HAL
open science

Facteurs associés au surpoids dans la cohorte DiaBEA d'enfants diabétiques de type 1

Anthony Bousquet

To cite this version:

Anthony Bousquet. Facteurs associés au surpoids dans la cohorte DiaBEA d'enfants diabétiques de type 1. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03279135

HAL Id: dumas-03279135

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03279135

Submitted on 6 Jul 2021

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.

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ETAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2021 par

Monsieur BOUSQUET Anthony, Frédéric,

Née le 8 août 1985, à MARSEILLE (13)

Facteurs associés au surpoids dans la cohorte DiaBEA d'enfants diabétiques de type 1

Directeur de thèse: Monsieur Le Professeur Pascal Barat

Thèse n° 3073

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS **4**

INDEX DES ABREVIATIONS **7**

RESUME **8**

ABSTRACT **9**

INTRODUCTION **10**

Diagnostic et classification du diabète de type 1 10

Epidémiologie du diabète de type 1 13

Description de la prise en charge actuelle des enfants diabétiques 15

Obésité et surpoids 19

Relation entre surpoids et diabète de type 1 24

Score EPICES 28

Questions de recherche 30

MATERIEL ET METHODES **31**

Description de l'étude 31

Critères de jugement 32

Ethique 34

Analyses statistiques 34

RESULTATS **35**

Description de la population 35

Comparaison en fonction des catégories de poids à 5 ans 39

Comparaison en fonction des catégories de poids à 1 an 42

Comparaison en fonction de l'excès de prise de poids 44

Doses d'insuline en fonction du mode de traitement 47

DISCUSSION **48**

Analyse descriptive de la population 48

Analyse des groupes en fonction du BMI-z à 5 ans 50

Analyse des groupes en fonction du BMI-z à 1 an 51

Analyse des groupes fonction de l'excès de prise de poids 51

Analyse des facteurs ayant pu influencer le surpoids 53

Limites de l'étude 54

CONCLUSION ET PERSPECTIVES **56**

BIBLIOGRAPHIE **58**

SERMENT D'HIPPOCRATE **61**

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Pascal Barat,
Chef de service d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique du CHU de Bordeaux,

Je ne pourrai jamais exprimer à quel point ma gratitude est immense. Pour m'avoir aidé à exercer à nouveau en tant que pédiatre, pour ta gentillesse et ton implication dans ce travail de thèse, pour les enseignements que tu m'as apportés lorsque j'étais interne. Merci pour tout ton soutien.

Au président du jury, Monsieur le Professeur Thierry Lamireau,
Chef de service de Gastro-entérologie Pédiatrique du CHU de Bordeaux,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury et de juger ce travail. Merci aussi pour les enseignements que vous m'avez apportés lors de nos brèves rencontres lorsque j'étais interne à l'Hôpital des Enfants.

A la rapportrice, Madame le Professeur Silvia Iacobelli,
Chef de service de réanimation Néonatale et Pédiatrique du CHU de la Réunion,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de relire cette thèse et d'avoir accepté d'en être la rapportrice. Merci également d'avoir fait partie de mon jury de DES. Si nos chemins étaient amenés à se croiser, ce serait un honneur de travailler à vos côtés.

Au membre de jury, Monsieur le Professeur Vincent Rigalleau,
Chef de service de Diabétologie du CHU de Bordeaux,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury et de me faire l'honneur de juger ce travail.

Au membre de jury, Monsieur le Docteur Laurent Pradeau,
Chef du pôle de pédiatrie-néonatologie du CH de Périgueux,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci surtout d'avoir accepté que j'intègre votre équipe et de m'avoir accompagné avec confiance et bienveillance dans mon retour à l'exercice pédiatrique. Merci pour toutes les connaissances que vous avez pu partager ces derniers mois, pour votre humour et vos attentions, pour toutes ces discussions très enrichissantes que ce soit sur le plan médical ou non. Merci pour tout ce que vous apportez au pôle pédiatrique du CH de Périgueux. Je serai heureux de pouvoir travailler de nouveau à vos côtés. Ma gratitude est immense.

A toutes celles et ceux qui ont participé à mon apprentissage de la médecine,

A mes professeurs universitaires de l'Université de Toulouse-Purpan,

A toutes les praticiennes, tous les praticiens et les professeurs qui m'ont encadré durant mon internat, au GHSR, à Bellepierre et à l'Hôpital des Enfants. La liste est longue, je ne pourrai malheureusement pas être exhaustif. Merci à vous toutes et tous.

A toute l'équipe médicale pédiatrique du CH de Périgueux, en poste et intérimaires: Laurent, Marie, Loïc, Caroline, Sana, Florian, Fatiah, El Sayed, Juliette, Mihaiela, Daniela, Marwann, Elsa. Pour votre bienveillance, votre gentillesse, votre confiance, de m'avoir intégré aussi rapidement et pleinement parmi vous, pour toutes les connaissances partagées, et le bonheur que c'est de travailler à vos côtés. Merci.

A toutes les praticiennes et praticiens, hospitaliers ou non, spécialistes ou non, avec qui j'ai pu échanger dans le cadre de ma pratique.

A Safi, pour ton éclairage sur les relations médecin-patient.

A celles et ceux qui ont été mes co-internes.

Aux internes en stage à Périgueux lors de l'année écoulée.

A toutes les infirmières et tous les infirmiers que j'ai pu côtoyer, qui m'ont aidé à acquérir les gestes techniques infirmiers, le goût du travail d'équipe, et aiguisé mes capacités d'observation.

A tous les patients et leur famille, chacune de ces relations a été précieuse pour contribuer à mon approche aujourd'hui. Merci pour votre confiance.

A Maria, pour ton aide statistique précieuse dans ce travail. Merci.

A toutes celles et ceux qui ont partagé un peu ou beaucoup de mon chemin,

A mes parents, Nicole et Lionel. Pour votre amour et votre soutien inconditionnels, quelles que soient les circonstances et les épreuves traversées. Pour m'avoir aidé à être l'homme que je suis aujourd'hui. Merci pour tout ce qui a été, ce qui est, et ce qui viendra.

A ma sœur, Emilie. Pour ton amour et ton soutien non moins inconditionnels. Pour ton aide dans ce travail. Je suis fier d'être ton frère et mesure la chance de te connaître. Merci pour tout.

A toute ma famille, Claude & Zouzou, Jean & Jeanine, tous mes oncles et tantes, tous mes cousins et cousines. Merci pour votre amour. Merci pour tous les moments de joie que vous m'avez procuré.

A Arthur, Diane et Marin. Merci pour votre amour et votre humour. Pour tous les moments passés et tous ceux qui viendront. Puisse la vie vous sourire au quotidien.

A Safi. Pour ton amitié, ta générosité et ton amour sans faille. A ton fils Souleyman, et son frère spirituel Ismaël, puisse la vie les éclairer au plus fort. Avec toi à leur côté, je n'en doute absolument pas. Merci pour tout ce que tu m'as apporté, et tout ce que l'on partagera encore.

A Yann, Lieslot, Adèle et Arthur. Merci pour votre amour et votre soutien, quelles qu'aient été les épreuves. Je regrette de ne pouvoir passer plus de temps auprès de vous. Je sais que vous serez toujours présents si besoin, la réciproque est vraie.

A Auré, Barbara, Zoé et Alexis. Merci pour votre joie de vivre, les moments partagés jusqu'ici et ceux qui viendront.

A Cacahuette, Ciboulette et Anissa. Je suis fier et heureux de vous connaître.

A Anne, Charley, Esteban et Ulysse. Merci de m'avoir toujours accueilli dans votre havre de paix avec l'ouverture et la générosité qui vous caractérisent.

A tous mes amis d'enfance, que je ne côtoie maintenant que trop peu: Seb, David, Mathias, Joe, Yannick, Loïc, Benji, Juju, le Couz', Romarin... Pour tous ces moments de joie, ces foot à "l'ancien stade", les nuits sur PES, les premières boîtes et apéros.

A tous mes amis d'études, malheureusement pour la plupart perdus de vue. Vous êtes toujours dans mon cœur, et vous souhaite le meilleur: David & Myriam, Prim', Meumeu, Dodu, Clem, Cindy, Annaëlle, Camille, Emilie… et j'en oublie tant.

A tous mes amis rencontrés à la Réunion, puissent nos chemins se recroiser un jour: Samir & Cathy, Patou, Romain, Brune & Cocon, Bueno, France & Flo, Gilou, Amandine & Raoul, Guillaume, Amant'ine, Karim…

A Cidade Rosa & Bem Gelada! Eu fui batizado na roda de Samba! Obrigado.

A Marie-Eve, sa famille et ses ami(e)s. Merci pour tous ces moments de bonheur.

A Ophélie et sa famille. Merci d'avoir éclairé mon cœur et de m'avoir aidé à emprunter le chemin de la résistance.

A Naëma et Bernard. Merci pour cette année partagée.

A toutes les compagnes et compagnons des luttes passées et à venir. A ATTAC, Autonomie, les résistants de la ZAD, Espoir Zekoula, l'an 01, Nico et son fameux miel, la FI de Pau, les GJ, Alain, la CIP Dordogne… L'espoir est en nous et devant nous!

A toute l'équipe soignante et ASH du service de Pédiatrie de Périgueux, Lily et Estelle entre autres, mais je pense à tous et toutes qui partagez mon quotidien. Je suis heureux de travailler à vos côtés, et j'espère vous recroiser, quelles que soient les circonstances.

A Marie et ta fille Sarah-Lilly. Je suis heureux que la vie t'ait mise sur mon chemin.

A toutes celles et ceux que j'ai oublié d'évoquer ici.

INDEX DES ABREVIATIONS

ADA: American Diabetes Association

DT1 : Diabète de type 1

DT2: Diabète de type 2

INSERM: Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

HGPO: Hyperglycémie Provoquée Per Os

CHU : Centre hospitalier universitaire

Hba1c% : Hémoglobine glyquée

EPICES : Evaluation de la précarité et des inégalités de santé pour les centres d'examen de santé

Ac : Anticorps

IA2 : Anti-insuline 2

GAD : Glutamate acid décarboxylase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

OMS : Organisation mondiale de la santé

NS : Non significatif

BMI: Body Mass Index, en français Indice de Masse Corporelle

BMI-z: BMI ajusté en déviation standard selon l'âge et le sexe

HLA: Human Leukocyte Antigen

ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

U/kg/j: Unités Internationales d'insuline par kilogramme et par jour

EPICES: Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centre d'Examen de Santé

APHP: Assistance Publique Hôpitaux de Paris

SNA: Système Nerveux Autonome

HTA: HyperTension Artérielle

RESUME

Les facteurs influençant la prise de poids dans la cohorte DiaBEA d'enfants atteints de diabète type 1.

Objectif. Le surpoids et l'obésité ont été décrits comme des facteurs pouvant influencer le mauvais équilibre du diabète de type 1 chez l'enfant. Le but de notre étude est d'étudier la relation qu'il peut exister entre surpoids, excès de prise de poids et équilibre du diabète. Nous nous attacherons également à déterminer quels facteurs ont pu être déterminants dans la constitution d'un excès de prise de poids au cours de l'évolution du diabète de type 1 chez l'enfant.

Matériel et méthode. Etude rétrospective observationnelle monocentrique sur la cohorte DiaBEA de 126 enfants atteints de diabète de type 1 et suivis au CHU de Bordeaux sur une durée de 5 ans. Les critères analysés sont des données recueillis annuellement : cliniques (âge, sexe, statut pubertaire, masse corporelle), biologiques (HbA1c), modalités de traitement (mode d'injection, posologie d'insuline), et le statut socio-économique analysé au moyen du score EPICES.

Résultats. Nous n'avons retrouvé dans notre cohorte aucune relation statistique significative entre l'excès de poids et l'équilibre glycémique. Les facteurs ayant pu favoriser un excès de prise de poids au cours du suivi des enfants de notre cohorte étaient : le mode d'injection par pompe et le démarrage de la puberté au cours du suivi.

Conclusion. Nous préconisons d'être attentifs aux enfants diabétiques de type 1 traités par pompe qui semblent plus à risque de présenter un excès de poids, en particulier au moment de l'acquisition de la puberté. Nous n'avons pas retrouvé, dans notre cohorte, d'association significative entre surpoids et équilibre glycémique chez les enfants atteints de diabète de type 1 au cours du suivi.

ABSTRACT

Objective: Increased weight gain has been reported as a factor that could lead to greater HbA1c for children that suffer Type 1 Diabetes, thus higher risk of long-term complications. Paediatric studies are complicated by age and gender-dependency of BMI, and also by an increasing obesity amongst the general paediatric population. The aim of this study was to evaluate retrospectively the influence of weight gain on the diabetes control in a cohort of children followed in the CHU of Bordeaux, and to assess which factors could lead to overweight through the course of Type 1 Diabetes.

Design: Data was recorded within the DiaBEA database, a standardised and computer-based documentation follow-up of 126 children affected by Type 1 Diabetes, in the CHU of Bordeaux, over the course of 5 years. Anthropometric data, and HbA1C were recorded during the follow up. Association between weight gain, BMI and HbA1c were assessed.

Results: Participants had a weight gain and BMIz- gain during the 5 years follow-up, and overall greater BMI-z 5 years after the diabetes diagnostic and intensive care. After stratification by BMI-z gain or by BMI-z, no difference was found over the HbA1c.We found a relation between excessive weight gain and puberty status, and between weight gain and treatment by insulin pump.

Conclusions: Although there is evidence amongst the recent literature of a link between obesity and greater HbA1c, our study did not show any difference. Our study found out that overweight children were more often treated with pump administration, and that starting puberty was associated with a greater weight gain through the course of Diabetes. We suggest not to overlook the risk of excessive weight gain and increased BMI in children affected with diabetes, and that a larger cohort of french diabetic children should be scanned.

INTRODUCTION

Diagnostic et classification du diabète de type 1

Le diabète sucré constitue un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique, résultant d'un défaut de sécrétion d'insuline, ou de l'action de l'insuline, ou de ces deux anomalies associées. L'hyperglycémie chronique est associée, à terme, à des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux.

Le diagnostic de diabète sucré peut être établi de trois manières différentes (1):

- Le plus souvent chez l'enfant, le DT1 est diagnostiqué sur l'association d'une glycémie >2g/L (11,1 mmol/L) et de symptômes cliniques évocateurs, d'apparition rapidement progressive, de quelques jours à quelques semaines: syndrome cardinal comprenant polyurie, polydypsie, asthénie et amaigrissement. La forme clinique la plus sévère à la découverte étant l'acido-cétose diabétique, souvent responsable de somnolence marquée voire de coma, et définie par un pH<7.30 et/ou bicarbonates <15 mmol/L.
- Glycémie à jeun >1.26g/L (7 mmol/L) à deux reprises.
- Glycémie >2g/L (11,1 mmol/L) 2 heures après une HGPO par 75g de glucose.

L'ADA et l'OMS proposent une classification étiologique du diabète en diabète de type 1 (anciennement également dénommé diabète insulino-dépendant), diabète de type 2 (anciennement diabète non insulino-dépendant) et autres types de diabètes d'étiologies spécifiques. (Annexe 1)

Le DT1 correspond à la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans, aboutissant habituellement à une carence absolue en insuline. Il est divisé en 2 sous-types, et le cas très particulier du diabète néonatal :

- Le DT1 auto-immun

La destruction des cellules pancréatiques par un processus auto-immun est authentifiée

par la présence d'anticorps anti cellules d'îlots, anti-insuline, anti-GAD, anti-tyrosine phosphatase IA-2 et IA 2b. Cette forme est fortement associée aux gènes DQA et DQB du système HLA et influencée par les gènes DRB. L'existence de facteurs environnementaux est suggérée par le fait que seulement 50% des paires de vrais jumeaux sont concordants pour le DT1.

Ici, la destruction des cellules peut être rapide (enfants et adolescents) ou plus lente (adultes). D'autres affections auto-immunes peuvent être associées (maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto, maladie d'Addison, vitiligo, maladie de Biermer). Survenant généralement chez le sujet jeune (enfants, adolescents), le diabète de type auto-immun peut apparaître à tous les âges, y compris après 70 ans.

