



**HAL**  
open science

# Devenir à long terme des patients diabétiques de type 1 : étude, après au moins 15 ans d'évolution, d'une cohorte d'enfants diagnostiqués avant l'âge de 16 ans

Anne Drouhin

## ► To cite this version:

Anne Drouhin. Devenir à long terme des patients diabétiques de type 1 : étude, après au moins 15 ans d'évolution, d'une cohorte d'enfants diagnostiqués avant l'âge de 16 ans. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02962771

**HAL Id: dumas-02962771**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02962771>**

Submitted on 9 Oct 2020

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Anne Drouhin**

Le 22 octobre 2018

« Devenir à long terme des patients diabétiques de type 1 : étude, après au moins 15 ans d'évolution, d'une cohorte d'enfants diagnostiqués avant l'âge de 16 ans »

Directeur de thèse : Pr Denis Morin

JURY

Président : Pr Nicolas Sirvent

Assesseurs : Pr Antoine Avignon

Pr Denis Morin

Dr Fabienne Dalla-Vale

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Anne Drouhin**

Le 22 octobre 2018

« Devenir à long terme des patients diabétiques de type 1 : étude, après au moins 15 ans d'évolution, d'une cohorte d'enfants diagnostiqués avant l'âge de 16 ans »

Directeur de thèse : Pr Denis Morin

JURY

Président : Pr Nicolas Sirvent

Assesseurs : Pr Antoine Avignon

Pr Denis Morin

Dr Fabienne Dalla-Vale

# ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

## PERSONNEL ENSEIGNANT

### Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	DIMEGLIO Alain	MEYNADIER Jean
ALRIC Robert	DU CAILLAR Jacques	MICHEL François-Bernard
ARNAUD Bernard	DUBOIS Jean Bernard	MICHEL Henri
ASTRUC Jacques	DUMAS Robert	MION Charles
AUSSILLOUX Charles	DUMAZER Romain	MION Henri
AVEROUS Michel	ECHENNE Bernard	MIRO Luis
AYRAL Guy	FABRE Serge	NAVARRO Maurice
BAILLAT Xavier	FREREBEAU Philippe	NAVRATIL Henri
BALDET Pierre	GALIFER René Benoît	OTHONIEL Jacques
BALDY-MOULINIER Michel	GODLEWSKI Guilhem	PAGES Michel
BALMES Jean-Louis	GRASSET Daniel	PEGURET Claude
BALMES Pierre	GROLLEAU-RAOUX Robert	POUGET Régis
BANSARD Nicole	GUILHOU Jean-Jacques	PUECH Paul
BAYLET René	HERTAULT Jean	PUJOL Henri
BILLIARD Michel	HUMEAU Claude	PUJOL Rémy
BLARD Jean-Marie	JAFFIOL Claude	RABISCHONG Pierre
BLAYAC Jean Pierre	JANBON Charles	RAMUZ Michel
BLOTMAN Francis	JANBON François	RIEU Daniel
BONNEL François	JARRY Daniel	RIOUX Jean-Antoine
BOUDET Charles	JOYEUX Henri	ROCHEFORT Henri
BOURGEOIS Jean-Marie	LAFFARGUE François	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean
BRUEL Jean Michel	LALLEMANT Jean Gabriel	Pierre
BUREAU Jean-Paul	LAMARQUE Jean-Louis	SAINT AUBERT Bernard
BRUNEL Michel	LAPEYRIE Henri	SANCHO-GARNIER Hélène
CALLIS Albert	LESBROS Daniel	SANY Jacques
CANAUD Bernard	LOPEZ François Michel	SENAC Jean-Paul
CASTELNAU Didier	LORIOT Jean	SERRE Arlette
CHAPTAL Paul-André	LOUBATIERES Marie Madeleine	SIMON Lucien
CIURANA Albert-Jean	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SOLASSOL Claude

CLOT Jacques  
D'ATHIS Françoise  
DEMAILLE Jacques  
DESCOMPS Bernard

MARY Henri  
MATHIEU-DAUDE Pierre

THEVENET André  
VIDAL Jacques  
VISIER Jean Pierre

**Professeurs Emérites**

ARTUS Jean-Claude  
BLANC François  
BOULENGER Jean-Philippe  
BOURREL Gérard  
BRINGER Jacques  
CLAUSTRES Mireille  
DAURES Jean-Pierre  
DAUZAT Michel  
DEDET Jean-Pierre  
ELEDJAM Jean-Jacques  
GUERRIER Bernard  
JOURDAN Jacques  
MAURY Michèle  
MILLAT Bertrand  
MARES Pierre  
MONNIER Louis  
PRAT Dominique  
PRATLONG Francine  
PREFAUT Christian  
PUJOL Rémy  
ROSSI Michel  
SULTAN Charles  
TOUCHON Jacques  
VOISIN Michel  
ZANCA Michel

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

### PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé

BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie

BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale

CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation

COMBE Bernard - Rhumatologie

COSTA Pierre - Urologie

COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile

COUBES Philippe - Neurochirurgie

CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie

CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire

DAVY Jean Marc - Cardiologie

DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation

DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales

DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale

DUFFAU Hugues - Neurochirurgie

DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

ELIAOU Jean François - Immunologie

FABRE Jean Michel - Chirurgie générale

GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie

HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation

JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation

JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence

JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie

KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire

LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention

LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation

LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

MAUDELONDE Thierry - Biologie cellulaire

MERCIER Jacques - Physiologie

MESSNER Patrick - Cardiologie

MOURAD Georges-Néphrologie

PELLISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation

RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales

RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation

ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie

SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion

TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale

UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie

VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

#### **PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion

AVIGNON Antoine-Nutrition

AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie  
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale  
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive  
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie  
CAMU William-Neurologie  
CANOVAS François-Anatomie  
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion  
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
COLSON Pascal-Anesthésiologie-réanimation  
CORBEAU Pierre-Immunologie  
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques  
COURTET Philippe-Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale  
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation  
DAUVILLIERS Yves-Physiologie  
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale  
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire  
DEMOLY Pascal-Pneumologie ; addictologie  
DEREURE Olivier-Dermatologie - vénéréologie  
DROUPY Stéphane -Urologie  
DUCROS Anne-Neurologie -  
FRAPIER Jean-Marc-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence  
KOENIG Michel-Génétique moléculaire  
LABAUGE Pierre- Neurologie  
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation  
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie  
LECLERCQ Florence-Cardiologie



LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire  
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire  
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire  
MATECKI Stéfan -Physiologie  
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie  
MONDAIN Michel-Oto-rhino-laryngologie  
MORIN Denis-Pédiatrie  
NAVARRO Francis-Chirurgie générale  
PAGEAUX Georges-Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie  
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire  
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie  
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)  
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
TOUITOU Isabelle-Génétiq ue  
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie  
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

**PU-PH de 2ème classe**

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie  
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire  
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
CAPTIER Guillaume-Anatomie  
CAYLA Guillaume-Cardiologie  
CHANQUES Gérald-Anesthésiologie-réanimation  
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie  
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale

COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation  
DAIEN Vincent-Ophtalmologie  
DE VOS John-Cytologie et histologie  
DORANDEU Anne-Médecine légale -  
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation  
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
GARREL Renaud -Oto-rhino-laryngologie  
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie  
GENEVIEVE David-Génétique  
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -  
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie  
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale  
HAYOT Maurice-Physiologie  
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie  
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie  
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence  
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile  
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie  
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie  
LAVIGNE Jean-Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
LE MOING Vincent-Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
LUKAS Cédric-Rhumatologie  
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale  
MORANNE Olivier-Néphrologie  
MOREL Jacques -Rhumatologie

NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
NOCCA David-Chirurgie digestive  
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale  
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie  
médicale  
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie  
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie  
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
PRUDHOMME Michel-Anatomie  
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques  
RIVIER François-Pédiatrie  
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques  
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion  
ROUBILLE François-Cardiologie  
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation  
SEGNARBIEUX François-Neurochirurgie  
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie  
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire  
SULTAN Ariane-Nutrition  
THOUVENOT Éric-Neurologie  
THURET Rodolphe-Urologie  
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie  
VILLAIN Max-Ophtalmologie  
VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine  
générale, addictologie  
VINCENT Thierry-Immunologie  
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2<sup>ème</sup> classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIÈRE Laurent - Sociologie, démographie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

2<sup>ème</sup> classe :

AMOUYAL Michel

**PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

DAVID Michel

RAMBAUD Jacques

**PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine**

BESSIS Didier - (Dermato-vénérologie)

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

**Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**MCU-PH Hors classe**

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RAMOS Jeanne-Anatomie et cytologie pathologiques

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

STOEBNER Pierre -Dermato-vénéréologie

### **MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

ALLARDET-SERVENT Annick-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire

BOULLE Nathalie-Biologie cellulaire

BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie

BRET Caroline -Hématologie biologique

COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire

GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie

GIANSILY-BLAIZOT Muriel-Hématologie ; transfusion

GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire

LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion

LE QUINTREC Moglie-Néphrologie

MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie

MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire

PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire

PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction

RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie

SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie

STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie

TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

### **MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

BERTRAND Martin-Anatomie

BRUN Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie

GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire

GOUZI Farès-Physiologie

JEZIORSKI Éric-Pédiatrie

KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire

LESAGE François-Xavier-Médecine et Santé au Travail

MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales

MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie

THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale**

COSTA David

FOLCO-LOGNOS Béatrice

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

GARCIA Marc

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SEGURET Pierre

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

##### **Maîtres de Conférences hors classe**

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

##### **Maîtres de Conférences de classe normale**

BECAMEL Carine - Neurosciences

BERNEX Florence - Physiologie

CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé

CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire

DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire  
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques  
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques  
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques  
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé  
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé  
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques  
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé  
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques  
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences  
MOUTOT Gilles - Philosophie  
PASSERIEUX Emilie - Physiologie  
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie  
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

#### **PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie  
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
FAILLIE Jean-Luc-  
Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique  
HERLIN Christian -Chirurgie plastique ; reconstructrice et esthétique ; brûlologie  
HERRERO Astrid-Chirurgie générale  
PANTEL Alix-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
PERS Yves-Marie-Thérapeutique, médecine d'urgence ; addictologie  
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

# REMERCIEMENTS

**Aux membres du Jury :**

**A Monsieur le Professeur Sirvent:**

Vous me faites le très grand honneur d'être le président de ce jury et je vous en remercie. Vous avez vraiment compté dans mon cursus. Ces 6 mois en hématologie resteront gravés dans ma mémoire. Votre soutien dans les mauvais moments et vos encouragements dans les bons moments, votre implication dans la prise en charge de vos patients et de votre service sont un exemple à suivre. Vous savez trouver les mots justes pour nous motiver et nous pousser au-delà de nos limites.

**A Monsieur le Professeur Morin:**

Merci de me faire l'honneur d'être mon directeur de thèse. Merci pour votre aide précieuse tout au long de ce travail, vos encouragements et votre écoute dans mes quelques moments de désespoir lors de son écriture. J'ai été marqué par votre disponibilité et votre gentillesse d'abord en tant que chef de pôle lorsque j'étais référente des internes puis en tant que néphrologue et endocrinologue pédiatre lors de mon passage dans votre service et la préparation de mon DIU de néphropédiatrie. Votre empathie pour vos patients et vos compétences font de vous un modèle à suivre.

**A Madame le Dr Dalla Vale:**

Il était impensable que tu ne fasses pas partie de mon jury. Merci pour ces 6 mois passés à l'ISP où j'ai pu vraiment découvrir la prise en charge du diabète dans ce cadre idyllique. Tu es un médecin admirable de par tes connaissances, tes compétences, ta bonne humeur, ton charisme et ton amour pour tes patients (qui te le rendent bien en général). J'ai été impressionné par la façon dont tu cernes les différentes personnes y compris me concernant.



### **A Monsieur le Pr Avignon:**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Votre rigueur dans la rédaction de vos observations a été d'une aide précieuse dans la rédaction de ma thèse et je vous en remercie.

### **A Monsieur le Dr Mura et Safa Aouinti :**

Merci de votre aide précieuse pour les analyses statistiques qui n'ont pas été des plus faciles. Merci pour votre disponibilité et votre réactivité. La réalisation de cette thèse n'aurait pas été possible sans vous.

### **Merci à ma famille,**

Merci à mon petit Augustin, tu as fait de moi une maman et j'en suis plus qu'heureuse. Tu es un bébé merveilleux, tes sourires illuminent mes journées depuis bientôt 4 mois, j'espère pouvoir t'apporter le meilleur pour que tu sois un petit garçon heureux et épanoui.

Merci à ma maman, la meilleure que l'on puisse souhaiter. Merci d'avoir été d'un soutien sans faille pendant toutes ses années, d'être à mon écoute lors de mes moments de doute depuis que je suis toute petite. Tu es capable de relativiser et régler des problèmes qui nous semblent insurmontables en quelques minutes.

Merci à mon papa. Il n'y en a pas deux comme toi. Merci d'être si passionné dans tout ce que tu entreprends, en restant un (très) bon vivant. Mon empathie pour les autres me vient en grande partie de toi.

Merci à ma sista, pour toutes ses belles années que nous avons partagées. Tu es la personne qui m'aura fait le plus rire depuis que je suis née, je ne veux pas imaginer ma vie sans toi.

Merci pour ta franchise, ta reconnaissance et ta joie de vivre. Tu as su en partie hériter du caractère révolté de notre papa et tu sais me faire prendre conscience des injustices de ce monde.

Merci à mon frère, je n'oublierais jamais ces parties de TLMVPS avant de passer mon concours de l'internat qui m'ont permis de bien me déstresser.

Merci à ma mémé, pour ta si bonne cuisine et ta gentillesse, à mes supers tontons, tatas, Annick, Joelle, Alain, Thierry, Teuts, Titi, Eric et ces repas de famille si animés. Merci à Marie Jeanne pour ta bienveillance.

Merci à nos disparus mamie et pépé.

Merci à mes cousines chéries, mes sœurs de cœur, à Justine, tu le sais tu es un modèle pour moi depuis notre enfance, en passant par nos accouchements, tu es une super personne et une super maman pleine de persévérance. A Sophie, pour ton humour et ta bonne humeur constante, je vous souhaite d'être très heureuses. Merci à Mehdi, un modèle de réussite et pour aimer ma Ju comme tu le fais. Merci à tous mes autres cousins et cousines, Gilles et Carine et ta générosité, Vincent, Florian, Antoine, Lucas, Elodie, Olivia, Aline, Yanis, Sami et tous mes petits cousins, ce n'est pas pour rien qu'on a reçu la médaille d'or de la famille française.

Merci à Elisabeth et Alain, vous êtes si attentionnés et bienveillants, merci d'avoir éduqué Guillaume comme vous l'avez fait, vous êtes de supers grands parents.

### **Merci à mes amis,**

A Eloise, pour notre amitié sans faille et nos discussions qui peuvent durer des heures. Merci de m'avoir fait l'honneur d'être ton témoin, j'ai hâte que tu reviennes d'Australie.

A Hélène, ma belle des îles, merci d'avoir été là pendant tout mon externat, de m'avoir accueillie les bras ouverts quand ça n'allait pas. On ne se voit pas assez souvent à mon goût mais rien ne change. Je suis plus qu'heureuse de savoir qu'Augustin fera les 400 coups avec ton Pablo.

A Caro, merci pour ces fous rires au collège, pour ta joie de vivre et pour être à mes côtés depuis plus de 15 ans dans les bons et les mauvais moments. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites.

A ma Stelou, partie bien trop tôt, je pense très souvent à toi, tu me manques.

A Annika, la plus forte en répartie, je n'oublierais jamais notre D4, c'est en partie grâce à nos samedis post conf et ton soutien moral (à base d'haagen dazs) que j'ai pu en arriver là.

A Marie et Floriane, on se connaît depuis la petite section de maternelle, on s'est vu grandir (on n'a presque pas changé !) et notre amitié persiste, je n'ai pas de doute, on se verra encore dans 30 ans.

A Younes, le parrain de notre bébé, tu es une personne exceptionnelle, à Matou, je suis tellement heureuse de te connaître, merci d'avoir forcé le destin, notre belle petite famille est en partie grâce à vous deux, votre arrivée sur Marseille me comble de bonheur.

A Leila, ma cousine de cœur, Manon et Anaïs, je suis ravie de vous connaître, Claire a de la chance de vous avoir.

