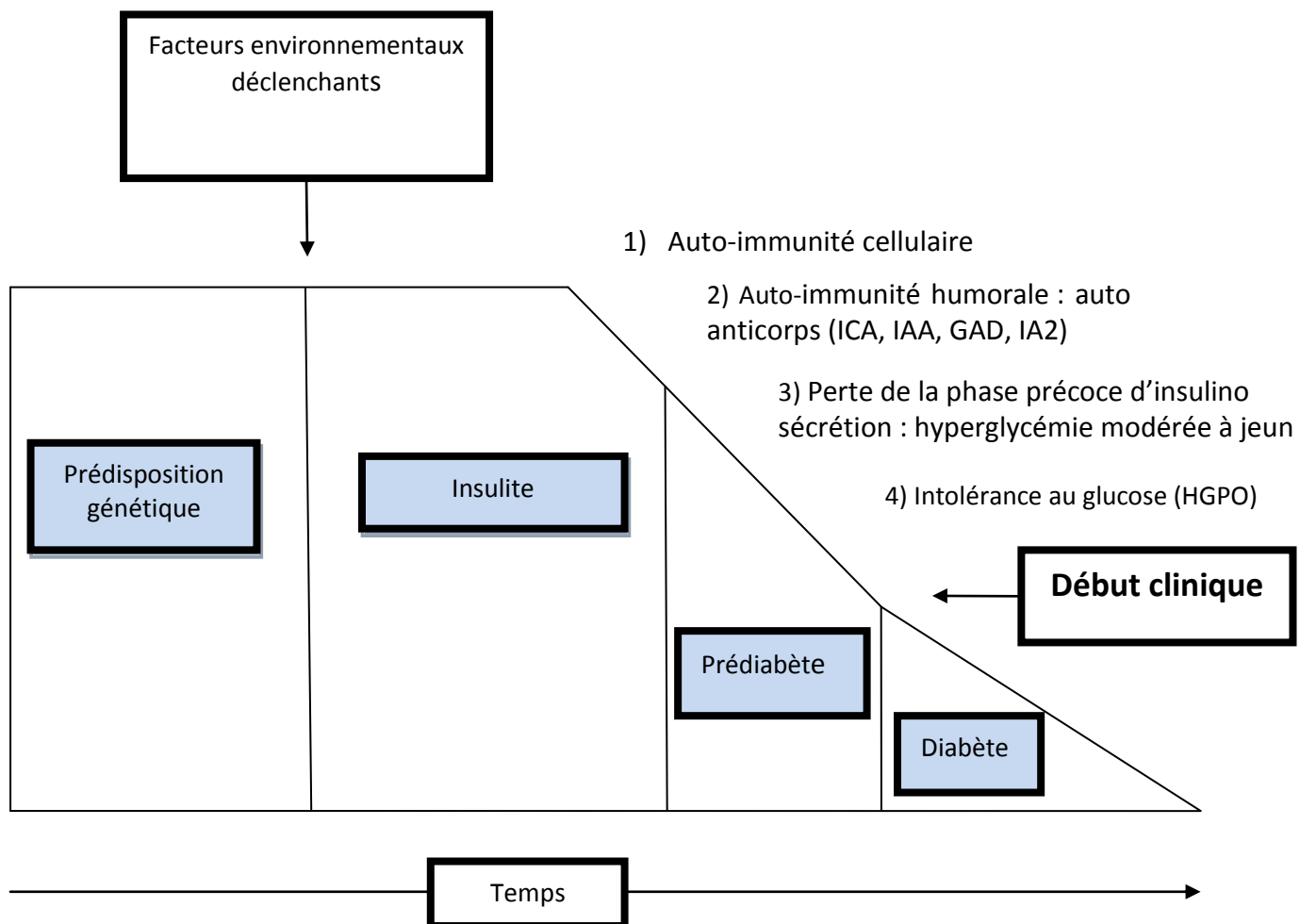
Les îlots de Langerhans sont infiltrés par des cellules mononucléées. Dans ces infiltrats sont retrouvés principalement des lymphocytes T CD8 dirigés contre des auto-antigènes de la cellule  $\beta$ , avec lesquels coexistent des lymphocytes T CD4, des lymphocytes B et des macrophages. Le processus de destruction implique essentiellement l'immunité à médiation cellulaire (de type Th1) et pourrait passer entre autres par des mécanismes d'apoptose.

Dans la plupart des cas, on retrouve des auto-anticorps : anti-ilots, anti-GAD, anti-IA2, anti-insuline et plus récemment ZnT8.

Le déroulement de la maladie est classiquement représenté en 3 phases successives : une phase de latence caractérisée par une prédisposition génétique, une phase préclinique,

silencieuse, caractérisée par l'activation du système immunitaire contre les cellules des îlots (insulite) et par la destruction progressive des cellules  $\beta$ , et une phase clinique, hyperglycémique, survenant lorsque ne subsiste qu'un faible pourcentage (entre 10 et 50%) de cellules  $\beta$  fonctionnelles (**figure 2**).

Dans 60 à 75% des cas, le diabète est diagnostiqué chez l'enfant devant un syndrome cardinal associant polyuro-polydipsie, polyphagie, amaigrissement, conséquence de l'hyperglycémie.<sup>36</sup>



**Figure 2.** Histoire naturelle du diabète de type 1.

ICA : anticorps anti-îlots de Langerhans, IAA : anticorps anti-insuline, GAD : anticorps anti glutamate décarboxylase, IA2 : anticorps anti-tyrosine phosphatase, HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale



### **3.2 Le diabète de type 2**

C'est une forme moins fréquente de diabète chez l'enfant mais en augmentation ces dernières années du fait de l'augmentation mondiale de l'obésité. Il représente moins de 5% des diabètes infantiles en France.<sup>37</sup>

Par contre, dans certains pays comme les États-Unis, le Canada et le Japon, le DT2 devient aujourd'hui aussi fréquent que le DT1 chez l'enfant. L'apparition du DT2 chez l'enfant aux États-Unis concerne principalement certaines populations connues pour leur prévalence élevée d'obésité, d'insulinorésistance et de DT2 chez les adultes, reflétant un terrain génétique prédisposant. Ainsi, le DT2 représente 86.2% des diabètes chez les adolescents indiens Pimas, 57.8% chez les afro-américains, 46.1% chez les hispaniques, 69.7% chez les asiatiques et insulaires du Pacifique et seulement 14.9% chez les enfants américains de souche européenne.<sup>38, 39</sup>

Le sex ratio (garçon : fille) varie de 1:4 à 1:6 chez les natifs d'Amérique du Nord à 1 :1 chez les asiatiques et les arabes libyens.<sup>40</sup>

Le DT2 est secondaire à la fois à une insulinorésistance, entraînant une sécrétion inappropriée d'insuline, et une insulinopénie relative à un dysfonctionnement des cellules  $\beta$ .

Contrairement au DT1, dans le DT2 on ne retrouve classiquement pas de signes d'auto-immunité (absence d'auto-anticorps), la sécrétion inadéquate d'insuline est le résultat de facteurs génétiques, environnementaux et métaboliques. Il est donc souvent associé à d'autres anomalies métaboliques et cliniques liées à l'insulinorésistance : une dyslipidémie, une hypertension artérielle (HTA), un syndrome des ovaires polykystiques, une stéatose hépatique, un syndrome d'apnée du sommeil, un acanthosis nigricans (zone hyperpigmentée de la peau localisée au niveau des plis : creux axillaires, aines, parties latérales du cou).<sup>40,41</sup>

Chez l'enfant, le DT2 apparaît en général à la puberté (diminution de l'insulinosensibilité) chez des adolescents présentant une obésité ancienne et des antécédents (ATCD) familiaux de diabète.

La distinction entre DT1 et DT2 est parfois difficile. En effet, aux États-Unis et en Europe, chez 15 à 40% des adolescents et adultes ayant initialement un diagnostic de DT2, on retrouve les auto-anticorps du DT1<sup>42</sup>. Ceci est en partie dû à l'augmentation de l'obésité chez l'enfant qui fait que certains enfants ayant un DT1 sont obèses ou en surpoids et donc avec un certain degré d'insulinorésistance associé. De plus, un certain nombre d'enfants avec un DT2 peuvent se présenter avec une ACD au diagnostic, c'est ce qu'on appelle le DT2 cétosique.<sup>43</sup>

Le traitement du DT2 chez l'enfant n'est pas encore à ce jour spécifiquement codifié : il

s'appuie comme chez l'adulte sur le régime, l'activité physique, les antidiabétiques oraux (ADO), voire l'insulinothérapie.

### **3.3 Les diabètes monogéniques**

Ce sont des diabètes secondaires à une mutation sur un seul gène.

Les plus connus chez l'enfant et l'adolescent sont les diabètes de type MODY. C'est un groupe d'affections monogéniques responsables d'anomalies primaires de la sécrétion d'insuline et de diabètes non auto-immuns de transmission dominante. Ils sont liés à un défaut primaire du fonctionnement des cellules  $\beta$  du pancréas<sup>44</sup>. Des mutations hétérozygotes pouvant affecter six gènes différents sont responsables de la plupart des cas de MODY connus actuellement. Ces mutations concernent le gène de la glucokinase (GCK) et des facteurs de transcription de type hepatocyte nuclear factor (HNF).

Le MODY 2 (GCK-MODY) et le MODY 3 (HNF1A-MODY) sont les formes de MODY les plus fréquemment rencontrées chez l'enfant (> 60 % des MODY).<sup>44</sup>

Historiquement les diabètes de type MODY étaient décrits comme non cétosiques, non insulino-dépendants, chez des sujets jeunes (moins de 25 ans) non obèses.

Actuellement, la présentation clinique des MODY diffère en fonction du gène en cause, de la sévérité du défaut d'insulinosécrétion et des anomalies associées au diabète.<sup>45</sup>

Ce sont des causes rares de diabète chez l'enfant : 2 à 3%.

Une prévalence de 1.1% a été rapportée dans une population d'enfants en Norvège<sup>46</sup>. De même, l'étude SEARCH a estimé une prévalence minimale à 1.2% dans une population de patients<sup>47</sup>. Une étude menée en Grande-Bretagne l'a estimée à 1.08/1000<sup>48</sup> et l'étude Atlantic Diabetes in Pregnancy à 1.1/1000 pour le GCK-MODY uniquement.<sup>49</sup>

La prévalence est souvent sous-estimée du fait de l'hétérogénéité de la présentation clinique qui rend le diagnostic difficile. En effet, la plupart des diabètes MODY sont initialement classés en DT1 ou DT2.

De plus, dans certains pays, le manque de moyens ne permet pas de réaliser l'analyse génétique nécessaire au diagnostic entraînant une sous-estimation de la fréquence des diabètes monogéniques dans ces pays.

**Tableau 3. Caractéristiques cliniques des diabètes de type 1, de type 2 et diabètes monogéniques chez l'enfant et l'adolescent, d'après le consensus ISPAD 2014.**

CARACTÉRISTIQUES	TYPE 1	TYPE 2	MONOGENIQUE
Génétiques	Polygénique	Polygénique	Monogénique
Age de début	6 mois à jeune adulte	Puberté	Souvent après la puberté
Présentation clinique	Aiguë, rapide	Variable : de lente à sévère	Variable
Auto-immunité	Oui	Non	Non
Cétose	Habituelle	Rare	Rare
Glycémie	Élevée	Variable	Variable
Obésité	Fréquence de la population générale	Fréquence augmentée	Fréquence de la population générale
Acanthosis Nigricans	Non	Oui	Non
Fréquence	> 90 %	< 10 % dans la plupart des pays (Japon 60-80 %)	1-2 %
ATCD familiaux de diabète	2-4 %	80 %	90 %

ISPAD : international society for pediatric and adolescent diabetes

ATCD : antécédents

#### **4. Les facteurs favorisants**

Les causes exactes du diabète chez l'enfant restent encore aujourd'hui mal connues. Selon le modèle traditionnel, le DT1 est l'aboutissement clinique d'une cascade d'événements immunologiques séquentiels survenant chez un individu génétiquement prédisposé, déclenchée par des facteurs environnementaux hypothétiques, aboutissant à terme à la destruction complète des cellules  $\beta$ .

##### **4.1 Les facteurs environnementaux**

Dans certaines populations, l'augmentation de l'incidence du DT1 est observée chez des individus ayant un génotype HLA (Human Leukocyte Antigen) de faible risque, ce qui suggère un rôle important des facteurs environnementaux dans le développement du diabète.<sup>50,51</sup>

Il existe par ailleurs une hypothèse nommée « hypothèse hygiéniste » suggérant qu'une diminution de l'exposition aux micro-organismes durant la petite enfance favoriserait la survenue de maladies auto-immunes.<sup>52</sup>

Ainsi, plusieurs études ont montré que la diminution de l'exposition aux helminthes suite à l'amélioration des conditions d'hygiène serait liée à l'augmentation de l'incidence du DT1 dans le monde.<sup>53,54</sup>

De plus, on a observé une saisonnalité dans l'apparition du DT1 avec plus de nouveaux cas pendant les mois d'hiver et d'automne, ce qui a fait suspecter une cause virale. Plusieurs études ont montré que les infections à entérovirus étaient liées à l'incidence du DT1.<sup>55</sup>

L'étude du microbiote intestinal a montré qu'il avait une grande influence sur la santé et l'apparition de maladies telle que le DT1.<sup>56</sup>

Une étude a montré une augmentation de 20% de l'incidence du DT1 chez les enfants nés par césarienne. En effet, les enfants qui naissent par voie basse vont être en contact précocement avec des bactéries du milieu vaginal de leur mère, ce qui va leur conférer un microbiote intestinal plus diversifié, contrairement à ceux qui naissent par césarienne.<sup>57,58</sup>

La présence d'un IMC maternel élevé avant la grossesse et la prise de poids de plus de 15kg pendant la grossesse entrainerait une diminution de la teneur en bifidobacterium du lait maternel ayant pour conséquence un impact sur le microbiote intestinal de l'enfant.<sup>59</sup>

Les antibiotiques ont également un effet direct sur le microbiote intestinal.<sup>60</sup> Une étude australienne montre une augmentation de leur consommation durant les 10 dernières années chez les enfants de plus de 2 ans.