- Le DT1 idiopathique

Il correspond à une minorité de sujets. Certains présentent une insulinopénie permanente avec céto-acidose d'origine inconnue. Cette forme à forte composante héréditaire est plus fréquente chez les sujets d'origine africaine ou asiatique. Chez les Africains, une forme voisine se caractérise par une céto-acidose révélatrice après laquelle l'insulinothérapie n'est pas indispensable. (2)

- Le diabète néonatal

Il s'agit d'un diabète sucré très particulier, apparu de façon aiguë au cours de la première année de vie (et même plus volontiers pendant les 6 premiers mois). Cette forme très rare doit être traitée lors de sa révélation par l'insuline. Elle peut présenter un caractère permanent ou transitoire mais avec réapparition plusieurs années plus tard. L'absence de marqueurs d'auto-immunité doit faire rechercher une mutation des protéines SUR1 ou Kir6.2, constitutives du canal potassique ATP-dépendant de la cellule bêta. Ces diabètes néonatals non auto-immuns peuvent être traités par les sulfamides, permettant un sevrage complet ou partiel de l'insulinothérapie. Il existe aussi des formes liées à une anomalie homozygote du gène de la glucokinase ou à une mutation du gène de l'insuline.

Classification étiologique des diabètes sucrés

I. Diabète de type 1
(destruction des cellules β, conduisant habituellement à une carence en insuline absolue)

A. D'origine immunologique

B. Idiopathique

II. Diabète de type 2
(spectre variable, d'une résistance à l'action de l'insuline prédominante avec déficit insulinosécrétoire relatif à un déficit insulinosécrétoire prédominant avec résistance à l'action de l'insuline)

III. Autres types de diabète spécifiques

A. Défauts génétiques de la fonction des cellules β
1. Chromosome 12, HNF-1α (anciennement MODY 3)
2. Chromosome 7, glucokinase (anciennement MODY 2)
3. Chromosome 20, HNF-4α (anciennement MODY 1)
4. Mutation de l'ADN mitochondrial
5. Autres

B. Défaut génétiques de l'action de l'insuline
1. Insulinorésistance de type A
2. Lépréchaunisme
3. Syndrome de Rabson-Mendenhall
4. Diabète lipoatrophique
5. Autres

C. Diabètes pancréatiques
1. Pancréatites
2. Traumatisme/pancréatectomie
3. Cancer du pancréas
4. Mucoviscidose
5. Hémochromatose
6. Pancréatite fibrocalculeuse
7. AutresD. Endocrinopathies
1. Acromégalie
2. Syndrome de Cushing
3. Glucagonome
4. Phéochromocytome
5. Hyperthyroïdie
6. Somatostatinome
7. Hyperaldostéronisme primaire
8. Autres

E. Diabètes induits par des médicaments ou des toxiques
1. Vacor (raticide)
2. Pentamidine
3. Acide nicotinique
4. Glucocorticoïdes
5. Hormones thyroïdiennes
6. Diazoxide
7. Agonistes β-adrénergiques
8. Diurétiques thiazidiques
9. Diphenylhydantoïne
10. Interféron-α
11. Autres

F. Infections
1. Rubéole congénitale
2. Cytomégalovirus
3. Autres

G. Formes rares de diabètes liés à une pathologie du système immunitaire
1. « Stiff-man » syndrome (syndrome de l'» homme raide »)
2. Anticorps dirigés contre le récepteur de l'insuline
3. Autres

H. Autres syndromes génétiques s'accompagnant parfois d'un diabète
1. Syndrome de Down (trisomie du chromosome 21)
2. Syndrome de Klinefelter
3. Syndrome de Turner
4. Syndrome de Wolfram
5. Ataxie de Friedreich
6. Chorée de Huntington
7. Syndrome de Lawrence-Moon-Biedl-Bardet
8. Dystrophie myotonique (Steinert)
9. Porphyries
10. Syndrome de Prader-Willi-Labhart
11. Autres

IV. Diabète gestationnel

Modifiée d'après ref (1).

Annexe 1. Diagnostic et classification du diabète sucré.

P. Drouin, J.F. Blickle, B. Charbonnel, E. Eschwege, P.J. Guillausseau, P.F. Plouin, J.M. Daninos, N. Balarac, J.P. Sauvanet. © 1999 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Epidémiologie du DT1

Selon l'INSERM, le diabète de type 1 représente environ 10% des cas de diabètes en France et dans le monde.

Une étude de 2017 (3) a permis d'estimer que sur la période 2013 - 2015, 6 424 enfants, entre 6 mois et 14 ans, ont déclaré un DT1 en France. Le taux d'incidence dans cette population est de 18 pour 100 000 habitants avec des disparités régionales (Annexe 2).

Les données épidémiologiques nationales, mais également internationales, mettent en évidence une augmentation d'incidence de plus de 4% par an au cours des 15 dernières années: en France, l'incidence annuelle du diabète est passée de 7,4/100 000 en 1988 (4) à 18 pour 100 000 enfants de moins de 20 ans en 2013-2015 confirmant une augmentation forte et continue depuis 20 ans. Ceci correspond à plus de 3000 nouveaux patients diabétiques âgés de moins de 20 ans par an, (+ 6 424 enfants de 2008 à 2013, +2 130 enfants en 2014 et 2286 enfants en 2015) (5). La prévalence du diabète dans la population française de moins de 15 ans est donc passée de 0.95 pour 1000 à 1,24-1,55 pour 1000 entre 1998 et 2013, soit entre 21 et 26 000 enfants et adolescents de moins de 15 ans en 2017. Le deuxième fait épidémiologique important est un rajeunissement de la population concernée avec 26% d'enfants âgés de moins de 5 ans lors de la découverte du diabète (5). Des études basées sur des registres avec des sources de validation ont été réalisées dans 17 pays: 29 311 nouveaux cas de moins de 15 ans ont été décrits de 1989 à 2003, avec prévision de doublement des cas âgés de moins de 5 ans de 2005 à 2020 et d'augmentation de 70% des cas prévalents de moins de 15 ans (6). En Europe, l'accroissement de l'incidence annuelle est deux fois plus élevé chez les jeunes enfants âgés de moins de 5 ans (6) dont le diabète est plus difficile à équilibrer et requiert des compétences soignantes spécifiques.

Tableau 1

Nombre d'enfants nouvellement diagnostiqués diabétiques de type 1 en France sur la période 2013-2015, par classe d'âge

	Garçons	Filles	Total
6 mois-4 ans	748 (22%)	668 (22%)	1 416 (22%)
5-9 ans	1 168 (34%)	1 124 (37%)	2 292 (36%)
10-14 ans	1 495 (44%)	1 221 (41%)	2 716 (42%)
Total	3 411 (100%)	3 013 (100%)	6 424 (100%)

Figure 2

Taux d'incidence du diabète de type 1 par sexe et classe d'âge. France, 2013-2015

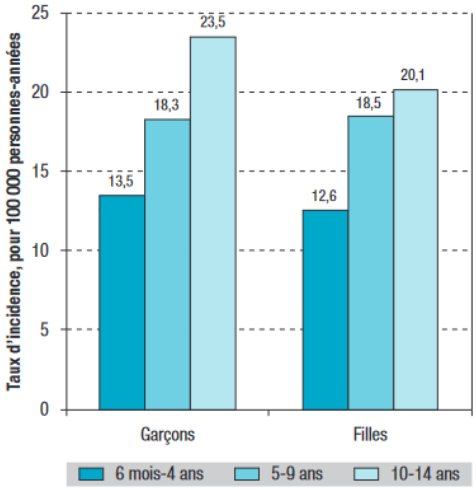
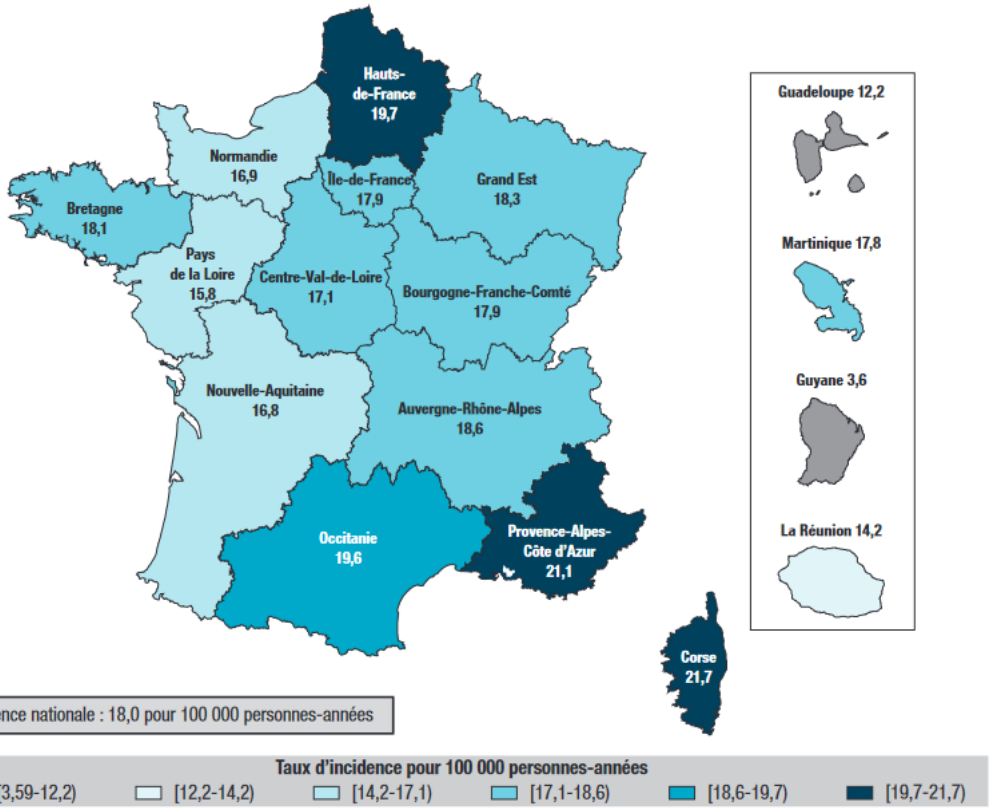


Figure 3

Taux d'incidence du diabète de type 1 en France (hors Mayotte) chez les enfants, par région, 2013–2015



Méthode de discrétisation : seuils naturels (Jenks).

Annexe 2. Epidémiologie du DT1 en France sur la période 2013 -2015.

Tableau 1, figure 2 et figure 3 issus du Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (3)

Description de la prise en charge actuelle des enfants diabétiques

Le traitement du DT1 repose sur l'administration d'insuline, une alimentation équilibrée, et la pratique d'une activité physique régulière. Son objectif est de maintenir la glycémie dans les valeurs normales, de prévenir les complications et de maintenir un poids raisonnable. Son efficacité est mesurée en suivant régulièrement le pourcentage d'hémoglobine glyquée dans le sang. Un soutien psychologique est prescrit lorsque le besoin s'en fait sentir. L'éducation thérapeutique du patient et de son entourage est une étape importante et indispensable à l'observance et au bon contrôle du diabète, et justifie l'hospitalisation systématique à la découverte du DT1.

Insulinothérapie

Du fait de son mécanisme physiopathologique et de son mode de découverte, le DT1 est diagnostiqué lorsque la destruction, irréversible, des cellules bêta des îlots de Langerhans productrices d'insuline, atteint plus de 80%.

La transplantation pancréatique reste à ce jour le seul traitement ayant permis un arrêt complet d'administration d'insuline chez les patients DT1 (7), mais nécessite le recours à des traitements immunosuppresseurs au long cours, inacceptable en population pédiatrique. Ainsi, malgré des études prometteuses de thérapie cellulaire effectuées chez la souris, que ce soit via l'utilisation de cellules souches pluripotentes (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18), ou via des progéniteurs facultatifs pancréatiques (19, 20, 21, 22, 23), la supplémentation des patients DT1 en insuline reste indispensable.

Il s'agit donc d'un traitement palliatif, à vie.

Il existe deux types d'insuline: l'insuline recombinante humaine, strictement identique à l'insuline humaine, et les analogues insuliniques.
Les analogues de l'insuline sont structurellement modifiés pour obtenir des propriétés pharmacodynamiques intéressantes. Les analogues rapides sont obtenus en modifiant la partie de la molécule participant à la formation des hexamères d'insuline. Les

analogues lents sont obtenus soit en modifiant le point isoélectrique de la molécule (Lantus®, insuline parfaitement soluble à pH acide et précipitant au pH physiologique pour former un dépôt sous-cutané à libération lente), soit en formant un analogue acylé (adjonction d'un acide gras à courte chaîne), susceptible d'être adsorbé par l'albumine et ralenti dans sa solubilisation (Levemir®). Les analogues rapides ont l'avantage d'être rapidement actifs au moment de la prise alimentaire et de ne pas persister pendant la phase interprandiale. Ils seront injectés juste avant de passer à table. Les analogues lents ont une action prolongée, sans pic d'activité, et relativement reproductible d'un jour à l'autre. Ils seront administrés en 1 ou 2 injections à heure fixe. Ces analogues sont toujours concentrés à 100 U/mL.

Il existe donc une gamme de produits qui diffèrent par leur durée d'action :

– les analogues rapides (3 à 5 heures : Humalog®, Novorapid®, Apidra®) ;

– les insulines humaines rapides (4 à 8 heures : Actrapid®, Umuline rapide®ou Insuman®) qui couvrent les besoins prandiaux ;

– les insulines humaines ralenties par la protamine, d'action intermédiaire (9 à 16 heures : NPH, pour *Neutral Protamine Hagedorn*), ou par un excès de zinc, d'action prolongée (environ 24 heures : Ultraltard®) ;

– et les analogues lents (20 à 24 heures : Lantus®, 12 à 24 heures : Levemir®), qui couvrent les besoins basaux.

Il existe aussi des mélanges préconditionnés d'analogues rapides et d'analogues ralentis par la protamine (Humalog Mix®25 ou 50, Novomix®30, 50 et 70), dont le numéro correspond à la proportion d'analogues rapides présents dans le mélange. Ces mélanges ne sont que très rarement utilisés en pédiatrie.

Les vecteurs sont de deux types :

– les stylos à insuline réutilisables ou jetables pour toutes les insulines solubles

– les pompes portables pour l'administration continue, modulée et sous-cutanée d'insuline humaine, ou mieux d'analogue rapide. Plus efficace, plus flexible mais plus contraignante et plus chère que le traitement basal – bolus par injections multiples,

l'administration par pompe permet de se rapprocher au mieux de la physiologie.

Les doses utilisées, en général moins de 1 U/kg de poids, sont basées sur une auto-adaptation en fonction des glycémies (rétrospective ±instantanée), de l'activité physique et de l'alimentation prévues.

Le type de schéma d'administration de l'insuline est choisi en fonction de l'acceptation, l'autonomisation du patient et des objectifs thérapeutiques. Toutefois, le schéma le plus utilisé en pédiatrie, et le seul utilisé dans notre cohorte, est un schéma basal-bolus en 4 ou 5 injections, ou par pompe. Une méthode personnalisée, dite « insulinothérapie fonctionnelle », vise à éduquer le patient diabétique pour qu'il puisse adapter son insulinothérapie à son mode de vie. Elle est fondée sur une étude analytique des raisonnements d'adaptation des doses, distinguant :

– l'insuline pour vivre (basale) ;

– l'insuline pour manger (schématiquement fondée sur un ratio d'unités d'insuline par unité alimentaire de 10 g de glucides) ;

– l'insuline pour traiter (l'adaptation de l'insuline rapide pour corriger une hypo ou une hyperglycémie) ;

– l'insuline pour l'activité physique et autres situations de vie.

Cette méthode vise à conférer plus d'autonomie et à libérer le patient de certaines contraintes qui retentissent défavorablement sur la qualité de vie.

Diététique

L'alimentation doit être variée et sans interdits: adaptation de la dose d'insuline rapide à la quantité de glucides qui devrait être mangée. Néanmoins, nous pouvons retenir quelques principes généraux:

- Les apports glucidiques constituent la part la plus importante de l'alimentation (50-55%), en limitant les sucres rapides
- Les apports lipidiques représentent environ 35%
- Les fibres alimentaires jouent un rôle important dans la biodisponibilité métabolique des glucides, notamment l'étalement de leur absorption.

L’exercice physique (plutôt en aérobiose) est à recommander, en prenant en compte le risque d'hypoglycémie parfois différée de plusieurs heures pour les doses d'insuline et les prises alimentaires.