A ma bande de copines formidables, Carole, ma découverte du lycée, notre amitié s'est renforcée avec notre externat, Océane et ton franc parlé, merci de m'avoir accueillie chez toi plus d'une fois, Raphaëlle et ton incroyable bonne humeur à toute épreuve, Annabelle, une vraie pile électrique, toujours motivée dès 7:00 pour aller se balader. A Alice pour ton sens inné du bon mot et Elise pour ton sourire permanent, ton mariage fut un merveilleux moment, merci à toutes les deux d'avoir agrandi notre bande de copines avec vos deux merveilleuses filles, qui vont apprendre la vie à mon Augustin. Merci à toutes d'avoir toujours été là.

A Camp, PD, Coco, on ne se voit plus mais merci pour ces vacances et cet externat.

A Fanoush, Clarisse, Thomas, expatrié comme moi, même si nous nous voyons peu, c'est un plaisir à chaque fois.

Merci à mes amis d'internats, rencontrés lors du semestre à Perpignan, Céline, une merveilleuse rencontre et des confidences qui nous ont plus que lié, Violaine, merci pour ces verres en terrasse qui me manquent tellement depuis que tu es à la réunion, Margaux et ta gentillesse, à Hélène, Patoche, Marish, Elise, à mes supers colocs Nico, Thomas, Kostia, Laurie, Lisou.

A Michou, Lolo pour ces supers moments passés à Nîmes, à Sofiene, pour ta bonne humeur, tes bons petits plats et pour rendre ma Elo si heureuse.

A Lucas et Julie, coloc puis amis, vous êtes géniaux !

Merci à Aline et Marie C, je n'ai qu'un seul regret, ne pas vous avoir rencontré plus tôt.

Merci à mes cointernes de pédiatrie, à ma Steph, devenue bien plus que ça, merci d'avoir été mon soutien pendant ces stages difficiles psychologiquement, profite bien de tes années à la Réunion, je te souhaite tout le bonheur du monde, à Mathilde, les SIP ensemble, ça ne peut que rapprocher, c'est un plaisir de te voir manger à un buffet, à Chloé, pour ton sens de l'humour incroyable et pour ce stage à Nîmes, à Valérie et Sarah, mes coréférentes, ce ne fut pas une tâche facile, avec de grands moments de désespoir mais on s'en est sorti à chaque fois, et cela reste une bonne expérience grâce à vous, à Héléna, ta voix et ta maladresse légendaire, Laurène, et tes conseils de vieille interne puis de chef de clinique, nos gardes n'ont jamais été de tout repos, Hélène, et ta générosité, Marie, merci à toutes les 4 pour votre aide quand j'étais un bébé interne au SIP, à Arthur et ton humour au 4<sup>ème</sup> degré, qui aurait cru que je m'y habitue un jour, à Gaëlle, Caro, Manon, Sophie, Jojo, Cindé pour ce super semestre en réa neonat.

Merci à Maidou, Alex, Paul, Coralie, la meilleure équipe que l'on peut avoir dans un stage comme l'hématopédiatrie

Merci à David, Pauline, Loic pour ce semestre en néphropédiatrie, vous avez été de supers cointernes. Merci à Pauline B, l'hôpital de jour n'aurait pas été le même sans toi, je suis sûre d'y retrouver encore notre déco.

Merci à Mélanie, j'adore ton sens de l'humour et de répartie, Floriane, ma collègue de grossesse et tes histoires incroyables, Maëlis, merci au DIU de néphropédiatrie de m'avoir permis de vous rencontrer, vous êtes formidables !

Merci à Tasnime et Maryam, qu'est-ce que j'aurais aimé faire un stage avec vous et mieux vous connaître, Laura, Tatoush, Oscar, Manon, on est quand même une super promo 2013.

A toutes les équipes paramédicales, aux supers aides-soignantes et infirmières de Perpignan, Nîmes, de néonatalogie, de réa ped, d'hémato pédiatrie (Big up pour Julie, Anne, Marion, Audrey), de Palavas, de néphroped, qui m'ont été d'une aide précieuse dans mon internat de pédiatrie.

A tous les médecins qui m'ont formée dans mes différents stages, Renaud, Julia, Odile, Sabine, Christophe, Julien, Gilles, Cyril, Anaïs, Chloé, Sabine, Stéphanie, Anne S, Anne F, Randa, Sandrine, à mes diabétologues préférées Valérie et Franciane, à Anne-Flore, Katia et Sandra, vous m'avez tant appris en pédiatrie libérale, vous êtes des modèles à suivre.

Merci à Geus, toujours dans le coin, et à tous mes autres amis d'enfance et leurs parents, nos vacances et nos WE en Corse, dans le jura, au ski sont des moments inoubliables.

Et le meilleur pour la fin, à l'amour de ma vie, Guillaume. Merci d'être toujours là pour moi dans les bons et les mauvais moments, de toujours savoir me comprendre et m'écouter, de prendre si bien soin de moi. Tu es l'amour le plus parfait que l'on peut rencontrer. Tu es un merveilleux papa, il n'y a pas de mots pour décrire combien je t'aime.

## LISTE DES ABREVIATIONS

**AMTIM** : Association d'aide aux malades traités par infusion médicamenteuse

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**DCCT** : Diabete Control and Complications Trial

**DIM** : Direction de l'information médicale

**ENMG** : Electroneuromyogramme

**Hba1c** : Hémoglobine glyquée

**HTA** : Hypertension artérielle

**IMC** : Indice de masse corporelle

**IEC** : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

**ND** : Néphropathie diabétique

***p*** : P-value

**RD** : Rétinopathie diabétique

# SOMMAIRE

I - INTRODUCTION : .....	23
II - MATERIELS ET METHODES : .....	25
III - RESULTATS : .....	32
IV - DISCUSSION : .....	51
V - CONCLUSION : .....	63
VI - BIBLIOGRAPHIE : .....	64
VII - ANNEXES : .....	73

# I. INTRODUCTION

## 1. Contexte

Le diabète de type 1 est l'une des maladies chroniques les plus fréquentes chez l'enfant et l'adolescent. Il touche environ 500 000 enfants de moins de 15 ans dans le monde.

L'augmentation de son incidence est mondiale (3 à 4% par an à l'échelle mondiale (1–4)) et affecte les enfants les plus jeunes (0-4 ans) et les enfants de 10 à 14 ans, en particulier les garçons. Ces données sont similaires au niveau national et en région Languedoc Roussillon (5,6).

Malgré l'amélioration de la prise en charge ces trente dernières années permettant une diminution de l'incidence des complications chroniques du diabète et de la mortalité prématurée (7–9), cette dernière reste 2 à 5 fois supérieure à celle de la population générale (10,11). Cette morbi-mortalité est liée d'une part aux complications aiguës incluant l'acidocétose diabétique et les hypoglycémies et d'autre part aux complications chroniques divisées en deux types : microvasculaires, liées à l'atteinte des petits vaisseaux (néphropathie diabétique, rétinopathie diabétique, neuropathie diabétique) et macrovasculaires, liées à l'atteinte des gros vaisseaux (maladie cardiovasculaire).

Les complications chroniques sont rares chez l'enfant et l'adolescent, elles sont plus fréquentes après la puberté. Elles affectent, en plus du diabète en lui-même, la qualité de vie des enfants et jeunes adultes diabétiques (12–14) avec des répercussions sur le travail, le niveau scolaire et le nombre d'année d'étude (15–17). La complication la plus fréquente est la rétinopathie diabétique. Elle est la première cause de cécité acquise dans les pays occidentaux. On la retrouve chez 22 % à 45 % des patients après 15 ans d'évolution (18,19) et chez 20 % à 70 % des patients après 20 ans d'évolution (20–22). La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale terminale dans les pays occidentaux. La prévalence de la microalbuminurie (premier stade de la néphropathie diabétique) varie de 6% à 25% après 10 ans d'évolution du diabète et de 30% à 50% après 20 ans d'évolution selon les



études (23–25). La neuropathie, au stade clinique, est retrouvée chez 16% des patients après 10 ans de suivi (26). Les complications cardiovasculaires restent rares chez l'adulte jeune (6.6% après 25 ans d'évolution du diabète (27)) mais restent le principal risque de mortalité après 30 ans (11,28,29).

Les complications chroniques sont favorisées par un mauvais contrôle glycémique du diabète et par sa durée d'évolution (30–32). D'autres facteurs tels que l'hypertension artérielle (33,34), le tabac (35,36), la dyslipidémie (33,34), les antécédents familiaux (37) majorent ces complications mais ne sont pas retrouvés dans l'ensemble des études. L'étude DCCT (Diabete Control and Complications Trial) a montré cependant qu'une prise en charge intensive du diabète (traitement intensif, surveillance, suivi fréquent, éducation et soutien concret par une équipe pluridisciplinaire spécialisée) permettait d'améliorer le contrôle glycémique, de limiter les complications du diabète et de ralentir leur progression (38,39).

Les études s'intéressant aux complications chroniques du diabète de type 1 chez l'adulte jeune restent rares en France où l'absence de véritable registre avant les années 2000 rend difficile la mise en œuvre de ces études. Par ailleurs, peu d'études prennent en compte les facteurs socioprofessionnels dans l'équilibre du diabète.

## **2. Objectifs**

L'objectif principal de cette étude est de connaître le devenir à long terme des patients diabétiques de type 1, diagnostiqués avant l'âge de 16 ans, et ayant au moins 15 ans de suivi ; en décrivant l'incidence des complications micro ou macrovasculaires ainsi que les facteurs influençant ces complications et l'équilibre glycémique.

L'objectif secondaire est de faire un état des lieux de l'intégration sociale de nos patients.

## II. MATERIELS ET METHODES

### 1. Type d'étude, critères et période d'inclusion

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective sur dossier et questionnaire (**Annexe 1**) réalisée au CHU de Montpellier dans les services d'endocrinologie pédiatrique et adulte.

Les patients inclus étaient les patients diabétiques de type 1, diagnostiqués avant l'âge de 16 ans et avec un diabète évoluant depuis plus de 15 ans au moment de l'étude, diagnostiqués de janvier 1990 à février 2002.

Dans un premier temps, les patients répondant aux critères d'inclusion ont été identifiés par une requête électronique dans la base de données des dossiers médicaux informatisés du CHU de Montpellier (Dxcare), avec l'aide du DIM (Département des Informations Médicales). A partir de cette base de données, nous avons analysé les patients ayant déclaré un diabète de type 1 de 1990 à 2000.

Dans un deuxième temps (à partir de 2000), les patients diabétiques de type 1 du registre PEDIAB-LR diagnostiqués ou suivis au CHU de Montpellier ont été inclus dans l'étude. Le registre PEDIAB-LR a été mis en place le 1er janvier 2000. Il concerne les enfants âgés de moins de 16 ans et résidant dans l'ancienne région Languedoc Roussillon (Aude, Gard, Hérault, Lozère et Pyrénées Orientales) ayant présenté un nouveau cas de diabète. A noter que la période de notre étude portait sur des inclusions rétrospectives à partir des bases de données déjà existantes dans les centres hospitaliers participants (2000 à 2003). Le recueil prospectif date de 2003 pour ce registre.

241 patients ont ainsi été inclus dans l'étude.

30 patients dont le diagnostic final était différent du diagnostic enregistré dans le dossier informatisé ont été exclus de l'étude. Il s'agissait des patients présentant un diabète de type 2 ou gestationnel, un diabète secondaire (à une corticothérapie, à une insuffisance pancréatique dans le cadre d'une mucoviscidose) ou un diabète insipide.

## 2. Déroulement de l'étude

La première phase de notre étude s'est basée sur le recueil rétrospectif des données des patients à partir des dossiers informatisés du CHU de Montpellier (Dx Care), des dossiers archivés et des données sur dossiers papiers recueillies à l'AMTIM (Association d'aide aux Malades Traités par Infusion Médicamenteuse) pour les patients sous pompe à insuline. Nous avons à ce stade exclu les patients et vacanciers dont le suivi était fait dans un autre centre, les déménagements précoces ne permettant pas d'avoir de données de plus de 3 ans au sein du CHU de Montpellier, les patients n'ayant pas eu de suivi pédiatrique, les patients avec des données absentes, les décès précoces. 67 patients ont été exclus après cette phase.

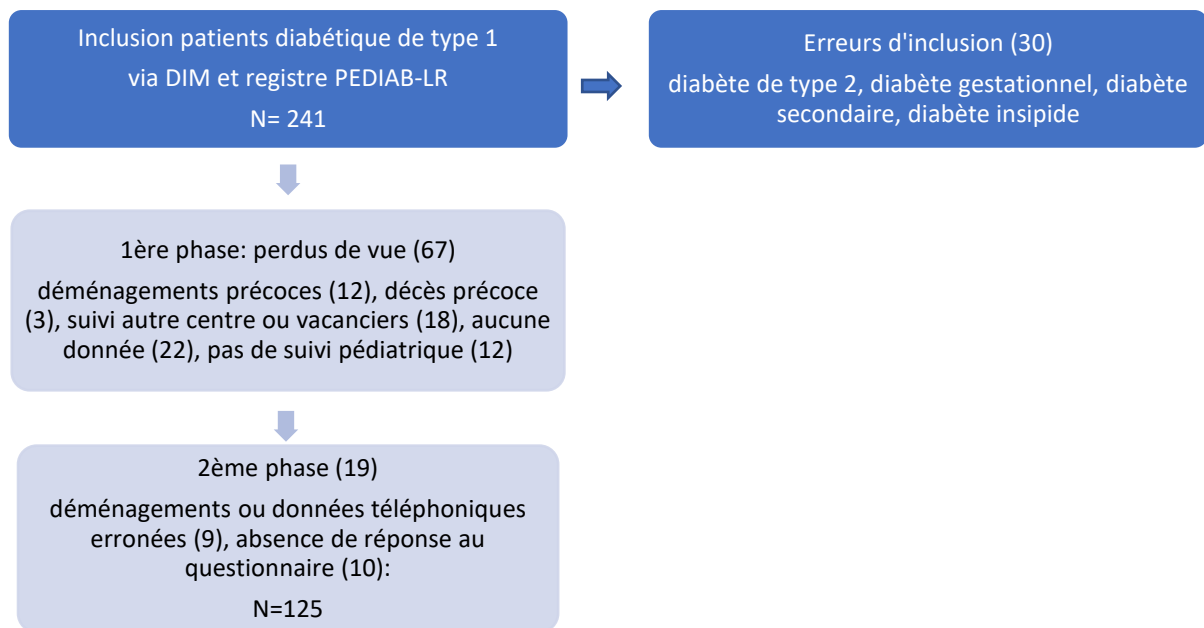
Ainsi 144 patients ont été inclus dans la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude qui a consisté à recueillir les informations manquantes après contact avec chaque patient (mail ou téléphone) avec l'aide d'un questionnaire ou par le biais de leur médecin traitant ou leur diabétologue (mail ou téléphone).

Cette 2<sup>ème</sup> phase a abouti à l'exclusion de 19 patients dont les données informatiques étaient insuffisantes et qui n'ont pu être complétées par la prise de contact (absence de réponse aux questionnaires malgré 3 relances téléphoniques ou mail, données téléphoniques ou mail erronés).

Au final 125 patients (58 filles et 67 garçons) diabétiques de type 1 ayant été suivis au moins 3 ans au CHU de Montpellier qui ont été diagnostiqués avant l'âge de 16 ans de 1990 à 2002 et possédant au moins 15 ans d'évolution de diabète ont été inclus dans l'étude.

Le diagramme de flux des patients inclus est représenté par la **figure 1**.

FIGURE 1: DIAGRAMME DE FLUX PATIENTS INCLUS



2 patients sont décédés d'une acidocétose dans le cadre d'un diabète déséquilibré. Le 3<sup>ème</sup> est décédé d'une leucémie aigüe.

### 3. Variables recueillies

#### A. *Données recueillies*

- Sexe, âge au diagnostic, année de découverte du diabète
- Mode de découverte : : acidocétose modérée (réserve alcaline entre 10 et 20 mmol/L, ou pH entre 7.10 et 7.35), acidocétose sévère (réserve alcaline inférieure à 10 mmol/L ou pH inférieur à 7.10), ou hyperglycémie (> 2 g/L) sans acidocétose.
- Type de traitement instauré à la sortie d'hospitalisation : schéma classique (2 injections d'insuline semi-lente et rapide matin et soir), schéma basal-bolus (1 injection d'insuline lente le soir, et 1 injection d'insuline rapide à chaque repas), pompe à insuline sous cutanée et au cours du suivi
- Taux d'hémoglobine glyquée au diagnostic et au cours du suivi
- Age et année de passage en diabétologie adulte

- Complication micro ou macrovasculaire
- IMC à 15, 20, 25 ans et trouble de l'alimentation (trouble du comportement alimentaire, surpoids, obésité)
- Tabac : âge de début et âge de fin
- Profil lipidique et traitement éventuel
- Hypertension artérielle et traitement éventuel
- Mode de vie : en couple ou célibataire
- Travail et catégorie socioprofessionnelle
- Type d'étude
- Age du premier enfant et nombre d'enfants

### *B. Définition des variables générales*

- Taux d'hémoglobine glyquée : les hémoglobines glyquées étaient relevées chaque année. Lorsque qu'il y avait plusieurs prélèvements dans l'année, la moyenne des HBA1c de l'année étaient calculées.
- HTA : un patient était considéré comme hypertendu si sa TAS > 140 mmHg et/ou TAD > 90 mmHg dans les conditions optimales de mesure (au repos) ou s'il avait un traitement pour l'hypertension.
- Dyslipidémie : L'évaluation de la dyslipidémie était faite sur le prélèvement sanguin. Les valeurs suivantes définissaient une dyslipidémie : Taux de Triglycéride > 2g/l et/ou LDLc > 1.3 g/L, et HDLc < 0.4 g/L

### *C. Définitions des complications*

#### C.1. Néphropathie

##### a. Microalbuminurie persistante

Elle était définie par au moins deux prélèvements d'urine différents de plus de 24 heures.