Le rôle des facteurs environnementaux alimentaires est en général très controversé dans les différentes études.<sup>61</sup>

C'est le cas de l'allaitement maternel décrit comme ayant un rôle protecteur vis-à-vis du DT1 dans certaines études et sans effet dans d'autres. Une récente méta-analyse regroupant les données de 43 études a montré que l'allaitement maternel exclusif dans les premières semaines de vie ( $\geq 2$  semaines) offrait une protection limitée contre le DT1 mais qu'il n'y avait pas de majoration de l'effet protecteur pour un allaitement maternel exclusif  $\geq 3$  mois.<sup>62</sup>

De même, le rôle de l'exposition précoce aux protéines de lait de vache et/ou au gluten dans le DT1 est également controversé. Une étude récente réalisée en double aveugle a montré que chez les enfants à risque de développer un DT1, l'utilisation d'un hydrolysât poussé de

protéines de lait de vache en comparaison avec un lait conventionnel ne réduisait pas l'incidence du DT1<sup>63,64</sup>. De même, l'étude DAISY (The Diabetes Autoimmunity Study in the Youth), a montré que l'introduction du gluten trop précoce (< 4 mois) ou trop tardive (> 6 mois) augmentait le risque de DT1.<sup>65</sup>

La présence d'un gradient nord-sud en Europe avec une incidence de DT1 plus importante dans les pays du nord a fait émerger l'hypothèse que la carence en vitamine D jouerait un rôle dans l'apparition du DT1. En effet, les pays du Nord ayant une exposition solaire moins importante sont plus à risque d'avoir un déficit en vitamine D<sup>66</sup>. Ceci est également controversé dans les études. Une étude récente (DAISY) a montré une association entre le polymorphisme génétique du métabolisme de la vitamine D, et non le taux sanguin de vitamine D, et le risque d'auto-immunité des cellules  $\beta$ .<sup>67</sup>

D'autres facteurs périnataux et de la petite enfance ont une influence sur le développement du DT1. C'est le cas du rebond d'adiposité précoce, c'est-à-dire la prise de poids importante et rapide dans la petite enfance, qui favoriserait l'apparition précoce d'une auto-immunité contre les cellules  $\beta$  chez les enfants ayant un risque génétique de DT1.<sup>59</sup>

Le rebond d'adiposité précoce et donc le risque d'obésité sont également des facteurs de risque de DT2 avec une augmentation de l'insulinorésistance. Le DG qui favorise la naissance de nouveau-nés macrosomes et donc augmente le risque d'obésité et d'insulinorésistance, est aussi un facteur de risque de DT2.

L'insulinorésistance est également augmentée chez les enfants avec un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel et chez les enfants prématurés.<sup>68</sup>

Certaines études ont montré une augmentation du risque de DT1 chez les enfants nés de mère ayant eu une pré-éclampsie pendant la grossesse.<sup>69</sup>

## **4.2 Les facteurs génétiques**

Il existe une prédisposition génétique à développer un DT1.

Plus de 60 variants génétiques ont été identifiés en association avec le DT1 grâce aux études d'association à l'échelle du génome.<sup>70</sup>

Le DT1 est fortement associé aux gènes de susceptibilité du système HLA. Les gènes du système HLA confèrent environ la moitié du risque génétique pour un DT1. Les haplotypes de plus haut risque sont les HLA DR3 et DR4 ou appelés encore DQ2 et DQ8.<sup>71</sup>

Les individus qui sont hétérozygotes avec un des 2 haplotypes HLA de plus haut risque (DR3/4) ont un odds ratio de 30 de développer une auto-immunité contre les cellules  $\beta$  et un DT1. Néanmoins, moins de 10% des individus ayant un gène de susceptibilité du système HLA associé au risque de diabète développent un DT1.<sup>72,73</sup>

Le risque pour une fratrie d'un enfant diabétique est de 4 % jusqu'à l'âge de 20 ans et de 9.6 % jusqu'à l'âge de 60 ans, comparé à la population générale où le risque est de 0.5 %.<sup>74</sup>

Le risque de devenir diabétique pour un jumeau monozygote d'un patient avec un DT1 est de moins de 40 %<sup>75</sup>. Les enfants de père diabétique ont un risque plus élevé de développer un DT1 (3.6 à 8.5 %) que ceux de mère diabétique (1.3 à 3.6 %)<sup>76</sup>. Le risque est de 30 % lorsque les 2 parents sont diabétiques.<sup>77,78</sup>

#### IV. La Réunion : une particularité française

##### 1. Description géographique, démographique et historique

La Réunion est une île volcanique du sud-ouest de l'Océan Indien dans l'hémisphère Sud. Elle est située à environ 800 km à l'est de Madagascar et fait partie de l'archipel des Mascareignes (incluant l'île Maurice et Rodrigues). Elle est caractérisée par un climat général de type tropical humide.

Elle compte environ 843 529 habitants<sup>79</sup> pour une superficie de 2 512 km<sup>2</sup>, soit 332 hab./km<sup>2</sup>.

**Figure 3.** Carte de la Réunion et situation géographique



La Réunion a été découverte au 17<sup>ème</sup> siècle, initialement appelée l'île Bourbon. C'était une île déserte qui a d'abord été colonisée par les malgaches et les européens.

La population de La Réunion est actuellement composée de populations issues de Madagascar, de l'est de l'Afrique continentale (les *Cafres*), de l'ouest et du sud-est de l'Inde, le Gujarat (les *Zarabes*) et le Tamil Nadu (les *Malbars*) ainsi que du sud de la Chine notamment de Canton et bien sûr d'Europe (les *Yabs*), toutes arrivées dans l'île au cours des différentes phases de colonisation et de développement. Aujourd'hui, la population de l'île est particulièrement métissée :

- cafres (les noirs) : entre 40 et 50 %
- malbars (Indiens Tamoul) : entre 22 et 27 %
- "yabs" (créoles blancs) : environ 15%
- "zoreils (métropolitains) : entre 9 et 11%
- chinois : environ 3%
- "zarabes" (indiens musulmans) : environs 3%
- comoriens et mahorais : entre 4 et 6 %

La population réunionnaise est plus jeune qu'en métropole : L'âge moyen des réunionnais est passé de 27 ans et demi en 1991 à 33 ans en 2010. En France métropolitaine, l'âge moyen est passé de 36 ans et demi en 1991 à 40 ans en 2010. Les personnes de moins de 25 ans représentent 41 % de la population de La Réunion contre 31 % en France métropolitaine.<sup>80</sup>

La population des enfants âgés de 0 à 19 ans à La Réunion en 2015 était d'environ 264 117.<sup>81</sup>

## **2. Départementalisation et occidentalisation**

La Réunion est devenue département français en 1946. Elle se caractérise depuis par une urbanisation galopante et un changement majeur dans le mode de vie de ses habitants avec, au cours des dernières décennies, un passage d'un mode de vie traditionnel à un mode de vie à l'occidentale avec pour conséquences une amélioration des conditions de vie, une modification du mode alimentaire (fast food, supermarchés...), une augmentation du nombre de voitures par habitant, une diminution de l'activité physique et donc une augmentation de l'obésité.



De plus, à La Réunion, les boissons, yaourts et certains autres produits sucrés ont une teneur en sucre plus importante qu'en France métropolitaine.<sup>82</sup>

Au total, cette évolution sanitaire, démographique, économique et sociale de La Réunion a permis l'éradication des redoutables épidémies qui ont sévi jusqu'au milieu du XXe siècle. En effet, en cinquante ans, la part des maladies infectieuses dans les causes de décès est passée de 47 % en 1931 à 2,7 % en 1981. Mais, en contrepartie, les « maladies de civilisation » (maladies métaboliques, cardio-vasculaires, tumeurs et accidents) sont devenues plus préoccupantes.

### **3. Diabète et obésité à La Réunion**

Ces changements, en particulier nutritionnels, peuvent avoir des répercussions sanitaires et une étude épidémiologique réalisée entre 1999 et 2001 à la Réunion : l'enquête REDIA (Réunion-Diabète) a montré une progression du diabète avec une augmentation de la prévalence d'au moins 50% en 10 ans, en association avec ces changements de mode de vie. La prévalence du diabète était de 14.8% chez les personnes âgées de 18 à 69 ans. Environ 40% des adultes de plus de 50 ans étaient diagnostiqués comme diabétiques. De plus, cette étude a montré que la prévalence du diabète à La Réunion dans le groupe d'âge 30-69 ans était au moins 3 fois supérieure à celle en France métropolitaine (11.2% versus 2.9%)<sup>83</sup>. En 2012, elle était plus faible mais restait encore 2 fois plus élevée (9.8% versus 4.6%)<sup>84</sup>. Ces chiffres suggèrent qu'il existe des facteurs de risques plus importants à La Réunion qu'en France métropolitaine.

Le DG est également plus fréquent à La Réunion qu'en France métropolitaine (10.7% versus 8% en 2012) du fait d'une augmentation des mères en surpoids (IMC > 24.9 kg/m<sup>2</sup>) avant la grossesse de 30% à 40% et des mères obèses (IMC > 29.9 kg/m<sup>2</sup>) de 12.5% à 18%, de 2004 à 2014.<sup>85</sup>

Les enquêtes REDIA<sup>83</sup> et RECONSAL<sup>86</sup> (Réunion Consommation Alimentaire) ont montré que 35% des 18-69 ans présentaient un surpoids et 15% une obésité en comparaison à la France métropolitaine où le surpoids était de 30% et l'obésité de 11% en 2003 (Enquête ObEpi 2003). La dernière enquête ObEpi en 2012 montre que les chiffres de surpoids et d'obésité en France métropolitaine se rapprochent de plus en plus de ceux de La Réunion : 32.3% de la population est en surpoids et 15% présentent une obésité.<sup>87</sup>

En ce qui concerne la population pédiatrique, les différentes enquêtes réalisées à La Réunion montrent que 12 à 27% des jeunes entre 5 et 15 ans sont en surcharge pondérale (surpoids et obésité). Hormis la classe d'âge des 5-6 ans, cette prévalence est supérieure à la moyenne métropolitaine. En effet, 26,2% des enfants en CM2 (10-11 ans) en 2004-2005 et 19,2% des enfants en classe de 3<sup>ème</sup> (13-14 ans) en 2003-2004 présentaient un surpoids ou une obésité contre, respectivement, 19,7% et 16,7% en Métropole. On retrouve quasiment les mêmes chiffres pour l'année scolaire 2011-2012 chez les enfants en classe de 6<sup>ème</sup> à La Réunion (tableau 4 et 5).<sup>88</sup>

**Tableau 4.** Evolution du surpoids et de l'obésité en grande section de maternelle et en CM2 en Métropole et à La Réunion (en %)

Classe	Années	Surpoids (y compris obésité)		Obésité	
		Réunion	Métropole	Réunion	Métropole
Grande section	1999-2000	11.7	14.4	4.2	3.4
	2005-2006	11.5	12.1 [11.7 ; 12.5]	3.2	3.1 [2.9 ; 3.3]
CM2	2001-2002	26.5	19.9	6.5	4.1
	2004-2005	26.2	19.7	8.7	3.7

Sources : Drees, Éducation nationale DEPP, DRASS, ORS  
N.B. : pas d'intervalle de confiance pour La Réunion

**Tableau 5 :** Corpulence des élèves en classe de grande section et de 6<sup>ème</sup> à La Réunion (en %)

	Surpoids (y compris obésité)	Obésité (y compris obésité morbide)	Obésité morbide
Elève en classe de grande section	14.3 [13.5 ; 15.2]	5.7 [5.1 ; 6.3]	2.4 [2.1 ; 2.8]
Elèves en classe de 6 <sup>ème</sup>	26.5 [22.2 ; 30.8]	8.4 [7.0 ; 9.8]	1.5 [1.1 ; 1.9]

Champ : La Réunion - Source : mesures IMC en 2011-2012  
Traitement : Académie de La Réunion et ARS OI

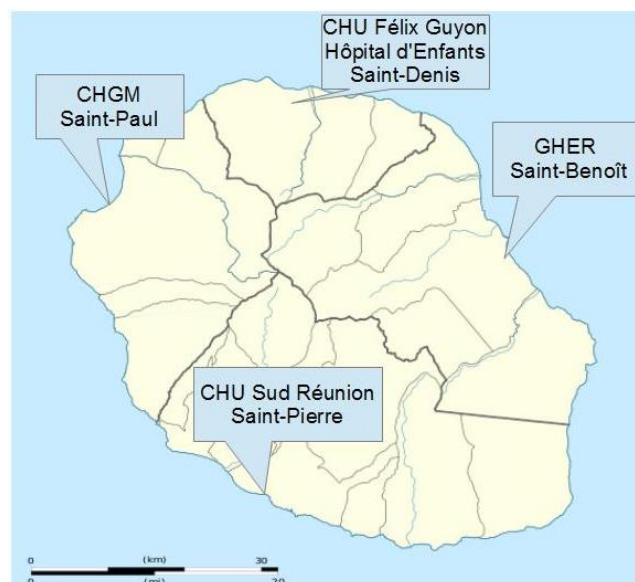
## **4. Le diabète chez les enfants à la Réunion**

### **4.1 Les structures de soins**

La Réunion dispose d'un Centre Hospitalier Universitaire (CHU) bipolaire comprenant un centre hospitalier à Saint-Denis dans le Nord (Centre Hospitalier Félix Guyon : CHFG) et un centre hospitalier à Saint-Pierre dans le Sud (Groupe Hospitalier Sud Réunion : GHSR), ainsi qu'un centre hospitalier à Saint-Paul dans l'Ouest (Centre Hospitalier Gabriel Martin : CHGM) et un centre hospitalier à Saint-Benoît dans l'Est (Groupe Hospitalier Est Réunion : GHER). Les enfants au diagnostic du diabète sont théoriquement adressés dans l'un des 3 premiers centres hospitaliers sus-cités pour la prise en charge et l'éducation thérapeutique des patients. En effet le GHER, de par l'absence d'équipe pédiatrique formée, transfère rapidement les enfants avec une primo découverte de diabète au CHFG pour la prise en charge.

Le suivi est ensuite assuré par les endocrinologues pédiatres référents de ces 3 centres ainsi qu'à l'Hôpital d'Enfants à Saint-Denis (SSR : secteur de soins de suite et de réadaptation) qui prend en charge les enfants diabétiques après la phase aiguë de la découverte du diabète.

**Figure 4. Répartition géographique des centres hospitaliers**



CHU : Centre Hospitalier Universitaire, CHGM : Centre Hospitalier Gabriel Martin, GHER : Groupe Hospitalier Est Réunion

#### **4.2 Intérêts de l'étude du diabète infantile à La Réunion**

A La Réunion, aucune donnée précise d'incidence ou de prévalence du diabète à l'âge pédiatrique n'a jamais été publiée. En 2008, l'assurance maladie déclarait le chiffre de 264 enfants traités par insuline sur la Région Réunion, ne tenant donc pas compte des diabètes non insulino-dépendants. La Région Réunion du fait de ses particularités (région insulaire, multi ethnique métissée avec évolution rapide du mode de vie sur les 50 dernières années) apparaît très intéressante pour l'étude du diabète infantile avec une possible surreprésentation des diabètes non type 1. En effet, comme décrit précédemment, le taux d'obésité infantile à La Réunion atteint des niveaux inquiétants et les ATCD familiaux de DT2 sont nombreux, pouvant prédisposer ces enfants à des troubles de la tolérance glucidique à l'âge jeune.

Des formes frontières de diabète sont également décrites (type 1 non auto-immun ou type 1b), notamment dans les populations d'origine africaine et probablement mahoraise, nombreuses à La Réunion.

De plus, la consanguinité, fréquente à La Réunion du fait de l'existence de villages isolés situés au centre de La Réunion où l'accès ne peut se faire que par voie pédestre, favorise la transmission de maladies génétiques (mutation Réunion Y122X pour la mucoviscidose).