Objectifs glycémiques

Les objectifs du traitement du diabète de type 1 sont un compromis entre le fait d'assurer la vie la plus libre possible et la prévention des complications aiguës ou chroniques de la maladie. Un grand essai clinique nord-américain, l'essai DCCT/EDIC, est à l'origine des recommandations thérapeutiques actuelles. (24,25) On remarquera toutefois que l'étude DCCT remonte aux années 1980–1990 et que les insulines utilisées étaient constituées exclusivement d'insuline humaine.

Une insulinothérapie intensifiée réduit l'hémoglobine glyquée, retarde et réduit la gravité des complications micro- et macroangiopathiques. Il existe une certaine mémoire du déséquilibre métabolique qui retentit sur l'histoire naturelle des complications, même après l'amélioration du contrôle glycémique, ce qui oblige à avoir des exigences de bon contrôle dès le début de la maladie. Toutefois, l'insulinothérapie intensifiée augmente le risque d'hypoglycémie sévère.

L’hémoglobine glyquée (HbA1c) est un marqueur biologique sanguin fiable et reproductible Malgré sa pertinence dans l’évaluation du bon équilibre glycémique, la valeur de l'HbA1c représente le reflet de la glycémie sur les 3 derniers mois. Elle est en conséquence une cote mal taillée entre les deux risques inhérents à la prise en charge du DT1: hypoglycémies sévères et/ou répétées, et hyperglycémie chronique. Les analogues de l'insuline de durée d'action courte ou longue ont le mérite de diminuer significativement le risque d'hypoglycémies sévères chez les patients avec diabète de type 1, même s'ils ne l'annulent pas complètement. Cela conduit à des exigences actuelles renforcées en termes d'objectif d'HbA1c : selon l’International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), l'objectif recommandé est d’obtenir une HbA1c de moins de 7% quel que soit l’âge (26). Ce seuil peut être élevé à 7,5% en cas notamment d’hypoglycémies sévères répétées, ou d’inaptitude à repérer les symptômes d’hypoglycémie par l’enfant ou sa famille.

Les objectifs glycémiques idéaux sont rappelés en Annexe 3.

Tableau 22.5. Objectifs glycémiques idéaux chez les diabétiques de type 1 non âgés (+++)

Le matin à jeun	0,9–1,20 g/l
Avant les repas	0,8–1,2 g/l
2 heures après les repas	1,2–1,8 g/l
Au coucher	1,2 g/l
À 3 h du matin	> 0,8 g/l
HbA1c	7–7,5 %
Hypoglycémies modérées	Rares
Hypoglycémies « sévères »	0
Nombre d'autocontrôles	4–6 par jour
Nombre d'injections	3–5 par jour ou pompe

ANNEXE 3. Objectifs glycémiques idéaux chez les personnes diabétiques de type 1. ©Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Mise à jour 12/2017.

Obésité et surpoids

Définition

Selon l'OMS, le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle pouvant nuire à la santé. Le Body Mass Index (BMI) évalue l'adiposité et reflète bien la corpulence.

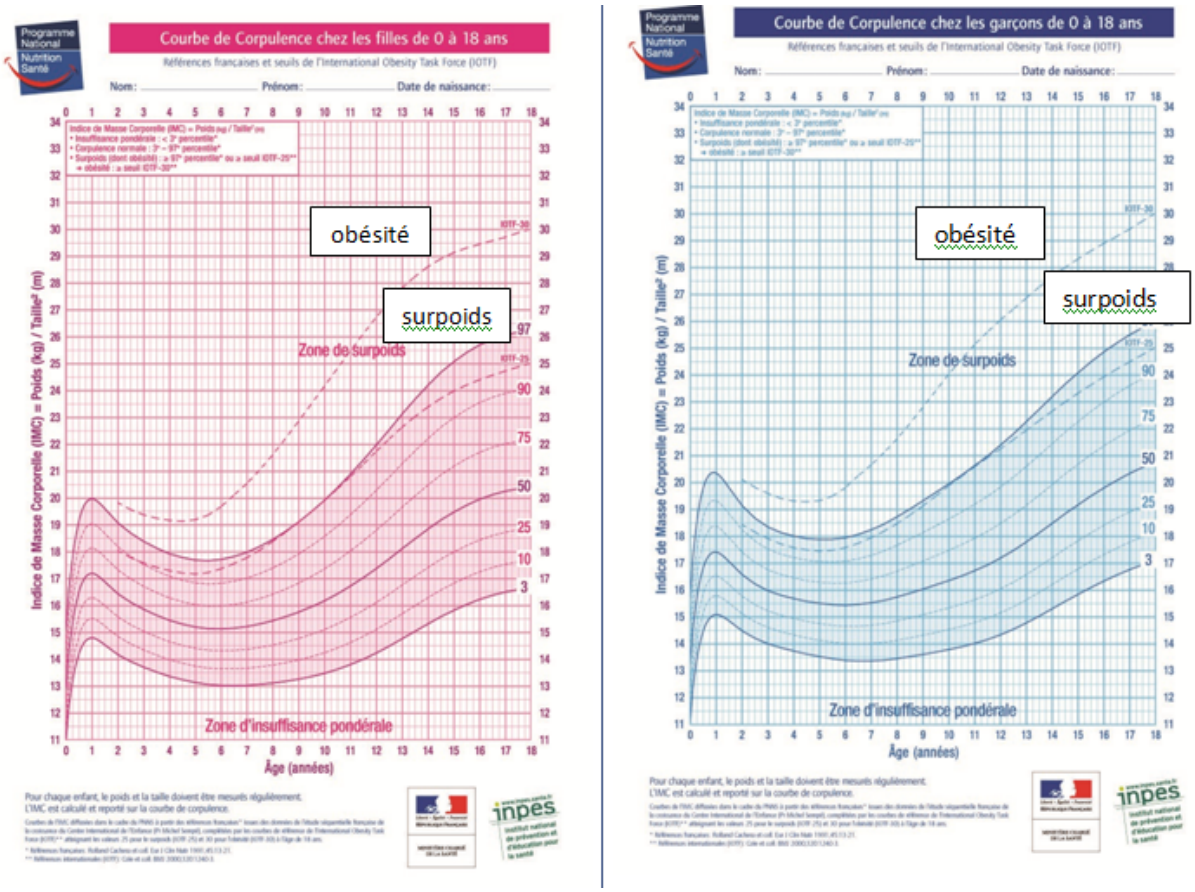
BMI = Poids (en kg) /Taille² (en m²)

Chez l'adulte, les seuils de l'obésité ont été définis à partir d'études de morbimortalité. Un BMI compris entre 25 et 29,9 kg/m2 définit la surcharge pondérale, tandis que l'obésité est définie par un BMI supérieur ou égal à 30 kg/m2, seuil appelé IOTF-30 par l'International Obesity Task Force (IOTF). Chez l'enfant, on utilise également le BMI pour évaluer la corpulence. En effet, le BMI est significativement associé à la masse grasse. Il est toutefois difficile de mesurer le surpoids et l'obésité dans la population de 5 à 14 ans car il n'existe pas de définition universelle de l'obésité de l'enfant.

Sur les courbes de corpulence (Annexe 4), établies à partir des courbes de croissance staturo-pondérales, le surpoids est défini par un BMI supérieur au 97ème percentile (>+2DS), l'obésité est définie par un BMI supérieur à l'IOTF-30.

Comme nous pouvons le voir sur ces courbes, la variation physiologique du BMI pendant l'enfance est non linéaire. Le BMI augmente pendant la première année de vie, puis diminue jusqu'à l'âge de 6 ans où l'on observe un rebond de la corpulence, appelé "rebond d'adiposité".

Les enfants obèses sont à risque de développer de nombreuses complications. A court terme, nous observons des complications respiratoires (Syndrome d'Apnées du Sommeil), cardio-vasculaires (HTA), orthopédiques, esthétiques, psycho-sociales (mauvaise estime de soi, troubles anxio-dépressifs). (27)



Annexe 4. Courbes de corpulence. Issues du site web de l'APHP.

(http://nutritiongastro-trousseau.aphp.fr/comment-savoir-si-mon-enfant-est-obese/)

Epidémiologie de l'obésité

Historiquement, le surpoids et l'obésité étaient rares chez les enfants DT1, dû aux difficultés thérapeutiques d'obtention d'un bon équilibre glycémique. Mais depuis les années 1990, la nécessité d'une prise en charge plus intensive des DT1 a été bien établie (28, 29). Cette prise en charge plus intensive a peut-être été accompagnée d'une prise de poids chez ces patients, qui semble liée à l'augmentation du nombre d'injections et des quantités d'insuline administrées (30, 31, 32, 33).

En parallèle, les pays occidentaux ont connu sur cette même période une augmentation très importante de la prévalence de l'obésité infantile, y compris chez les enfants atteints de DT1 (34, 35). Selon l'OMS, le nombre d'enfants et adolescents obèses, âgés de 5 à 19 ans, a été multiplié par 10 entre 1975 et 2016. Le surpoids et l'obésité infantile sont ainsi devenus un enjeu majeur de santé publique aux USA, en Europe et en France. L'étude française ESTEBAN (36), menée entre 2014 et 2016 sur environ 1200 enfants, estime ainsi la prévalence du surpoids entre 6 et 17 ans à 17%, dont 4% d'obèses.

Physiopathologie de l'obésité

L'obésité est principalement expliquée par un bilan énergétique positif prolongé : apports énergétiques accrus et diminution des dépenses énergétiques. L'excès calorique s'accumule sous forme de graisses dans les tissus adipeux.

Selon Nagai et coll. (2004), les enfants obèses ont un système nerveux autonome (SNA) moins actif, ce qui entraîne des niveaux plus bas de dépense énergétique. Cela engendre donc un déséquilibre de la balance énergétique qui devient positive et induit par conséquent une prise pondérale. Mais, l'activité du SNA peut être augmentée si l'enfant pratique une activité physique régulière.

Parmi les composants de la dépense énergétique globale, on distingue :

- Le métabolisme de base, proportionnel à la masse maigre (60 à 70%)
- La thermogenèse de l'alimentation (10 à 15%)
- L'activité physique, principal facteur variable

Les besoins énergétiques nécessaires pour une croissance et un développement harmonieux ont deux composantes :

- l'énergie utilisée pour la synthèse de nouveaux tissus
- l'énergie déposée dans ces tissus, principalement sous forme de graisses (réserves) et de protéines.

Le stockage et l'utilisation de l'énergie fournie par l'alimentation sont contrôlés par plusieurs systèmes régulateurs, produisant des signaux différents : l'appétit, la satiété, le système endocrinien et les systèmes nerveux sympathique et parasympathique. Ces mécanismes sont souvent déterminés génétiquement.

À court terme, des signaux régulateurs provenant du système gastrointestinal et des signaux générés par les nutriments avant et pendant le métabolisme alimentaire informent le système nerveux central sur l'apport de nourriture et régulent les sensations de faim et de satiété. À long terme, des mécanismes homéostatiques sont impliqués dans la régulation du stockage et de la libération des graisses, du métabolisme basal et de la dépense énergétique.

De nombreux gènes jouent un rôle dans les mécanismes hormonaux et neurochimiques à la base du déséquilibre de la balance énergétique provoquant l'obésité.

Les principales hormones et neurotransmetteurs impliqués dans l'obésité sont:

- La leptine : protéine synthétisée par les cellules adipeuses, dont la fixation sur un récepteur hypothalamique entraîne une inhibition de la prise alimentaire. Une restriction calorique ou une suralimentation entraînent respectivement une baisse ou une élévation des concentrations plasmatiques de leptine. Ces modifications ont une action sur l'appétit mais également sur le niveau de dépense énergétique.
- La ghreline : hormone peptidique orexigène synthétisée par l'estomac. Une augmentation de sa concentration déclenche la prise alimentaire.
- Le neuropeptide Y : neuromédiateur produit par l'hypothalamus, stimulant l'appétit.
- L'adiponectine : protéine synthétisée par les adipocytes dont la concentration sérique est diminuée en cas d'obésité et qui contribue au développement de la résistance à l'insuline et de l'athérosclérose.

Facteurs influençant le risque d'obésité chez l'enfant

L'étiologie de l'obésité est fort complexe. De nombreux facteurs de risque ont été identifiés comme étant associés au surpoids et à l'obésité chez l'enfant : facteurs génétiques et biologiques, psychologiques, socioculturels et environnementaux. Comme décrit précédemment, la physiopathologie de l'obésité est principalement expliquée par un déséquilibre de la balance énergétique.

Il existe cependant d'autres facteurs pouvant influencer le surpoids et l'obésité:

- L'obésité parentale est reconnue comme un facteur de risque majeur d'obésité infantile. Des études ont mis en évidence que l'origine génétique peut avoir une incidence sur la prévalence de l'obésité. (37)
- L'origine ethnique est également reconnue comme un facteur de risque d'obésité infantile: en Europe, les populations du Sud semblent plus exposées.
- Les poids de naissance extrêmes (surpoids ou retard de croissance intra-utérin) semblent être des facteurs de risque de développer une obésité infantile
- Un rebond d'adiposité précoce (avant 5 ans) a été reconnu comme facteur prédictif d'obésité chez l'enfant.
- L'allaitement maternel semble au contraire être un facteur protecteur (38)
- L'environnement familial, socio-économique, culturel, éducatif est également un facteur important de développer un surpoids ou une obésité pendant l'enfance. Malgré les difficultés inhérentes à quantifier son influence, certaines études l'ont bien démontré (39).

La dégradation de la cellule familiale, avec "l'enfant-roi", le développement de denrées alimentaires transformées en teneurs lipidiques et glucidiques élevées, le packaging attractif pour les enfants, le développement important des publicités alimentaires à destination des plus jeunes, peuvent être des facteurs d'influence importants dans l'explosion récente du surpoids et de l'obésité pédiatrique dans les pays les plus riches de la planète. (39)

Relation entre surpoids et DT1

Dans ce chapitre, nous reprendrons les données de la littérature qui étudient la relation entre obésité ou surpoids et diabète de type 1. En effet, bien que l'effet du surpoids sur le déséquilibre glycémique soit largement documenté dans le cadre du diabète de type 2, cette relation n'a été qu'assez peu étudiée pour le DT1.

Depuis quelques années, une hypothèse appelée "accelerator hypothesis" a vu le jour. Présentée pour la première fois par le Pr T. J. Wilkin en 2001 (40), elle postule que les DT1 et les DT2 ne seraient que deux présentations cliniques différentes d'une même pathologie. Le fait de développer l'une ou l'autre de ces formes, serait conditionné par la prédominance d'un ou plusieurs des trois mécanismes à l'origine du diabète.

Les trois facteurs accélérateurs ont été définis par Wilkin comme étant:

- La susceptibilité intrinsèque à l'apoptose des cellules insulino-sécrétrices, étape nécessaire mais insuffisante au développement du diabète.
- L'insulino-résistance, corrélée au surpoids et au manque d'activité physique. Ce facteur est central dans le lien entre DT1 et DT2, et constitue le lien principal qui vient supporter cette hypothèse.
- La prédisposition génétique à développer une auto-immunité contre les cellules Bêta de Langerhans. Ce facteur déterminerait ainsi, selon son importance, l'orientation clinique vers un DT1 ou un DT2.

Bien que cette hypothèse soit séduisante, il reste à démontrer le lien entre surpoids et apparition d'un DT1, ou même un déséquilibre glycémique dans le cadre du DT1.

L'étude SEARCH (41), menée aux USA entre 2000 et 2005 s'est proposée de recenser de façon très exhaustive les diagnostics de DT1 pédiatriques et leurs paramètres notamment anthropométriques, mais également la présence ou non d'auto-immunité. Il s'avère que le BMI n'est pas un facteur d'apparition plus précoce du DT1 chez ces enfants. Cela ne permet toutefois pas de conclure avec certitude que le surpoids ne joue aucun rôle dans l'aggravation ou l'apparition du DT1.

Deux études de cohorte de grande ampleur ont été menées dans le but de collecter des données et d'améliorer la prise en charge des enfants atteints de DT1, l'une aux USA sur le registre "Type 1 Diabetes eXchange" (TD1x) (42) ayant inclus 11435 enfants, l'autre sur une cohorte de 21501 enfants allemands et autrichiens sur le registre "Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation" (DPV) (43).

Dans chacune de ces cohortes, les auteurs ont analysé de manière transversale les données anthropométriques incluant la masse corporelle (IMC ou BMI) et d'équilibre glycémique, avec une durée moyenne d'évolution du DT1 de 4,8 années (+/-3,5 ans). Ces études retrouvaient un taux de surpoids de 15% pour le TD1x et 10% pour le DPV, soit, selon les auteurs, un taux supérieur à leur moyenne nationale respective (Annexe 5).