Différentes méthodes ont été utilisées pour le diagnostic positif :

- Recueil des urines de 24 heures : Le seuil pathologique était défini par une albuminurie > 30 mg/24 h

- Prélèvement sur échantillon : effectué sur les premières urines du matin. Un résultat supérieur à 20 mg/l était considéré comme pathologique
- Ratio microalbumine/créatinine : un ratio supérieur à 30 mg/g était considéré comme pathologique

## b. Néphropathie avérée avec insuffisance rénale

Elle était définie comme une albuminurie > 300 mg/24 heures (tous les cas de macroalbuminurie de notre étude étaient associés à une insuffisance rénale) et nous avons identifié 3 stades d'insuffisance rénale :

- Insuffisance rénale modérée (DFG entre 30 et 59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>),
- Insuffisance rénale sévère (DFG entre 15 et 29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>),
- Insuffisance rénale terminale (DFG < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) nécessitant un système de suppléance rénale (dialyse ou greffe de rein ou rein pancréas)

## C.2. Rétinopathie

La méthode utilisée pour le diagnostic de la rétinopathie diabétique était le fond d'œil, réalisé par un ophtalmologue après dilatation des pupilles.

Nous avons individualisé 4 stades dans notre étude :

- Type 1 : Rétinopathies diabétiques non proliférantes minimales
- Type 2 : Rétinopathies diabétiques non proliférantes modérées
- Type 3 : Rétinopathies diabétiques non proliférantes sévères ou préprolifératives
- Type 4 : Rétinopathies diabétiques proliférantes sévères

## C.3. Neuropathie

Afin d'identifier une neuropathie diabétique, l'interrogatoire ainsi que l'examen clinique étaient notés, prenant en compte les symptômes, les signes moteurs ou sensitifs, les réflexes ostéotendineux.

Nous avons identifié 2 types de neuropathie :

- Périphérique
- Végétative

#### C.4. Complications cardiovasculaires

Elles étaient évaluées cliniquement (recherche des pouls périphériques, anomalie ECG) ou par le biais d'examens complémentaires (épreuve d'effort, échographie cardiaque ou échographie des troncs supraortiques, scintigraphie myocardique)

Nous les avons classées en 2 types.

- Athérome
- Sténose

## 4. Analyse statistique

Les caractéristiques de la population étudiée ont été présentées en utilisant les moyennes et écart-types (SD) ou médianes et interquartiles (Q25-Q75). Les données manquantes n'ont pas été prises en compte dans le calcul des pourcentages.

Le modèle mixte a été ajusté pour estimer l'évolution de Hba1c sur la base de données répétées pour le même patient pendant toute la durée de son suivi du diabète. Le modèle est conduit à l'aide d'un ensemble de données avec des valeurs manquantes imputées en utilisant la méthode d'imputation multiple avec estimation Monte Carlo de la chaîne de Markov (MCMC).

Pour décrire l'incidence de la microalbuminurie et des complications ophtalmologiques en fonction de la durée du diabète, une estimation des courbes de survie par la méthode de Kaplan-Meier a été utilisée. Une approche log (-log) pour produire des intervalles de confiance à 95% liés à [0,1] des fonctions de survie a été utilisée. Pour identifier et évaluer les facteurs qui pourraient influencer l'apparition de complications, un modèle cox variable dépendant du temps a été utilisé.

Toutes les analyses étaient bilatérales, avec une valeur  $p < 0,05$  considérée comme statistiquement significative. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS® Enterprise Guide (SAS Institute, Cary, NC, États-Unis) version 7.12.

## 5. Protection des données

Le recueil des données a été réalisé après déclaration au comité local d'éthique recherche (C.L.E.R) du CHU de Montpellier (**Annexe 2**). En parallèle, une lettre d'information et de non opposition à l'étude a été adressée aux patients inclus (**Annexe 3**).

L'anonymisation des données a été effectuée, après étude, en supprimant les noms, prénoms, adresses et numéros de téléphone des patients.



### III. RESULTATS

Nous avons suivi 125 patients diagnostiqués entre 1990 et 2002. Le suivi moyen (SD) était de 19.4 (3.3) ans avec un minimum de 15 ans (patients diagnostiqués en 2002) et un maximum de 27 ans (patients diagnostiqués en 1990).

#### 1. Caractéristiques de la population

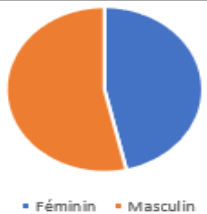




Les caractéristiques des patients sont représentées dans les **tableaux 1 et 2**.

58 femmes et 67 hommes diagnostiqués de 0 à 15 ans ont été suivis. L'âge moyen de début de diabète était de 8.82 +/- 3.88 (1-15) ans. Le mode de découverte le plus fréquent était l'acidocétose modérée (41.07%). Ils étaient pour la plupart d'entre eux (86.78%) traités initialement par un schéma classique avec 2 injections le matin et 2 injections le soir. Après 15 ans d'évolution, 86 patients (69.35%) étaient traités avec un schéma basal bolus et 29 patients (23.39%) avec une pompe à insuline. 43 patients présentaient des troubles de l'alimentation : 36 patients avaient un poids trop élevé : 24 étaient en surpoids (19.20%) et 12 étaient obèse (9.60%). 7 patients (5.60%) présentaient des troubles à type d'anorexie-boulimie.

Concernant les caractéristiques socioprofessionnelles (tableau 3), 80 patients vivaient en couple (69.57%), 46 patients (20 femmes (17.39%) et 26 hommes (22.61%)) avaient au moins un enfant (39.66%). 91 patients travaillaient (80.53%), la majorité exécutait un travail de catégorie C (44 patients soit 47.31%) et 50 patients (46.29%) avaient fait des études supérieures (> bac +2).

Concernant les facteurs de risques cardiovasculaires, 39 patients (32.5%) fumaient ou avaient fumé régulièrement, 10 (8%) présentaient de l'HTA, 21 (16.8%) avaient une dyslipidémie.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population d'étude : variables qualitatives

Variable	Modalités	N	%	Représentation graphique
SEXE	Féminin	58	46,40	 <p>■ Féminin ■ Masculin</p>
	Masculin	67	53,60	
Mode de révélation	Acidocétose modérée	46	41,07	 <p>■ Acidocétose modérée ■ Acidocétose sévère ■ Pas d'acidocétose</p>
	Acidocétose sévère	29	25,89	
	Pas d'acidocétose	37	33,04	
Mode de traitement initial	Schéma classique	105	86,78	 <p>■ Schéma classique ■ Schéma multi injection ou basal bolus ■ Pompe à insuline</p>
	Schéma multi injection ou basal bolus	16	13,22	
	Pompe à insuline	0	0	
Mode de traitement après 10 ans d'évolution	Schéma classique	25	20,16	 <p>■ Schéma classique ■ Schéma multi injection ou basal bolus ■ Pompe à insuline</p>
	Schéma multi injection ou basal bolus	83	66,94	
	Pompe à insuline	16	12,90	
Mode de traitement après 15 ans d'évolution	Schéma classique	8	6,45	 <p>■ Schéma classique ■ Schéma multi injection ■ Pompe à insuline ■ Pompe intrapéritonéale</p>
	Schéma multi injection	86	69,35	
	Pompe à insuline	29	23,39	
	Pompe intrapéritonéale	1	0,81	

Variable	Modalités	N	%	Représentation graphique
Mode de traitement après 20 ans d'évolution (n=61)	Schéma classique	1	1,64	<p>■ Schéma classique ■ Schéma multi injection ■ Pompe à insuline ■ Pompe intrapéritonéale /greffe pancréatique</p>
	Schéma multi injection	40	65,57	
	Pompe à insuline	18	29,51	
	Pompe intrapéritonéale/greffe pancréatique	2	3,28	
Troubles de l'alimentation	Non	82	65,60	<p>■ Non ■ Anorexie ■ Boulimie ■ Obésité ■ Surpoids</p>
	Oui	43	34,40	
	• Anorexie	3	2,40	
	• Boulimie	4	3,20	
	• Obésité	12	9,60	
	• Surpoids	24	19,20	
HTA	Non	115	92,00	<p>■ Non ■ Oui</p>
	Oui	10	8,00	
Dyslipidémie	Non	104	83,20	<p>■ Non ■ Oui</p>
	Oui	21	16,80	
Tabac	Non	81	67,50	<p>■ Non ■ Oui</p>
	Oui	39	32,50	

Tableau 2 : Caractéristiques de la population d'étude : variables quantitatives

Variable	n	Moyenne	Ecart type	Rang	Médiane
Age de début du diabète (année)	125	8,82	3,88	1,00-15,00	9,00
Age passage endocrinologie adulte (année)	125	17,45	1,46	13,00-22,00	18,00
Hba1c de découverte (%)	100	11,85	2,34	7,50-21,20	11,45
Hba1c après 10 ans d'évolution (%)	97	8,80	1,72	5,20-14	8,50
Hba1c après 15 ans d'évolution (%)	96	8,46	1,63	5,30-13,40	8,20
Hba1c après 20 ans d'évolution (%)	48	7,95	1,10	5,60-10,50	8,50
IMC à l'âge de 20 ans (kg/m <sup>2</sup> )	118	22,80	3,12	17,20-31,20	22,50
IMC à l'âge de 25 ans (kg/m <sup>2</sup> )	99	24,16	3,96	18,00-38,00	23,40
IMC à l'âge de 30 ans (kg/m <sup>2</sup> )	49	23,82	3,22	17,00-32,00	23,50

Tableau 3 : Caractéristiques socioprofessionnelles des patients

Variable	Modalités	N	%
<b>Mode de vie</b>  N=120	Célibataire	35	30,43 %
	En couple	80	69,57 %
<b>Enfant</b>  N=115	Non	70	60,34 %
	Oui	46	39,66 %
<b>Travail</b>  N=116	Etude en cours	5	4,42 %
	Non	17	15,04 %
	Oui	91	80,53 %
<b>Travail (catégories)</b>  N=93	Allocation adulte handicapé	2	2,15 %
	Cat A: fonction de conception, de direction bac +3 et plus	24	25,81 %
	Cat B: encadrement interne et application bac ou bac +2	23	24,73 %
	Cat C: fonction d'exécution, cap	44	47,31 %
<b>Etude</b>  N=108	CAP	32	29,63 %
	bac	18	16,67 %
	bac + 2	19	17,59 %
	bac + 3	9	8,33 %
	bac + 5	22	20,37 %
	scolarité obligatoire	8	7,41 %

Tableau 4 : Moyenne Hba1c en fonction de l'âge

Age (année)	Moyenne d'Hba1c estimée (%)	Erreur type
<5	7.313576	0.418056
5-9	8.209578	0.312471
10-14	8.507258	0.290551
15-19	8.511116	0.281533
20-24	8.463340	0.273545
25-30	8.148329	0.259694
>30	7.698119	0.279178

## 2. Evolution HbA1c

La moyenne (SD) d'Hba1c au diagnostic était de 11.85 +/- 2.34 (7.50 à 21.20) %. La moyenne d'Hba1c était de 8.46% +/- 1.63 (5.30 à 13.40) après 15 ans d'évolution (**tableau 2**).

Cette moyenne variait en fonction de l'âge des patients. Ces résultats sont représentés dans le **tableau 4**.

Un mauvais contrôle glycémique étant un facteur de risque bien connu de survenue de complications à long terme du diabète, nous avons étudié les différents facteurs modifiant l'Hba1c (**tableau 5**).

- L'âge était un facteur ayant une influence sur l'équilibre glycémique. Les patients de moins de 5 ans, de 25 à 30 et de plus de 30 ans avaient un meilleur équilibre glycémique que les patients de 15 à 19 ans de manière significative (respectivement  $p=0.0003$ ,  $p=0.0164$ ,  $p=0.0004$ ). Le passage en endocrinologie adulte impliquait une détérioration de l'équilibre glycémique de manière significative ( $p=0.0059$ ).
- Le nombre d'année d'étude influait sur l'équilibre glycémique. Les personnes dont la scolarité s'était arrêtée après le bac (bac, bac +2, bac +5) avaient un meilleur équilibre glycémique que la population de patients dont les études s'étaient arrêtées à la scolarité obligatoire ou au CAP/BEP ( $p < 0.05$ )
- Le tabac était associé à un équilibre plus mauvais ( $p < 0.0001$ )
- Pour finir, la période suivant la naissance d'un premier enfant avait un impact sur l'équilibre glycémique en l'améliorant de manière significative ( $p=0.0022$ ) tout sexe confondu.

Le sexe, l'âge de début de diabète, la découverte d'une complication rénale ou ophtalmologique, d'une HTA ou d'une dyslipidémie n'avaient pas d'influence sur l'équilibre glycémique.

Tableau 5 : Facteurs associés à l'équilibre glycémique

Variables	Analyse multivariée		
	Coefficient	SE	p
<b>Sexe</b>			
Féminin	0.120463	0.148342	0.4168
Masculin	-	-	-
<b>Classe d'âge</b>			
<5	-1.197540	0.329265	<b>0.0003</b>
5-9	-0.301538	0.167021	0.0710
10-14	-0.003858	0.107904	0.9715
15-19	-	-	-
20-24	-0.047776	0.117190	0.6835
25-30	-0.362787	0.151100	<b>0.0164</b>
>30	-0.812996	0.230588	<b>0.0004</b>
<b>Passage en service adulte</b>			
Oui	-	-	-
Non	-0.301207	0.109495	<b>0.0059</b>
<b>Etude</b>			
BAC +5	-1.155335	0.224201	<b>&lt;.0001</b>
BAC +2 or 3	-0.740567	0.212581	<b>0.0006</b>
BAC	-0.629547	0.224744	<b>0.0052</b>
Scolarité obligatoire ou CAP	-	-	-
<b>Âge de début de diabète</b>			
<5	0.282227	0.233261	0.2263
5-10	0.271633	0.164962	0.0997
>10	-	-	-
<b>Premier enfant</b>			
Oui	-	-	-
Non	0.562855	0.182163	<b>0.0022</b>
<b>Microalbuminurie</b>			
Oui	-	-	-
Non	0.330315	0.311563	0.2891
<b>Complications ophtalmologiques</b>			
Oui	-	-	-
Non	0.131214	0.192022	0.4944



Variables	Analyse multivariée		
	Coefficient	SE	<i>p</i>
<b>HTA</b>			
Oui	-	-	-
Non	-0.075346	0.377568	0.8418
<b>Dyslipidemie</b>			
Oui	-	-	-
Non	-0.291514	0.276922	0.2925
<b>Tabac</b>			
Oui	-	-	-
Non	-0.711838	0.152038	<b>&lt;.0001</b>

### 3. Etude des complications

#### A. Globales

Parmi notre cohorte, 46 patients ont présenté au moins une complication soit 36.80%. Les caractéristiques de ces complications sont représentées dans le **tableau 6**.