Une seule étude a été réalisée sur le diabète infantile à La Réunion. C'est une étude épidémiologique monocentrique réalisée en 2008 sur les patients diabétiques de l'Hôpital d'Enfants à Saint-Denis.<sup>89</sup>

Cette étude a permis de montrer que 149 enfants âgés de moins de 19 ans étaient suivis à l'Hôpital d'Enfants à Saint-Denis, avec un sex ratio de 1.06. Environ 6% (9) d'entre eux ont été diagnostiqués avant l'âge de 5 ans. Il y avait 83% (117) de DT1, 8.5% (12) de DT2, 5.7% (8) de diabètes associés à la mucoviscidose, 1.4% (2) de diabètes de type MODY 3 et 1.4% (2) de diabète néonatal permanent.

Parmi les enfants avec un DT1, seulement 60% avaient des auto-anticorps (ICA, GAD, IA2, IAA) positifs.

## V. But de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'estimer le nombre de nouveaux cas de diabète révélés à l'âge pédiatrique à La Réunion sur une période d'observation de 5 ans.

Les objectifs secondaires de cette étude sont de :

- décrire les caractéristiques phénotypiques des patients afin d'évaluer la distribution en âge des nouveaux cas de diabète et de repérer les formes familiales de diabète.
- décrire les caractéristiques cliniques afin de décrire notamment la corpulence des enfants révélant un diabète et d'évaluer les signes de gravité au diagnostic.
- décrire les caractéristiques biologiques afin de d'évaluer la proportion de patients se présentant initialement au stade d'acidocétose.
- décrire les caractéristiques immunologiques des patients au diagnostic afin de déterminer la nature auto-immune ou non du diabète permettant ainsi de classer les différents types de diabète selon les critères internationaux.

## **B. PATIENTS ET METHODE**

### **I. Patients**

Étude de cohorte observationnelle, rétrospective, multicentrique, régionale, des nouveaux cas de diabète à l'âge pédiatrique à La Réunion.

Les critères d'inclusion étaient : tout enfant et adolescent ayant révélé un diabète avant l'âge de 18 ans entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2014, et résidant sur le territoire réunionnais au moment du diagnostic.

Les critères de non inclusion étaient : les enfants ne résidant pas de façon habituelle à La Réunion.

### **II. Méthode et données recueillies**

#### **1. Méthode de recueil**

La liste des enfants diabétiques diagnostiqués entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2014 à La Réunion, a été établie avec l'aide des Départements d'Information Médicale (DIM) des différents centres hospitaliers et en contactant les pédiatres endocrinologues référents des 3 centres hospitaliers de l'île : le CHFG à Saint-Denis (Nord), le GHSR à Saint Pierre (Sud) et le CHGM à Saint-Paul (Ouest), prenant en charge les enfants au diagnostic du diabète, ainsi que l'Hôpital d'Enfants à Saint-Denis qui assure le suivi d'une partie des enfants diabétiques après la prise en charge initiale au CHFG.

Un cahier d'observations a été établi afin de recueillir les données pertinentes permettant de répondre à l'objectif principal et aux objectifs secondaires de l'étude.

La totalité du recueil a été réalisée par la même personne à partir des dossiers médicaux informatisés et/ou manuscrits de chaque patient sur site dans les différents centres hospitaliers.

Les données ont ensuite été reportées dans une base Excel de façon anonyme.

## 2. Les différentes variables

- Les données démographiques

- Le sexe.
- La date de naissance.

- Les antécédents

- Les antécédents familiaux :
  - les antécédents familiaux de diabète avec précision du type de diabète (type 1 ou 2) et du degré de parenté (1,2 ou autre).
  - les antécédents familiaux de maladies auto-immunes : pathologies thyroïdiennes, vascularites, polyarthrite,...
- Les antécédents néonataux :
  - la notion de DG traité ou non par insuline,
  - la prise de poids pendant la grossesse en kilogramme,
  - le poids de naissance en kilogramme,
  - la présence d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) défini par un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile selon les courbes de croissance de Leroy et Lefort,
  - le terme de naissance en semaines d'aménorrhée.
- Les antécédents lors de la petite enfance :
  - antécédent d'allaitement maternel et sa durée en semaines,
  - la présence d'un rebond d'adiposité précoce défini par une augmentation de l'IMC avant l'âge de 6 ans, selon les courbes d'IMC du groupe français d'auxologie : courbes de Sempé et Pédrón.

- Les données au diagnostic

- L'âge avec le recueil de la date de diagnostic.
- Le site hospitalier (Nord, Sud, Ouest).

- L'IMC 6 mois avant le diagnostic en déviation standard (DS) selon les courbes du groupe français d'auxologie : courbes de Sempé et Pédrón.
- Le stade pubertaire, selon la classification de Tanner et réparti en 3 groupes : stade 1, stade 2 ou 3, et stade 4 ou 5.
- Le type d'adressage : par la famille, un médecin généraliste ou un pédiatre, le nombre de consultations avant la consultation ayant permis le diagnostic et le délai d'adressage en jours.
- La durée du SPUPD, en semaines, répartie en 3 groupes : moins d'1 semaine, 1 à 4 semaines, plus de 4 semaines.
- La perte de poids en pourcentage, répartie en 3 groupes : moins de 5%, 5 à 10%, plus de 10%.
- Les signes cliniques au diagnostic :
  - le poids en kilogrammes, la taille en centimètres, l'IMC en kg/m<sup>2</sup>. Ces 3 paramètres ont ensuite été reportés en DS selon les courbes de poids, taille et IMC du groupe français d'auxologie.
  - la présence des signes cliniques suivants : une déshydratation, une polypnée, une hypertension artérielle (définie par une tension artérielle supérieure au 95<sup>ème</sup> percentile en fonction du sexe, de l'âge et de la taille de l'enfant), une obésité (selon la définition des experts de l'International Obesity Task Force (IOTF) : IMC supérieur au 97<sup>ème</sup> percentile), un acanthosis nigricans, une spanioménorrhée, un hirsutisme, un œdème cérébral.
- Les signes biologiques :
  - la glycémie veineuse en mmol/L
  - l'acétonémie à l'aide du lecteur Free Style Optium ou l'acétonurie à l'aide de bandelettes urinaires
  - le pH veineux
  - les bicarbonates en mmol/L
  - la pCO<sub>2</sub> en mmHg
  - l'HbA1c en %.
- Le type de décompensation :
  - l'ACD définie selon les critères biologiques suivants : une glycémie veineuse > 11 mmol/L (2 g/L), un pH veineux < 7.35 ou bicarbonate < 18 mmol/L, une cétonémie ou cétonurie.
  - la cétose sans acidose.



- l'hyperglycémie sans cétose.
- La présence d'auto-anticorps :
  - les anticorps anti-ICA (Islet Cell Antibody) : anticorps anti-îlots de Langerhans.
  - les anticorps anti-GAD (Glutamic Acid Decarboxylase) : anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique.
  - les anticorps anti-IA2 (Insulinoma Associated protein 2) : anticorps anti-tyrosine phosphatase.
  - les anticorps anti-IIA (Insulin Auto Antibody) : anticorps anti-insuline.

Le dosage de ces auto-anticorps est fait par le laboratoire Biomnis pour le centre hospitalier de Saint-Pierre. Pour les centres hospitaliers de Saint-Denis et de Saint-Paul, c'est le laboratoire Pasteur Cerba qui réalise ces analyses. Ces laboratoires utilisent une méthode d'enzymo-immunologie (EI) pour les anticorps anti-GAD (réactif Aeskulisa GAD 65), anti-IA2 (réactif Aeskulisa IA2), de radio-immunologie (RIA) pour les anticorps anti-IIA, et une méthode d'immunofluorescence indirecte (IFI) pour les anticorps anti-ICA.

- Le typage HLA : présence d'HLA DR3 et/ou HLA DR4.

Cette analyse a été réalisée au laboratoire du CHU Félix Guyon à Saint-Denis. Ce laboratoire utilise la technique de microlymphocytotoxicité qui correspond à un typage HLA sérologique.

- La prise en charge au diagnostic :
  - l'hospitalisation ou non en réanimation,
  - le traitement par insuline en intraveineux à la seringue électrique (IVSE) et la durée du traitement en heure,
  - l'instauration d'un traitement sous-cutané d'emblée.

- **Diagnostic et traitement de sortie**

- Le type de traitement à la sortie :
  - 2 à 3 injections d'insuline sous-cutanée,
  - plus de 3 injections d'insuline sous-cutanée,
  - pompe à insuline,
  - ADO,
  - régime seul.

- Le diagnostic final à la sortie :
  - diabète de type 1,
  - diabète de type 2,
  - diabète monogénique,
  - diabète non classé.
  
- La modification ou non du diagnostic après la sortie de l'hospitalisation.

### **III. Analyses statistiques**

Les caractéristiques des patients ont été décrites.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage.

Les variables quantitatives ont été décrites en termes d'effectif, moyenne, écart-type.

Les comparaisons de variables quantitatives ont été réalisées à l'aide du test t de Student ou du test de Mann et Whitney, selon les conditions d'applications (ANOVA ou test de Kruskal et Wallis si trois groupes comparés).

Les comparaisons de proportions ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi<sup>2</sup> ou d'un test exact de Fisher, selon les conditions d'applications.

Une analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'une régression logistique pas à pas descendant, pour rechercher les facteurs de risque associés à l'acidocétose après ajustement sur l'âge au diagnostic et les facteurs de confusion potentiels identifiés lors de l'analyse bivariée.

Toutes les hypothèses ont été testées de façon bilatérale au seuil  $\alpha = 5\%$ . Les analyses statistiques ont été effectuées sous SAS® version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) par le CIC-EC de La Réunion.

# C. RESULTATS

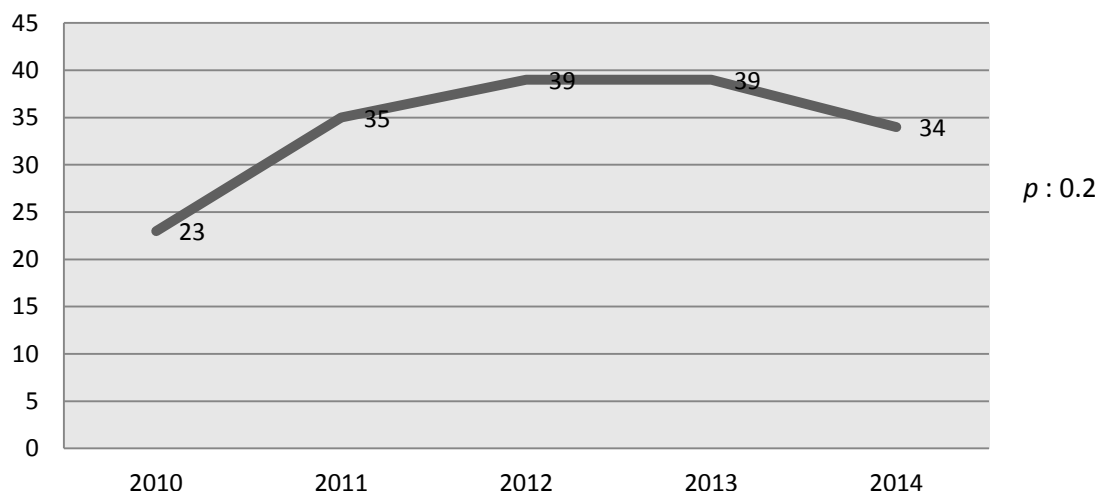
## I. Population d'étude

### 1. Données d'incidence et répartition géographique

Selon les données obtenues auprès des DIM, **170 enfants et adolescents** âgés de moins de 18 ans ont été hospitalisés pour révélation de diabète entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2014 dans l'un des centres hospitaliers prenant en charge les urgences pédiatriques. Le recueil des données a pu être exhaustif, l'ensemble des 170 dossiers ayant pu être consulté. Le nombre de nouveaux cas de diabète répartis par année de diagnostic (**figure 5**) sur une période d'observation de 5 ans a permis d'estimer une incidence moyenne à **34 nouveaux cas par an**, ce qui correspond à **12.5 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an**, avec une relative stabilité de l'incidence entre 2011 et 2014 (**figure 6**).

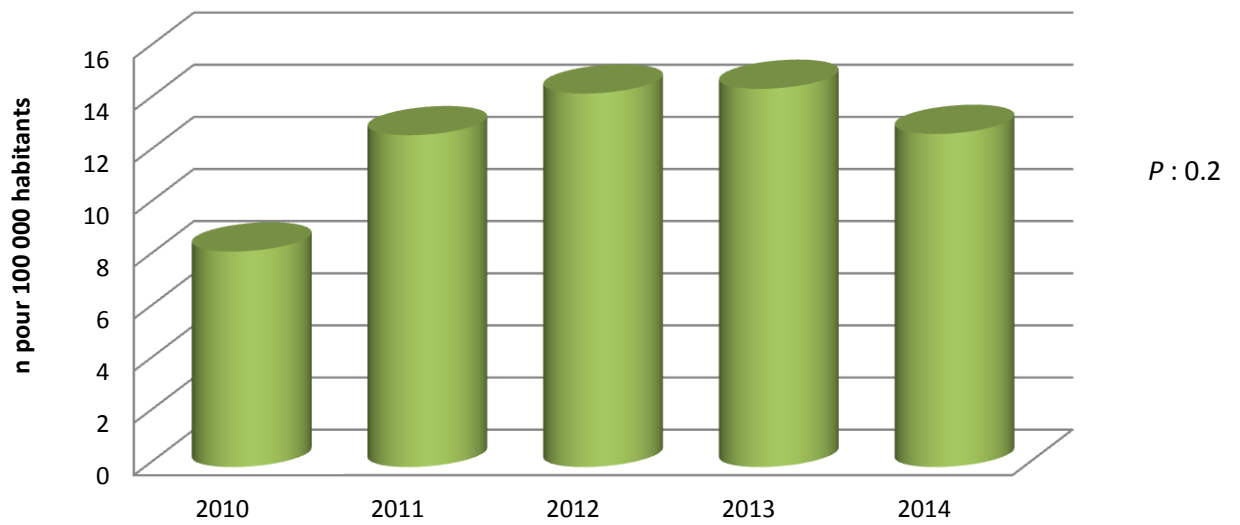
**Près de la moitié des nouveaux cas concerne le bassin de population Sud Réunion** (de Saint-Leu à Saint-Philippe et le cirque de Cilaos) (**figure 7**).