Table II. BMI categories* overall and by registry, according to each reference table

	Overall, N = 32 936	T1DX, n = 11 435	DPV, n = 21 501
WHO reference			
Underweight, n (%)	192 (<1%)	61 (<1%)	131 (<1%)
Normal weight, n (%)	20 942 (64%)	6844 (60%)	14 098 (66%)
Overweight, n (%)	7825 (24%)	2791 (24%)	5034 (23%)
Obese, n (%)	3977 (12%)	1739 (15%)	2238 (10%)
CDC reference			
Underweight, n (%)	317 (1%)	86 (<1%)	231 (1%)
Normal weight, n (%)	22 629 (69%)	7228 (63%)	15 401 (72%)
Overweight, n (%)	6599 (20%)	2547 (22%)	4052 (19%)
Obese, n (%)	3391 (10%)	1574 (14%)	1817 (8%)
KiGGS reference			
Underweight, n (%)	988 (3%)	311 (3%)	677 (3%)
Normal weight, n (%)	27 178 (83%)	9142 (80%)	18 036 (84%)
Overweight, n (%)	3507 (11%)	1392 (12%)	2115 (10%)
Obese, n (%)	1263 (4%)	590 (5%)	673 (3%)

*BMI categories defined as follows:

WHO: Underweight: Z-score < −1.881 (<3rd percentile).
Normal weight: −1.881 ≤ Z-score ≤ 1.036 (3rd-85th percentile).
Overweight: 1.036 < Z-score ≤ 1.881 (>85th-97th percentile).
Obesity: Z-score > 1.881 (>97th percentile).
CDC: Underweight: Z-score < −1.645 (<5th percentile).
Normal weight: −1.645 ≤ Z-score < 1.036 (5th-<85th percentile).
Overweight: 1.036 ≤ Z-score < 1.645 (85th-<95th percentile).
Obesity: Z-score ≥ 1.645 (≥95th percentile).
KiGGS: Underweight: Z-score < −1.282 (<10th percentile).
Normal weight: −1.282 ≤ Z-score ≤ 1.282 (10th-90th percentile).
Overweight: 1.282 < Z-score ≤ 1.881 (>90th-97th percentile).
Obesity: Z-score > 1.881 (>97th percentile).

Obesity in Youth with Type 1 Diabetes in Germany, Austria, and the United States

Annexe 5. Catégories de BMI globales et selon chaque registre des études T1Dx et DPV. Tableau issu de l'étude référencée en 44.

L'analyse globale de ces données sur la relation entre la prise en charge du DT1 et l'obésité (44), retrouve un BMI-z moyen plus élevé chez les enfants américains (Annexe 6. Figure 1).

Elle a également retrouvé une association significative, mais marginale, entre BMI élevé et moins bon équilibre glycémique avec des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) de 8,4% chez les enfants obèses atteints de DT1, contre 8,2% chez les enfants non obèses atteints de DT1 (Annexe 6. Figure 2). Les auteurs notent également un risque de complications du DT1, à type d'hypoglycémies sévères, plus important chez les enfants en surpoids atteints de DT1 (2,8% contre 2,1% d'hypoglycémie sévère sur l'année précédant le recueil).

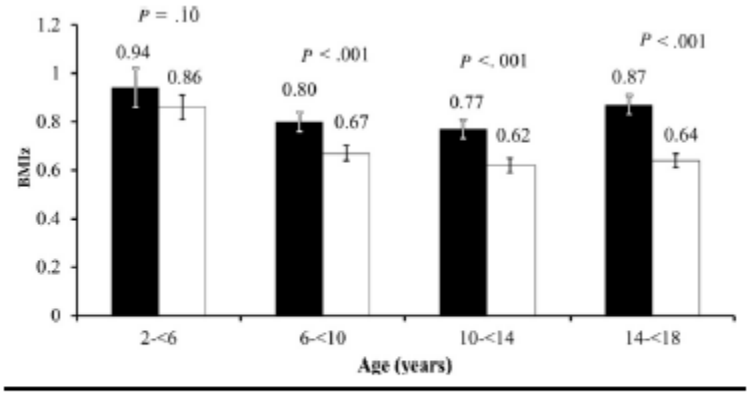


Figure 1. Mean BMIz in T1DX (*black bars*) vs DPV (*white bars*) by age. Error bars show 95% CI. BMIz of 0 is equivalent to the mean value of the WHO reference population.

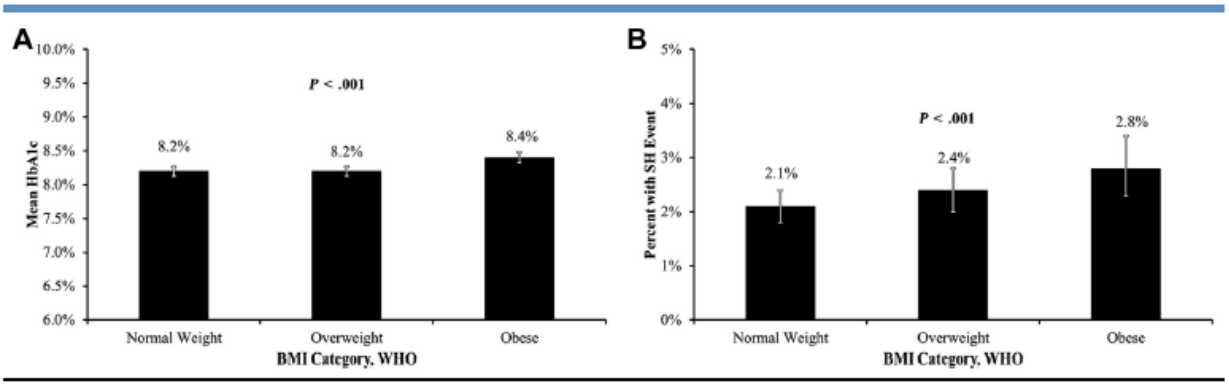


Figure 2. **A,** Mean HbA1c by BMI category. **B,** Percent with ≥1 severe hypoglycemia event (seizure/loss of consciousness) in the past year. Error bars show 95% CI. Underweight individuals were excluded.

4 DuBose et al

Annexe 6: Comparaison des BMI moyen (Fig. 1) et de l'HbA1C selon le BMI (Fig 2.), dans les études TD1x et DPV. Figures issues de l'étude référencée en 44.

Certaines études réalisées aux Etats-Unis, ont par ailleurs mis en évidence la part croissante de mécanismes d'insulino-résistance chez des enfants obèses atteints de DT1, amenant même certaines équipes à prendre en charge ces enfants par des thérapies adjuvantes utilisées dans le DT2 (comme par exemple la Metformine). Le diagnostic étiologique et la prise en charge du diabète sont ainsi devenus pour certaines équipes de diabétologues pédiatriques un véritable enjeu. (45). Dans cette région du monde, selon cette étude, le DT2 représenterait en effet 40 à 50% des nouveaux cas de diabètes des adolescents. Dans ces groupes, les auteurs se basent selon les recommandations de l'ADA (46) sur la présence de plus de deux auto-anticorps pour le diagnostic de DT1. Néanmoins, l'étude retrouve une part assez significative d'adolescents diagnostiqués DT2 avec une auto-immunité (Annexe 7. Figure 1). Les conclusions de l'auteur montrent que plusieurs patients ont bénéficié efficacement de l'apport de la Metformine dans la prise en charge de leur diabète.

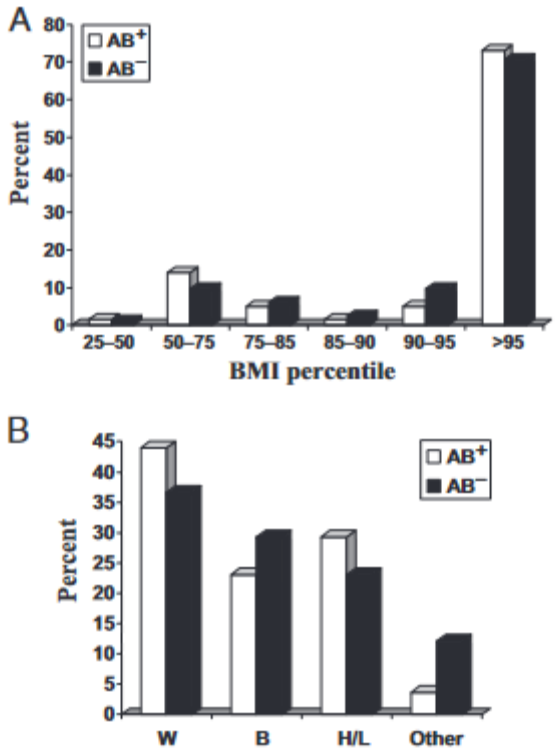


FIGURE 1
The graphs, from ref 35, represent children and adolescents studied in a pharmaceutical trial. All patients were referred by physicians to the study with clinical diagnoses of type 2 diabetes. Those who were found to be antibody positive were included in the AB+ group, and those who were AB− were included in the study.[35] Eighty-eight subjects were in each group. A, The 2 groups of subjects according to BMI percentile; B, the same patients according to racial/ethnic grouping. W indicates white patients; B, black patients; H/L, Hispanic/Latino; Other, individuals who did not fit into the 3 major ethnic groups and who were primarily Asian or Native American.

Annexe 7. Rôle de l'obésité dans la difficulté de prise en charge du DT2 infantile: présence d'auto-anticorps (AB +) ou non (AB -) en fonction du BMI (graphique A) ou selon l'ethnicité (graphique B). Issu de l'étude référencée en 45.

En ce qui concerne la prise pondérale des enfants atteints de DT1, aucune étude à ce jour n'a examiné sur le long terme l'évolution du BMI.

Bien que la prise de poids importante au cours de la première année suivant le diagnostic soit un phénomène bien connu, et qui s'explique par la physiopathologie de l'instauration du DT1 (syndrome cardinal), très peu d'études l'ont clairement documenté.

Une étude menée en Californie en 2009 sur 136 enfants (47) fait état de cette reprise pondérale, généralement en 8 à 10 semaines, avec un accroissement moyen du BMI-z de 0,86 DS (Annexe 8). Les auteurs s'alarment en outre de la proportion d'obésité à un 1 an du diagnostic, qui touche près d'un tiers des enfants suivis.

Table 1. Changes in weight status, insulin requirements and A1C from diagnosis

Mean days P-Dx	0	11 (5–14)	28 (15–41)	51 (42–70)	116 (71–139)	176 (140–210)
Period (n)	1 (136)	2 (82)	3 (73)	4 (69)	5 (78)	6 (71)
Mean A1C (%)	11.5 (2.4)	—	8.9 (1.8)	7.6 (1.3)	6.9 (1.3)	7.1 (1.5)
Insulin (u/kg/day)	0	0.74 (0.25)	0.69 (0.27)	0.58 (0.27)	0.56 (0.25)	0.54 (0.23)
% Weight gain	0	9.2 (6.1)	12.4 (8.2)	16.1 (9.1)	17.3 (10.2)	21.7 (13.5)
% BMI gain	0	8.4 (6.3)	11.5 (8.2)	13.6 (9.3)	13.2 (9.8)	14.8 (12.5)
BMI Z-score	−0.28 (1.3)	0.32 (0.97)	0.65 (0.89)	0.81 (0.89)	0.88 (0.80)	0.86 (0.90)
BMI Z change	0	0.76 (0.79)	0.89 (0.78)	1.17 (0.96)	0.96 (0.85)	1.08 (1.04)
% ≥85th BMI	14.6	20.3	27.5	33.3	35.6	39.1
% ≥95th BMI	7.7	13.9	13.0	19.4	16.4	20.3

P-Dx, days post-diagnosis.
Values in parenthesis are given as ranges or SD. Data points in each period (n). Percent change is compared with diagnosis (Dx). The % ≥85th refers to % of subjects ≥85th percentile of BMI if ages 2–18 yr and similarly for % ≥95th.

312 *Pediatric Diabetes* 2009: **10:** 310–315

Annexe 8. Évolution du BMI, des doses d'insuline et de l'HbA1C en fonction du suivi, en jours, après diagnostic. Issu de l'étude référencée en 47.

Score EPICES

Le score EPICES (Evaluation de la précarité et des inégalités de santé dans les Centres d'examens de santé) est un indicateur individuel de précarité qui prend en compte le caractère multidimensionnel de la précarité (52). L'intérêt principal du score EPICES consiste à appréhender des populations qui, tout en échappant aux indicateurs administratifs traditionnels de précarité, présentent les mêmes risques en matière de santé. Le score EPICES a été construit en 1998 par un groupe de travail constitué de membres des Centres d'examens de santé (CES) financés par l'Assurance maladie, du

Cetaf (Centre technique d'appui et de formation des CES) et de l'Ecole de santé publique de Nancy, à partir d'un questionnaire de 42 questions qui prend en compte plusieurs dimensions de la précarité : emploi, revenus, niveau d'étude, catégorie socioprofessionnelle, logement, composition familiale, liens sociaux, difficultés financières, évènements de vie, santé perçue. Les méthodes statistiques d'analyse factorielle des correspondances et de régression multiple ont permis de sélectionner, parmi les 42 questions, 11 questions qui résument à 90% la situation de précarité d'un sujet (Annexe 9). La réponse à chaque question est affectée d'un coefficient, la somme des 11 réponses donne le score EPICES. Le score est continu, il varie de 0 (absence de précarité) à 100 (maximum de précarité). L'évaluation du score EPICES a montré la pertinence du score EPICES pour détecter et quantifier la précarité : il est lié aux indicateurs de niveau socio-économique, de comportements et de santé. Le score EPICES est quantitatif et des relations « scores dépendantes » sont observées avec tous les indicateurs. Un score de 30 est considéré comme le seuil de précarité selon EPICES.

EPICES

N°	Questions	Oui	Non
1	Rencontrez-vous parfois un travailleur social (assistante sociale, éducateur) ?	10,06	0
2	Bénéficiez-vous d'une assurance maladie complémentaire ?	– 11,83	0
3	Vivez-vous en couple ?	– 8,28	0
4	Êtes-vous propriétaire de votre logement (ou accédant à la propriété) ?	– 8,28	0
5	Y a-t-il des périodes dans le mois où vous rencontrez de réelles difficultés financières à faire face à vos besoins (alimentation, loyer, EDF...) ?	14,80	0
6	Vous est-il arrivé de faire du sport au cours des 12 derniers mois ?	– 6,51	0
7	Êtes-vous allé au spectacle (cinéma, théâtre) au cours des 12 derniers mois ?	– 7,10	0
8	Êtes-vous parti en vacances au cours des 12 derniers mois ?	– 7,10	0
9	Au cours des 6 derniers mois, avez-vous eu des contacts avec des membres de votre famille autres que vos parents ou vos enfants ?	– 9,47	0
10	En cas de difficultés (financières, familiales, de santé), il y a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous héberger quelques jours en cas de besoin ?	– 9,47	0
11	En cas de difficultés (financières, familiales, de santé), il y a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous apporter une aide matérielle ?	– 7,10	0
	Constante	75,14	

Calcul du score : toutes les questions doivent être renseignées. Chaque coefficient est ajouté à la constante si la réponse à la question est oui.

Annexe 9. Score EPICES. Données de l'ARS Nouvelle Aquitaine.

Questions de recherche

En France, nous ne disposons pas à ce jour de données pouvant chiffrer l'incidence de l'obésité chez les enfants atteints de DT1, et aucune étude n'a explorée la relation entre surpoids et équilibre glycémique chez des enfants français atteints de DT1.

Nous nous sommes donc attachés à étudier, en objectif principal, la relation qu'il peut exister entre surpoids et équilibre glycémique chez des enfants atteints de DT1, à différents stade du suivi: à 1 an, 2 ans et 5 ans de la découverte.

Par ailleurs, nous avons également analysé les facteurs pouvant être associés à la prise de poids au cours d'un suivi de cinq ans, chez les enfants atteints de DT1 dans la cohorte suivie au CHU de Bordeaux.