Tableau 6: caractéristiques des complications chroniques

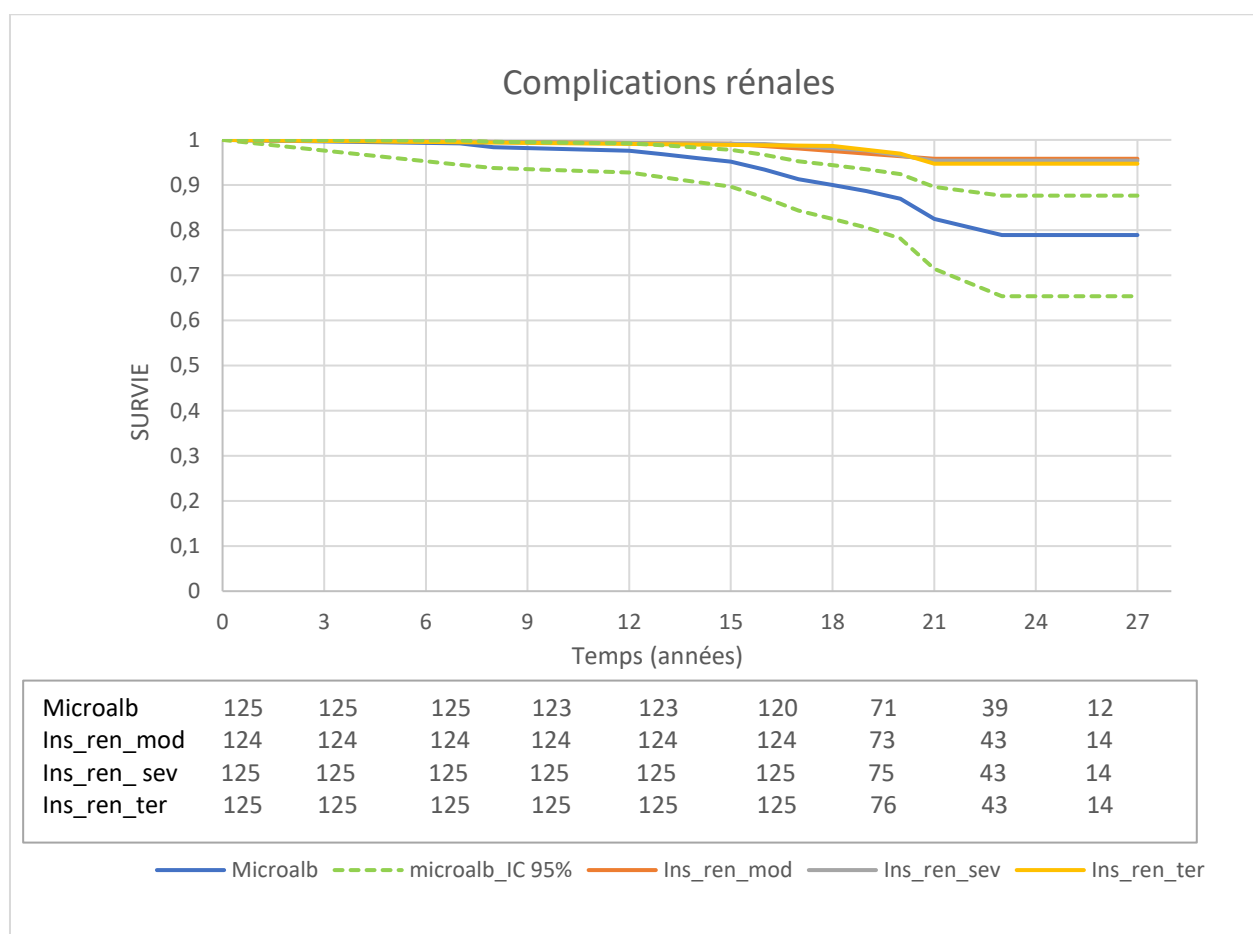
Variable	Modalités	N	%
Complications globales	Non	79	63,20
	Oui	46	36,80
Complications rénales	Non	109	87,20
	Oui	16	12,80
Microalbuminurie isolée	Non	113	90.4
	Oui	12	9.6
Traitement (IEC)	Non	119	95,20
	Oui	6	4,80
Insuffisance rénale	Non	121	96,80
	Oui	4	3,20
	• Modérée	1	0,80
	• Sévère ou terminale	3	2,40
Complications ophtalmologiques : rétinopathies diabétiques (RD)	Non	86	68,80
	Oui	39	31,20
	• RD type 1	23	18,40
	• RD type 2	2	1,60
	• RD type 3	1	0,80
	• RD type 4	13	10.40

Variable	Modalités	N	%
Complications cardiovasculaires	Non	121	96,80
	Oui	4	3,20
	• Athérome	3	2,40
	• Sténose	1	0,80
Complications neurologiques	Non	121	96,80
	Oui	4	3,20
	• Périphérique	4	3,20
	• Végétative	1	0,80

### B. Rénales

Durant le suivi, 16 patients ont présenté une néphropathie diabétique (12.80%). La plupart d'entre eux (12 patients) présentait une microalbuminurie isolée (9.60%). 1 patient a évolué vers une insuffisance rénale modérée et 3 vers une insuffisance rénale terminale (2.40%). 6/16 patients étaient traités par IEC (37.5%) (**Tableau 6**). La première complication rénale était en moyenne (SD) découverte après 16 (4.51) ans d'évolution de diabète avec un âge moyen (SD) de 24.25 (3.91) ans. L'incidence cumulée des complications rénales était de 2.6 % (0.4 à 6.3) après 8 ans de diabète, 4.8 % (2.2 à 10.4) après 15 ans d'évolution et 13.0 % (7.6 à 22.9) après 20 d'évolution de diabète (**figure 2**).

Figure 2 : Incidence des complications rénales

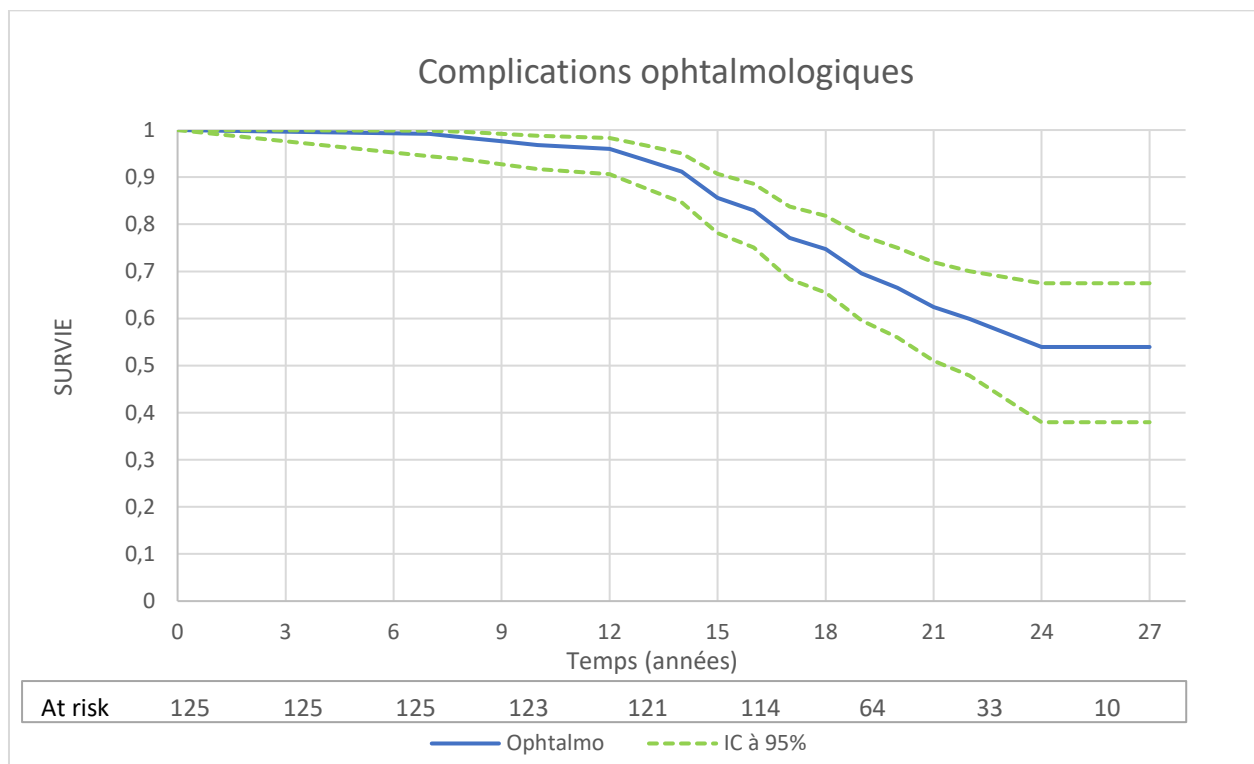


### C. Ophtalmologiques

Durant le suivi, 39 patients ont présenté une rétinopathie diabétique (31.20%). La plupart d'entre eux (23 patients) présentait une rétinopathie diabétique minime (18.40%). 13 patients ont évolué vers une rétinopathie proliférante nécessitant un traitement par laser (10.40%) (**Tableau 5**). La première complication ophtalmologique était en moyenne découverte après 15.95 (3.71) ans d'évolution de diabète avec un âge moyen (SD) de 24.90 (3.75) ans. L'incidence cumulée des complications ophtalmologiques était de 3.2 % (1.2 à 8.3) après 10 ans de diabète, 14.4 % (9.3 à 11.9) après 15 ans d'évolution et 33.5 % (25.0 à 44.0) après 20 ans d'évolution de diabète (**figure 3**).

Par ailleurs 10 patients présentaient une rétinopathie et une néphropathie diabétique associées. Ainsi pour les 39 patients présentant une rétinopathie diabétique, 25.6% avaient une néphropathie diabétique concomitante et pour les 16 patients présentant une néphropathie diabétique, on retrouvait une rétinopathie diabétique concomitante dans 62.5% des cas.

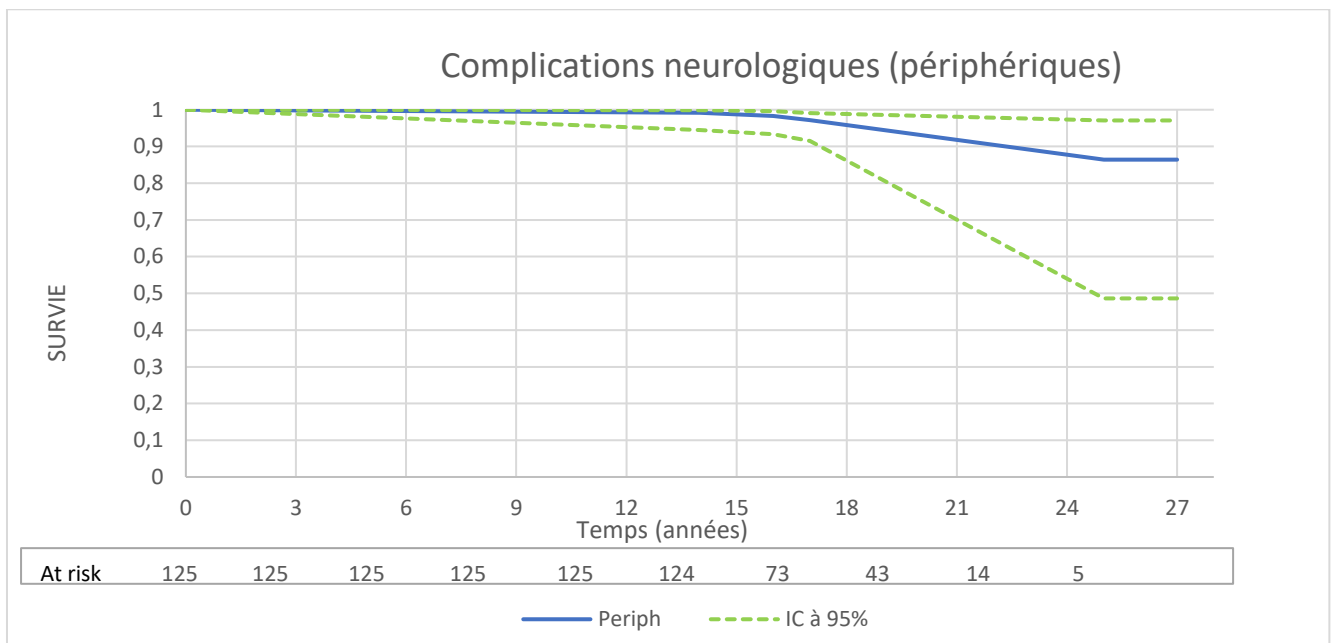
Figure 3 : Incidence des complications ophtalmologiques



#### D. Neurologiques

Durant le suivi, 4 patients ont présenté une neuropathie diabétique clinique (3.20%). Un patient présentait une forme périphérique et végétative et 3 patients présentait une forme périphérique isolée (tableau 5). L'incidence des complications neurologiques périphériques est représentée dans la **figure 4**.

Figure 4 : Incidence des complications neurologiques périphériques

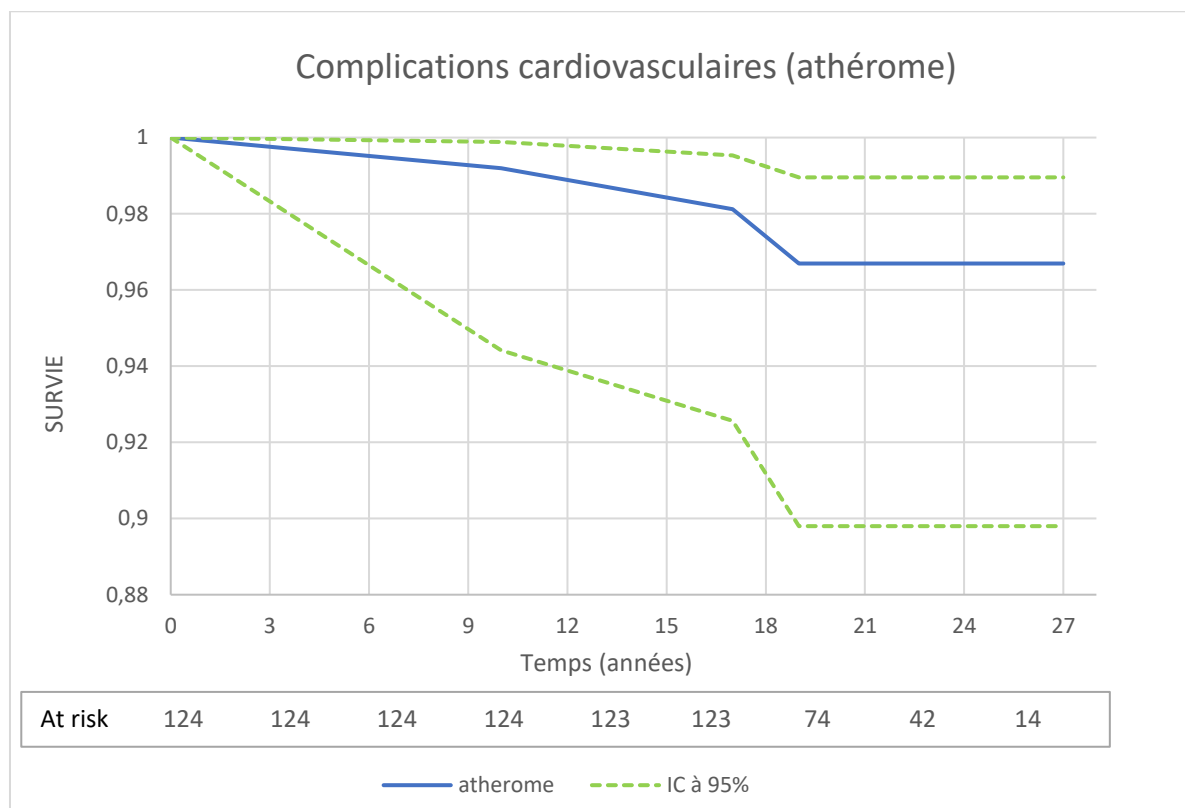


### E. Cardiologiques

Durant le suivi, 4 diagnostics d'atteinte cardiovasculaire ont été fait (3.20%). 3 patients présentaient une atteinte athéromateuse. 1 présentait une sténose coronaire et a nécessité une prise en charge chirurgicale.

L'incidence des complications cardiologiques est représentée dans la **figure 5**.

Figure 5 : incidence des complications cardiologiques :



#### 4. Facteurs de risque de survenue de complications

Les facteurs de risques associés à la survenue d'une microalbuminurie (pour une durée d'évolution du diabète équivalente) retrouvés en analyse univariée étaient le nombre d'année avec HbA1c > 10% (p=0.0052), la dyslipidémie (p =0.0207), l'HTA (p=0.0133), le fait de présenter une rétinopathie diabétique (p< 0.0001), le tabac (p= 0.0021). En analyse multivariée, Les facteurs de risque retrouvés étaient le tabac (OR : 4.38, p=0.0072), la présence d'une rétinopathie diabétique (OR : 5.63, p=0.0037), l'HTA (OR : 6.08, p=0.0454) et la dyslipidémie (OR : 5.01, p=0.0422). L'âge de début de diabète, le sexe, l'IMC, la scolarité n'avait pas d'influence sur la survenue de la néphropathie diabétique (**Tableau 7**). Une Hba1c située entre 8 et 10% ne majorait pas le risque de survenue de microalbuminurie.