**Figure 5. Nombre de nouveaux cas de diabète par année : 2010 à 2014**



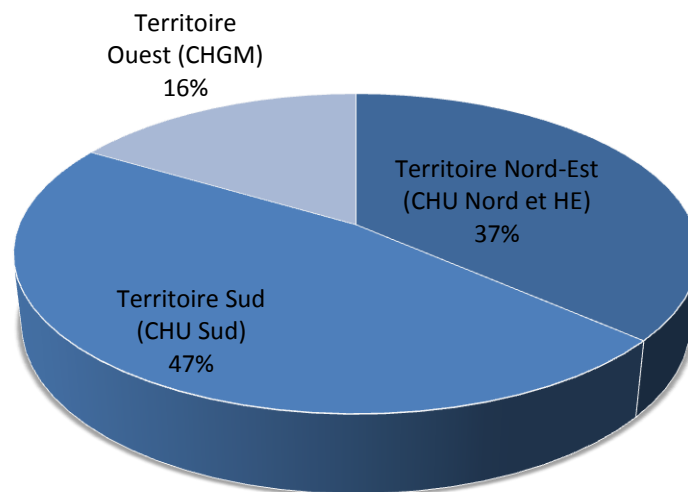
La p-value correspond à la comparaison de la proportion des nouveaux cas par année par un test du Chi<sup>2</sup>

**Figure 6.** Incidence annuelle du diabète chez les enfants de moins de 18 ans à La Réunion



La p-value correspond à la comparaison de l'incidence annuelle par un test du Chi<sup>2</sup>

**Figure 7.** Répartition géographique des nouveaux cas



CHU : centre hospitalier universitaire, CHGM : centre hospitalier Gabriel Martin, HE : Hôpital d'Enfants

## **2. Description de la population d'étude**

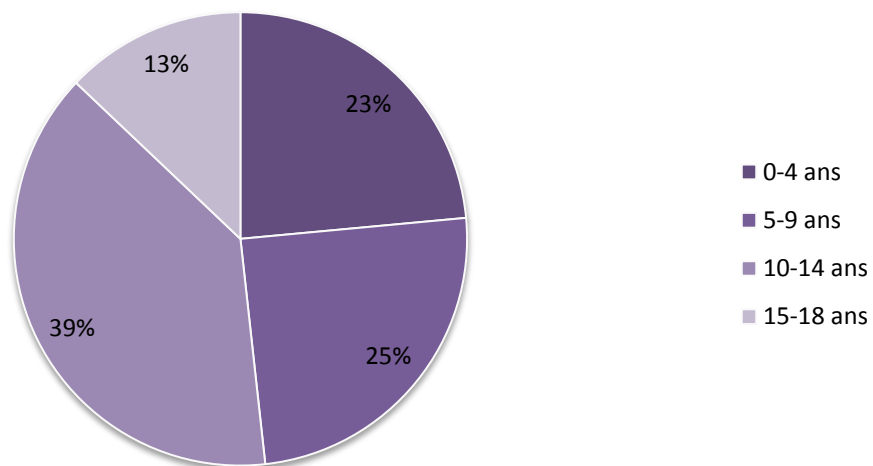
La description de la population d'étude est représentée dans le **tableau 6**.

L'âge moyen au diagnostic est de  $9.4 \pm 4.8$  ans, le sex ratio est approximativement de 1 :1 et 3/4 des enfants sont encore prépubères (stade 1 de Tanner) au diagnostic.

La répartition des enfants par tranche d'âge est représentée dans la **figure 8** et montre que **plus d'1 enfant sur 5 a moins de 5 ans au diagnostic.**

**Par ailleurs, dans notre population, 25 enfants (14.7%) sont obèses**, parmi eux, les 3/4 ont plus de 10 ans, et la moitié ont des signes cliniques liés à l'insulinorésistance (acanthosis nigricans, hypertension artérielle et les signes d'hyperandrogénisme ovarien : spanioménorrhée et hirsutisme).

**Figure 8. Répartition en groupes d'âge de la population**



Les données d'ATCD familiaux de diabète et de maladies auto-immunes ont pu être recueillies pour 166 patients. Pour 3/4 d'entre eux, les parents ont déclaré avoir des ATCD familiaux de diabète avec principalement des ATCD de DT2 (87.5%) chez des apparentés au 1<sup>er</sup> (30%) et 2<sup>ème</sup> degré (60.8%). À noter également qu'**1/4 des enfants ont au moins un ATCD familial de DT1.**

Des ATCD de maladies auto-immunes ont également été retrouvés chez 1/4 des enfants avec principalement des pathologies thyroïdiennes : dysthyroïdie (15), maladie de Basedow (1), thyroïdite d'Hashimoto (1). Mais il y avait également des ATCD familiaux de rhumatisme inflammatoire (2), maladie de Biermer (1), lupus (3), myasthénie (1) et vitiligo (2).

Le recueil des données d'ATCD de DG, de prise de poids pendant la grossesse, de RCIU, d'allaitement maternel, de rebond d'adiposité précoce et d'IMC 6 mois avant le diagnostic, a malheureusement été insuffisant car ces données étaient peu renseignées dans les dossiers des patients, et ces variables n'ont donc pas été exploitées dans notre étude.

**Tableau 6.** Description de la population d'étude au diagnostic

Population totale : n	170
Age au diagnostic en années : m ± ET [min ; max]	9.4 ± 4.8 [0.7 ; 17.5]
Sexe : n (%)	
Garçon	78 (45.9)
Fille	92 (54.1)
Poids en DS : m ± ET, [min ; max]	0.3 ± 2.3 [-4.4 ; 8.5]
Taille en DS : m ± ET, [min ; max]	0.6 ± 1.3 [-5 ; 3.8]
IMC en DS : m ± ET, [min ; max]	-0.4 ± 2.5 [-4.2 ; 8.5]
Stade pubertaire (Tanner) : n (%)	
1	95/127 <sup>1</sup> (74.8)
2-5	32/127 <sup>1</sup> (25.2)
Obésité : n (%)	25 (14.7)
Signes d'insulinorésistance : n (%)	19 (11.2)
Hypertension artérielle Et/ou Acanthosis nigricans Et/ou Spanioménorrhée / hirsutisme	9 (5.4) 14 (8.4) 7 (4.2)
ATCD familiaux de diabète : n (%)	125 (74.9)
ATCD de maladies auto-immunes : n (%)	25 (15.1)

m : moyenne, ET : écart-type, ATCD : antécédent, DS : déviation standard,  
IMC : indice de masse corporelle

<sup>1</sup> nombre total de patients chez qui la donnée a été renseignée

## II. Caractéristiques des patients au diagnostic

### 1. Circonstances de découverte

Concernant l'adressage des patients aux urgences, 68.7% d'entre eux ont été adressés par un médecin généraliste, 21.7% directement par la famille et 9.6% par un pédiatre.

85% des familles ont déclaré avoir eu au moins une consultation en médecine de ville avant d'être adressées aux urgences, la moitié de ces enfants ont été adressés dans les 24 heures.

Les enfants amenés directement par leur famille aux urgences avaient significativement plus d'ATCD familiaux de DT1 au 1<sup>er</sup> degré que ceux s'étant d'abord rendus chez leur médecin de ville ( $p : 0.04$ ).

### 2. Données cliniques et biologiques

Les signes cliniques et biologiques des patients à la découverte du diabète sont représentés dans le **tableau 7**.

Un SPUPD a été rapporté par les parents pour 147 enfants avec, pour la plupart (57.6%), une durée du SPUPD allant de 1 à 4 semaines. À noter que chez les enfants ayant un SPUPD repéré depuis moins d'une semaine, 39.3% avaient moins de 5 ans.

À l'arrivée aux urgences, plus d'1/3 des enfants étaient déshydratés et avaient une perte de poids supérieure à 10%. 1 enfant sur 10 avait un  $\text{pH} < 7.10$  et 1 sur 5 a été hospitalisé en réanimation pour rééquilibration hydro-électrolytique, parmi lesquels la moitié avait moins de 5 ans.



**Tableau 7. Signes cliniques et biologiques à la découverte du diabète**

<b>VARIABLES</b>	<b>n, moyenne ± ET, %</b>
Durée du syndrome polyuro polydipsique en semaines : n (%)	
Pas de SPUPD	23 (13.5)
< 1 semaine	28 (16.5)
1 à 4 semaines	98 (57.6)
>4 semaines	21 (12.4)
Perte de poids en pourcentage : n (%)	
< 5%	54 (34.6)
5 à 10%	46 (29.5)
>10%	56 (35.9)
Signes cliniques : n (%)	
Déshydratation	67 (39.6)
Polypnée	28 (16.6)
Hospitalisation en réanimation : n (%)	20 (11.8)
Glycémie veineuse en mmol/L : m ± ET, [min ; max]	26.1 ± 13.3 [5.6 ; 75]
Cétonémie et/ou cétonurie positives : n (%)	129 (75.9)
Cétonémie en mmol/L : m ± ET, [min ; max]	3.1 ± 2.8 [0 ; 9.7]
pH : m ± ET, [min ; max]	7.27 ± 0.14 [6.80 ; 7.54]
Bicarbonate en mmol/L : m ± ET, [min ; max]	15.9 ± 7.2 [3 ; 27]
HbA1c en pourcentage : m ± ET, [min ; max]	12 ± 3 [4 ; 20]

SPUPD : syndrome polyuro polydipsique, m : moyenne, ET : écart-type, HbA1c : hémoglobine glyquée

### **3. Type de décompensation**

**Près de la moitié des enfants (47%) se sont présentés au stade d'acidocétose.**

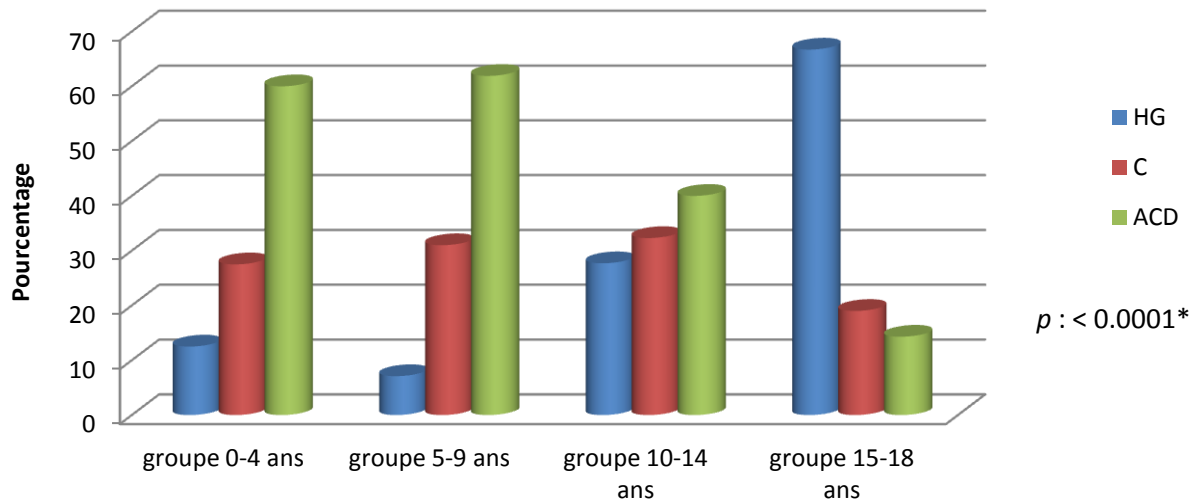
L'ACD était plus fréquente chez les enfants plus jeunes, avec plus de 60% d'ACD chez les moins de 10 ans dont 1/3 d'ACD sévère ( $\text{pH} < 7.10$ ) (**figures 9 et 10**).

Les enfants arrivant en ACD sont plus jeunes ( $7.8 \pm 4.3$  ans versus  $10.6 \pm 4.7$  ans), ont moins d'ATCD familiaux de diabète, en particulier d'apparentés au 1<sup>er</sup> degré, une durée de SPUPD repérée par la famille plus courte, et une perte de poids et des signes de déshydratation plus importants que ceux arrivés à un stade plus précoce (hyperglycémie seule, cétose sans acidose) (**tableau 8**).

Par contre, l'ACD n'était pas plus fréquente chez les enfants ayant été adressés aux urgences plus de 24h après la consultation en médecine de ville en comparaison à ceux adressés en moins de 24h.

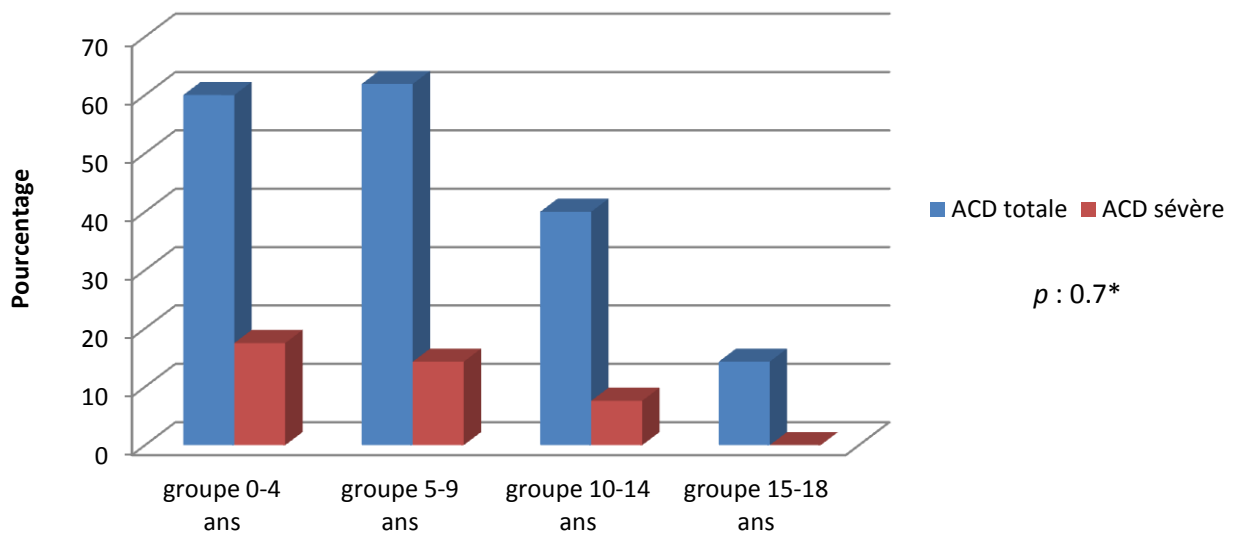
Les enfants en ACD ayant eu une cétonémie à l'arrivée aux urgences, présentaient une cétonémie moyenne de  $5.7 \pm 1.2$  mmol/L [2.2 ; 7.9] et pour 95.8%, elle était supérieure à 3 mmol/L.