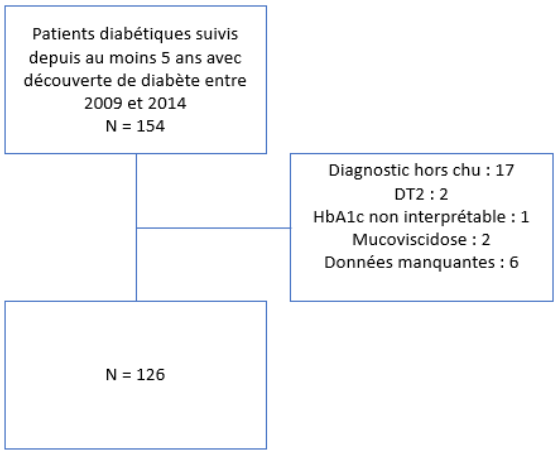
MATERIEL ET METHODES

Description de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective menée au CHU de Bordeaux dans le service d'endocrinologie pédiatrique.

Population.

Il s'agit de tous les enfants inclus dans la cohorte DiaBEA.



Critères d'inclusion de la cohorte DiaBEA: pour être éligibles, les patients devaient être suivis par notre équipe pour un diabète pendant au moins cinq ans. Le diagnostic de diabète devait avoir été fait entre 2009 et 2015.

Critères d'exclusion de la cohorte DiaBEA: nous avons exclu tous les patients présentant un diabète autre qu'un diabète de type 1 (secondaire à une mucoviscidose, diabète de type 2, etc.) ou un diabète diagnostiqué hors CHU puisque nous n'avions pas accès aux caractéristiques de la découverte, les patients pour lesquels nous n'avions pas de valeur de l'HbA1c à un et/ou cinq ans du suivi et enfin les patients avec une HbA1c non interprétable.

Données recueillies

Toutes nos données ont été anonymisées. En accédant aux dossiers médicaux des patients, nous avons extrait les données en lien avec la découverte de diabète (le sexe, l'âge au diagnostic, le BMI initial, l'HbA1c initiale, le statut pubertaire). A chaque venue, trimestrielle sur la première année puis annuelle jusqu'à 5 ans de suivi, les données anthropométriques (la taille et le poids, le BMI), la modalité de supplémentation insulinique, les doses d'insuline quotidiennes, ainsi que l'HbA1c ont été relevées.

Critères de jugement.

- Indice de masse corporelle (BMI pour Body Mass Index), surpoids, obésité et excès de prise de poids

Le BMI est le rapport du poids (en kilogramme) sur la taille (en mètre) élevée au carré.

Afin de pouvoir analyser et comparer des enfants d'âge très différents, et du fait de la spécificité pédiatrique d'évolution non linéaire des normes du BMI selon l'âge et le sexe, nous nous sommes attachés à prendre en compte le BMI exprimé en Déviation Standard (DS) pour l'âge et le sexe (z-score BMI). (48) Dans la suite de notre étude, par souci de clarté de lecture, nous utiliserons l'abréviation BMI-z pour désigner le z-score BMI.

Ainsi, quel que soit l'âge ou le sexe de l'enfant, un enfant avec un BMI-z supérieur à 2 DS est considéré en surpoids, incluant les enfants obèses.

L'obésité est définie par un BMI supérieur à un seuil de 30kg/m² appelé IOTF-30 par l'International Obesity Task Force (IOTF). Par souci de praticité, ce seuil ne pouvant être mesuré que sur les courbes de BMI selon l'âge et le sexe, nous n'avons déterminé l'obésité que pour les enfants dont le BMI-z était supérieur à 3 DS.

Nous avons par ailleurs défini l'excès de prise de poids, comme étant une variation de plus de 1DS du BMI-z entre la première et la cinquième année de suivi.

- Puberté

Le stade pubertaire a été évalué chez tous les enfants suivis selon le stade de Tanner. Elle a été considérée comme engagée pendant ou avant le suivi, pour un stade Tanner d'au moins S2P2 chez la fille et G2P2 chez le garçon. (51)

- Hémoglobine glyquée

Elle a été mesurée au CHU par HPLC (High Performance Liquid Chromatography) ou par mesure capillaire (DCA Vantage, méthode immunologique par agglutination). Au-delà des HbA1c ponctuelles, recueillies à chaque passage, nous avons également calculé la moyenne de la sixième année de suivi (définie par la moyenne des HbA1c de 5 à 6 ans inclus du diagnostic). Cette analyse de la moyenne annuelle permet d'obtenir un meilleur reflet de l'équilibre réel du diabète, par rapport aux HbA1c ponctuelles qui,

comme nous l'avons vu en introduction, peuvent être influencées par de nombreux facteurs éphémères.

Les doses d'insuline quotidiennes, exprimées en unités internationales par kilogramme et par jour (U/kg/j), peuvent aider à déterminer la difficulté à équilibrer le diabète. Elles ont donc été incluses dans nos analyses.

- Modalités de traitement

Le traitement du DT1 s'appuie sur l'insulinothérapie. Deux modes d'administration de l'insuline peuvent être utilisés chez l'enfant: l'administration par pompe (délivrance continue d'insuline pendant le nycthémère, avec réalisations de bolus prandiaux) ou les injections sous cutanées (généralement en 4 ou 5 injections quotidiennes selon un schéma basal-bolus).

Les critères de mise sous pompe à insuline sont principalement (50): l'âge de découverte du diabète (la pompe est privilégiée en première intention chez les enfants de moins de 5 ans en raison des besoins très faibles en insuline, de l'instabilité glycémique forte à cet âge et des instabilités horaires et quantitatives des prises alimentaires), le mauvais équilibre glycémique persistant malgré l'intensification du traitement par multi-injections, les hypoglycémies répétées en particulier nocturnes, la douleur ou phobie des injections, les complications liées au multi-injections (lipodystrophies), la demande de l'enfant.

Nous avons comptabilisé dans nos analyses, le nombre d'enfants qui avait bénéficié de la mise en place d'une pompe, soit initialement, soit au cours du suivi.

- Score EPICES

Nous avons pu obtenir le score EPICES pour certaines familles suivies dans notre cohorte. Il a été décrit en détail en introduction.

Ethique

Ce travail est conforme en matière de protection des données de santé à caractère personnel et protection de la vie privée, au cadre d'application prévu par l'article 65-2 de la loi informatique et Libertés modifiée et du règlement général des protection des données à caractère personnel.

Notre étude étant observationnelle et non interventionnelle, elle n'a pas été soumise à un Comité de Protection des Personnes. Toutefois, la base de données que nous avons exploitée est inscrite au registre du correspondant Informatique et Liberté du CHU de Bordeaux.

Analyses statistiques

Les variables continues seront décrites par la moyenne et l'écart type (ou déviation standard : DS). Les variables binaires ou catégorielles seront décrites par leurs effectifs et leurs proportions exprimées en pourcentage. Les données non renseignées seront considérées comme données manquantes. Les analyses comparatives entre les groupes sont réalisées grâce au t-test de Student (deux groupes de variables quantitatives), à l'Anova (plusieurs groupes de variables quantitatives) et au Chi2 de Pearson (variables qualitatives), grâce au logiciel R.

RESULTATS

Description de la population

Les 126 patients inclus dans la cohorte DiaBEA ont été repris dans notre étude. La population est décrite dans le Tableau 1.

Tableau 1. Description de la population

Moyenne (DS) ou nombre (%)

		n = 126
Sexe (%)	Filles	57 (45%)
	Garçons	69 (55%)
Age au diagnostic	Années (DS)	6,75 (3,4)
Répartition BMI-z initial	moyenne (DS)	-1,08 (1,81)
	<0DS	85 (67,4%)
	>0 DS; <2DS	25 (19,8%)
	>2DS	4 (3,2%)
BMI-z à 1 an	moyenne (DS)	0,39 (1,14)
	<0 DS	40 (31,7%)
	>0DS; <2DS	67 (53,2%)
	>2DS	9 (7,1%)
BMI-z à 2 ans	moyenne (DS)	0,53 (1,10)
	<0DS	36 (28,6%)
	>0DS; <2DS	66 (52,4%)
	>2DS	12 (9,5%)
BMI-z à 5 ans	moyenne (DS)	0,83 (1,13)
	<0DS	30 (23,8%)
	>0DS; <2DS	68 (54%)
	>2DS	19 (15%)

Puberté	aucune	69 (55%)
	en cours	46 (36%)
	Pré-diagnostic	11 (9%)
HbA1c (2 ans)	Moyenne (DS)	7,89 (0,97)
HbA1c (5 ans)	Moyenne (DS)	8,26 (1,22)
Différence HbA1c: 2 ans - 5 ans		0,38 (1,27)
Pose de pompe	oui	30 (24%)
entre 2 et 5 ans	non	96 (76%)
Mode de traitement à 2 ans	injections SC	95 (75%)
	pompe	31 (25%)
Mode de traitement à 5 ans	injections SC	79 (63%)
	pompe	46 (37%)
Posologies d'insuline (DS)	À 1 an À 2 ans À 5 ans	0.77 (0.25) 0.89 (0.26) 0.91 (0.27)
Score EPICES	moyenne	24,32
(n=61)	<30	39 (64%)
	>30	22 (36%)

Parmi les enfants en surpoids, seuls deux enfants (1,6%) étaient obèses à 1 an de suivi. A 5 ans, nous retrouvions 7 enfants obèses (5,5%). Ces chiffres ont peut-être été sous-évalués selon notre méthode de mesure. L'effectif étant trop faible, nous avons choisi de ne pas les considérer en groupe distinct des enfants en surpoids sans obésité. Le BMI-z au diagnostic est éloigné de la moyenne nationale: avec 68% des enfants qui présentent un BMI-z en dessous de la moyenne, et surtout, une proportion d'enfants en surpoids de 3,2%, donc assez nettement inférieure au chiffre de 17% retrouvé dans l'étude ESTEBAN (36). Par ailleurs, à partir de 1 an de suivi, les valeurs du BMI-z

s'inversent assez nettement, puisque la proportion d'enfants qui ont un poids inférieur à la moyenne n'est plus que de 31%, alors que le nombre d'enfants en surpoids n'a pas encore atteint celui de la moyenne nationale (7,1%). Le nombre d'enfants en surpoids continue d'augmenter progressivement pour rejoindre les 15%.

La valeur de l'HbA1c au diagnostic est très élevée à 11,7%. Elle se stabilise par la suite autour de 8%, avec une augmentation progressive de la valeur moyenne au cours du suivi pour atteindre 8,26% à 5 ans.

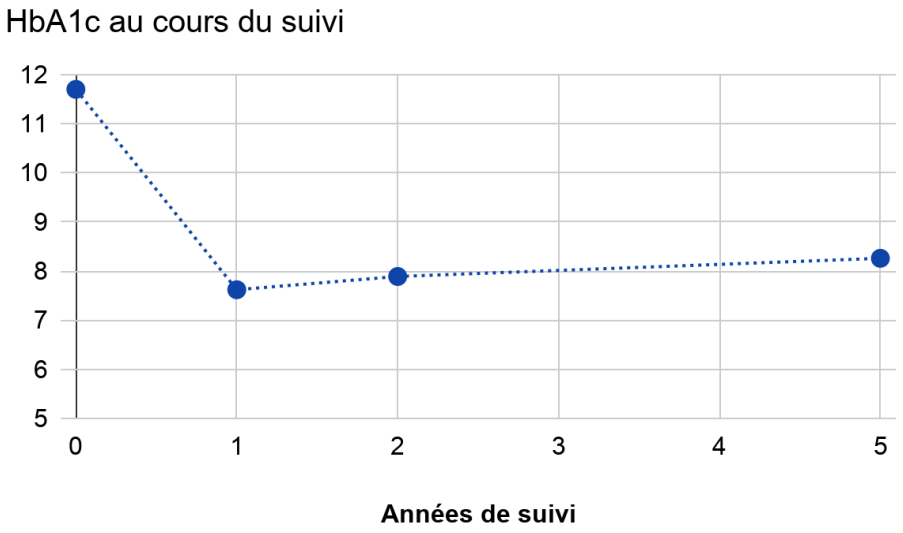
De plus en plus d'enfants sont traités par pompe au cours du suivi, avec 25% des enfants suivis qui bénéficient de la mise en place d'une pompe entre 2 et 5 ans. Pourtant nous notons que la proportion d'enfants traités par pompe à 2 ans est de 25%, qu'à 5 ans elle est de 37%, soit une différence de seulement 12%.

Les doses d'insuline quotidiennes augmentent tout au long du suivi, ce qui est comparable aux données de la littérature (53).

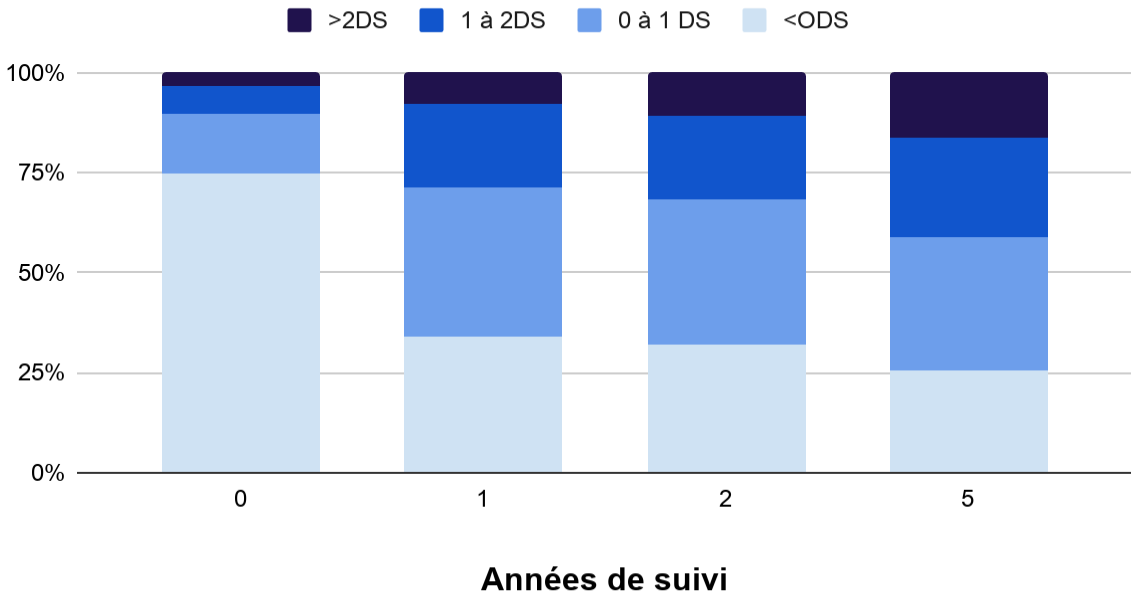
Notons que la majorité des enfants (55%) n'auront pas démarré leur puberté à l'issue des 5 ans de suivi, et que seule une très petite minorité (9%) avait démarré ou acquis leur puberté au moment du diagnostic.

En ce qui concerne le score EPICES, la moyenne est à 24,3, avec des valeurs comprises entre 0 et 92,9. Le score EPICES médian est de 15,38.

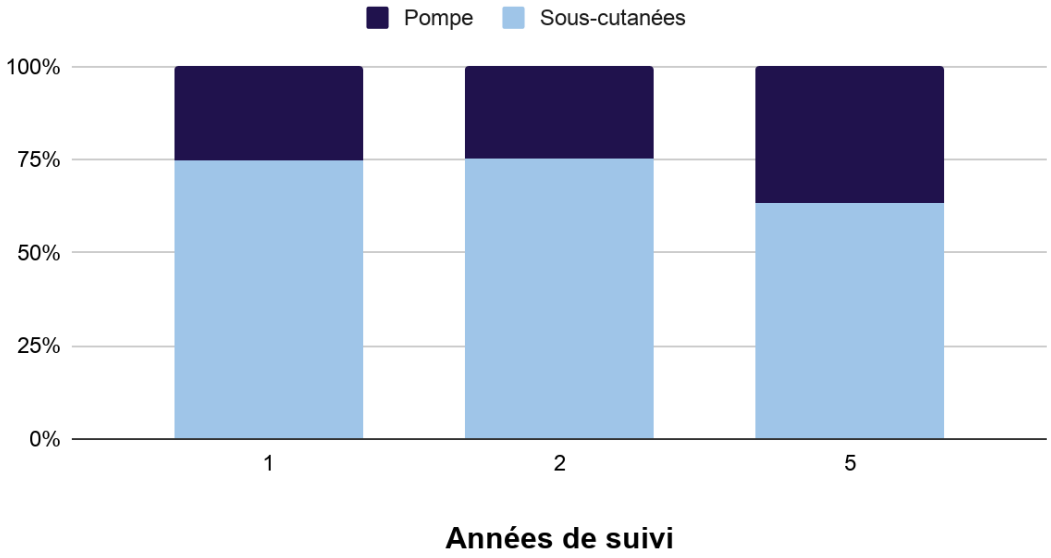
La majorité des familles suivies (64%) présentent un score EPICES <30.