Tableau 7 : Facteurs de risque de survenue de complications rénales

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
<b>Sexe</b>			-	-
Feminin	1.291 [0.484 - 3.445]	0.6097		
Masculin	-	-		
<b>Age de début de diabète</b>				
<5	1.013 [0.276 - 3.727]	0.9840	-	-
5-10	0.730 [0.234 - 2.280]	0.5885		
>10	-	-		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	1.058 [0.928 - 1.206]	0.4017	-	-
<b>Etude</b>			-	-
BAC+5	0.186 [0.023 - 1.479]	0.1118		
BAC+2 ou 3	0.480 [0.130 - 1.778]	0.2730		
BAC	0.368 [0.049 - 2.739]	0.3311		
CAP/BEP	-	-		
Scolarité obligatoire				
<b>Premier enfant</b>	0.882 [0.243 - 3.208]	0.8490	-	-
<b>Tabac</b>	4.763 [1.764 - 12.860]	<b>0.0021</b>	4.385 [1.493 - 12.877]	<b>0.0072</b>
<b>Complications ophtalmologiques</b>	9.477 [3.193 - 28.127]	<b>&lt;.0001</b>	5.632 [1.755 - 18.075]	<b>0.0037</b>
<b>HTA</b>	6.987 [1.500 - 32.551]	<b>0.0133</b>	6.082 [1.038 - 35.642]	<b>0.0454</b>
<b>Dyslipidémie</b>	4.874 [1.274 - 18.646]	<b>0.0207</b>	5.012 [1.059 - 23.727]	<b>0.0422</b>
<b>HbA1c (année cumulée avec Hba1c &gt; 8%)</b>	1.061 [0.948 - 1.187]	0.3091	-	-
<b>HbA1c (année avec Hba1C &gt; 10%)</b>	1.169 [1.049 - 1.304]	<b>0.0052</b>	-	-



Les facteurs de risque associés à la survenue de la rétinopathie diabétique sont représentés dans le **tableau 8**. Ainsi, en analyse univariée, le tabac ( $p=0.0002$ ), la présence d'une néphropathie diabétique ( $p < 0.0001$ ), le nombre d'année cumulée avec HbA1c  $> 10\%$  ( $p < 0.0001$ ) étaient associés à la survenue d'une rétinopathie diabétique. En analyse multivariée, la présence d'une néphropathie diabétique ( $p = 0.003$ ), le nombre d'année avec HbA1c  $> 8\%$  et  $> 10\%$  ( $p=0.0417/p=0.0137$ ) restaient des facteurs de risques de survenue de complications ophtalmologiques.

Le fait d'avoir étudié au-delà d'un bac + 2 était un facteur protecteur de rétinopathie diabétique ( $p=0.0197$ )

Tableau 8 : Facteurs de risque de survenue de complications ophtalmologiques

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
<b>Sexe</b>			-	-
Feminin	1.125 [0.598 - 2.113]	0.7152		
Masculin	-	-		
<b>Age de début de diabète</b>			-	-
<5	0.460 [0.148 - 1.371]	0.1603		
5-10	0.980[0.500 - 1.920]	0.9536		
>10	-	-		
<b>IMC (kg/m2)</b>	1.030 [0.942 - 1.126]	0.5145	-	-
<b>Etude</b>			-	-
BAC+5	0.370 [0.139 - 0.983]	<b>0.0462</b>		
BAC+ 2 or 3	0.346 [0.142 – 0.843]	<b>0.0197</b>		
BAC	0.340 [0.108 – 1.069]	0.0653		
CAP/BEP/scolarité obligatoire	-	-		
<b>Premier enfant</b>	1.123 [0.520 - 2.426]	0.7684	-	-
<b>Tabac</b>	3.303 [1.755 - 6.216]	<b>0.0002</b>	-	-
<b>Microalbuminurie</b>	7.116 [2.914 - 17.377]	<b>&lt;.0001</b>	5.667 [2.207 - 14.549]	<b>0.0003</b>
<b>HTA</b>	3.501 [0.831 - 14.754]	0.0878	-	-
<b>Dyslipidemie</b>	1.866 [0.551 - 6.321]	0.3165	-	-
<b>HbA1c (nombre d'année cumulée avec &gt;=8%)</b>	1.053 [0.998 - 1.111]	0.0585	1.127 [1.008 - 1.270]	<b>0.0417</b>
<b>HbA1c (nombre d'année cumulée avec &gt;=10%)</b>	1.215 [1.132 - 1.304]	<b>&lt;.0001</b>	1.123 [1.024 - 1.232]	<b>0.0137</b>

## **5. Complications en fonction du traitement**

3 des 16 patients qui avaient une pompe après 10 ans d'évolution ont présenté une complication au cours du suivi et 7 des 29 patients qui en avaient une après 15 ans d'évolution ont présenté une complication. Le taux de complications est plus élevé pour l'ensemble de la population (46/125 patients inclus soit plus d'un tiers des patients) que pour les patients porteurs d'une pompe à insuline. Il est majeur pour les patients traités par schéma classique. Ainsi, parmi les 25 patients qui avaient toujours un traitement classique après 10 ans d'évolution, 11 ont présenté une complication et parmi les 8 patients qui avaient encore ce schéma après 15 ans, 4 ont présenté une complication.

## IV. DISCUSSION

Nous avons étudié les complications chroniques après au moins 15 ans d'évolution chez des jeunes patients diabétiques de type 1 diagnostiqués avant l'âge de 16 ans et suivis depuis le diagnostic de leur diabète.

### 1. Rétinopathie diabétique

Dans notre étude, la complication la plus fréquente est la rétinopathie diabétique avec 31.2% de patients atteints durant la période de notre étude. L'incidence cumulée des complications ophtalmologiques à 10, 15 et 20 ans du début du diabète est respectivement 3.2 %, 14.4 % et 33.5%.

L'incidence des atteintes ophtalmologiques est très variable selon les études et les pays. Ou-HT retrouve en 2017 une incidence de 65% de rétinopathie diabétique dans une population chinoise après 12 ans d'évolution de diabète (4007 patients)(40). Nos résultats restent très inférieurs à une cohorte danoise portant sur 720 patients qui retrouve 47.1% de rétinopathie diabétique après une durée d'évolution moyenne de 13 ans (18). Salardi et Bolotskaya retrouvent des résultats similaires avec en moyenne 50% de rétinopathie diabétique après 20 ans d'évolution (105 et 155 patients) (20,21). Nos résultats se rapprochent de plusieurs études espagnoles qui retrouvent 5.9 à 7.6 % de rétinopathie après 10 ans d'évolution et 21.8% après 15 ans d'évolution (19,41). Une étude française de 2018 portant sur une cohorte de Champagne Ardennes trouve une incidence de 28% après 24 ans d'évolution en moyenne (42). En ce qui concerne les cas de rétinopathies sévères, les résultats varient de 11 à 33% après respectivement 15 à 25 années d'évolution selon les études (43,44) ce qui est concordant avec nos résultats.

Notre étude montre que le délai d'apparition des premières complications ophtalmologiques est relativement tardif avec un délai moyen d'apparition de 16 ans. Les premiers cas de rétinopathies sévères apparaissent après au moins 13 ans d'évolution (18 ans d'évolution en moyenne). Dans d'autres études, la présence de la rétinopathie est inférieure à 9% avant la puberté avec un délai moyen d'apparition de 16 ans (45), aucun cas de rétinopathie sévère

avant l'âge de 18 ans (46–48) et une moyenne de 19 à 21 ans d'évolution (43,49) pour les rétinopathies sévères.

#### Facteurs de risque de rétinopathie diabétique :

Ils sont comparables ici aux résultats de la littérature: l'hyperglycémie chronique en est le facteur principal (20,45,50–52). Dans notre étude, chaque année passée avec une Hba1c supérieure à 8 % augmente le risque de développer une rétinopathie diabétique de manière significative ( $p=0.0042$ ) et indépendante. Les études sont en accord avec ces résultats avec une apparition plus précoce de rétinopathie diabétique si Hba1c supérieure à 7.5% (45,53) et un risque majeur pour des valeurs supérieures à 9% (53).

Les autres facteurs de risque retrouvés varient selon les différentes études. Le sexe féminin est souvent décrit comme facteur de risque de rétinopathie diabétique (40,54) mais ces résultats sont controversés (32,50). Des relations significatives entre rétinopathie diabétique, HTA, dyslipidémie et IMC ont été décrites (19,55–57) mais ces liens dépendent des études et ne sont pas toujours retrouvés (50). Notre étude ne montre pas de relation significative entre IMC, HTA, dyslipidémie, sexe féminin et rétinopathie diabétique.

L'association entre le tabagisme et la RD est controversée : Klein et al trouve une relation significative entre tabac et RD (36) contrairement à Moss et al et (58). Le tabac majore le risque et diminue le temps d'évolution de la rétinopathie débutante en rétinopathie sévère dans l'étude de Muhlhauser et al (59). Nos résultats sont en accord avec ceux de l'étude de Linköping Diabetes Complications (52) et de l'étude de Forga (19) : le tabagisme est associé au risque de RD dans notre analyse univariée ( $p=0.002$ ), mais il n'y a pas de relation entre les deux variables après ajustement des facteurs confondants dans l'analyse multivariée. Par conséquent, d'autres facteurs étroitement liés au tabagisme sont impliqués : le tabagisme est un facteur de conduite à risque, de même qu'un mauvais contrôle glycémique ce qui peut expliquer cette constatation.

## 2. Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est la 2<sup>ème</sup> complication la plus fréquente chez nos patients. 12.8% de nos patients présentent une atteinte rénale après au moins 15 ans d'évolution de leur diabète. L'incidence cumulée de la microalbuminurie à 10,15 et 20 ans du début du diabète est respectivement à 2.6 %, 4.8 % et 13.0 % dans notre étude.

Nos résultats sont dans l'ensemble inférieurs aux résultats de la littérature (23–25,30,32,40,41,55,60). L'étude de Ou-HT et al menée à Taiwan sur 4007 patients montre une incidence cumulée de complications rénales de 30.2% après 12 ans de suivi (40). Des cohortes longitudinales incluant des enfants diabétiques avec des suivis allant de 10 à 20 ans montrent des résultats supérieurs à ceux de notre étude (14 à 41% après 15 ans de suivi et de 33 à 43% après 20 ans d'évolution selon les études) (25,56,60). Nos résultats se rapprochent d'une étude récente canadienne portant sur une cohorte de 716 patients. Elle retrouve une incidence cumulée de 2.6% à 5 ans, 6.3% à 10 ans et 11.9% à 15 ans d'évolution du diabète (24). Nos résultats restent similaires à plusieurs études espagnoles qui retrouvent 10.4 à 11.3% de néphropathie diabétique après 20 ans d'évolution du diabète (22,61).

L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est retrouvée pour 4 de nos patients (incidence cumulée de 3%) après 20 ans d'évolution. Les premiers cas d'insuffisance rénale sont retrouvés après au moins 15 ans d'évolution de diabète. Les études portant sur de plus grosses cohortes montrent des résultats variables : incidence de 1.31 pour 1000 patients années (40) sur 15 ans de suivi à 6.3 pour 1000 patients années (7) sur 12 ans de suivi. Une étude finlandaise effectuée sur plus de 20000 patients retrouve 2.2% d'insuffisance rénale après 20 ans d'évolution de diabète (62).

Le délai d'apparition des premières complications rénales est supérieur aux autres études. Nous avons trouvé une durée d'évolution moyenne de 16 ans pour l'apparition des premières complications rénales et aucun cas de microalbuminurie persistante avant 7 ans de suivi. Les études montrent des résultats variables avec des premiers cas de microalbuminurie dans les 5 ans suivant le début du diabète (46,63) et des durées moyennes d'apparition de 9 à 14 ans selon les études (24,32).

Le faible taux de complications rénales peut être en rapport avec l'amélioration de la prise en charge du diabète avec un taux d'Hba1c moyen variant de 7.3% à 8.5% sur l'ensemble de

notre suivi mais le caractère rétrospectif de notre recueil (en particulier pour les données obtenues par interrogatoire qui peuvent sous-estimer la présence de la microalbuminurie), les données manquantes chez des patients n'ayant pas effectués de contrôle annuel et le faible effectif de notre étude doivent être pris en considération dans l'interprétation de ces données. D'autre part, le profil de notre étude est particulier puisqu'elle inclue les patients au début de leur diabète avec une inclusion des patients de moins de 16 ans ce qui peut minorer le taux de microalbuminurie par rapport aux études incluant des patients de tout âge avec une durée d'évolution de diabète variable. Nous avons par ailleurs pris en compte les patients présentant une microalbuminurie persistante contrairement à certaines études qui s'intéressent à tous les cas de microalbuminurie.

### Facteurs de risque de ND

En ce qui concerne les facteurs de risque associés à la survenue de la microalbuminurie, ils sont comparables aux résultats des autres études. L'augmentation du niveau d'Hba1c est le facteur de risque le plus fréquemment retrouvé dans les différentes études (24,25,32,33,38,39). Il est par contre un facteur nécessaire mais non suffisant pour le développement d'une néphropathie diabétique (64). Dans notre étude, chaque année passée avec une Hba1c > 10% augmente le risque de développer une néphropathie diabétique de manière significative ( $p=0.0052$ ). Ce résultat est en accord avec la notion de « mémoire glycémique à long terme » décrit dans plusieurs études (20,32,65,66). L'hyperglycémie chronique même précoce (dans les 5 premières années suivant la découverte du diabète) peut être un facteur de risque de développer des complications microvasculaires. Au contraire, ce risque peut être diminué par un contrôle glycémique optimal initial grâce à un traitement intensif malgré une augmentation secondaire du niveau d'Hba1c.

Il est important de noter que la présence de la microalbuminurie est évolutive en fonction du contrôle glycémique. L'étude DCCT montre que des niveaux d'Hba1c < 8% sont associés à une amélioration de la microalbuminurie avec régression en normoalbuminurie (67). L'évolution de la microalbuminurie en normoalbuminurie est retrouvée dans 30 à 35% des cas selon l'équilibre glycémique, la durée du diabète et le traitement par IEC (24,25).

La relation entre dyslipidémie et ND a été validée par les études DCCT/EDIC (68) et est retrouvée dans des cohortes plus récentes (24,69). La mesure du niveau lipidique (LDL

cholestérol, non HDL cholestérol, triglycérides) semble être utile pour reconnaître les patients à risque de développer une microalbuminurie (25). La dyslipidémie est un facteur de risque majeur pour le développement d'une macroalbuminurie (69). Notre étude retrouve une association significative ( $p < 0.0042$ ) en analyse multivariée entre bilan lipidique perturbé (pas de prise en compte des différents paramètres lipidiques) et néphropathie diabétique.

L'HTA est fréquemment décrite comme favorisant l'apparition d'une microalbuminurie (25,33,34) de manière indépendante. Demirel et al montre que l'HTA est même le principal facteur de risque du développement d'une néphropathie diabétique (46). Dans notre étude que l'HTA soit traitée ou non, elle majore le risque par 6 de développer une microalbuminurie. Cette donnée évoque un lien entre hypertension glomérulaire, initiation et progression des néphropathies diabétiques.

Le tabac est aussi associé à l'apparition d'une microalbuminurie dans notre étude de manière significative en analyse univariée et multivariée. Selon les études, le tabac est associé à différents aspects du développement de la néphropathie diabétique : il augmente le risque et réduit le temps entre début de diabète et apparition d'une microalbuminurie (70,71), il favorise et accélère le développement d'une microalbuminurie en macroalbuminurie (35,64) et en néphropathie diabétique sévère (72).

Contrairement à Harjutsalo et al qui décrit un taux plus élevé de ND chez les hommes diagnostiqués après l'âge de 10 ans (73), le sexe n'est pas associé au développement de la ND dans notre étude ce qui est en accord avec d'autres publications (74).

### 3. Lien entre rétinopathie diabétique et néphropathie diabétique

L'âge de début du diabète semble avoir un rôle important dans le développement de la rétinopathie diabétique et la néphropathie diabétique dans la plupart des études. Un âge de début précoce est un facteur protecteur de rétinopathie diabétique et de néphropathie diabétique. En ce qui concerne la RD, le délai d'apparition est plus long si le diabète est diagnostiqué avant l'âge de 4 ans, en particulier pour le développement d'une rétinopathie proliférative (43). Quant à la ND, un âge de début précoce retarderait son délai d'apparition et son aggravation (33,40,60,75). Les études expliquent leurs résultats par un meilleur contrôle glycémique pendant l'enfance lié à de meilleures habitudes et prises en charge. La



période pré pubertaire est ainsi un facteur protecteur (19,32,43,60). Mais ces résultats sont controversés par d'autres études. Ainsi, dans une étude de Holl (45), qui portait sur 441 enfants et adolescents, à durée de diabète post-pubertaire égale, le délai moyen d'apparition de la RD après la puberté est plus court chez les enfants dont le diabète a débuté avant la puberté que chez ceux qui sont devenus diabétiques après (respectivement 10,9 ans et 15,1 ans,  $p < 0,01$ ). Romero et al montre des résultats similaires concernant le développement de la RD et ND (55). On peut ainsi penser que la contribution des années pré-pubertaires du diabète au développement de la RD et de la ND semble réelle et nécessite un contrôle glycémique optimal dès le début du diagnostic du diabète pour limiter le risque de complications graves (76). Mais l'impact de la durée du diabète est modulé par les modifications hormonales liées à la puberté et les années post-pubertaires seraient de ce fait plus déterminantes. Porta et al montre que sur une cohorte de 1483 patients, la rétinopathie s'est développée plus rapidement chez les patients ayant un début de diabète post pubertaire mais qu'après une période de 20 ans, la prévalence de la RD est similaire dans les 2 cohortes (77). Nous n'avons pas trouvé de relation significative entre âge de début, RD et ND dans notre étude, ce qui peut être en partie expliqué par l'inclusion de patients de moins de 16 ans et le suivi d'au moins 15 ans pour l'ensemble de nos patients.