**Figure 9.** Fréquence des différents types de décompensation en fonction des groupes d'âge



HG : hyperglycémie sans cétose, C : cétose sans acidose, ACD : acidocétose diabétique  
 La p-value correspond à la comparaison des groupes d'âge par un test exact de Fisher (\*)  
 \* test non paramétrique

**Figure 10.** Proportion d'enfants en ACD et ACD sévère dans les différents groupes d'âge



La p-value correspond à la comparaison des groupes d'âge par un test exact de Fisher (\*)  
 \* test non paramétrique

**Tableau 8. Comparaison des caractéristiques des patients avec acidocétose et ceux sans acidocétose**

VARIABLES	ACD	Pas d'ACD	<i>p</i>
Population : n (%)	79 (47)	89 (53)	
Age au diagnostic : m ± ET, [min ; max]	7.8 ± 4.3 [0.7 ; 17.5]	10.6 ± 4.7 [0.7 ; 17.5]	<0.0001*
ATCD familiaux : n (%)			
Diabète	53 (67.1)	71 (82.6)	0.02
1 <sup>er</sup> degré	11 (21.1)	29 (42)	0.01
Durée SPUPD : n (%)			
<1 semaine	17 (21.8)	11 (12.4)	
1-4 semaines	55 (70.5)	42 (47.2)	<0.0001*
>4 semaines	6 (7.7)	15 (16.8)	
Délai d'adressage (jour) : m ± ET, [min ; max]	1 ± 2 [0 ; 7]	0.7 ± 1.5 [0 ; 5]	0.4*
Perte de poids : n (%)			
< 5%	9 (12.3)	44 (54.3)	
5-10 %	27 (37)	18 (22.2)	<0.0001
>10%	37 (50.7)	19 (23.5)	
Déshydratation : n (%)	57 (73.1)	10 (11.2)	<0.0001
Cétonémie : m ± ET, [min ; max]	5.7 ± 1.2 [2.2 ; 7.9]	1.1 ± 1.8 [0 ; 9.7]	<0.0001*
Cétonémie > 3 mmol/L : n (%)	46/48 <sup>1</sup> (95.8)	7/26 <sup>2</sup> (26.9)	<0.0001*

ACD : acidocétose diabétique, ATCD : antécédents, m : moyenne, ET : écart type, SPUPD : syndrome polyuro polydipsique

<sup>1</sup> Nombre total d'enfants en acidocétose chez qui la cétonémie a pu être recueillie.

<sup>2</sup> Nombre total d'enfants en cétonémie sans acidose chez qui la cétonémie a pu être recueillie.

La p-value correspond à la comparaison des 2 groupes par un test t de Student ou un test non paramétrique de Mann et Whitney (\*) pour les variables quantitatives et par un test du Chi<sup>2</sup> ou un test exact de Fisher (\*)

\* test non paramétrique

### III. Données immunologiques au diagnostic

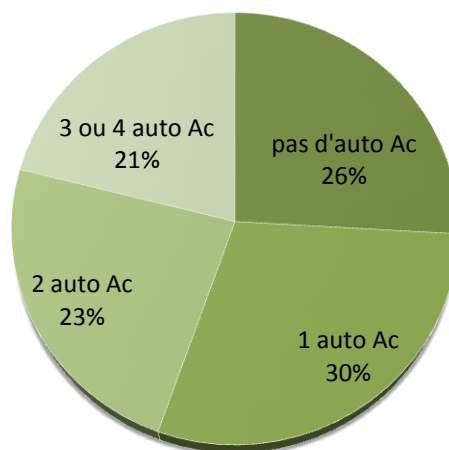
**3/4 des enfants ont au moins un auto-anticorps positif au diagnostic (figure 11).**

Parmi les enfants sans auto-anticorps (43), 82.9% ont des ATCD familiaux de diabète dont 93.9% de DT2 et seulement 15.1% de DT1. 34.9% étaient obèses et 28% présentaient des signes cliniques liés à l'insulinorésistance.

Un des enfants a un ATCD personnel de maladie auto-immune (thyroïdite de Basedow).

L'analyse du typage HLA a été réalisée chez 31.2% des patients de notre cohorte et les résultats ont montré la présence d'un haplotype HLA DR3 et/ou DR4 chez 3/4 des patients (73.6%).

**Figure 11.** Pourcentage d'enfants en fonction du nombre d'auto-anticorps positifs



Auto Ac : auto-anticorps

#### **IV. Prise en charge au diagnostic et traitement de sortie**

Un traitement par insuline IVSE a été instauré dans 59% des cas avec une durée moyenne par patient de  $25 \pm 12$  heures. Dans les autres cas, un traitement par insuline sous-cutanée a été débuté d'emblée pour 31% des patients, et les 10% restant ont eu soit un traitement par ADO, soit aucun traitement médicamenteux mais la mise en place de règles hygiéno-diététiques uniquement.

À la sortie, 69% des patients avaient un traitement avec plus de 3 injections d'insuline sous-cutanée, 10% avaient un schéma avec 2 à 3 injections, 6% avaient une pompe à insuline (avec 2/3 chez les moins de 5 ans), 9% un traitement par ADO et 6% aucun traitement médicamenteux mais uniquement des règles hygiéno-diététiques.

#### **V. Diagnostic étiologique**

##### **1. Fréquence des différents types de diabète**

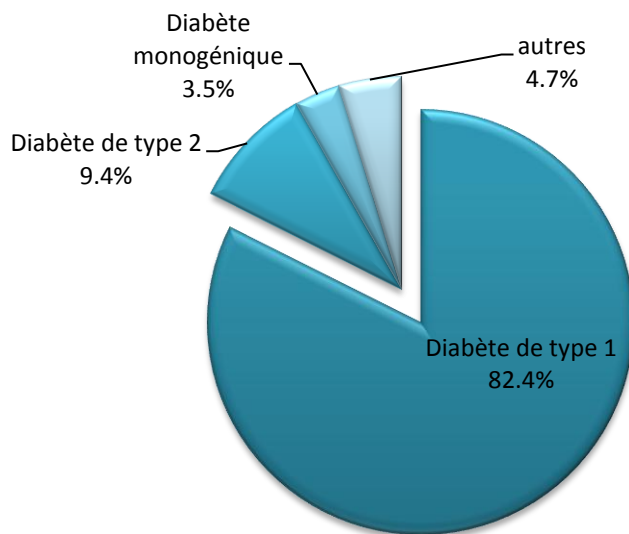
La fréquence des différents types de diabète dans notre population est représentée par les **figures 12 et 13**.

**Le DT1 représente 82.4% des diabètes. 9.4% des enfants ont un diagnostic initial de DT2 et 3.5% de diabète monogénique.**

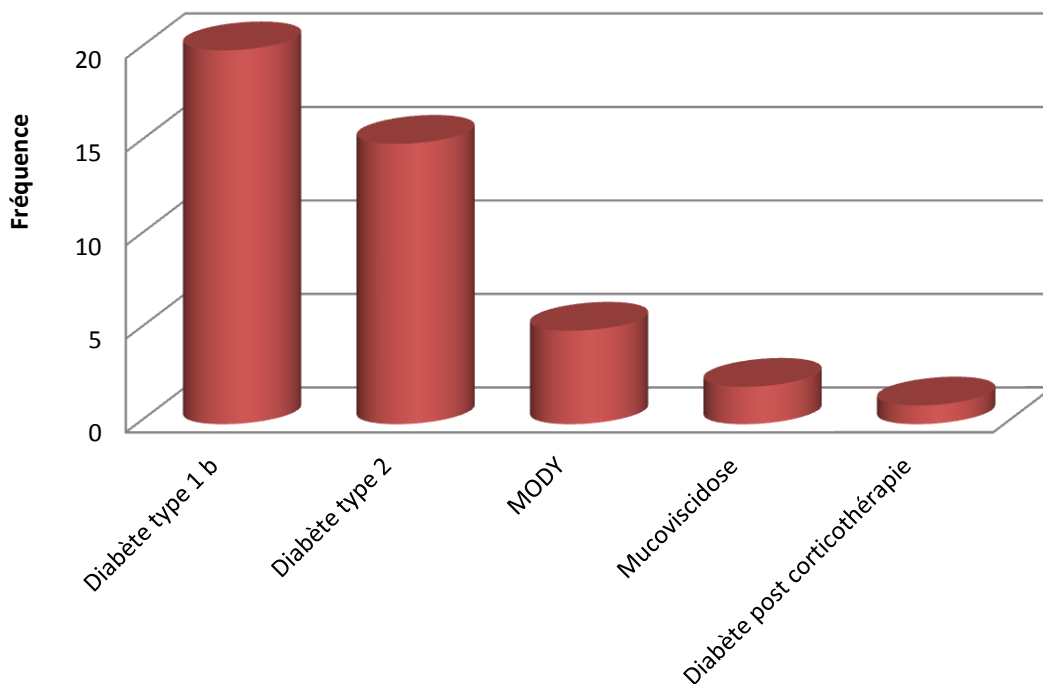
Dans les diabètes monogéniques il y avait 3 diabètes de type MODY 3, 2 diabètes de type MODY 2 et un diabète avec une nouvelle mutation MODY.

Dans les autres types de diabètes (4.7%) il y avait 5 diabètes secondaires à un traitement par corticothérapie (greffe rénale, syndrome néphrotique, leucémie aiguë lymphoblastique), 2 diabètes associés à la mucoviscidose et un diabète syndromique (syndrome de Wolfram).

**Figure 12.** Fréquence des différents types de diabète dans la population d'étude



**Figure 13.** Etiologie des diabètes chez les enfants sans auto-anticorps



## **2. Diabète de type 1**

Les enfants atteints de DT1 **révèlent pour 1/4 d'entre eux leur diabète avant l'âge de 5 ans**. Mais, sur les 5 ans d'observation, on remarque que les enfants révèlent leur diabète à un âge de plus en plus tardif. En effet, en 2010 il y avait 22.3% d'enfants de plus de 10 ans versus 44% en 2014 et 50% d'enfants de moins de 5 ans versus 28% en 2014.

Plus de la moitié des enfants avec un DT1 sont arrivés en ACD au diagnostic, près d'1/3 avec une perte de poids supérieure à 10% et plus d'1 sur 10 a nécessité une hospitalisation en réanimation.

Près de 8% (11) présentaient une obésité préexistante.

Chez 2 patients, il y a eu un changement de diagnostic. En effet, leur diabète était étiqueté DT2 au diagnostic mais du fait de l'évolution clinique, biologique et thérapeutique et de la présence d'auto-anticorps positifs, ils ont été à posteriori reclassés en DT1.

1 enfant sur 5 a un ATCD de DT1 dans sa famille et plus d'1 sur 10 un ATCD familial de maladie auto-immune.

Le typage HLA a été réalisé pour 34.3% des enfants avec un DT1 et parmi eux 77.1% ont un haplotype HLA DR3 et/ou DR4.

À noter que **14.3% des enfants avec un diagnostic de DT1 n'ont pas d'auto-anticorps**.

Seulement 15% de ces patients ont une obésité et aucun n'a de signes cliniques secondaires à une insulino-résistance (acanthosis nigricans, HTA, hyperandrogénisme ovarien).

3/4 de ces enfants se sont présentés en ACD au diagnostic.

À la sortie de l'hospitalisation, ils étaient tous traités par insuline sous-cutanée, aucun n'a eu de traitement par ADO et ils ont donc été classés en DT1 (diabète de type 1b).

De plus, dans cette population, 1 enfant sur 10 a des ATCD familiaux de diabète de type 1 et de maladie auto-immune, et 1 sur 2 a des ATCD familiaux de DT2.

## **3. Diabète de type 2**

**Le diagnostic de DT2 a été porté chez 16 enfants (tableau 9)**, plus de 2/3 ont plus de 15 ans avec un sex ratio (garçons : filles) de 1 :3. 87.5% ont des ATCD familiaux de diabète.



Un acanthosis nigricans et une obésité sont retrouvés chez 3/4 des enfants. L'HTA concerne 20% des enfants et 40% ont des signes d'hyperandrogénie ovarienne (spanioménorrhée, hirsutisme).

2 enfants sont arrivés en ACD au diagnostic et l'un d'eux a été hospitalisé en réanimation. 2 autres enfants avaient une cétose sans acidose à l'arrivée aux urgences et les 12 autres avaient une hyperglycémie sans cétose.

Aucun des enfants avec un DT2 n'avait d'auto-anticorps positif.

2 enfants ont eu un traitement par insuline sous-cutanée en plus d'un traitement par ADO à la sortie d'hospitalisation.

**Tableau 9. Caractéristiques des enfants avec un diagnostic de diabète de type 2**

VARIABLES	DT2
Population totale : n (%)	16 (9.4)
Age au diagnostic en années : m ± ET [min ; max]	14.8 ± 2 [10.7 ; 17.5]
Sexe : n (%)	
Filles	12 (75)
Garçons	4 (25)
Rebond d'adiposité précoce : n (%)	10/13 <sup>1</sup> (77)
Stade pubertaire : n (%)	
1	0
2-5	10/10 <sup>1</sup> (100)
Obésité : n (%)	12 (75)
IMC en DS : m ± ET [min ; max]	4 ± 2.1 [0.3 ; 8.5]
Type de décompensation : n (%)	
ACD	2 (12.5)
C	2 (12.5)
HG	12 (75)
Réanimation : n (%)	1 (6.2)
ATCD familiaux de diabète : n (%)	14 (87.5)

m : moyenne, ET : écart type, IMC : indice de masse corporelle, DS : déviation standard, ACD : acidocétose diabétique, C : cétose sans acidose, HG : hyperglycémie sans cétose, ATCD : antécédents

#### **4. Diabète monogénique**

Il y a **6 patients avec un diagnostic de diabète de type MODY** : 3 de type MODY 2 et 3 de type MODY 3. Ce sont majoritairement des filles (sex ratio (garçons : filles) 1 :2), ils sont tous pubères au diagnostic et ont tous des ATCD familiaux de diabète sur au moins 3 générations.

Au moment du diagnostic, ils n'avaient pas de perte de poids et pas de signes cliniques du SPUPD. Un des patients était obèse avec des signes d'insulinorésistance : acanthosis nigricans, HTA. Aucun d'entre eux n'est arrivé en ACD au diagnostic et un seul avait une cétonurie positive. La moyenne des glycémies veineuses au diagnostic était de 8.1 mmol/L. Le dosage des auto-anticorps est revenu positif initialement puis recontrôlé négatif pour 2 patients.

À la sortie de l'hospitalisation, leur traitement consistait en des règles hygiéno-diététiques pour 4 patients, dont 3 avec un diagnostic de type MODY 2, et des injections d'insuline sous-cutanée pour les 2 autres patients.

#### **5. Cas particuliers**

Le patient numéro 32 âgé de 16.3 ans, pubère, s'est présenté au diagnostic en ACD avec des signes de déshydratation sévère, une perte de poids de plus de 10% et a nécessité une prise en charge en réanimation. Devant ce tableau initial, le diagnostic de DT1 a initialement été retenu mais du fait de l'existence d'une obésité, de nombreux ATCD familiaux de DT2 au 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> degré, et de l'absence d'auto-anticorps, le diagnostic final a été celui de DT2.

Le patient numéro 97 âgé de 15.1 ans, pubère, s'est présenté au diagnostic avec une hyperglycémie sans cétose. Il n'avait pas de SPUPD, pas de perte de poids et il n'y avait pas d'obésité préexistante. Il présentait par ailleurs des éléments dysmorphiques avec une cardiopathie et un rein ectopique, des ATCD familiaux de DT1 et DT2 et les auto-anticorps sont revenus négatifs. Il a été initialement traité par ADO avec une bonne efficacité mais des analyses génétiques sont actuellement en cours dans le cadre d'un probable diabète d'origine syndromique ou monogénique.