Evolution du BMI-z au cours du suivi



Mode de traitement



Comparaison en fonction des catégories de poids à 5 ans

Nous nous sommes attachés à observer l'équilibre glycémique en fonction du poids à 5 ans, selon les catégories de BMI-z. (Tableau 2)

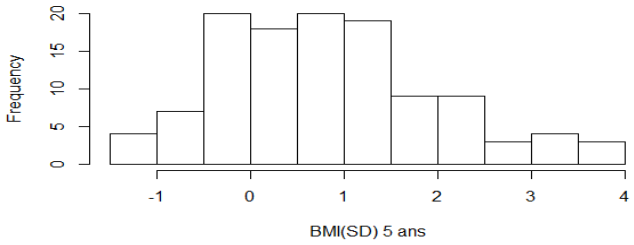
Tableau 2. Descriptif des patients par groupe de BMI-z à 5 ans:

Moyenne (DS) ou nombre (%)

Groupes de BMI-z à 5 ans de suivi		**<0DS** n=30 (23,8%)	**>0DS; <2DS** n=68 (54%)	**>2DS** n=18 (15%)	**p-value**
Sexe	Filles	13 (43%)	29 (42,6%)	9 (50%)	0,85
	Garçons	17 (57%)	39 (57,4%)	9 (50%)	
Age au diagnostic moyen en années (DS)		5,96 (3,2)	7,01 (3,47)	6,16 (2,94)	0,29
Puberté démarrée	aucune	16 (53%)	20 (29,4%)	7 (39%)	0,2
	en cours de suivi	13 (43%)	39 (57,4%)	9 (50%)	
	pré-diagnostic	1 (3%)	9 (13,2%)	2 (11%)	
HbA1c à 2 ans moyenne (DS)		7,87 (0,87)	7,99 (1,07)	7,64 (0,74)	0,36
HbA1c à 5 ans moyenne (DS)		8,55 (1,46)	8,21 (1,22)	8,17 (0,83)	0,41
Différence HbA1c: 2 ans - 5 ans (DS)		0,09 (1,42)	0,55 (1,15)	0,17 (0,55)	0,14
HbA1c moyenne de la 6eme année (DS)		8,36 (1,33)	8,29 (1,24)	8,13 (0,80)	0,74
Pose de pompe	oui	10 (33%)	18 (26%)	7 (39%)	0,54
entre 2 et 5 ans	non	20 (66%)	50 (74%)	11 (61%)	
Mode de traitement	injections SC	16 (53%)	47 (69%)	11 (61%)	0,31
à 5 ans	pompe	14 (47%)	21 (31%)	7 (39%)	
Posologies	À 1 an	0.71 (0.3)	0.75(0.23)	0.86 (0.25)	
d'insuline (DS)	À 2 ans	0.87 (0.33)	0.92 (0.29)	0.94 (0.25)	1
	À 5 ans	1.08 (0.96)	0.98 (0.32)	0.91 (0.24)	

Score EPICES	moyenne (DS)	20,09 (14,9)	24,08 (27,0)	18,54 (15,4)	
	<30 (n)	6 (60%)	15 (71%)	6 (75%)	0,81
	>30 (n)	4 (40%)	6 (29%)	2 (25%)	

A 5 ans, 19 patients (15%) étaient en surpoids dont 7 obèses (5,5%), 28 patients (22%) avaient un BMI-z compris entre 1 et 2 DS, et 39 (31%) avaient un BMI-z compris entre 0 et 1 DS. (Histogramme 1)



Histogramme 1

Aucune différence significative n'a pu être établie sur l'équilibre glycémique à 1, 2 ou 5 ans du diagnostic, selon le BMI-z à 5 ans.

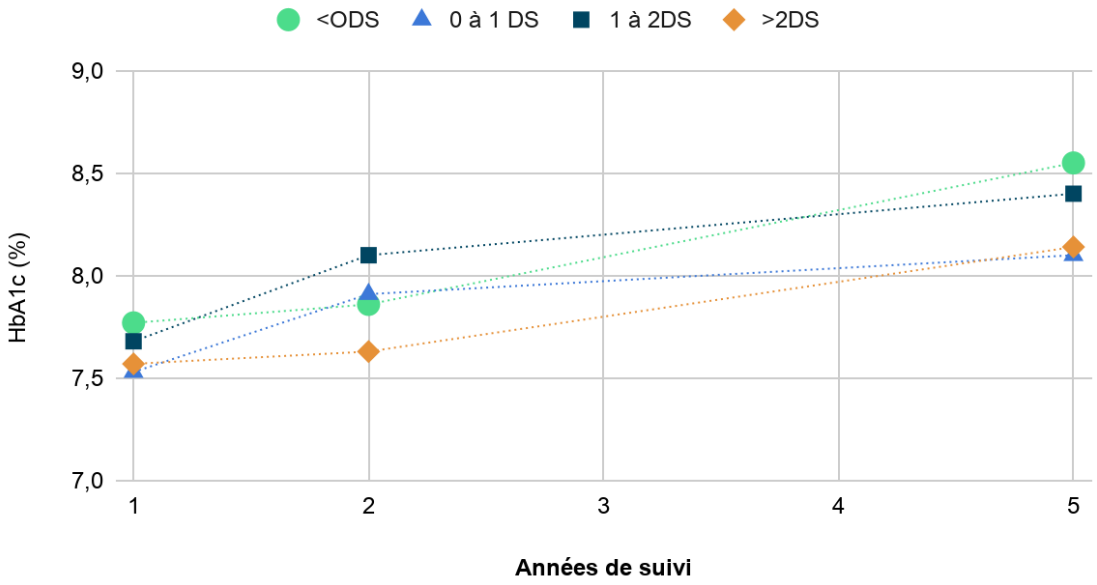
Nous ne notons pas de différence significative sur l'âge, le sexe, le statut pubertaire, le score EPICES, la posologie en insuline quotidienne, ni même le mode d'administration d'insuline, selon les catégories de BMI à 5 ans, entre les groupes ou par rapport à la population globale de la cohorte.

L'analyse des groupes selon le BMI-z à 5 ans permet de formuler quelques résultats intéressants que nous reprendrons dans notre discussion. Tout d'abord, nous notons que quel que soit le BMI-z à 5 ans, le BMI-z à la découverte est significativement beaucoup plus faible qu'à 5 ans. La moyenne du BMI-z est inférieure à 0 DS dans tous les groupes sauf celui du BMI-z > 2DS à 5 ans. Mais même dans celui-ci, la moyenne du BMI-z à la découverte est nettement plus faible et proche de 0DS. Ensuite, nous voyons qu'à 1 an du diagnostic dans tous les groupes le BMI-z moyen a nettement augmenté pour rejoindre une moyenne proche de celle du BMI-z à 5 ans. Nous avons calculé la moyenne des accroissements individuels de BMI-z entre la découverte et 1 an de suivi. Celle-ci s'établit à un accroissement de 1.4DS de BMI-z, avec de grandes disparités selon les enfants (écart type : 1.36). Nous nous apercevons également que 13 enfants, soit environ 10% de notre cohorte, ont vu leur BMI-z baisser entre le

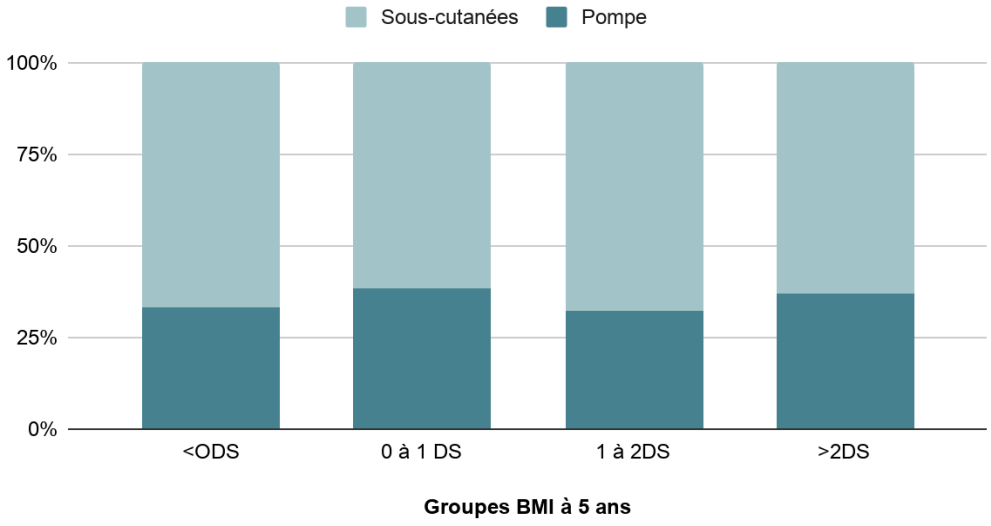
diagnostic et 1 an de suivi. Toutefois, même pour ces enfants, tous ont pris du poids entre le diagnostic et 1 an de suivi.

Entre 1 et 5 ans, nous notons que le BMI-z moyen est relativement stable pour les groupes ayant un BMI-z <1DS à 5 ans. Par contre, au cours de cette même période, nous notons que l'évolution moyenne du BMI-z augmente aux alentours de 0,8 DS pour les enfants des groupes BMI-z>1DS à 5 ans.

Evolution HbA1c en fonction des groupes de BMI-z à 5 ans



Mode de traitement à 5 ans



Comparaison en fonction des catégories de poids à 1 an

Nous nous sommes attachés à observer l'évolution des BMI-z, de la prise de poids et de l'équilibre glycémique en fonction de groupe BMI-z à 1 an (Tableau 3).

Comme nous l'avons expliqué dans le chapitre Matériel et Méthodes, nous avons comparé deux groupes selon le BMI-z à 1 an supérieur ou inférieur à +1 DS, car au vu des premiers résultats, cela nous semblait le plus pertinent.

Tableau 3. Descriptif des patients par groupe de BMI-z à 1 an:

Moyenne (DS) ou nombre (%)

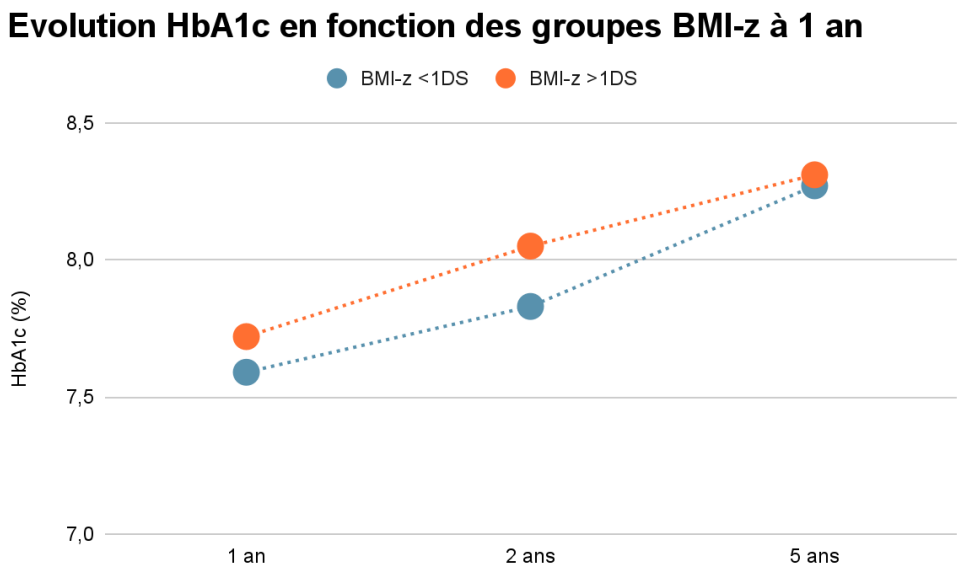
		BMI-z <1 n= 85	**BMI-z ≥ 1** n= 34	**p value**
Sexe	Féminin	38 (45%)	17 (50%)	0,75
	Masculin	47 (55%)	17 (50%)	
Age de découverte (DS)		6,71 (3,24)	7,53 (3,55)	0,24
Score EPICES		n=36	n=20	0,56
	>30	12 (33%)	9 (45%)	
	< 30	24 (66%)	11 (55%)	
HbA1C 1 an (DS)		7,59 (0,92)	7,72 (0,88)	0,47
HbA1C 2 ans (DS)		7,83 (1,02)	8,05 (0,89)	0,24
HbA1C 5 ans (DS)		8,27 (1,34)	8,31 (0,96)	0,82
Mode de traitement à 5 ans				
	Sous-cutanées	54 (64%)	21 (62%)	1
	Pompe	31 (36%)	12 (36%)	
Mise en place de la pompe au cours du suivi				
	oui	24 (28%)	4 (12%)	0,1
	non	61 (72%)	30 (88%)	
Posologie insuline 1 an (DS)		0,75 (0,28)	0,79 (0,2)	0 ,4

Posologie insuline 2 ans (DS)	0,92 (0,32)	0,93 (0,3)	0,79
Posologie insuline 5 ans (DS)	0,97 (0,63)	1,03 (0,31)	0,54
BMI-z 1 an (DS)	-0,17 (0,79)	1,78 (0,69)	<0,0001
BMI-z 2 ans (DS)	0,03 (0,89)	1,75 (0,75)	<0,0001
BMI-z 5 ans (DS)	0,39 (0,88)	1,92 (1,01)	<0,0001
Delta BMI-z entre 1 et 5 ans (DS)	0,55 (0,94)	0 (0,95)	0,8

A 1 an du diagnostic, la très grande majorité des enfants (71%) présentaient un BMI-z <1DS. Nous pouvons voir que cette répartition à 1 an ne conduit pas à observer de différence significative en ce qui concerne l'équilibre du diabète, avec des HbA1c non significativement différentes à 1 an, 2 ans et 5 ans de suivi.

Nous n'observons pas non plus de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le sexe, l'âge, le statut pubertaire, le score EPICES, le mode de traitement à 5 ans, la pose de pompe au cours du suivi ou les posologies en insuline.

Il n'existe pas de différence entre les deux groupes sur la variation du BMI-z entre 1 et 5 ans.



Comparaison en fonction de l'excès de prise de poids

Nous nous sommes ensuite attachés à observer l'équilibre glycémique en fonction ou non d'un excès de prise de poids entre 1 et 5 ans de suivi (Tableau 4).

Tableau 4. Descriptif des groupes en fonction du delta BMI-z entre 1 et 5 ans

Moyenne (DS) ou nombre (%)

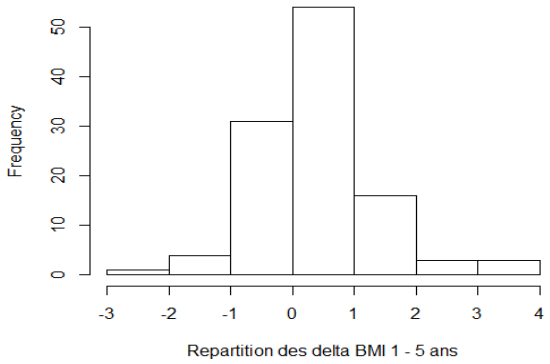
Répartition selon delta BMI-z entre 1 et 5 ans		**<1DS**: n=88 (79,3%)	**≥1DS:** n=23 (20,7%)	**p-value**
Sexe	Filles	37 (42%)	12 (52%)	0,53
	Garçons	51 (58%)	11 (48%)	
Age au diagnostic en années (DS)		7,08 (3,23)	6,35 (3,2)	0,14
Puberté démarrée	aucune	53 (60,2%)	8 (34,8%)	0,04
	en cours de suivi	26 (29,5%)	13 (56,5%)	
	pré-diagnostic	9 (10,2%)	2 (8,7%)	
HbA1c à 1 an moyenne (DS)		7,66 (0,93)	7,5 (0,91)	0,48
HbA1c à 2 ans moyenne (DS)		7,95 (1,03)	7,7 (0,81)	0,21
HbA1c à 5 ans moyenne (DS)		8,29 (1,34)	8,33 (0,97)	0,88
Différence HbA1c: 2 ans - 5 ans (DS)		0,34 (1,17)	0,53 (1,22)	0,34
HbA1c moyenne 6eme année (DS)		8,28 (1,17)	8,27 (1,35)	0,97
Pose de pompe	oui	14 (16%)	11 (48%)	0,002
entre 2 et 5 ans	non	75 (84%)	12 (52%)	
Mode de traitement	injections SC	16 (53%)	11 (61%)	0,02
à 5 ans	pompe	14 (47%)	7 (39%)	
Posologies d'insuline (DS)	À 1 an	0.75 (0.28)	0.77 (0.23)	
	À 2 ans	0.93 (0.36)	0.89 (0.27)	
	À 5 ans	1.02 (0.55)	0.98 (0.57)	

Score EPICES	moyenne (DS)	19,59 (19,57)	28,12 (30,36)	
	<30 (n)	19 (68%)	5 (71%)	1
	>30 (n)	9 (32%)	2 (29%)	
Delta BMI-z entre 1 et 5 ans (DS)		0,03 (0,63)	1,8 (0,8)	<0,001

La différence de BMI-z entre 1 et 5 ans suivant le diagnostic de DT1 est en moyenne de 0,39 (écart type 0,97).