La relation entre ND et RD est retrouvée de manière significative dans notre étude (La présence d'une microalbuminurie est associée de façon significative et indépendante à la RD ( $p < 0.003$ ) avec un risque 5.7 fois supérieur de développer une RD si le patient présente une microalbuminurie et la présence d'une RD entraîne un risque 5.6 fois supérieur de développer une ND). La littérature montre un lien étroit entre le développement d'une RD et d'une ND. La microalbuminurie est associée à la présence d'une RD (78,79) et à sa sévérité (55,79,80). Ce lien peut être expliqué par un mécanisme physiopathologique commun entre ces 2 complications microvasculaires. Elles sont toutes deux la conséquence d'une augmentation de la perméabilité vasculaire et sont liées à un épaissement de la membrane capillaire. Ces résultats restent controversés et d'autres mécanismes non connus entrent en jeu pour le développement des deux complications (81,82).

Les études montrent dans tous les cas une amélioration de l'incidence des complications à long terme du diabète depuis ces dernières décennies et la prise en charge intensive du diabète. Selon certaines études l'incidence des rétinopathies sévères est passée de 47 % à

24% après 25 ans d'évolution du diabète sur des cohortes dont le diagnostic avait été fait de 1961 à 1965 puis de 1971 à 1975. La proportion de néphropathie à 25 ans d'évolution est pour ces mêmes cohortes passée de 30% à 13% (8) et la présence d'une rétinopathie dans les 5 premières années après le diagnostic du diabète est passée de 16 % à 7% de 1990 à 2002 selon Cho et al (63).

#### 4. Neuropathie diabétique

Notre étude montre un faible taux de neuropathie diabétique clinique périphérique (4 patients soit 3.2%) et végétative (1 patient) avec une première description après 15 ans d'évolution de diabète. Cela est discordant avec les différentes études qui montrent des complications apparaissant dans les premières années d'évolution (63,83). Les taux varient de 14 % à 28% après 5 à 10 ans d'évolution de diabète (26) et de 0 % à 64 % après 20 ans (84) en fonction de leur équilibre glycémique. Les résultats de notre étude peuvent être expliqués par un sous diagnostic de la neuropathie. En effet, le diagnostic clinique de la neuropathie dans ces études est standardisé (mesure seuil thermique et vibration malléole, comparé à un groupe témoin) et complété par un ENMG. Dans notre étude rétrospective, le diagnostic est subjectif, dans la majorité basé sur l'interrogatoire et le test au monofilament. De plus, nous n'avons pas recherché les neuropathies infracliniques. Ainsi, une étude effectuée sur un suivi de 10 ans montre que 46.8% des patients présentent une neuropathie diabétique sans signe clinique (26). Du fait du faible nombre d'évènements nous n'avons pas identifié les facteurs de risque. Hajas et Ziegler décrivent un lien entre neuropathie diabétique, mauvais contrôle glycémique, durée du diabète et âge de début tardif (26,84). L'étude DCCT/EDIC montre qu'un traitement intensif permet d'améliorer le taux de neuropathie diabétique périphérique et végétative de façon significative (85) avec une diminution respective de 64% et 45% des cas de neuropathie après traitement intensif. L'étude de Ziegler est en accord avec ces résultats : un taux moyen d'Hba1c inférieur à 7% permet d'éviter le développement d'une neuropathie diabétique clinique chez l'ensemble des patients (84) sur un suivi de 24 ans.

## 5. Complications cardiovasculaires

Notre étude montre un faible nombre d'atteintes cardiovasculaires parmi nos patients. 4 patients présentent une maladie athéromateuse et un patient a nécessité une revascularisation pour une sténose coronaire. Ce dernier patient présente par ailleurs une insuffisance rénale terminale, une rétinopathie proliférante sévère diagnostiquée avant sa revascularisation. Peu d'études effectuées sur des jeunes adultes diabétiques s'intéressent aux complications cardiovasculaires. Le taux d'évènements cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, artériopathie oblitérante des membres inférieurs) est faible et varie selon les études: L'étude Pittsburgh EDC retrouvait 3.5% à 8% d'évènements cardiovasculaires après respectivement 20 et 25 ans d'évolution du diabète (7) et l'étude EURODIAB de 9 à 10% selon le sexe après un suivi moyen de 14.7 ans (86). Les principaux facteurs de risque retrouvés dans les études sont l'âge du patient, la durée du diabète, l'équilibre glycémique, l'HTA, la dyslipidémie et la microalbuminurie (86–88). L'étude DCCT montre qu'à chaque 1% d'augmentation de l'Hba1c, le risque d'évènement cardiovasculaire augmente de 31%. Le sexe masculin n'est pas un facteur de risque cardiovasculaire chez les DT1 contrairement à la population générale (28).

Nos faibles résultats sont en partie expliqués par la jeunesse de nos patients. De plus, peu d'entre eux ont bénéficié d'un examen cardiovasculaire complémentaire, les données sont essentiellement cliniques.

## 6. Evolution Hba1c

Un taux élevé d'Hba1c est le facteur de risque de complications chroniques le plus décrit dans la littérature sur le diabète de type 1. Nous avons analysé les différents facteurs influençant son évolution dans le temps.

Notre étude montre que l'âge a une influence significative sur l'équilibre glycémique. Ainsi, l'équilibre glycémique est meilleur chez nos patients avant l'âge de 5 ans et après 25 ans. L'équilibre glycémique est le moins bon de 10 à 19 ans, pendant la puberté, en particulier de 15 à 19 ans. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce phénomène. D'une part, la puberté est responsable d'une insulino-résistance physiologique (89,90), de concentrations élevées

d'hormone de croissance et basses d'IgF1 (insulin growth factor 1) et de l'augmentation de stéroïdes sexuels. D'autre part, les changements physiques et psychologiques de la puberté sont associés à un besoin d'autonomie et d'indépendance avec un risque de mauvaise adhérence thérapeutique (91,92). Les irrégularités dans les rythmes de vie (coucher et lever tardifs, repas décalés) sont fréquentes, de même que les troubles du comportement alimentaire et l'adoption de comportements à risque. Notre moyenne d'Hba1c était de 8.5% pendant la puberté. Ce résultat est supérieur aux cibles recommandées pour limiter les complications à long terme (HbA1 < 7.5% pour les patients de moins de 18 ans) (93). Les études retrouvent ce déséquilibre pendant la puberté avec des taux d'Hba1c supérieurs à 8.5% dans la majorité des cas (30,94). Dans l'étude DCCT, les adolescents qu'ils soient dans le groupe traitement intensif ou conventionnel ont une HBA1c supérieure de 1% par rapport aux adultes du même groupe (39).

Le meilleur équilibre glycémique est retrouvé quand les patients sont âgés de moins de 5 ans. Cela peut être expliqué par des contrôles glycémiques et une adaptation des doses plus fréquents pendant cette période lié à une meilleure implication des parents. Ziegler montre que chez les patients de moins de 6 ans, le contrôle par glycémie capillaire est en moyenne de 6 fois/jour. Il était significativement lié à l'équilibre glycémique (pour un contrôle de plus par jour, Ziegler constatait une baisse de 0.2% d'Hba1c (95))

Le passage en service pour adulte a lui aussi un impact significatif sur l'équilibre glycémique dans notre étude en accord avec les différentes études (91,96). Le passage entre structure pédiatrique et structure adulte est associé à une majoration de rupture de suivi, au moment du passage lui-même ou dans les premières années de suivi, source de complications augmentées. Dans notre étude, le suivi était effectué au CHU de Montpellier, à l'ISP, ou dans les différents hôpitaux périphériques pour la plupart des enfants de notre étude (120 des 125 patients inclus étaient suivis régulièrement dans un centre hospitalier après 5 ans d'évolution) tandis qu'après 15 ans d'évolution, 32 d'entre eux sont suivis de façon très aléatoire avec des visites ponctuelles au CHU ou dans les hôpitaux périphériques. Une transition bien menée est essentielle pour la poursuite de la prise en charge. Elle doit être anticipée, organisée, et permettre un lien d'échange entre les équipes pédiatriques et adultes (97). Plusieurs protocoles de transition ont d'ailleurs été mis en place ces dernières années (98,99).

Le tabac est un facteur prédictif de mauvais contrôle glycémique en analyse multivariée en accord avec plusieurs études (71,100–102). Dans notre étude, 32.5% de nos patients étaient fumeurs ou ex fumeurs. Hofer S et al montre que sur une cohorte de 27 561 patients diabétiques de moins de 20 ans, les fumeurs ont un niveau d'Hba1c plus élevé, un bilan lipidique plus mauvais, une tension artérielle plus élevée que les non-fumeurs. Cette association peut résulter de l'usage du tabac en tant que tel avec une majoration de l'insulinorésistance (103) mais surtout d'un comportement plus à risque chez les fumeurs avec de plus mauvaises habitudes alimentaires et des contrôles glycémiques moins fréquents (102).

Le premier enfant permet un meilleur équilibre glycémique, quel que soit le sexe dans notre étude. La grossesse est considérée comme à risque chez les patientes diabétiques, l'obtention d'un équilibre glycémique correct, basé sur une HbA1c inférieure à 6,6% en pré et péri conceptionnel diminuerait le risque de complications fœtales, obstétricales et néonatales (104). Nous pouvons ainsi imaginer que les femmes diabétiques qui tendent à avoir un équilibre optimal pendant leur grossesse grâce à une prise en charge intensive de leur diabète poursuivent leurs efforts après la naissance de leur enfant. Les études montrent une amélioration significative de l'équilibre glycémique pendant la grossesse et dans les 6 premiers mois la suivant. Toutefois, cet équilibre se dégrade 1 an après la naissance de leur enfant (105,106) avec des valeurs d'Hba1c identiques aux valeurs pré conceptionnelles. Chez les pères, l'amélioration de l'équilibre glycémique a aussi été retrouvée de manière significative après la naissance de leur premier enfant. A notre connaissance, cet impact n'a pas été étudié dans d'autres études. On peut penser que les nouveaux pères souhaitent améliorer leur santé et intensifient la prise en charge de leur diabète.

## 7. Catégorie sociale, étude et diabète

Les études évaluant qualité de vie et catégories socioprofessionnelles sont peu nombreuses et retrouvent des résultats plutôt négatifs : En comparant 2 415 adultes danois âgés de plus de 18 ans vivant avec un DT1 à un groupe contrôle de 48 511 adultes du même âge issus de la population générale, Nielsen et al. ont constaté des niveaux plus bas de qualité de vie, une plus grande fréquence du chômage et des arrêts maladie (16) chez les DT1. Ces résultats

n'ont pas été retrouvés dans notre étude. 80.53% de nos patients ont un travail dont 25.8% de catégorie A et 24.7% de catégorie B. 63% ont un diplôme au moins équivalent au BAC. Les résultats concernant l'insertion de nos jeunes adultes diabétiques sont satisfaisants : les chiffres sont équivalents à la population générale au niveau de l'intégration scolaire, du taux de chômage et de la catégorie professionnelle. Ils sont supérieurs à une étude française récente qui retrouve 50% de personnes inactives et 49% de patients avec un niveau supérieur ou égal au bac (107).

Les études qui analysent le niveau socioéconomique retrouvent pour la plupart un lien entre statut socioéconomique et complications. Lièvre et al montre que le risque de développer au moins une complication chez des adultes diabétiques est significativement lié au statut socioéconomique (49). Chatuverdi montre qu'un bas niveau d'étude est un facteur de risque de survenue de macroalbuminurie et de rétinopathie proliférative (108). L'étude EDC et Mulhauser et al montrent un lien significatif entre bas niveau socioéconomique et complications sévères (insuffisance rénale terminale, maladie cardiovasculaire (109), cécité (110)). Dans notre cohorte, le niveau d'étude a une relation significative avec l'apparition des complications ophtalmologiques avec un risque diminué à partir d'un niveau BAC + 2. Ce résultat n'est pas retrouvé en analyse multivariée. Nous n'avons pas trouvé de majoration du risque de survenue de complications rénales en fonction du nombre d'année d'étude. Nous avons seulement étudié le niveau d'étude sans prendre en compte le salaire ou la catégorie socioprofessionnelle ce qui peut expliquer nos résultats.

Le niveau d'étude a un impact significatif sur l'équilibre glycémique de façon indépendante dans notre étude. Un niveau d'étude égal ou supérieur au BAC est un facteur de meilleur équilibre glycémique. Le lien entre statut socioéconomique et mauvais contrôle glycémique est décrit dans plusieurs études (111,112). L'étude EDC et Ismail et al montrent que l'Hba1c est inversement associée au niveau de revenu (109,113). La meilleure compréhension de la maladie, de sa prise en charge et de ses complications dans ce groupe peut être une explication à ces résultats.

## 8. Limites et forces de l'étude

Une des forces de l'étude est le suivi sur 15 ans de nos jeunes diabétiques avec une inclusion dès le diagnostic du diabète. De plus, les patients non suivis au CHU de Montpellier à l'âge adulte n'ont pas été exclus et nos diabétiques sont donc représentatifs de la population générale.

Notre étude comporte plusieurs limites. C'est une étude rétrospective et transversale, les informations ont été recueillies à partir de dossiers informatiques et papiers et par interrogatoire ce qui peut être source d'erreur sur les évènements et les données en particulier pour les données liées à l'interrogatoire (complications chroniques non connues en particulier pour celles asymptomatiques, données manquantes concernant la dernière tension artérielle et le bilan lipidique). Le mode de suivi est très variable d'un patient à l'autre, cela peut être une force, notre population étant similaire à la population générale mais certains patients en rupture de suivi n'ont pas de contrôle récent de fond d'œil, de bilan rénal ou lipidique et même d'Hba1c, ce qui peut fausser nos résultats. Le recrutement des patients est une autre limite. L'absence de registre avant 2000 ne nous a pas permis d'inclure l'ensemble des patients diabétiques diagnostiqués entre 1990 et 2000.

Le faible nombre d'évènements du au faible échantillon de patients, le grand nombre de perdus de vue sont des autres limites de l'étude, limitant sa puissance statistique. Les facteurs d'association sont donc à prendre avec précaution.

## V. CONCLUSION

En conclusion, les facteurs de risque associés à la néphropathie ou la rétinopathie diabétique sont différents. Tabac, HTA, dyslipidémie sont associés au développement de la néphropathie diabétique chez nos patients tandis que le développement d'une rétinopathie diabétique est essentiellement lié à l'équilibre glycémique. Les patients présentant l'une de ces deux complications ont par ailleurs plus de risque de développer la deuxième.

La puberté, les patients fumeurs, le bas niveau d'étude sont associés à un plus mauvais équilibre glycémique tandis que la naissance du premier enfant permet une amélioration significative de cet équilibre.

Malgré ces limites, notre étude montre une amélioration de la survenue des complications à long terme par rapport à des études plus anciennes avec moins de 40% de complications après 15 ans de suivi dont 13% de complications rénales et 31% de complications ophtalmologiques. L'évolution des traitements depuis ces dernières décennies avec la mise en place de pompe à insuline ou d'un traitement selon un schéma basal bolus peuvent en être la cause. Des études supplémentaires semblent nécessaires pour étudier cette relation.



## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Tuomilehto J. The Emerging Global Epidemic of Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 1 déc 2013;13(6):795-804.
2. 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.* févr 2014;103(2):161-75.
3. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet.* 13 juin 2009;373(9680):2027-33.
4. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med.* août 2006;23(8):857-66.
5. Trellu M, Lacombe S, Morin D, Dalla-Vale F. Registre épidémiologique du diabète chez l'enfant en Languedoc-Roussillon. *Archives de Pédiatrie.* 1 mars 2015;22(3):241-6.
6. Piffaretti C. Incidence of type 1 diabetes in children in 2013-2015 in France based on the national health insurance database. Regional variations. 2017;8.
7. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes.* mai 2006;55(5):1463-9.
8. Nordwall M, Bojestig M, Arnqvist HJ, Ludvigsson J. Declining incidence of severe retinopathy and persisting decrease of nephropathy in an unselected population of Type 1 diabetes-the Linköping Diabetes Complications Study. *Diabetologia.* juill 2004;47(7):1266-72.
9. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Rossing P, Eising S, Larsen N, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* avr 2003;26(4):1258-64.
10. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, LaPorte RE, Orchard TJ. All-Cause Mortality Trends in a Large Population-Based Cohort With Long-Standing Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* déc 2010;33(12):2573-9.
11. Lind M, Svensson A-M, Kosiborod M, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 20 nov 2014;371(21):1972-82.
12. Hart HE, Bilo HJG, Redekop WK, Stolk RP, Assink JH, Meyboom-de Jong B. Quality of life of patients with type I diabetes mellitus. *Qual Life Res.* déc 2003;12(8):1089-97.
13. Emmanouilidou E, Galli-Tsinopoulou A, Karavatos A, Nousia-Arvanitakis S. Quality of life of children and adolescents with diabetes of Northern Greek origin. *Hippokratia.* 2008;12(3):168-75.
14. Sparring V, Nyström L, Wahlström R, Jonsson PM, Ostman J, Burström K. Diabetes duration and health-related quality of life in individuals with onset of diabetes in the age group 15-34 years - a Swedish population-based study using EQ-5D. *BMC Public Health.* 22 avr 2013;13:377.
15. Jlassi H, Temessek A, Tertek H, Khadhraoui E, Demnati C, Sahli N, et al. Le devenir de l'enfant et de l'adolescent diabétiques de type 1. *Diabetes & Metabolism.* 1 mars 2012;38:A118

16. Nielsen HB, Ovesen LL, Mortensen LH, Lau CJ, Joensen LE. Type 1 diabetes, quality of life, occupational status and education level - A comparative population-based study. *Diabetes Res Clin Pract.* nov 2016;121:62-8.
17. Milovanovic I, Chantry M, Romon I, Druet C, Fagot-Campagna A, Levy-Marchal C. État de santé, scolarité et comportements à risque des adolescents diabétiques: l'étude Entred-Ado. *Diabetes & Metabolism.* 1 mars 2012;38:A5.
18. Broe R, Rasmussen ML, Frydkjaer-Olsen U, Olsen BS, Mortensen HB, Peto T, et al. The 16-year incidence, progression and regression of diabetic retinopathy in a young population-based Danish cohort with type 1 diabetes mellitus: The Danish cohort of pediatric diabetes 1987 (DCPD1987). *Acta Diabetol.* 2014;51(3):413-20.
19. Forga L, Goñi MJ, Ibáñez B, Cambra K, García-Mouriz M, Iriarte A. Influence of Age at Diagnosis and Time-Dependent Risk Factors on the Development of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2016;2016:9898309.
20. Bolotskaya LL, Bessmertnaya EG, Shestakova MV, Shamkhalova MS, Nikankina LV, Ilyin AV, et al. [A 20-year prospective follow-up study to evaluate the development of retinopathy and nephropathy after the onset of type 1 diabetes mellitus: Contribution of glycemic control and metabolic memory]. *Ter Arkh.* 2017;89(10):17-21.
21. Salardi S, Porta M, Maltoni G, Rubbi F, Rovere S, Cerutti F, et al. Infant and Toddler Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* avr 2012;35(4):829-33.
22. Colom C, Chico A, Carreras G, Aulinas A, Pujol I, Pérez A. Control glucémico y complicaciones crónicas a 20 años del comienzo de la diabetes tipo 1. Resultados de una unidad especializada. *Avances en Diabetología.* 1 mai 2015;31(3):113-9.
23. Amin R, Widmer B, Prevost AT, Schwarze P, Cooper J, Edge J, et al. Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study. *BMJ.* 29 mars 2008;336(7646):697-701.
24. Goñi MJ, Forga L, Ibáñez B, Cambra K, Mozas D, Anda E. Incidence and Risk Factors Involved in the Development of Nephropathy in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: Follow Up Since Onset. *Canadian Journal of Diabetes.* juin 2016;40(3):258-63.
25. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ.* 8 mai 2004;328(7448):1105.
26. Hajas G, Kissova V, Tirpakova A. A 10-yr follow-up study for the detection of peripheral neuropathy in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* déc 2016;17(8):632-41.
27. Miller RG, Mahajan HD, Costacou T, Sekikawa A, Anderson SJ, Orchard TJ. A Contemporary Estimate of Total Mortality and Cardiovascular Disease Risk in Young Adults With Type 1 Diabetes: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2016;39(12):2296-303.
28. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, et al. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med.* 2012;9(10):e1001321.

29. Skriverhaug T, Bangstad H-J, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia*. févr 2006;49(2):298-305.
30. Olsen BS, Johannesen J, Sjølie AK, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Thorsteinsson B, et al. Metabolic control and prevalence of microvascular complications in young Danish patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 1 janv 1999;16(1):79-85.
31. Scott A, Toomath R, Bouchier D, Bruce R, Crook N, Carroll D, et al. First national audit of the outcomes of care in young people with diabetes in New Zealand: high prevalence of nephropathy in Maori and Pacific Islanders. *N Z Med J*. 2 juin 2006;119(1235):U2015.
32. Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. Early Glycemic Control, Age at Onset, and Development of Microvascular Complications in Childhood-Onset Type 1 Diabetes: A population-based study in northern Sweden. *Diabetes Care*. 1 avr 2004;27(4):955-62.
33. Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, et al. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care*. oct 2007;30(10):2523-8.
34. Kordonouri O, Danne T, Hopfenmüller W, Enders I, Hövener G, Weber B. Lipid profiles and blood pressure: are they risk factors for the development of early background retinopathy and incipient nephropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus? *Acta Pædiatrica*. 1 janv 1996;85(1):43-8.
35. Okada K, Osuga J-I, Kotani K, Yagyu H, Miyamoto M, Nagasaka S, et al. Current smoking status may be associated with overt albuminuria in female patients with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Tob Induc Dis*. 10 août 2012;10(1):12.
36. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BEK. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. janv 2010;117(1):63-70.
37. Rudberg S, Stattin EL, Dahlquist G. Familial and perinatal risk factors for micro- and macroalbuminuria in young IDDM patients. *Diabetes*. juill 1998;47(7):1121-6.
38. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Pediatr*. août 1994;125(2):177-88.
39. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 30 1993;329(14):977-86.
40. Ou H-T, Lee T-Y, Li C-Y, Wu J-S, Sun Z-J. Incidence of diabetes-related complications in Chinese patients with type 1 diabetes: a population-based longitudinal cohort study in Taiwan. *BMJ Open*. 1 juin 2017;7(6):e015117.
41. Cantón A, Fernández Castañer M, Conget I, Carreras G, Castell C, Tresserras R. Type 1 diabetes mellitus in Catalonia: chronic complications and metabolic control ten years after onset. *Med Sci Monit*. mai 2004;10(5):CR185-190.

42. Diallo AM, Novella J-L, Lukas C, Souchon P-F, Dramé M, François M, et al. Early predictors of diabetic retinopathy in type 1 diabetes: The retinopathy champagne Ardenne Diabète (ReCAD) study. *J Diabetes Complicat.* août 2018;32(8):753-8.
43. Hietala K, Harjutsalo V, Forsblom C, Summanen P, Groop P-H, FinnDiane Study Group. Age at onset and the risk of proliferative retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* juin 2010;33(6):1315-9.
44. Rossing K, Jacobsen P, Rossing P, Lauritzen E, Lund-Andersen H, Parving HH. Improved visual function in IDDM patients with unchanged cumulative incidence of sight-threatening diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* nov 1998;21(11):2007-15.
45. Holl RW, Lang GE, Grabert M, Heinze E, Lang GK, Debatin KM. Diabetic retinopathy in pediatric patients with type-1 diabetes: effect of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *J Pediatr.* mai 1998;132(5):790-4.
46. Demirel F, Tepe D, Kara Ö, Esen İ. Microvascular Complications in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* sept 2013;5(3):145-9.
47. Kernell A, Dedorsson I, Johansson B, Wickström CP, Ludvigsson J, Tuvemo T, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with IDDM. A population-based multicentre study. *Diabetologia.* mars 1997;40(3):307-10.
48. Lièvre M, Marre M, Robert JJ, Charpentier G, Iannascoli F, Passa P. Cross-sectional study of care, socio-economic status and complications in young French patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism.* 1 févr 2005;31(1):41-6.
49. Skriverhaug T, Fosmark DS, Stene LC, Bangstad H-J, Sandvik L, Hanssen KF, et al. Low cumulative incidence of proliferative retinopathy in childhood-onset type 1 diabetes: a 24-year follow-up study. *Diabetologia.* 1 oct 2006;49(10):2281-90.
50. Jansson RW, Hufthammer KO, Krohn J. Diabetic retinopathy in type 1 diabetes patients in Western Norway. *Acta Ophthalmol.* août 2018;96(5):465-74
51. Hammes HP, Kerner W, Hofer S, Kordonouri O, Raile K, Holl RW, et al. Diabetic retinopathy in type 1 diabetes-a contemporary analysis of 8,784 patients. *Diabetologia.* août 2011;54(8):1977-84.
52. Nordwall M, Arnqvist HJ, Bojestig M, Ludvigsson J. Good glycemic control remains crucial in prevention of late diabetic complications--the Linköping Diabetes Complications Study. *Pediatr Diabetes.* mai 2009;10(3):168-76.
53. Nordwall M, Abrahamsson M, Dhir M, Fredrikson M, Ludvigsson J, Arnqvist HJ. Impact of HbA1c, followed from onset of type 1 diabetes, on the development of severe retinopathy and nephropathy: the VISS Study (Vascular Diabetic Complications in Southeast Sweden). *Diabetes Care.* févr 2015;38(2):308-15.
54. Monti MC, Lonsdale JT, Montomoli C, Montross R, Schlag E, Greenberg DA. Familial risk factors for microvascular complications and differential male-female risk in a large cohort of American families with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2007;92(12):4650-5.
55. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Reyes-Torres J, Fernandez-Ballart J, Plana-Gil N, Mendez-Marin I, et al. Relationship between diabetic retinopathy, microalbuminuria and overt nephropathy, and twenty-year incidence follow-up of a sample of type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complicat.* déc 2012;26(6):506-12.

56. Romero P, Salvat M, Fernández J, Baget M, Martínez I. Renal and retinal microangiopathy after 15 years of follow-up study in a sample of Type 1 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complicat.* avr 2007;21(2):93-100.
57. Henricsson M, Nyström L, Blohmé G, Ostman J, Kullberg C, Svensson M, et al. The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care.* févr 2003;26(2):349-54.
58. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* sept 1996;103(9):1438-42.
59. Mühlhauser I, Sawicki P, Berger M. Cigarette-smoking as a risk factor for macroproteinuria and proliferative retinopathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* août 1986;29(8):500-2.
60. Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, Chan AK, Hing S, Cutler LR, et al. Do All Prepubertal Years of Diabetes Duration Contribute Equally to Diabetes Complications? *Diabetes Care.* 1 avr 2003;26(4):1224-9.
61. Amor AJ, Cabrer M, Giménez M, Vinagre I, Ortega E, Conget I. Situación clínica de una cohorte de pacientes con diabetes tipo 1 más de 2 décadas después del inicio. Resultados de un programa específico de seguimiento en una unidad de referencia. *Endocrinología y Nutrición.* 1 août 2016;63(7):339-44.
62. Helve J, Sund R, Arffman M, Harjutsalo V, Groop P-H, Grönhagen-Riska C, et al. Incidence of End-Stage Renal Disease in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* mars 2018;41(3):434-9.
63. Cho YH, Craig ME, Hing S, Gallego PH, Poon M, Chan A, et al. Microvascular complications assessment in adolescents with 2- to 5-yr duration of type 1 diabetes from 1990 to 2006. *Pediatr Diabetes.* déc 2011;12(8):682-9.
64. Rossing P, Hougaard P, Parving H-H. Risk Factors for Development of Incipient and Overt Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetic Patients: A 10-year prospective observational study. *Diabetes Care.* 1 mai 2002;25(5):859-64.
65. Rudberg S, Ullman E, Dahlquist G. Relationship between early metabolic control and the development of microalbuminuria--a longitudinal study in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* déc 1993;36(12):1309-14.
66. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, Lachin JM, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 10 2000;342(6):381-9.
67. DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 22 déc 2011;365(25):2366-76.
68. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* sept 2003;64(3):817-28.

69. Mattock MB, Cronin N, Cavallo-Perin P, Idzior-Walus B, Penno G, Bandinelli S, et al. Plasma lipids and urinary albumin excretion rate in Type 1 diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med.* janv 2001;18(1):59-67.
70. Chase HP, Garg SK, Marshall G, Berg CL, Harris S, Jackson WE, et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA.* 6 févr 1991;265(5):614-7.
71. Nilsson PM, Gudbjörnsdottir S, Eliasson B, Cederholm J, Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register. Smoking is associated with increased HbA1c values and microalbuminuria in patients with diabetes--data from the National Diabetes Register in Sweden. *Diabetes Metab.* juin 2004;30(3):261-8.
72. Sawicki PT, Didjurgeit U, Mühlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* févr 1994;17(2):126-31.
73. on behalf of the FinnDiane Study Group, Harjutsalo V, Maric C, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, et al. Sex-related differences in the long-term risk of microvascular complications by age at onset of type 1 diabetes. *Diabetologia.* août 2011;54(8):1992-9.
74. Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop P-H, Grönhagen-Riska C. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA.* 12 oct 2005;294(14):1782-7.
75. Svensson M, Nyström L, Schön S, Dahlquist G. Age at Onset of Childhood-Onset Type 1 Diabetes and the Development of End-Stage Renal Disease: A nationwide population-based study. *Diabetes Care.* 1 mars 2006;29(3):538-42.
76. White M, Sabin MA, Magnussen CG, O'Connell MA, Colman PG, Cameron F. Long term risk of severe retinopathy in childhood-onset type 1 diabetes: a data linkage study. *Med J Aust.* 15 mai 2017;206(9):398-401.
77. Porta M, Schellino F, Montanaro M, Baltatescu A, Borio L, Lopatina T, et al. Prevalence of retinopathy in patients with type 1 diabetes diagnosed before and after puberty. *Acta Diabetol.* déc 2014;51(6):1049-54.
78. Bertelsen G, Peto T, Lindekleiv H, Schirmer H, Solbu MD, Toft I, et al. Tromsø eye study: prevalence and risk factors of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmologica.* 91(8):716-21.
79. Crimi S, Cipolli D, Infantone E, Infantone L, Lunetta M. Microalbuminuria and severity of diabetic retinopathy in type 1 diabetic patients: association and relationship with some risk factors. *Diabete Metab.* déc 1995;21(6):440-5.
80. Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology.* juin 1993;100(6):862-7.
81. Lövestam-Adrian M, Agardh E, Agardh CD. The incidence of nephropathy in type 1 diabetic patients with proliferative retinopathy: a 10-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract.* janv 1998;39(1):11-7.
82. Romero-Aroca P, Mendez-Marin I, Baget-Bernaldiz M, Santos-Blanco JF-B and E. Review of the Relationship between Renal and Retinal Microangiopathy in Diabetes Mellitus Patients. *Current Diabetes Reviews.* 2010;6(2):88-101.

83. Mohsin F, Craig ME, Cusumano J, Chan AKF, Hing S, Lee JW, et al. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002. *Diabetes Care*. août 2005;28(8):1974-80.
84. Ziegler D, Behler M, Schroers-Teuber M, Roden M. Near-normoglycaemia and development of neuropathy: a 24-year prospective study from diagnosis of type 1 diabetes. *BMJ Open*. 2015;5(6):e006559.
85. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care*. janv 2014;37(1):31-8.
86. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care*. juill 1996;19(7):689-97.
87. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group . Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. mai 2016;65(5):1370-9.
88. Miller RG, Secrest AM, Ellis D, Becker DJ, Orchard TJ. Changing impact of modifiable risk factors on the incidence of major outcomes of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. déc 2013;36(12):3999-4006.
89. Caprio S, Cline G, Boulware S, Permanente C, Shulman GI, Sherwin RS, et al. Effects of puberty and diabetes on metabolism of insulin-sensitive fuels. *Am J Physiol*. juin 1994;266(6 Pt 1):E885-891.
90. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med*. 24 juill 1986;315(4):215-9.
91. Bryden KS, Peveler RC, Stein A, Neil A, Mayou RA, Dunger DB. Clinical and psychological course of diabetes from adolescence to young adulthood: a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. sept 2001;24(9):1536-40.
92. Du Pasquier-Fediaevsky L, Chwalow AJ, Tubiana-Rufi N, PEDIAB Collaborative Group. Is the relationship between adherence behaviours and glycaemic control bi-directional at adolescence? A longitudinal cohort study. *Diabet Med*. avr 2005;22(4):427-33.
93. Rewers MJ, Pillay K, Beaufort C de, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, et al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 1 sept 2014;15(S20):102-14.
94. Wood JR, Miller KM, Maahs DM, Beck RW, DiMeglio LA, Libman IM, et al. Most Youth With Type 1 Diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry Do Not Meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Guidelines. *Diabetes Care*. juill 2013;36(7):2035-7.
95. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R, et al. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. févr 2011;12(1):11-7.