Le patient numéro 58 âgé de 15.8 ans, avait la même présentation au diagnostic que le précédent. De ce fait, une recherche de MODY a été faite et est revenue négative. Compte-

tenu de l'évolution clinique et thérapeutique de ce patient (diabète insulino requérant), il a été initialement classé en DT1b mais le contrôle des auto-anticorps étant revenu positif il a été reclassé en DT1 d'origine auto-immune.

Le patient numéro 169 âgé de 16.4 ans, pubère, s'est présenté au diagnostic avec une hyperglycémie sans cétose malgré un SPUPD et une perte de poids entre 5 et 10%. Il n'avait pas d'obésité préexistante et ses auto-anticorps étaient négatifs au diagnostic. Il a été initialement diagnostiqué DT1b mais du fait d'un ATCD de surdité et de diabète insulino dépendant chez la mère, la recherche de diabète mitochondrial a été faite et est revenue positive.

## VI. Facteurs liés à l'acidocétose

Une analyse multivari e a pu mettre en évidence des facteurs liés à l'ACD (**tableau 10**).

Ainsi, les facteurs liés à l'ACD sont :

- l'âge plus jeune,
- la perte de poids plus importante,
- la glycémie plus  lev e à l'arriv e,
- l'absence d'auto-anticorps.

**Tableau 10.** Facteurs liés à l'acidocétose en analyse multivari e

Facteurs liés � l'ACD	Odds Ratio	95% IC	Valeur <i>p</i>
Age	0.8	0.7 - 0.9	0.006
Perte de poids > 10%	9.9	3.0 - 32.4	0.0002
Glycémie	1.0	1.0 - 1.1	0.001
Anticorps positifs	0.2	0.06 - 0.9	0.03

ACD : acidocétose diabétique, IC : intervalle de confiance

## D. DISCUSSION

Notre étude a permis d'estimer le nombre de nouveaux cas de diabète révélés à l'âge pédiatrique à La Réunion entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2014, et a mis en évidence une incidence annuelle moyenne de 12.5 pour 100 000 habitants sur une période d'observation de 5 ans.

Nous avons également pu décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques des patients au diagnostic du diabète. L'âge moyen des 170 enfants de notre cohorte est de  $9.4 \pm 4.8$  ans et 23% des enfants ont moins de 5 ans. 14.7% se sont présentés en situation d'obésité et 74.9% des familles déclaraient avoir des ATCD familiaux de diabète.

Environ 1 enfant sur 2 est arrivé au stade d'ACD au diagnostic et 11.8% ont nécessité un passage en réanimation.

Le diagnostic étiologique a été pour près de 80% d'entre eux celui de DT1 malgré l'absence d'auto-anticorps chez 14% d'entre eux. Près de 10% de notre cohorte présentait un DT2. Les autres types de diabète représentés étaient des diabètes de type MODY (3.5%) et d'autres étiologies plus rares (4.7%).

La force de notre étude a été de disposer de l'exhaustivité des données du DIM qui a pu répertorier l'ensemble des enfants ayant révélé un diabète entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2014 à La Réunion. Mais également d'avoir eu accès aux dossiers médicaux manuscrits de chacun des patients grâce au contact avec les Endocrinologues Pédiatres de chacun des centres hospitaliers, les Endocrinologues adultes prenant en charge le suivi des enfants ayant plus de 18 ans au moment du recueil, et le service des archives des différents centres hospitaliers.

Par ailleurs, nous avons pu recueillir l'ensemble de la population pédiatrique diabétique jusqu'à l'âge de 18 ans, alors que beaucoup d'études sur le diabète infantile recueillent uniquement les enfants de moins de 15 ans. Ceci peut avoir comme conséquence de sous-estimer la prévalence des diabètes non type 1 se révélant plus volontiers à l'adolescence.

Néanmoins, notre recueil étant exclusivement hospitalier, on ne peut exclure que certains patients aient pu être pris en charge uniquement en médecine de ville, comme cela pourrait

être le cas pour un adolescent avec un DT2 sans décompensation acidocétosique, ce patient n'apparaîtrait donc pas dans notre étude.

Par ailleurs, nous voulions dégager des facteurs associés au diabète à l'âge pédiatrique, tels que données néonatales, données d'alimentation durant la petite enfance, cinétique auxologique. Malheureusement, ces données étaient très peu renseignées dans les dossiers et n'ont pas pu être exploitées par la suite. Nous avons tout de même tenté de récupérer certaines de ces données auprès des pédiatres endocrinologues référents des centres hospitaliers, lors des consultations de suivi, mais nous n'avons pas pu contacter les médecins traitants de ces enfants.

L'incidence globale du diabète révélé à l'âge pédiatrique dans notre étude, a été estimée à environ 12.5 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an avec un accroissement d'environ 10.9% par an de 2010 à 2014. Cette incidence est légèrement inférieure à celles retrouvées dans les autres régions françaises, avec par exemple une incidence de 15.56/100 000/an estimée en 2010 dans la région du Languedoc-Roussillon.<sup>26</sup>

À noter que si l'on prend uniquement en compte le DT1, l'incidence dans notre population est d'environ 10.29/100 000/an, ce qui est également inférieur à ce qui est décrit en France métropolitaine (13.47/100 000/an en Aquitaine en 2004<sup>25</sup>). En comparant avec les différentes régions du monde définies par l'IDF, on remarque que les pays ayant une incidence proche de celle de La Réunion sont ceux d'Europe de l'Est et de la région Afrique<sup>13,90,22</sup> (Afrique du Sud, Madagascar, Bénin, Togo, Ethiopie...).

Par contre, ne disposant pas des chiffres de la population pédiatrique réunionnaise par tranche d'âge, il n'a pas été possible de calculer l'incidence du diabète en fonction des groupes d'âge dans notre étude. Cela aurait été intéressant notamment pour les moins de 5 ans chez lesquels on observe une augmentation de l'incidence du DT1 depuis plusieurs décennies.<sup>25,21,19</sup>

Compte tenu des critères d'inclusion d'âge variant selon les études, il est difficile de comparer les moyennes d'âge. Malgré cela, notre moyenne de  $9.4 \pm 4.8$  ans paraît similaire à celle des autres études ( $8.3 \pm 3.9$  en France<sup>91</sup>,  $7.83 \pm 4.04$  ans en Languedoc-Roussillon<sup>26</sup> et 10.3 ans en Allemagne<sup>92</sup>).

Dans notre étude, la proportion d'enfants de moins de 5 ans semble similaire à celle retrouvée en Europe (23.5% versus 24.1% en France <sup>91</sup>, 24% dans l'étude Eurodiab <sup>21</sup> et 26% en Finlande <sup>19</sup>).

En ce qui concerne la corpulence des enfants au diagnostic dans notre étude, 14.7% des enfants sont obèses (IMC > 97<sup>ème</sup> percentile). Contrairement à ce que l'on pourrait attendre, la proportion d'enfants obèses dans notre étude n'est pas plus élevée que dans les autres études françaises (17.7% en Languedoc-Roussillon <sup>26</sup>) alors que l'obésité infantile dans la population générale est plus importante à La Réunion. Ceci peut être expliqué par le fait que plus d'1/3 des enfants de notre cohorte avaient une perte de poids supérieure à 10% au diagnostic, ce qui a pu contribuer à la sous-estimation de la prévalence de l'obésité dans notre population d'étude. Par exemple, chez 8 enfants décrits comme non obèses au diagnostic et dont la donnée IMC 6 mois avant le diagnostic était disponible, on retrouve une obésité 6 mois avant. Néanmoins, dans notre étude, le pourcentage d'enfants obèses avec un DT1 est tout de même de 7.9%.

L'augmentation du surpoids et de l'obésité chez les enfants, y compris ceux avec un DT1, est effectivement retrouvée dans la littérature <sup>93,94</sup> : 24% des enfants avec un DT1 sont en surpoids aux États-Unis <sup>43</sup>. Ceci peut conduire à des difficultés de diagnostic étiologique.

Les ATCD familiaux de diabète sont plus fréquents dans notre étude qu'en France métropolitaine (ATCD au 1<sup>er</sup> degré : 24.1% versus 10.2% en Languedoc-Roussillon <sup>26</sup> et au 2<sup>ème</sup> degré : 48.8% versus 38% et ATCD de DT1 : 25.8% versus 16.3% en France <sup>91</sup>). Ceci est bien corrélé avec le fait que le diabète chez les adultes à La Réunion est plus fréquent qu'en Métropole, surtout le DT2, avec une prévalence 2 fois plus élevée à La Réunion. <sup>83</sup>

La donnée DG n'a pas pu être exploitée car il y avait trop de données manquantes, alors qu'elle aurait pu être intéressante à analyser du fait du nombre important de DG à La Réunion comparé à la France métropolitaine <sup>85,95</sup> (10.7% versus 8% en 2012).

Environ la moitié des enfants arrivent en ACD dans notre cohorte.

L'ACD en Europe varie de 11% à 67% (11 centres) en fonction des pays avec une moyenne de 40% <sup>28</sup>. En France, elle est de 40.5% <sup>91</sup> et 69.5% dans la région Languedoc-Roussillon <sup>26</sup>. Dans le monde, le pourcentage varie de 12.8% en Suède à 80% aux Émirats Arabes <sup>96</sup>. Le pourcentage d'ACD dans notre étude est donc en accord avec ce qui est décrit dans la littérature mais avec une tendance haute.

Aucun cas d'œdème cérébral n'a été décrit chez les patients de notre cohorte. L'incidence de l'œdème cérébral secondaire à une ACD varie de 0.41% à 3.1% dans les différentes études.<sup>30</sup>

Dans notre cohorte, nous avons 3 enfants très jeunes de moins d'1 an. Parmi eux, 1 seul est arrivé en ACD au diagnostic du fait probablement d'une durée de SPUPD plus longue que les 2 autres (1-4 semaines versus moins d'1 semaine) et donc d'une consultation plus tardive. Par ailleurs, un des enfants sans ACD avait un ATCD familial de DT1 au 2<sup>ème</sup> degré pouvant expliquer que la famille ait consulté aux urgences plus rapidement du fait d'une meilleure connaissance des signes et qu'il ne soit pas arrivé en ACD.

Dans notre étude, les enfants arrivant au stade d'ACD au diagnostic ont une durée de SPUPD rapportée par les parents plus courte que ceux sans ACD. Il est en effet décrit dans la littérature des durées de SPUPD plus courtes chez les plus jeunes, notamment les moins de 5 ans (insulte très agressive), ce qui peut expliquer ce résultat. Néanmoins, il est également possible que chez certains patients le SPUPD ait pu passer inaperçu entraînant une sous-estimation de la durée du SPUPD par les parents et un risque accru d'ACD.

Nous avons réalisé une analyse multivariée afin de rechercher les facteurs liés à l'ACD dans notre étude. L'âge jeune, la perte de poids supérieure à 10% et le taux élevé de glycémie sont ressortis comme étant des facteurs liés à l'ACD de façon significative, ce qui est concordant avec ce que l'on retrouve dans la plupart des études<sup>32</sup>. Par contre, un des résultats de cette analyse est que lorsqu'on a des auto-anticorps positifs, on est moins à risque d'ACD. Ce résultat peut être expliqué par le fait que 70% des DT1b et plus de 10% des DT2 (absence d'auto-immunité) de notre cohorte sont arrivés en ACD au diagnostic.

Une campagne nationale de prévention de l'ACD chez l'enfant et l'adolescent a été mise en place par l'Aide aux Jeunes Diabétiques (AJD). Cette campagne est d'autant plus importante pour les enfants de moins de 5 ans car d'après les données de la littérature, ces enfants se mettent très rapidement en ACD<sup>29,28</sup>. En effet, dans notre cohorte, plus de la moitié des enfants de moins de 5 ans sont en ACD au diagnostic. Le but de cette campagne est donc d'informer les familles et les médecins des symptômes et de l'urgence diagnostique du diabète chez l'enfant, afin de réduire le délai diagnostique et diminuer le risque d'ACD. La campagne a été lancée le 14 novembre 2010 (conférences de presse, publications, spots télévisés et à la radio, fiches d'aide au diagnostic, information aux pédiatres et affiches publicitaires) et a pu déjà montrer une diminution de l'ACD de 7.7% sur 1 an.<sup>91</sup>

En ce qui concerne l'étiologie des différents types de diabète, nous avons pu recueillir à la fois le diagnostic final de chacun des patients de notre cohorte mais également les données d'évolution.

Près de 80% (140) des enfants ont été diagnostiqué DT1, soit une proportion moindre que dans la plupart des pays européens : 98.9% en Norvège <sup>46</sup>, 97.4% en France <sup>26</sup> (Languedoc Roussillon), 95.5% en Allemagne <sup>97</sup>, 91.8% en Italie <sup>98</sup>, et aux États-Unis (85.6%) <sup>15</sup>. Dans ces pays, le DT1 représente la quasi-totalité des diabètes de l'enfant laissant peu de place aux autres types de diabètes. Néanmoins, comme souligné précédemment, recueillir uniquement les enfants de moins de 15 ans peut entraîner une sous-estimation des diabètes non type 1.

Il a été également surprenant de retrouver 14.3% (20) des patients avec un diagnostic de DT1 sans auto-anticorps. Sachant que chez la totalité de ces patients, au moins 3 auto-anticorps ont été testés.

Ce chiffre est relativement élevé comparé aux autres études (7% en Allemagne <sup>92</sup>).

Ces patients ont un âge moyen au diagnostic de  $10 \pm 5.1$  ans avec un sex ratio 1 :1. Des ATCD familiaux de diabète ont été déclarés chez 14 d'entre eux. 3 de ces enfants étaient obèses au diagnostic, sans signes d'insulinorésistance, et ils avaient une présentation typique de DT1 avec un SPUPD et une ACD au diagnostic.

70% de ces enfants sont arrivés en ACD et 2 ont été hospitalisés en réanimation.

À la sortie de l'hospitalisation, ils étaient tous traités par insuline.

Un des patients a été reclassé en DT1 d'origine auto-immune et un autre en diabète mitochondrial.

Les autres patients ont été classés en DT1b ou DT1 idiopathique. Cette proportion élevée de DT1b peut être expliquée par un métissage important de la population réunionnaise et la présence d'un grand nombre d'habitants originaires de Mayotte, des Comores et d'Afrique à La Réunion, du fait de sa situation géographique. En effet, ce diabète a surtout été décrit chez des sujets d'origine africaine.<sup>7</sup>

Le DT2 représente la majorité des diabètes non type 1 et est extrêmement représenté dans notre étude : 9.4% en comparaison avec 1.6% en Languedoc-Roussillon <sup>26</sup> et 0.2% en Italie <sup>98</sup>, et il se rapproche des chiffres impressionnants rencontrés actuellement aux Etats-Unis <sup>99</sup> (15.3%). Ces résultats sont surprenants mais ils étaient tout de même suspectés du fait du taux d'obésité infantile plus important à La Réunion qu'en France métropolitaine et en Europe.