Vingt-trois patients (20%) présentent un excès de prise de poids. (Histogramme 2)

L'excès ou non de prise de poids, que cela soit à 1 an, 2 ans ou 5 ans après le diagnostic, ne montre pas de différence significative sur le bon équilibre du diabète, avec des HbA1c comparables entre les deux groupes.



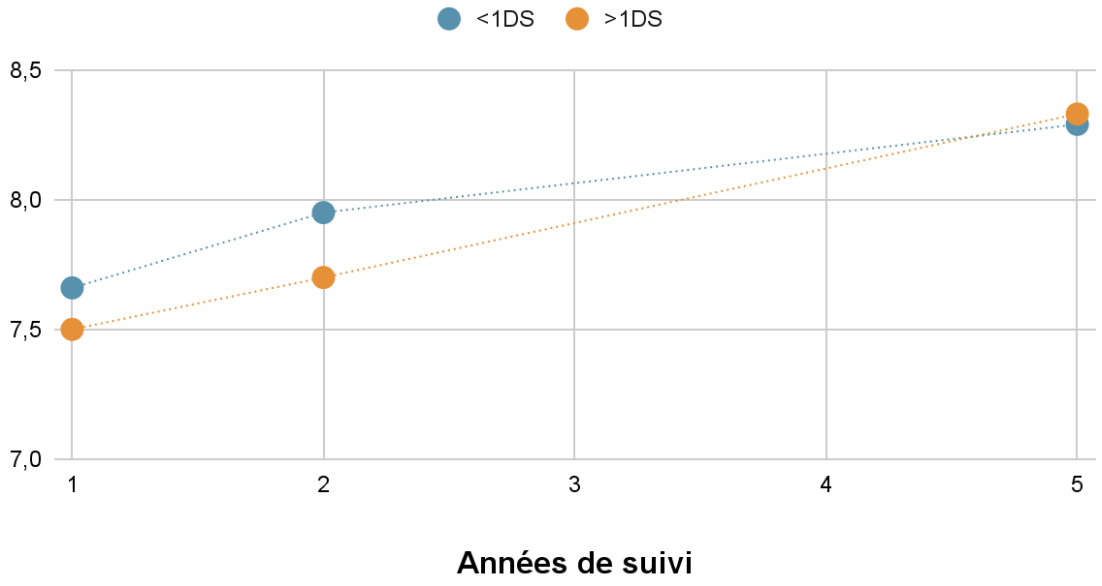
Histogramme 2

L'âge, le sexe, le score EPICES et la posologie d'insuline quotidienne, sont là aussi sans différence entre les deux groupes.

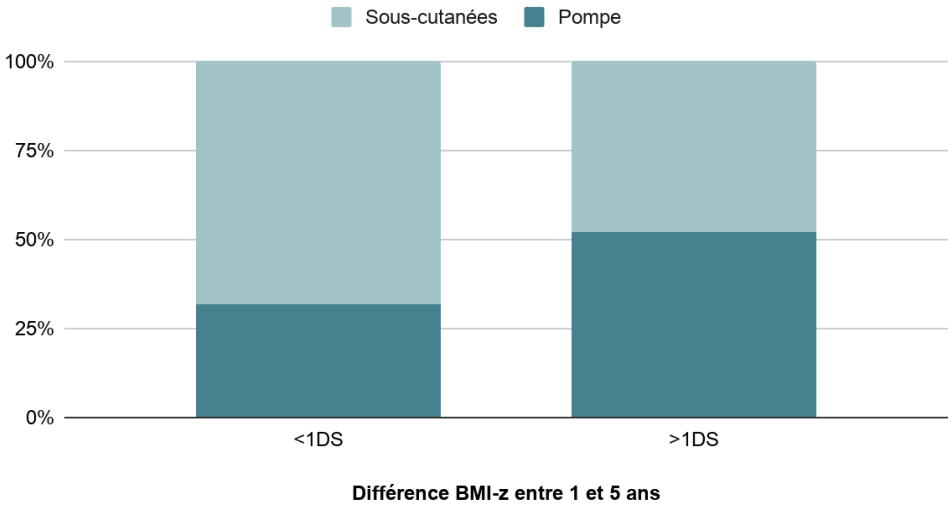
Nous notons une différence significative selon le statut pubertaire. En effet, dans le groupe avec excès de prise pondérale, nous notons une proportion significativement plus importante d'enfants ayant acquis leur puberté pendant le suivi (56,5%), comparativement aux enfants sans excès de prise de poids (29,5%).

Une autre différence significative entre les enfants présentant ou non un excès de prise de poids, porte sur le mode d'administration de l'insuline. En effet, les enfants présentant un excès de prise pondérale sont significativement plus souvent traités par pompe (52% contre 32%), que cela soit dès l'initiation du traitement, ou suite à la mise en place de la pompe après 2 ans de suivi (48% contre 16%).

Evolution HbA1c en fonction de l'excès de prise de poids



Mode de traitement à 5 ans



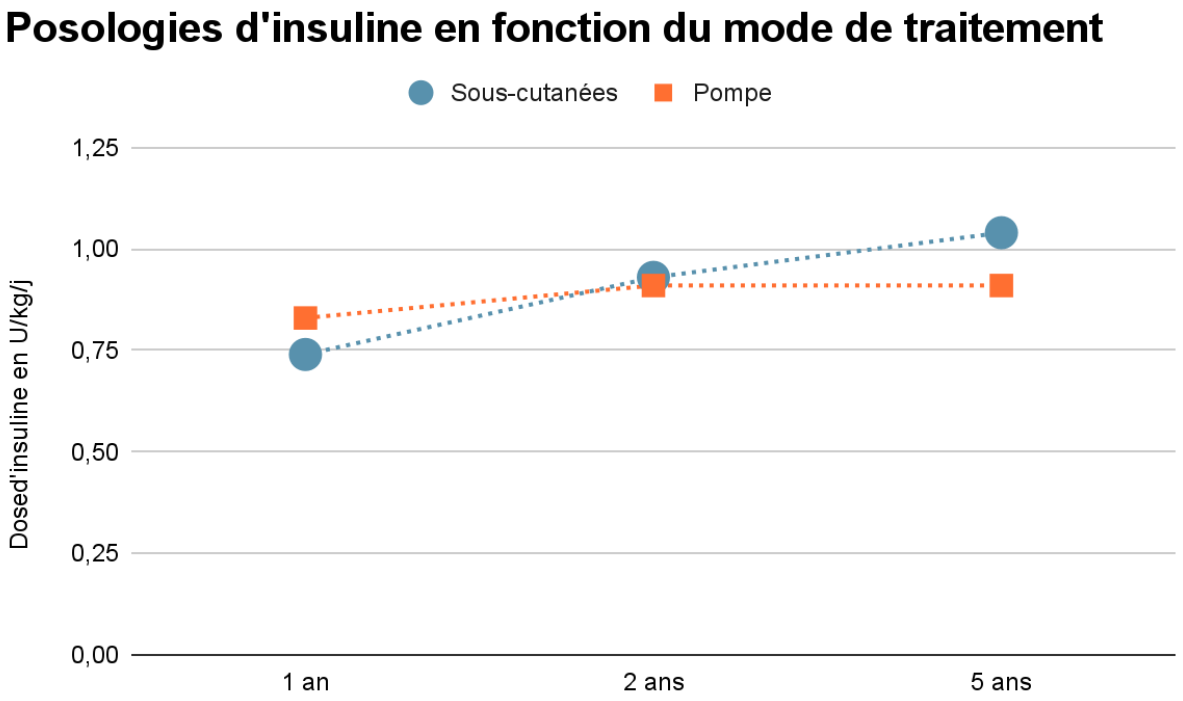
Comparaison des doses d'insuline en fonction du mode de traitement à 5 ans

Nous nous sommes attachés à comparer les doses d'insuline moyenne reçues selon le mode de traitement à 5 ans, tout au long du suivi (Tableau 5).

Tableau 5. Posologie en insuline (en U/kg/j) en fonction du mode de traitement à 5 ans.

Mode de traitement à 5 ans	Sous cutanées	Pompe	p-value
Posologie d'insuline à 1 an (DS)	0,74 (0,27)	0,83 (0,21)	0,11
Posologie d'insuline à 2 ans (DS)	0,93 (0,32)	0,91 (0,29)	0,55
Posologie d'insuline à 5 ans (DS)	1,04 (0,65)	0,91 (0,25)	0,69

Nous n'observons pas de différence significative sur les posologies d'insuline administrées selon le mode d'injection, que cela soit à 1 an, 2 ans ou 5 ans de suivi.



DISCUSSION

Afin d'analyser l'objectif principal dans notre cohorte, nous avons procédé à plusieurs étapes: selon les groupes de BMI-z à 5 ans de diagnostic, en 3 groupes distincts. Puis, dans un second temps, nous avons procédé à une analyse des groupes en fonction du BMI-z à 1 an du diagnostic: le référentiel de 1 an post-diagnostic a été utilisé car nous avons estimé qu'il était un meilleur reflet du "poids de forme" des enfants. Nous avons scindé ces enfants en 2 groupes, selon un excès de prise de poids (variation du BMI-z de plus de 1 DS entre 1 et 5 ans) ou non, seuil qui nous semblait le plus pertinent après les premières analyses effectuées.

Objectif principal

En ce qui concerne l'objectif principal de notre étude, nos résultats ne montrent pas d'association significative entre la prise de poids et l'équilibre glycémique à 1, 2 et 5 ans du diagnostic. L'équilibre glycémique ne semble pas non plus associé de façon significative à l'importance du BMI, notamment pour les enfants en surpoids. Ces résultats, en contradiction avec ceux relevés dans la littérature, peuvent s'expliquer par la taille de notre cohorte, comparativement nettement plus faible que les cohortes du TD1x et du DPV. De plus, dans ces cohortes la différence d'HbA1c retrouvée entre enfants obèses ou non, était certes significative, mais très marginale.

Analyse descriptive de la population

Elle permet de dégager de nombreux résultats intéressants. Dans notre cohorte, l'âge moyen au diagnostic est de 6,75 années, soit un chiffre comparable aux données que nous pouvons retrouver dans les données de la littérature française et internationale. (53, 54) Le sex ratio est de 1,21 en faveur des garçons: là encore comparable à celui de la moyenne nationale qui est à 1,06.

La proportion d'enfants en surpoids dans notre cohorte s'accroît au fil de l'évolution du DT1. Nous notons que le BMI-z au diagnostic est éloigné de la moyenne nationale: avec 68% des enfants qui présentent un BMI-z en dessous de la moyenne, et surtout, une proportion d'enfants en surpoids de 3,2%. A 5 ans de la découverte du DT1, le taux

d'enfants en surpoids est supérieur à celui à 1 an, et correspond aux moyennes nationales: 15% dans notre étude, 17% dans l'étude ESTEBAN (36).

Comme noté dans les résultats, le BMI-z des enfants atteints de DT1, au moment du diagnostic, est dans notre cohorte très nettement inférieur à celui de la moyenne nationale. Par contre à 1 an du diagnostic, la valeur du BMI-z des enfants suivis dans notre cohorte tend à se resserrer: 54,7% des enfants ayant un BMI-z compris entre 0 et 2 DS, alors que seulement 31% d'entre eux ont un BMI-z <0 DS. Ce phénomène, qui tend à voir une large proportion d'enfants prendre du poids rapidement au cours de la première année, est largement documenté dans la littérature (43, 47) et s'explique par la physiopathologie du diabète. En effet, avant la découverte du diabète, la carence insulinique conduit la majorité des enfants à maigrir assez dramatiquement, plus ou moins rapidement. La supplémentation insulinique, avec la découverte diagnostique et la mise en place du traitement, permet donc aux enfants atteints de DT1 de retrouver rapidement leur "poids de forme". C'est ce qui a motivé notre choix d'analyser l'équilibre glycémique en fonction d'un excès de prise de poids entre 1 et 5 ans, plutôt qu'avec le poids au diagnostic, puisque cela nous a paru être un meilleur reflet d'un excès de prise de poids "réel", et non artificiellement majoré par la physiopathologie du DT1.

Nous avons noté que l'HbA1c est très élevée en moyenne au diagnostic (11,7%). Cela s'explique évidemment par le fait que le diagnostic de DT1 n'est posé le plus souvent qu'après plusieurs semaines d'évolution et d'insulinopénie. Le contrôle glycémique n'est ensuite pas optimal, puisque nous voyons qu'en moyenne, les taux d'HbA1c sont toujours au-dessus du seuil minimal fixé à 7.5% par l'ISPAD. De plus, l'équilibre glycémique se dégrade au fil du temps, avec un taux d'HbA1c qui passe de 7,6% en moyenne à 1 an de suivi, à 8,2% en moyenne sur la 6ème année.

En ce qui concerne la nécessité d'augmenter progressivement les doses d'insuline au cours du suivi, et l'évolution de l'équilibre glycémique des enfants suivis dans notre cohorte (avec des taux d'HbA1c croissants au cours du suivi), nous pouvons l'expliquer de plusieurs manières. La difficulté croissante à équilibrer le diabète au cours du temps a été bien démontrée dans la littérature (54). Premièrement, le phénomène dit "de lune de miel" engendre un moindre besoin insulinique pendant les premiers mois suivant la découverte du diabète, en raison de l'activité résiduelle des cellules pancréatiques. En

outre, une certaine lassitude peut s'installer chez les patients atteints de DT1 et leur famille, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, avec une observance souvent plus aléatoire après quelques années d'évolution. Enfin, les complications liées aux sites d'injections (lipodystrophies) entraînant une moindre absorption d'insuline, sont corrélées au nombre d'injections, et ont donc plus de risque d'apparaître après plusieurs années d'évolution.

Nous avons vu que 25% des enfants suivis ont bénéficié de la mise en place d'une pompe entre 2 et 5 ans. Pourtant nous avons noté que la différence de proportion d'enfants traités par pompe entre 2 et 5 ans est de seulement 12%. En réalité, cette absence de corrélation s'explique par le fait que nous n'avons pas recensé le nombre d'enfants à qui l'on retirait la pompe au cours du suivi, que ce soit pour des complications liées au matériel, ou à des défauts d'observance ou de manipulation.

Soixante-et-un enfants, soit moins de la moitié des enfants suivis, ont pu bénéficier de l'évaluation du score EPICES. Parmi eux, 36% avaient un score supérieur à 30, donc considérés comme en situation de précarité selon le score EPICES. Ce chiffre est très proche des données obtenues en population générale. (55, 56)

Analyse des groupes en fonction du BMI-z à 5 ans

Ces groupes sont tout à fait comparables sans différence significative sur le sexe, l'âge, le statut pubertaire, la posologie d'insuline quotidienne, le mode d'administration de l'insuline, le score EPICES et l'équilibre glycémique quel que soit le stade du suivi.

Comme noté dans les résultats et dans l'analyse descriptive de la population, nous constatons que la variation du BMI-z la plus importante se fait au cours de la 1ere année du suivi, ce qui s'explique par la reprise du « poids de forme » au cours de la première année. Tous groupes confondus, le BMI-z varie en moyenne de 1,4 DS entre la découverte et 1 an de suivi, avec beaucoup de variabilité entre les enfants. Ce résultat est assez éloigné des données que nous pouvons retrouver dans la littérature où le BMI-z varie, en moyenne de +0.8DS au cours de la première année. (47) Nous n'avons pas d'explication pour cette différence.