96. Lundin CS, Ohrn I, Danielson E. From multidimensional support to decreasing visibility: a field study on care culture in paediatric and adult diabetes outpatient clinics. *Int J Nurs Stud.* févr 2008;45(2):180-90.
97. Jacquin P, Loison S, Le Roux E, Rocaboy C, Guilmin-Crépon S, Tubiana-Rufi N. Adolescents et jeunes adultes atteints de diabète : réussir la transition de la pédiatrie à la médecine d'adulte. *Médecine des Maladies Métaboliques.* nov 2015;9(7):661-7.
98. Peters A, Laffel L, American Diabetes Association Transitions Working Group. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: a position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, The Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). *Diabetes Care.* nov 2011;34(11):2477-85.
99. Cameron FJ, Amin R, de Beaufort C, Codner E, Acerini CL, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes.* sept 2014;15 Suppl 20:245-56.
100. Hofer SE, Rosenbauer J, Grulich-Henn J, Naeke A, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW. Smoking and Metabolic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes. *The Journal of Pediatrics.* 1 janv 2009;154(1):20-23.e1.
101. Liu L, Yang D, Zhang Y, Lin S, Zheng X, Lin S, et al. Glycaemic control and its associated factors in Chinese adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* nov 2015;31(8):803-10.
102. Lundman BM, Asplund K, Norberg A. Smoking and metabolic control in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med.* févr 1990;227(2):101-6.
103. Karamanos B, Porta M, Songini M, Metelko Z, Kerenyi Z, Tamas G, et al. Different risk factors of microangiopathy in patients with type I diabetes mellitus of short versus long duration. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia.* mars 2000;43(3):348-55.
104. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia.* janv 2000;43(1):79-82.
105. Cyganek K, Hebda-Szydło A, Skupien J, Janas I, Walczyk J, Lipowska A, et al. Postpregnancy glycaemic control and weight changes in type 1 diabetic women. *Diabetes Care.* mai 2013;36(5):1083-7.
106. Huang T, Brown FM, Curran A, James-Todd T. Association of pre-pregnancy BMI and postpartum weight retention with postpartum HbA1c among women with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* févr 2015;32(2):181-8.
107. Consoli S-M, Le Pape G, Dugardin N, Kherbachi Y, Fraysse M, Grimaldi A. Qualité de vie et vécu du diabète dans le diabète de type 1. *Médecine des Maladies Métaboliques.* 1 oct 2017;11(6):552-63.



108. Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH. The relationship between socioeconomic status and diabetes control and complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care*. mai 1996;19(5):423-30.
109. Secrest AM, Costacou T, Gutelius B, Miller RG, Songer TJ, Orchard TJ. Associations between Socioeconomic Status and Major Complications in Type 1 Diabetes: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication (EDC) Study. *Ann Epidemiol*. mai 2011;21(5):374-81.
110. Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, Jörgens V, Berger M. Predictors of mortality and end-stage diabetic complications in patients with Type 1 diabetes mellitus on intensified insulin therapy. *Diabet Med*. oct 2000;17(10):727-34.
111. Carter PJ, Cutfield WS, Hofman PL, Gunn AJ, Wilson DA, Reed PW, et al. Ethnicity and social deprivation independently influence metabolic control in children with type 1 diabetes. *Diabetologia*. oct 2008;51(10):1835-42.
112. Araujo MB, Mazza CS. Assessment of risk factors of poor metabolic control in type 1 diabetic children assisted in a public hospital in Argentina. *Pediatr Diabetes*. oct 2008;9(5):480-7.
113. Ismail IS, Nazaimoon WM, Mohamad WB, Letchuman R, Singaraveloo M, Pendek R, et al. Sociodemographic determinants of glycaemic control in young diabetic patients in peninsular Malaysia. *Diabetes Res Clin Pract*. janv 2000;47(1):57-69.

## VII. ANNEXES

### Annexe 1 : questionnaire patient

#### Questionnaire Patient:

*A propos de ces questions : ce questionnaire concerne une étude effectuée dans le cadre d'une thèse de Docteur en médecine. Aucune information ne sera utilisée dans une forme qui pourrait vous identifier.*

1. Quelle est votre date de naissance : |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_|
- Quelle est votre taille : |\_\_| , |\_\_| |\_\_| m
- Quel est votre poids : |\_\_| |\_\_| |\_\_| kg

Pouvez-vous répondre aux questions suivantes :

#### Concernant votre DIABETE

2. Quelle est la date de début de diabète (en année) ? : |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_|
3. Quel est votre traitement actuel ? :

• Pompe à insuline	Oui	Non
• Basal / Bolus	Oui	Non
• Insuline matin et soir uniquement :	Oui	Non

Depuis quand avez-vous ce traitement ?

Y'a-t-il eu des changements notables depuis ces dernières années ?

4. Quel est votre mode de suivi: (a : médecin traitant, b : Centre hospitalier Universitaire Nîmes ou Montpellier ou autre, c : Centre Hospitalier périphérique, d : endocrinologue libéral ou clinique privé, e : pas de suivi) ? :

Réponses :

Depuis combien de temps avez-vous ce mode de suivi ?

Avez-vous eu une période sans suivi régulier, si oui, quand et pendant combien de temps ?

5. Quelle est votre dernière Hémoglobine glyquée (merci de renseigner l'année)?

HBA1c :    %   Année de réalisation : |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_|

Connaissez vous la moyenne de vos Hba1c de ces 5 dernières années ?

Avez-vous eu une période de déséquilibre, si oui quand et quelles étaient les valeurs de vos Hba1c ?

6. Avez-vous des complications de votre diabète : (a : oui, b : non) ?

Réponse :

**Si oui**, pouvez-vous précisez lesquelles et l'année de découverte (merci d'entourer les complications et de préciser l'atteinte en vous servant des exemples si vous les connaissez)

- a. complications cardiovasculaires : (exemple : infarctus du myocarde, AVC, athérome, angine de poitrine) :
- b. complications rénales (exemple : microalbuminurie, insuffisance rénale, dialyse) :
- c. complications neurologiques : (exemple : troubles sensitifs des extrémités, gastroparésie) :
- d. complications ophtalmologiques : (exemple : rétinopathie diabétique sévère, modérée, précisez si vous avez déjà reçu du laser pour vos yeux) :
- e. autres (exemple : amputation, mal perforant plantaire) :

7. Avez-vous de l'hypertension artérielle et/ou un traitement pour l'hypertension : (a : oui, b : non), si oui depuis combien de temps ?

Réponse :

8. Avez-vous trop de cholestérol ou triglycérides dans le sang (a : oui, b : non), si oui depuis combien de temps ?

Réponse :

9. Fumez-vous actuellement de façon régulière (plus de une cigarette par jour) ou avez-vous fumé dans les 5 dernières années ? (a : oui, b : non) :

Réponse :

10. Avez-vous une autre maladie chronique ? (a : oui, b : non) :

Réponse

Si oui, laquelle

QUESTIONS GENERALES :

11. Quel est votre statut marital : (a : célibataire, b : marié(e), pacsé(e) ou vivant en couple, c : divorcé(e) ou séparé(e), d : veuf(ve)) :

Réponse :

12. Avez-vous des enfants(a : oui, b : non) :

Réponse :

Si la réponse à la question précédente est oui, merci de renseigner le nombre et la date du premier enfant

La conception a-t-elle été difficile pour vos enfant (a : oui, b : non) :

Réponse :

13. Quelle est votre activité professionnelle : (a : actif, b : en recherche d'emploi, c : étudiant, d : au chômage, e : en invalidité ou arrêt de travail pour maladie ou accident, e : congé parental ou au foyer) :

Réponse :

14. Quel est votre niveau d'étude : (a : jamais scolarisé, b : collège, BEPC, c : CAP ou BEP, d : lycée général ou technique, BAC, e : BAC + 2, f : BAC + 5) :

Réponse :

15. Quelle est votre profession actuelle ou la dernière profession que vous avez exercé? :

Réponse :

**Le questionnaire est terminé, nous vous remercions d'avoir répondu à ces questions**

## Annexe 2 : déclaration au CLER

	<b>Comité Local d'Ethique Recherche (C.L.E.R.) C.H.U. de Montpellier</b>
<b>Président :</b> Professeur Olivier JONQUET  <b>Secrétariat CLER</b> Tél : 04.67.33.98.33 / 04.67.33.08.12 Fax : 04.67.33.91.72	<p><small>Les recherches expérimentales et pratiques sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales dites, "recherches impliquant la personne humaine" telles que définies dans l'Article 1.122-1 du Code de Santé Publique relèvent d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) et ne peuvent pas faire l'objet d'un examen par le CLER.</small></p> <p><b>Titre complet du projet :</b> « Devenir à long terme des patients diabétiques de type 1, diagnostiqués avant l'âge de 15 ans : étude mono-centrique de patients traités initialement au CHU de Montpellier avec un suivi de leur maladie de plus de 15 ans »</p>
<b>Date de la réunion :</b> 15/11/2017  <b>Membres présents :</b> Olivier JONQUET Boris JUNG Ingrid MILLET Laurent LEMAITRE Fabrizio PANARO Pascal AMEDRO Anne VERCHERE Nicolas MOLINARI Emile OLIE	<p><b>Porteur de projet :</b> Professeur MORIN Denis  <b>Etablissement de rattachement :</b> CHU de Montpellier  <b>Service de rattachement :</b> Pédiatrie  <b>Equipe méthodologique impliquée :</b> <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non                  Si oui, laquelle : <input checked="" type="checkbox"/> DIM <input type="checkbox"/> INSERM <input type="checkbox"/> Autre</p> <p><b>Avis du CLER</b> <input checked="" type="checkbox"/> Favorable <input type="checkbox"/> Défavorable  <input type="checkbox"/> A soumettre à un CPP <input type="checkbox"/> Différé  <input type="checkbox"/> Non compétent</p> <p>Documents portés à la connaissance du CLER pour l'examen :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Synopsis : V1 du 11/07/2012</li> <li>• Note d'information : V1 du 13/11/2017</li> <li>• Autres documents : Non</li> </ul> <p><b>Numéro attribué par le CLER :</b> 2017_CLER-MPT_11-07</p>
	<p>Date : 6/11/2017                  Signature : </p>
CENTRE HOSPITALIER DE MONTPELLIER 913, Avenue du Doyen Gaston GIRALD 34 295 MONTPELLIER CEDEX 5	Le présent avis ne dégage pas le porteur de projet des obligations au regard de la Loi Informatique et Libertés.

## *Annexe 3 : lettre de non opposition*

### **Notice d'informations pour les patients**

**Titre de l'étude** : Devenir à long terme des patients diabétiques de type I, diagnostiqués avant l'âge de 15 ans : étude mono-centrique de patients traités initialement au CHU de Montpellier avec un suivi de leur maladie de plus de 15 ans.

Médecin coordonnateur : Pr Denis MORIN (CHU de Montpellier)

**Madame, Monsieur,**

Vous avez été suivis dans le service de pédiatrie du CHRU de Montpellier pour le diabète insulino-dépendant que vous présentez et cette pathologie évolue chez vous depuis plus de 15ans.

Afin de mieux connaître l'évolution à long terme des patients diabétiques qui ont été suivis initialement en pédiatrie, nous vous proposons de participer à une étude. Votre participation est volontaire et vous avez tout à fait le droit de refuser sans que cela ne change en rien votre prise en charge.

Le promoteur de cette étude est le CHU de Montpellier – 365 Avenue Gaston Giraud – 34295 Montpellier cedex

#### **Objectifs de l'étude**

Notre objectif principal est de préciser l'évolution des patients diabétiques traités depuis leur enfance ou leur adolescence afin de voir si des complications du diabète sont survenues et de tenter de mesurer le retentissement que cette maladie a pu avoir sur votre vie quotidienne.

Il s'agit d'une étude observationnelle, c'est-à-dire qu'elle ne modifiera en rien votre prise en charge actuelle.

Cette étude est réalisée par des médecins pédiatres du CHRU de Montpellier (Service du Pr MORIN). Elle consiste à recueillir la liste des patients diabétiques, dont le diagnostic a été fait avant ou à l'âge de 15 ans et qui ont été suivis ensuite pendant plus de 15 ans, en pédiatrie initialement puis en service de diabétologie pour adultes ou par un diabétologue.

Si vous en êtes d'accord, nous allons recueillir différentes informations à partir de votre dossier médical dans une banque de données informatisées. Ces informations seront anonymes, c'est-à-dire que vos Noms et Prénoms n'apparaîtrons pas. Les informations que nous allons recueillir sont les suivantes :

- Date de naissance
- Age au diagnostic
- Mode de révélation : acidocétose sévère ou non
- Traitements reçus
- Traitements initial
- Changements de protocoles avec dates
- Nombre d'années de diabète
- Troubles du comportement alimentaire
- IMC

- Pathologie(s) associée(s)
- HbA1c : moyenne de chaque année de suivi
- Age de transition vers service adulte
- Complications éventuelles
  - Rénal : type, sévérité, traitement
  - OPH : type, sévérité
  - Cardiovasculaire : type, sévérité
  - Neuropathies
  - Profil lipidique

Les personnes qui auront accès à ces informations sont : Anne DROUHIN, interne de Pédiatrie, Le Pr Denis MORIN, pédiatre ainsi que le Dr Thibaut Mura du service d'informatique médicale du CHU de Montpellier.

A l'issue de cette première partie de l'étude, nous avons pris contact avec vous afin de recueillir les dernières informations concernant votre situation actuelle : traitement que vous recevez, mode de suivi médical, situation familiale et professionnelle.

Ces données, comme vous le comprendrez, sont importantes pour nous : après analyse du plus grand nombre de patients concernés, nous pourrions voir quels sont les patients les plus exposés à subir des complications à long terme. Nous espérons pouvoir déceler quel type de traitement par insuline peut permettre de limiter la survenue de ces complications.

Ceci, nous l'espérons, nous permettra de mieux prendre en charge ces patients à risque dans l'avenir.

A l'issue de cette étude vous pourrez, si vous le souhaitez, être informé des résultats de celle-ci.

Si vous ne vous opposez pas à cette étude, des données inscrites dans votre dossier médical seront recueillies dans le cadre de cette recherche. Le recueil se fera par un personnel de santé tenu au secret professionnel et sous la responsabilité du médecin coordonnateur de l'étude. Dans le cadre de cette étude, un traitement automatisé et anonyme de vos données personnelles va être mis en place afin d'en permettre une analyse précise. Vos données seront identifiées par un numéro de code.

Aucune donnée ne permettra votre identification dans les rapports ou publications scientifiques issues de cette étude.

Conformément à la loi Informatique et Libertés du 6 Janvier 1978 modifiée en 2004, vous bénéficiez d'un droit d'accès (art.39) et de rectification (art.40) aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en vous adressant (par courrier, mail, ...) à : Pr Denis MORIN – Néphrologie Pédiatrique – Hôpital Arnaud de Villeneuve – CHU Montpellier – 34295 – Montpellier cedex 5 – ([d-morin@chu-montpellier.fr](mailto:d-morin@chu-montpellier.fr)) – 04 67 33 64 28

Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer (art. 38) au traitement des données qui vous concernent sans que cela ne modifie en rien votre prise en charge.

## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*



## RESUME

**Introduction :** L'incidence du diabète de type 1 (DT1) est en constante augmentation avec une morbi-mortalité augmentée par rapport à la population générale. L'objectif de notre étude était de connaître le devenir à long terme (> 15 ans) d'une cohorte de patients DT1 diagnostiqués avant l'âge de 16 ans.

**Matériels et Méthodes :** Nous avons réalisé une étude observationnelle et rétrospective sur dossier et questionnaire à partir d'une cohorte de patients diagnostiqués avec un DT1 entre 1990 et 2002. Nous avons étudié l'incidence des complications chroniques (rénales, ophtalmologiques, cardiovasculaire et neurologiques) et nous avons collecté les caractéristiques cliniques, métaboliques et sociales pouvant influencer la survenue des complications rénales et ophtalmologiques chez ces patients. Les facteurs associés à l'équilibre glycémique ont aussi été étudiés.

**Résultats :** 125 patients ont été suivis (58 filles et 67 garçons). 46 ont présenté au moins une complication (36.8%). 12.8 % ont présenté une néphropathie diabétique (ND). La dyslipidémie, l'hypertension artérielle, la présence d'une rétinopathie diabétique (RD) et le tabac étaient associés à sa survenue. 31.2% ont présenté une RD. Le nombre d'année avec une Hba1c > 8% et la présence d'une ND étaient associés à cette complication tandis que le niveau d'étude était un facteur protecteur. L'équilibre glycémique était influencé par l'âge des patients, le transfert en endocrinologie adulte, le tabac et la naissance du premier enfant.

**Conclusion :** Les facteurs de risque diffèrent en ce qui concernent la RD et la ND. Le plus faible taux de complications retrouvé dans notre étude par comparaison avec les données antérieures peut être en partie expliqué par l'amélioration des traitements ces dernières années.

**Mots clefs :** Diabète de type 1, complications microvasculaires, Hba1c, caractéristiques sociales, suivi.