En effet, les réunionnais consomment plus d'huile, de riz et moins de fruits et légumes que les métropolitains, et ce d'autant plus que les ménages ont un niveau de vie modeste. Ces derniers



ont une alimentation plutôt traditionnelle à base de carry, plat typique de la Réunion composé de viande ou poisson et cuisiné avec de l'huile. La consommation de produits sucrés chez les réunionnais est équivalente à la Métropole mais à La Réunion certains produits comme les produits laitiers frais et les boissons sans alcool ont une teneur en glucides plus élevée qu'en Métropole.<sup>100,101</sup>

Les enfants avec un DT2 dans notre étude ont un âge moyen au diagnostic de 14.9 ans avec un sex ratio de 1 :3, ce qui est comparable avec ce que l'on retrouve dans les autres études, à noter que les filles sont plus nombreuses que les garçons<sup>40</sup>. 56.2% ont entre 15 et 18 ans. La quasi-totalité a des ATCD familiaux de diabète dont près de 90 % sont des DT2. Une obésité a été retrouvée chez 75% d'entre eux au diagnostic dont 2/3 avaient un ATCD de rebond d'adiposité précoce. À noter qu'un des enfants non obèse au diagnostic avait un IMC 6 mois avant supérieur au 97<sup>ème</sup> percentile. Près de 70% avaient des signes d'insulinorésistance et parmi eux la totalité avait un acanthosis nigricans.

Tous les enfants dont la donnée stade pubertaire a pu être recueillie, étaient pubères au diagnostic et 2 enfants étaient pubères avant l'âge de 11 ans. Ceci permet d'expliquer que le DT2 soit apparu à un âge jeune chez ces patients puisqu'au moment de la puberté apparaît une diminution de l'insulino sensibilité et donc une augmentation de l'insulinorésistance.

Tout comme les DT2, les diabètes de type MODY sont fortement représentés dans notre étude (3.5%) par rapport à ce que l'on retrouve dans la plupart des études européennes<sup>46,47,48,49</sup>. Mis à part l'Italie qui retrouve un pourcentage de 4.9% mais incluant aussi les diabètes néonataux<sup>98</sup>. Dans notre cohorte nous n'avons pas de diabète néonatal.

Un des enfants a un diabète syndromique dans le cadre d'un syndrome de Wolfram.

Le syndrome de Wolfram est une maladie neurodégénérative caractérisée par un diabète sucré de type 1, un diabète insipide, une surdité neurosensorielle, une atrophie optique bilatérale et des signes neurologiques. Une atonie des voies urinaires, une ataxie, une neuropathie périphérique, des troubles psychiatriques et/ou une épilepsie peuvent être associés. 2 types de syndrome de Wolfram peuvent être distingués : le type 1 et le type 2. La transmission est autosomique récessive. La prévalence est estimée à 1/700 000.

Notre patient a un syndrome de Wolfram de type 1 avec une mutation du gène WFS1. Ce syndrome a été suspecté devant une surdité bilatérale congénitale associée à un DT1.

Malgré l'étude précise des caractéristiques phénotypiques, cliniques, biologiques et immunologiques des patients de notre cohorte, il peut persister des doutes diagnostiques.

Dans notre étude, plusieurs enfants ont eu des changements de diagnostic à postériori. Cela souligne donc également les difficultés diagnostiques que l'on peut être amené à rencontrer afin de déterminer l'étiologie du diabète chez l'enfant.

En effet, de plus en plus d'enfants présentent à la fois les caractéristiques cliniques du DT1 et du DT2, c'est ce qu'on appelle aussi les « doubles diabètes ». Ceci, en partie secondaire à l'augmentation mondiale de l'obésité chez les enfants, explique que certains enfants avec un DT1 sont obèses au diagnostic. Ils ont donc un degré plus important d'insulinorésistance et peuvent présenter des signes cliniques de DT2 (acanthosis nigricans, HTA, hyperandrogénie ovarienne).

A l'inverse, ceux avec un DT2 arrivent parfois avec un IMC normal au diagnostic du fait d'une perte de poids trop importante suite au SPUPD.

De plus, l'augmentation de l'IMC chez les enfants, particulièrement ceux de moins de 5 ans, entraîne une augmentation de l'insulinorésistance qui favoriserait le développement de l'auto-immunité et accélérerait l'apparition des auto-anticorps. Ceci explique l'augmentation récente du DT1 chez les enfants de moins de 5 ans que l'on retrouve dans les différentes études<sup>21</sup>. C'est ce qu'on appelle « l'hypothèse accélératrice »<sup>102,103,104</sup>.

Si l'on compare notre étude avec la seule étude réalisée sur le diabète à l'âge pédiatrique à La Réunion, on remarque que l'incidence est presque similaire. Par contre, la proportion d'enfants de moins de 5 ans était plus faible à l'époque : 6.4%. Le pourcentage de DT2 était déjà élevé : 8.5%. Les caractéristiques de cette population sont similaires à notre cohorte : un âge moyen de 13 ans, sex ratio de 1 :3, une obésité chez la plupart des enfants et une cétose chez 1/3 des enfants.

Les diabètes de type MODY sont plus fréquents dans notre cohorte (3.5% versus 1.4%).

## **E. CONCLUSION – PERSPECTIVES**

L'incidence du diabète révélé à l'âge pédiatrique à La Réunion semble similaire aux chiffres nationaux mais on remarque une inquiétante proportion de DT2. Ceci souligne l'importance des actions de prévention de l'obésité infantile afin de limiter le risque de complications, en particulier de DT2, dans cette population déjà prédisposée à l'obésité et aux troubles métaboliques.

Par ailleurs, la proportion de patients ayant des ATCD familiaux de DT1 à un degré proche (père, mère, fratrie) est également surprenante dans notre étude, bien plus élevée que dans les autres cohortes de patients, de même que les patients étiquetés DT1b (insulinodépendance mais absence d'auto-immunité).

Il serait intéressant de pouvoir phénotyper précisément ces familles dans l'hypothèse de particularités génétiques associées aux troubles de la tolérance glucidique à La Réunion.

Cette étude effectuée dans le cadre d'un travail de thèse est également le point de départ d'un projet de mise en place d'un registre du diabète à l'âge pédiatrique à La Réunion. Celui-ci sera coordonné par l'ensemble des endocrinologues pédiatres des différents centres hospitaliers de l'île afin de mettre en place un suivi de cohorte d'enfants diabétiques à La Réunion et de pouvoir suivre longitudinalement l'état de santé de cette population (registre DiabiRun, promotion CHU de La Réunion).

# BIBLIOGRAPHIE

1. WHO | Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. WHO. [http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2006/en/](http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/). Accessed April 16, 2016.
2. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(S20):4-17. doi:10.1111/pedi.12186.
3. Gillett MJ. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Clin Biochem Rev*. 2009;30(4):197-200.
4. Group NDD. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes*. 1979;28(12):1039-1057. doi:10.2337/diab.28.12.1039.
5. Mellitus\* TEC on the D and C of D. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183-1197. doi:10.2337/diacare.20.7.1183.
6. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(Supplement 1):S81-S90. doi:10.2337/dc14-S081.
7. Choukem SP, Sobngwi E, Gautier J-F. Les particularités du diabète chez le sujet originaire d'Afrique noire. *Sang Thromb Vaiss*. 2007;19(10):513-518. doi:10.1684/stv.2008.0214.
8. Nouvelle définition globale du syndrome métabolique : raisonnement et résultats. International Diabetes Federation. <http://www.idf.org/diabetesvoice/articles/nouvelle-definition-globale-du-syndrome-metabolique-raisonnement-et-resultats>. Accessed May 3, 2016.
9. WHO | Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. WHO. [http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia\\_In\\_Pregnancy/en/](http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/). Accessed April 19, 2016.
10. Vambergue A. Le diabète gestationnel : Référentiel élaboré par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et par la Société francophone du diabète (SFD) – 2010. [Httpwwwem-Premiumcomdocelec-u-Bordeauxfrdatarevues19572557v5i1sS2S1957255711700499](http://www.em-premium.com/docelec-u-bordeaux.fr/article/709579/resultatrecherche/1). April 2012. <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/709579/resultatrecherche/1>. Accessed May 3, 2016.
11. Gale E a. M. Type 1 diabetes in the young: the harvest of sorrow goes on. *Diabetologia*. 2005;48(8):1435-1438. doi:10.1007/s00125-005-1833-0.
12. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation. <http://www.idf.org/idf-diabetes-atlas-0>. Accessed May 3, 2016.
13. IDF diabetes atlas - Home. <http://www.diabetesatlas.org/>. Accessed April 10, 2016.

14. The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med*. 2006;23(8):857-866. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01925.x.
15. Pettitt DJ, Talton J, Dabelea D, et al. Prevalence of Diabetes in U.S. Youth in 2009: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2014;37(2):402-408. doi:10.2337/dc13-1838.
16. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group\* T. Incidence of diabetes in youth in the united states. *JAMA*. 2007;297(24):2716-2724. doi:10.1001/jama.297.24.2716.
17. Kalra S, Kalra B, Sharma A. Prevalence of type 1 diabetes mellitus in Karnal district, Haryana state, India. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:14. doi:10.1186/1758-5996-2-14.
18. Negrato CA, Dias JPL, Teixeira MF, et al. Temporal trends in incidence of Type 1 diabetes between 1986 and 2006 in Brazil. *J Endocrinol Invest*. 2009;33(6):373-377. doi:10.1007/BF03346606.
19. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop P. Incidence of type 1 diabetes in finland. *JAMA*. 2013;310(4):427-428. doi:10.1001/jama.2013.8399.
20. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Möllsten A, Dahlquist G, Group\* for the SCDS. Thirty Years of Prospective Nationwide Incidence of Childhood Type 1 Diabetes The Accelerating Increase by Time Tends to Level Off in Sweden. *Diabetes*. 2011;60(2):577-581. doi:10.2337/db10-0813.
21. 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. *The Lancet*. 2009;373(9680):2027-2033. doi:10.1016/S0140-6736(09)60568-7.
22. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, 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):2142-2147. doi:10.1007/s00125-012-2571-8.
23. Prévalence et incidence du diabète / Données épidémiologiques / Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil.  
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete>. Accessed May 3, 2016.
24. Charkaluk M-L, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Incidence Data of Childhood-Onset Type I Diabetes in France During 1988–1997: The Case for a Shift Toward Younger Age at Onset. *Pediatr Res*. 2002;52(6):859-862. doi:10.1203/00006450-200212000-00008.
25. Barat P, Valade A, Brosselin P, Alberti C, Maurice-Tison S, Lévy-Marchal C. The growing incidence of type 1 diabetes in children: The 17-year French experience in Aquitaine. *Diabetes Metab*. 2008;34(6):601-605. doi:10.1016/j.diabet.2008.06.002.
26. Trelu M, Lacombe S, Morin D, Dalla-Vale F. Registre épidémiologique du diabète chez l'enfant en Languedoc-Roussillon. *Arch Pédiatrie*. 2015;22(3):241-246. doi:10.1016/j.arcped.2014.12.009.
27. Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler A-G. Natural History of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2005;54(suppl 2):S25-S31. doi:10.2337/diabetes.54.suppl\_2.S25.

28. Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A, Group on behalf of the EAS. Geographical variation of presentation at diagnosis of Type I diabetes in children: the EURODIAB Study. *Diabetologia*. 2001;44(3):B75-B80. doi:10.1007/PL00002958.
29. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the Prevalence of Ketoacidosis at Diabetes Diagnosis: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2014;133(4):e938-e945. doi:10.1542/peds.2013-2795.
30. Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2005;146(5):688-692. doi:10.1016/j.jpeds.2004.12.041.
31. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk Factors for Cerebral Edema in Children with Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2001;344(4):264-269. doi:10.1056/NEJM200101253440404.
32. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ*. 2011;343:d4092. doi:10.1136/bmj.d4092.
33. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(S20):154-179. doi:10.1111/pedi.12165.
34. Tubiana-Rufi N. *Protocole de Prise En Charge de L'acidocétose Diabétique de L'enfant*. Hôpital Robert Debré Paris: Service endocrinologie; 2011.
35. Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, et al. Can Serum  $\beta$ -Hydroxybutyrate Be Used to Diagnose Diabetic Ketoacidosis? *Diabetes Care*. 2008;31(4):643-647. doi:10.2337/dc07-1683.
36. Couper JJ, Haller MJ, Ziegler A-G, Knip M, Ludvigsson J, Craig ME. Phases of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(S20):18-25. doi:10.1111/pedi.12188.
37. Tubiana-Rufi N, Szerman-Nathan N, Ramos E, et al. Diabète de type 2 chez les enfants et adolescents : revue et données préliminaires françaises. *Médecine Mal Métaboliques*. 2009;3(2):192-197. doi:10.1016/S1957-2557(09)71644-X.
38. Mayer-Davis EJ, Bell RA, Dabelea D, et al. The Many Faces of Diabetes in American Youth: Type 1 and Type 2 Diabetes in Five Race and Ethnic Populations: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2009;32(Supplement 2):S99-S101. doi:10.2337/dc09-S201.
39. Group\* TWG for the S for D in YS. Incidence of Diabetes in Youth in the United States. *JAMA*. 2007;297(24):2716-2724. doi:10.1001/jama.297.24.2716.
40. Zeitler P, Fu J, Tandon N, et al. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(S20):26-46. doi:10.1111/pedi.12179.
41. Stuart CA, Gilkison CR, Smith MM, Bosma AM, Keenan BS, Nagamani M. Acanthosis Nigricans as a Risk Factor for Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Clin Pediatr (Phila)*. 1998;37(2):73-79. doi:10.1177/000992289803700203.
42. Reinehr T, Schober E, Wiegand S, Thon A, Holl R.  $\beta$ -cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child*. 2006;91(6):473-477. doi:10.1136/adc.2005.088229.

43. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2000;23(3):381-389. doi:10.2337/diacare.23.3.381.
44. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular Mechanisms and Clinical Pathophysiology of Maturity-Onset Diabetes of the Young. *N Engl J Med*. 2001;345(13):971-980. doi:10.1056/NEJMra002168.
45. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic  $\beta$ -cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(4):200-213. doi:10.1038/ncpendmet0778.
46. Irgens HU, Molnes J, Johansson BB, et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. 2013;56(7):1512-1519. doi:10.1007/s00125-013-2916-y.
47. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, Characteristics and Clinical Diagnosis of Maturity Onset Diabetes of the Young Due to Mutations in HNF1A, HNF4A, and Glucokinase: Results From the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4055-4062. doi:10.1210/jc.2013-1279.
48. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504-2508. doi:10.1007/s00125-010-1799-4.
49. Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, Ellard S, Hattersley AT, Dunne FP. The 0.1% of the Population With Glucokinase Monogenic Diabetes Can Be Recognized by Clinical Characteristics in Pregnancy: The Atlantic Diabetes in Pregnancy Cohort. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1230-1236. doi:10.2337/dc13-2248.
50. Furlanos S, Varney MD, Tait BD, et al. The Rising Incidence of Type 1 Diabetes Is Accounted for by Cases With Lower-Risk Human Leukocyte Antigen Genotypes. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1546-1549. doi:10.2337/dc08-0239.
51. Hermann R, Knip M, Veijola R, et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with Type 1 diabetes—indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia*. 2003;46(3):420-425. doi:10.1007/s00125-003-1045-4.
52. Bach J-F, Chatenoud L. The Hygiene Hypothesis: An Explanation for the Increased Frequency of Insulin-Dependent Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(2):a007799. doi:10.1101/cshperspect.a007799.
53. Liu Q, Sundar K, Mishra PK, et al. Helminth Infection Can Reduce Insulinitis and Type 1 Diabetes through CD25- and IL-10-Independent Mechanisms. *Infect Immun*. 2009;77(12):5347-5358. doi:10.1128/IAI.01170-08.
54. Zaccane P, Cooke A. Helminth mediated modulation of Type 1 diabetes (T1D). *Int J Parasitol*. 2013;43(3-4):311-318. doi:10.1016/j.ijpara.2012.12.004.
55. Yeung W-CG, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ*. 2011;342:d35. doi:10.1136/bmj.d35.

56. Isolauri E. Development of healthy gut microbiota early in life. *J Paediatr Child Health*. 2012;48:1-6. doi:10.1111/j.1440-1754.2012.02489.x.
57. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2008;51(5):726-735. doi:10.1007/s00125-008-0941-z.
58. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107(26):11971-11975. doi:10.1073/pnas.1002601107.
59. Couper JJ, Beresford S, Hirte C, et al. Weight Gain in Early Life Predicts Risk of Islet Autoimmunity in Children With a First-Degree Relative With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):94-99. doi:10.2337/dc08-0821.
60. Johnson CL, Versalovic J. The Human Microbiome and Its Potential Importance to Pediatrics. *Pediatrics*. 2012;129(5):950-960. doi:10.1542/peds.2011-2736.
61. Nielsen DS, Krych Ł, Buschard K, Hansen CHF, Hansen AK. Beyond genetics. Influence of dietary factors and gut microbiota on type 1 diabetes. *FEBS Lett*. 2014;588(22):4234-4243. doi:10.1016/j.febslet.2014.04.010.
62. Cardwell CR, Stene LC, Ludvigsson J, et al. Breast-Feeding and Childhood-Onset Type 1 Diabetes A pooled analysis of individual participant data from 43 observational studies. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2215-2225. doi:10.2337/dc12-0438.
63. Knip M, Åkerblom HK, Becker D, et al. Hydrolyzed infant formula and early  $\beta$ -cell autoimmunity: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(22):2279-2287. doi:10.1001/jama.2014.5610.
64. Serena G, Camhi S, Sturgeon C, Yan S, Fasano A. The Role of Gluten in Celiac Disease and Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2015;7(9):7143-7162. doi:10.3390/nu7095329.
65. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, et al. Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The diabetes autoimmunity study in the young (daisy). *JAMA Pediatr*. 2013;167(9):808-815. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.317.
66. Tsiaras W, Weinstock M. Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(2):115-124. doi:10.2340/00015555-0980.
67. Frederiksen BN, Kroehl M, Fingerlin TE, et al. Association Between Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms and Risk of Islet Autoimmunity and Progression to Type 1 Diabetes: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):E1845-E1851. doi:10.1210/jc.2013-2256.
68. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, et al. Premature Birth and Later Insulin Resistance. *N Engl J Med*. 2004;351(21):2179-2186. doi:10.1056/NEJMoa042275.
69. Henry EB, Patterson CC, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between pre-eclampsia and childhood-onset Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2011;28(8):900-905. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03291.x.



70. Barrett JC, Clayton D, Concannon P, et al. Genome-wide association study and meta-analysis finds over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2009;41(6):703-707. doi:10.1038/ng.381.
71. Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet.* 1996;59(5):1134-1148.
72. Erlich H, Valdes AM, Noble J, et al. HLA DR-DQ Haplotypes and Genotypes and Type 1 Diabetes Risk Analysis of the Type 1 Diabetes Genetics Consortium Families. *Diabetes.* 2008;57(4):1084-1092. doi:10.2337/db07-1331.
73. Knip M. Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Implications for Incidence Trends. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(s1):57-64. doi:10.1159/000329169.
74. Harjutsalo V, Podar T, Tuomilehto J. Cumulative Incidence of Type 1 Diabetes in 10,168 Siblings of Finnish Young-Onset Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes.* 2005;54(2):563-569. doi:10.2337/diabetes.54.2.563.
75. Olmos P, A'Hern R, Heaton DA, et al. The significance of the concordance rate for Type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia.* 1988;31(10):747-750. doi:10.1007/BF00274777.
76. Koczwara K, Bonifacio E, Ziegler A-G. Transmission of Maternal Islet Antibodies and Risk of Autoimmune Diabetes in Offspring of Mothers With Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2004;53(1):1-4. doi:10.2337/diabetes.53.1.1.
77. Dorman J, Steenkiste A, O'Leary L, McCarthy B, Lorenzen T, Foley T. Type 1 diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the tip of an autoimmune iceberg? *Pediatr Diabetes.* 2000;1(1):17-22. doi:10.1034/j.1399-5448.2000.010104.x.
78. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in Risk of Insulin-Dependent Diabetes in Offspring of Diabetic Mothers and Diabetic Fathers. *N Engl J Med.* 1984;311(3):149-152. doi:10.1056/NEJM198407193110304.
79. Insee - Population - Population de 1968 à 2015 : comparaisons régionales et départementales. [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=99&ref\\_id=TCRD\\_004#col\\_1=8](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=99&ref_id=TCRD_004#col_1=8). Accessed May 16, 2016.
80. Insee - Population - La fécondité reste élevée à La Réunion. [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg\\_id=24&ref\\_id=18391#p0](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=24&ref_id=18391#p0). Accessed May 6, 2016.
81. Insee - Population - Estimation de la population au 1er janvier par région , département (1975-2015), sexe et âge (quinquennal, classes d'âge) - Estimation de la population au 1er janvier par région, département, sexe et âge de 1975 à 2015. [http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg\\_id=99&ref\\_id=estim-pop](http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg_id=99&ref_id=estim-pop). Accessed May 16, 2016.
82. Alliot X, Fianu A, Favier F. Évolution des disponibilités alimentaires à la réunion Depuis 1975. *Cah Nutr Diététique.* 2006;41(4):203-209. doi:10.1016/S0007-9960(06)70628-9.

83. Favier F, Jaussent I, Moullec NL, et al. Prevalence of Type 2 diabetes and central adiposity in La Réunion Island, the REDIA Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67(3):234-242. doi:10.1016/j.diabres.2004.07.013.
84. Mandereau-Bruno L, Denis P, Fagot-Campagna A, Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012. *Bull Epidémiol Hebd* 2014. 493-499.
85. Robillard P-Y. *Rapport 2001-2014 Du Relevé Épidémiologique Périnatal Sud-Réunion*. Site Sud du Centre Hospitalier Régional Universitaire et Clinique Durieux; 2015.
86. Favier F, Rachou E, Ricquebourg M, Fianu A. *Comportements Alimentaires et Activité Physique Des Réunionnais. Etude RECONSAL*. Saint-Denis de La Réunion: INSERM-ORS; 2002.
87. Eschwege E, Charles M-A, Basdevant A. *ObEpi 2012 : Enquête Épidémiologique Nationale Sur Le Surpoids et L'obésité*. France: INSERM / KANTAR HEALTH / ROCHE; 2012.
88. Obésité. <http://www.ars.ocean-indien.sante.fr/Obesite.157876.0.html>. Accessed May 9, 2016.
89. Garandeau P. Le diabète de l'enfant et de l'adolescent : les particularités de l'île de la Réunion. *Diabète Obésité*. 2008;3(23):296-301.
90. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltész G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young – a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):161-175. doi:10.1016/j.diabres.2013.11.005.
91. Choleau C, Maitre J, Elie C, et al. Effet à un an de la campagne nationale de prévention de l'acidocétose au moment du diagnostic de diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent. *Arch Pédiatrie*. 2015;22(4):343-351. doi:10.1016/j.arcped.2014.11.001.
92. Warncke K, Krasmann M, Puff R, Dunstheimer D, Ziegler A-G, Beyerlein A. Does Diabetes Appear in Distinct Phenotypes in Young People? Results of the Diabetes Mellitus Incidence Cohort Registry (DiMelli). *PLoS ONE*. 2013;8(9). doi:10.1371/journal.pone.0074339.
93. Islam ST, Abraham A, Donaghue KC, et al. Plateau of adiposity in Australian children diagnosed with Type 1 diabetes: a 20-year study. *Diabet Med*. 2014;31(6):686-690. doi:10.1111/dme.12402.
94. Kapellen TM, Gausche R, Dost A, et al. Children and adolescents with type 1 diabetes in Germany are more overweight than healthy controls: results comparing DPV database and CrescNet database. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;27(3-4):209–214. doi:10.1515/jpem-2013-0381.
95. Regnault N, Salanave B, Castetbon K, Cosson E, Vambergue A, Barry Y. Diabète gestationnel en France en 2012 : dépistage, prévalence et modalités de prise en charge pendant la grossesse. *Bull Epidémiol Hebd*. 2016. 164-173.
96. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia*. 2012;55(11):2878-2894. doi:10.1007/s00125-012-2690-2.
97. Schober E, Rami B, Grabert M, et al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and

- adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet Med.* 2009;26(5):466-473. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02720.x.
98. Mozzillo E, Salzano G, Barbetti F, et al. Survey on etiological diagnosis of diabetes in 1244 Italian diabetic children and adolescents: Impact of access to genetic testing. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;107(3):e15-e18. doi:10.1016/j.diabres.2015.01.003.
  99. Lipton RB, Drum ML, Danielson KK, Greeley SAW, Bell GI, Hagopian WA. Onset Features and Subsequent Clinical Evolution of Childhood Diabetes over Several Years. *Pediatr Diabetes.* 2011;12(4 Pt 1):326-334. doi:10.1111/j.1399-5448.2010.00706.x.
  100. *Teneur En Glucides Des Produits de La Réunion.* La Réunion: DAAF; 2011.
  101. Brassat M, Chaulet G, Stein F. *Les Comportements Alimentaires Des Réunionnais.* La Réunion: INSEE / DAAF; 2015.
  102. Knerr I, Wolf J, Reinehr T, et al. The “accelerator hypothesis”: relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9,248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2005;48(12):2501-2504. doi:10.1007/s00125-005-0033-2.
  103. Dabelea D, D’Agostino RB, Mayer-Davis EJ, et al. Testing the Accelerator Hypothesis Body size,  $\beta$ -cell function, and age at onset of type 1 (autoimmune) diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(2):290-294. doi:10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1339.
  104. Xu P, Cuthbertson D, Greenbaum C, Palmer JP, Krischer JP. Role of Insulin Resistance in Predicting Progression to Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2314-2320. doi:10.2337/dc06-2389.

# **Pediatric diabetes in Reunion Island: clinical, biological, and immunological characteristics of the patients at diagnosis**

---

**Introduction:** Reunion Island exhibits one of the highest rate of childhood obesity (25%). However, little is known about pediatric diabetes. The aim of this study is to estimate the incidence of diabetes in youth in Reunion Island and to describe the frequency of diabetes etiologies in this population.

**Patients and methods:** Observational multicenter cohort of newly diagnosed cases of diabetes in La Reunion before the age of 18 between January 1<sup>st</sup> 2010 and December 31<sup>st</sup> 2014. Family history, clinical, biological, and immunological data of the patients at diagnosis were retrospectively collected.

**Results:** Over a 5-year period, 170 children were diagnosed with diabetes representing an incidence rate of 12.5 per 100 000 person-years. The mean age at diagnosis was  $9.4 \pm 4.8$  years with 25% of children under the age of 5. Most of them (3/4) had a family history of diabetes. Fifty percent of the children presented with diabetic ketoacidosis (DKA) and 12% needed intensive care. Type 1 diabetes was the most frequent etiology (82.4%), among which 14.3% of the patients were diagnosed with T1Db (autoantibodies negatives). T2D represented 9.4% of the patients. Other etiologies were monogenic diabetes (3.5%), and other rare cases of diabetes (4.7%).

**Conclusion:** The incidence of pediatric diabetes in Reunion Island seems similar to mainland France. However, we found a higher proportion of T2D and T1Db in our cohort, possibly due to a multi-ethnic population and the high frequency of childhood obesity. Awareness of possible clinical presentations of diabetes in the youth is crucial in this population to allow an earlier diagnosis and to limit the risk of DKA.

**Keywords :** Diabetes, Ketoacidosis, Children, Reunion Island, type 2 diabetes

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.**

## **Diabète à l'âge pédiatrique à La Réunion : description des caractéristiques cliniques, biologiques, et immunologiques des enfants et adolescents au moment du diagnostic**

---

**Introduction :** L'obésité touche près d'1/4 des enfants réunionnais mais peu de données sont disponibles sur le diabète infantile à La Réunion. Le but de notre étude est d'estimer l'incidence du diabète révélé à l'âge pédiatrique à La Réunion, ainsi que la fréquence des différentes étiologies.

**Patients et méthodes :** Étude de cohorte observationnelle régionale des nouveaux cas de diabète révélés avant l'âge de 18 ans entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2014. Recueil rétrospectif des antécédents familiaux, données cliniques, biologiques et immunologiques des patients au diagnostic.

**Résultats :** Sur une période de 5 ans, 170 enfants ont révélé un diabète, soit une incidence moyenne de 12.5 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an. L'âge moyen au diagnostic est de  $9.4 \pm 4.8$  ans avec 1/4 d'enfants de moins de 5 ans. Des antécédents familiaux de diabète sont retrouvés pour 3/4 des enfants. Près d'un enfant sur 2 arrive en acidocétose (ACD) et 12% ont nécessité une prise en charge en réanimation. Il s'agit dans la majorité des cas (82.4%) d'un diabète de type 1 (DT1) dont 14% de DT1b (absence d'auto anticorps), mais près de 10% des patients présentent un DT2 et 3.5% ont un diagnostic final de diabète monogénique.

**Conclusion :** L'incidence du diabète chez l'enfant à La Réunion semble similaire aux chiffres nationaux mais avec une importante proportion de DT2 et de DT1b dans un contexte de métissage et de forte proportion d'obésité dans la population générale. La connaissance des présentations cliniques du diabète à l'âge pédiatrique à La Réunion pourra permettre un diagnostic plus précoce et limiter le risque d'ACD révélatrice.

---

**Discipline :** pédiatrie

---

**Mots clés :** Diabète, Acidocétose, Enfants, Ile de La Réunion, Diabète type 2

---

UFR des sciences médicales de Victor Segalen – Bordeaux 2  
146 rue Léo Saignat  
33076 Bordeaux Cedex - France