Nous pouvons noter que, quelle que soit la durée du suivi, les enfants du groupe en surpoids à 5 ans ont toujours une moyenne de BMI-z supérieure aux autres groupes.

Cela pourrait ainsi nous amener à conclure que le surpoids à 5 ans de suivi est assez peu influencé par le fait que ces enfants soient diabétiques, mais plutôt par d'autres facteurs influençant le surpoids : surpoids initial, génétique, règles hygiéno-diététiques mal maîtrisées notamment.

Du fait de la construction de notre étude, une analyse rétrospective des BMI-z selon des groupes à 5 ans, nous ne pouvons pas tirer de conclusion définitive sur la variation de la moyenne du BMI-z au cours du suivi selon les groupes.

Analyse des groupes en fonction du BMI-z à 1 an

Cette analyse n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative sur l'équilibre glycémique, l'âge, le sexe, le statut pubertaire, le score EPICES, les modalités de traitement, les doses d'insuline administrées ou la prise de poids au cours du suivi.

Analyse des groupes en fonction de l'excès de prise de poids

Nous voyons que la très grande majorité (80%) des enfants que nous avons suivis, n'ont en réalité eu aucune modification de leur corpulence, avec une différence de BMI-z entre 1 et 5 ans de 0,03 DS en moyenne (écart type 0,6DS). En revanche, 20% des enfants que nous avons suivis, et considérés comme ayant eu un excès de prise de poids au cours du suivi, ont accru leur BMI-z de 1,80 DS en moyenne. Il est logique, compte tenu du mode de construction de ces deux groupes, et du fait que le BMI-z à la découverte soit comparable dans ces deux groupes (respectivement à -1,21DS et -0,84DS pour p=0.28), que nous retrouvions un BMI-z à 5 ans statistiquement plus important chez les enfants ayant eu un excès de prise de poids. Ainsi, à 5 ans les enfants ayant été considérés comme n'ayant pas eu d'excès de prise de poids ont un BMI-z de 0,58DS contre 1,43DS pour ceux ayant eu un excès de prise de poids. Nous pouvons toutefois noter que la majorité des enfants qui ont eu un excès de prise de poids au cours du suivi ne sont pas en surpoids à 5 ans: BMI-z = 1,43DS (écart type = 1.2).

L'équilibre glycémique de ces deux groupes est tout à fait comparable, avec des HbA1c similaires, quel que soit le stade du suivi. L'excès de prise de poids ne semble donc pas corrélé à un plus mauvais équilibre du diabète dans notre population.

En revanche, nous retrouvons une différence significative quant au mode d'administration de l'insuline. Les enfants ayant eu un excès de prise de poids au cours du suivi, ont significativement plus souvent bénéficié de la mise en place d'une pompe à insuline, que ce soit dans la première année ayant suivi le diagnostic, ou entre 2 et 5 ans de suivi. Ces résultats sont comparables aux données de la littérature (29,30,31,32) et s'expliquent par la nature anabolisante de l'insuline. Les patients traités par pompe ont, classiquement, un meilleur équilibre du diabète et des doses administrées d'insuline plus importantes que ceux traités par injections sous-cutanés. Nous pouvons envisager en effet, que les enfants réalisent plus souvent les bolus de rattrapage nécessaires via la pompe (indolores, rapides et faciles à réaliser), par rapport à ceux qui sont traités par injections sous-cutanées. De plus, les raisons de refus de mise en place de la pompe, ou de son retrait, par les équipes soignantes sont une mauvaise compliance thérapeutique ou des difficultés de compréhension de la maladie. Dans ces cas-là, nous pouvons supposer que l'équilibre glycémique sera plus difficile à obtenir, avec des doses d'insuline moindres, et donc une moins bonne prise de poids. Toutefois, ces hypothèses n'ont pas pu être étayées par les données de notre étude. En effet, nous nous sommes attachés à déterminer si les enfants traités par pompe avaient bénéficié de doses d'insuline plus importantes. Or, comme nous pouvons le voir sur le tableau 5, ce n'est pas du tout le cas. Nous n'avons donc pas pu déterminer la ou les raisons de l'association entre excès de prise de poids au cours du suivi et traitement par pompe à insuline.

Par ailleurs, nous notons que plus d'enfants ayant eu un excès de prise de poids entre 1 et 5 ans de suivi ont réalisé leur puberté au cours de cette période. Ce résultat n'est pas surprenant, car de nombreuses données de la littérature retrouvent un lien entre puberté et surcharge pondérale, en particulier chez les filles. (57) La difficulté à déterminer le sens de cette relation suggère qu'il s'agit d'une relation bidirectionnelle. Notre étude ne permet évidemment pas d'apporter plus d'éléments de réponse, et ainsi de déterminer si l'excès de prise de poids a pu entraîner la puberté, ou l'inverse.

Analyse des facteurs ayant pu influencer le surpoids

Assez étonnement, notre étude n'a pas mis en évidence de lien statistique entre le score EPICES, marqueur de précarité, et le surpoids à 5 ans du diagnostic chez les enfants atteints de DT1. Ceci, alors même que le rôle des facteurs socio-économiques est clairement démontré dans la littérature (39). Le fait que seulement moins de la moitié des enfants inclus dans notre étude ait pu bénéficier d'une évaluation du score EPICES peut avoir une influence, en diminuant la puissance statistique. Néanmoins, cela ne peut être la seule explication. Comme nous l'avons vu en introduction, les facteurs influençant l'obésité infantile sont nombreux, et leur importance relative est difficile à déterminer à l'échelle individuelle. Dans notre cohorte, il semble donc que les facteurs génétiques ou environnementaux autre que la précarité, aient eu plus d'importance que la précarité seule, dans l'influence du surpoids ou de l'excès de prise de poids au cours du suivi.

Le fait que le mode de traitement par pompe ait pu conduire de façon significative à une prise de poids plus importante chez les enfants suivis dans notre cohorte, est assez étonnant. Ce résultat est en soi intéressant, car facteur d'alerte dans notre pratique clinique: il s'agira en effet d'être plus attentif sur les déterminants de la prise de poids contrôlables (ingestats, activité physique) chez les enfants atteints de DT1 traités par pompe. Par contre, l'hypothèse la plus vraisemblable au plan physiopathologique, à savoir une posologie d'insuline plus importante pour les enfants traités par pompe comparativement à ceux traités par injections sous-cutanées, n'a pas pu être démontrée par les données que nous avons pu recueillir. Il pourrait donc s'agir d'une association fortuite induite par l'échantillon relativement restreint de notre cohorte: ce résultat demande à être confirmé par des études ultérieures, notamment sur une plus large cohorte, ou sur des études prospectives.

Notre étude a pu établir un lien statistique entre excès de prise de poids au cours du suivi et acquisition de la puberté au cours de cette période. Ce résultat est cohérent avec les données épidémiologiques connues, et avec la compréhension que nous avons du lien entre puberté précoce et obésité infantile, en particulier chez les sujets féminins. Le tissu adipeux peut accélérer la maturation oestrogénique et pourrait ainsi

se comporter comme une glande hormonale secondaire. Par ailleurs, le rôle des oestrogènes sur l'accumulation de tissu adipeux est bien documenté (57). La relation semble donc bidirectionnelle, notre étude ne permet pas d'en apprendre davantage. En particulier, nos analyses ne permettent pas de déterminer, pour les enfants suivis dans notre cohorte, si l'âge de l'acquisition pubertaire a été ou non influencé par le surpoids, ni si l'âge de l'acquisition pubertaire a pu influencer le surpoids.

Limites de l'étude

Il semble que certains enfants ont tendance à voir leur BMI-z augmenter de manière significativement plus importante que d'autres au cours du suivi, ce qui pourrait les amener à être en surpoids au bout de quelques années. Nous ne pouvons pourtant tirer aucune conclusion définitive de part la nature rétrospective et observationnelle de nos analyses actuelles.

Une des limites de notre étude consiste en l'analyse de la variation de la prise de poids chez des enfants atteints de DT1, qui, comme nous l'avons déjà évoqué à de multiples reprises, ont subi une perte pondérale importante antérieure au diagnostic. Notre analyse s'étant fondée sur un poids de forme retrouvé à 1 an post-diagnostic, cette valeur de BMI-z "naturelle" n'est évidemment pas aussi précise que le poids et la masse corporelle qui auraient pu être mesurés quelques mois avant le diagnostic. De par la relative ancienneté de collecte des données, nous n'avons malheureusement pas pu recontacter les familles pour collecter ces données.

Une autre limite importante de notre étude est l'absence de relevé des ingestats alimentaires ou du régime suivi par les enfants inclus dans notre cohorte. Comme nous l'avons vu en introduction, il s'agit pourtant d'un des facteurs principaux qui conduit au surpoids ou à l'obésité. Du fait de la nature rétrospective de notre étude, ces données n'ayant pas été incluses lors des relevés des données, nous n'avons pas pu l'analyser. Il serait intéressant, dans le cadre d'une étude plus approfondie sur le lien entre prise de poids et DT1, notamment si cette étude est prospective, de l'intégrer.

Nous n'avons pas abordé dans notre étude une donnée importante relative à la prise de poids: s'agit-il de masse musculaire ou adipeuse? Cette donnée pourrait s'avérer primordiale, en particulier chez les adolescents sportifs qui pourraient présenter un BMI

élevé sans excès de masse graisseuse, du fait du développement important de leur masse musculaire. Malheureusement, de par la nature de notre étude, observationnelle et rétrospective, nous n'avons pas les données pour pouvoir le déterminer. Certaines méthodes simples (mesure des plis graisseux, mesure de la circonférence du milieu du bras), peu coûteuses pourraient être utilisées (58,59). Toutefois, ces techniques peu précises mais bien connues des médecins du sport, pourraient s'avérer difficiles à utiliser chez l'enfant, en raison d'un manque de données selon l'âge. Des méthodes plus précises et reproductibles, comme l'absorptiométrie bi-énergétique (60), ou l'impédancemétrie (61), semblent illusoires, de par leur coût, leur accessibilité, et l'intérêt somme toute limité qui pourrait en découler au vu des résultats de notre étude.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Objectif principal de l'étude

En ce qui concerne l'objectif principal de notre étude, nos résultats ne montrent pas d'association significative entre la prise de poids et l'équilibre glycémique à 1, 2 et 5 ans du diagnostic. Dans notre cohorte, l'équilibre glycémique n'est pas non plus associé de façon significative à l'importance du BMI, notamment pour les enfants en surpoids.

Principaux enseignements cliniques de l'étude

Les enfants ayant eu un excès de prise de poids au cours du suivi, ont significativement plus souvent bénéficié de la mise en place d'une pompe à insuline. Nous devons donc être particulièrement attentifs aux enfants atteints de DT1 et déjà en surpoids, lors de l'indication de la mise sous pompe, et lors de leur suivi s'ils sont traités par pompe.

Par ailleurs, il paraît licite de dire que des facteurs extérieurs au diabète ont une plus grande influence sur le risque d'être en surpoids à 5 ans de suivi. Le fait d'être en surpoids au moment du diagnostic, ou proche du surpoids à 1 an de suivi, doit nous alerter tout particulièrement dans la prise en charge de ces enfants. Nous n'avons pas pu déterminer les facteurs ayant pu influencer le surpoids à 5 ans chez les enfants atteints de DT1 suivis dans notre cohorte.

Perspectives

Comme évoqué dans nos résultats et notre discussion, l'importance de la prise de poids au cours de la première année, et donc la variation du BMI-z, présente une grande variabilité selon les enfants. Par ailleurs, il semble que certains enfants ont tendance à voir leur BMI-z augmenter de manière significativement plus importante que d'autres au cours du suivi, ce qui pourrait les amener à être en surpoids au bout de quelques années. Nous ne pouvons pourtant tirer aucune conclusion définitive de part la nature rétrospective et observationnelle de nos analyses actuelles.

Une étude analytique prospective sur une large cohorte d'enfants atteints de diabète de type 1 pourrait être intéressante en ce sens, afin de pouvoir déterminer au mieux les facteurs pouvant influencer la prise de poids chez les enfants atteints de DT1.

En conclusion, même si notre étude ne montre pas d'impact de l'excès de prise de poids ou de l'obésité sur l'équilibre diabétique dans notre cohorte, suffisamment de données de la littérature viennent supporter cette hypothèse. Des analyses d'enfants diabétiques sur une plus grande cohorte française retrouveraient peut-être ce lien statistique.

BIBLIOGRAPHIE

1. P. Drouin, J.F. Blickle, B. Charbonnel, E. Eschwege, P.J. Guillausseau, P.F. Plouin, J.M. Daninos, N. Baqlarac, J.P. Sauvanet : Diagnostic et classification du diabète sucré, les nouveaux critères. Diabetes & Metabolism (Paris) 1999, 25, 72-83
2. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* , 1997, *20* , 1183-97.
3. Piffaretti C, Mandereau-Bruno L, Guilmin-Crepon S, Choleau C, Coutant R, Fosse Edorh S. Incidence du diabète de type 1 chez l'enfant en France en 2013-2015, à partir du système national des données de santé (SNDS). Variations régionales. Bull Epidémiol Hebd. 2017;(27-28):571-8. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/27- 28/2017_27-28_1.html
4. Evaluation DT1 1998: étude Inserm: surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant (C. Lévy-Marchal, A. Fagot-Campagna, M. Daniel
5. Piffaretti C M-BL, Guilmin-Crepon S, Choleau C, Coutant R, Fosse-Edorh S. Incidence du diabète de type 1 chez l'enfant en France en 2013-2015, à partir du système national des données de santé (SNDS). Variations régionales. Bull Epidémiol Hebd. 2017;27-28:571-8.
6. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. Lancet. 2009;373(9680):2027-33
7. Balamurugan AN, Naziruddin B, Lockridge A, *et al.* Islet product characteristics and factors related to successful human islet transplantation from the Collaborative Islet Transplant Registry (CITR) 1999–2010. Am J Transplant 2014 ; 14 : 2595–2606.
8. Kroon E, Martinson LA, Kadoya K, *et al.* Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. Nat Biotechnol 2008 ; 26 : 443–452.
9. D'Amour KA, Bang AG, Eliazer S, *et al.* Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. Nat Biotechnol 2006 ; 24 : 1392–1401
10. Rezania A, Bruin JE, Riedel MJ, *et al.* Maturation of human embryonic stem cell-derived pancreatic progenitors into functional islets capable of treating pre-existing diabetes in mice. Diabetes 2012 ; 61 : 2016–2029.
11. Bruin JE, Rezania A, Xu J, *et al.* Maturation and function of human embryonic stem cell-derived pancreatic progenitors in macroencapsulation devices following transplant into mice. Diabetologia 2013 ; 56 : 1987–1998
12. Rezania A, Bruin JE, Arora P, *et al.* Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived in vitro from human pluripotent stem cells. Nat Biotechnol 2014 ; 32 : 1121–1133.
13. Pagliuca FW, Millman JR, Gurtler M, *et al.* Generation of functional human pancreatic beta cells in vitro. Cell 2014 ; 159 : 428–439
14. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, *et al.* Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. Lancet 2015 ; 385 : 509–516
15. Osafune K, Caron L, Borowiak M, *et al.* Marked differences in differentiation propensity among human embryonic stem cell lines. Nat Biotechnol 2008 ; 26 : 313–315.
16. Mfopou JK, Chen B, Mateizel I, *et al.* Noggin, retinoids, and fibroblast growth factor regulate hepatic or pancreatic fate of human embryonic stem cells. Gastroenterology 2010 ; 138 : 2233–2245, 45 e1–14
17. Gore A, Li Z, Fung HL, *et al.* Somatic coding mutations in human induced pluripotent stem cells. Nature 2011 ; 471 : 63–67
18. Maehr R, Chen S, Snitow M, *et al.* Generation of pluripotent stem cells from patients with type 1 diabetes. Proc Natl Acad Sci USA 2009 ; 106 : 15768–15773

19. Gershengorn MC, Hardikar AA, Wei C, *et al.* Epithelial-to-mesenchymal transition generates proliferative human islet precursor cells. Science 2004 ; 306 : 2261–2264.
20. Russ HA, Sintov E, Anker-Kitai L, *et al.* Insulin-producing cells generated from dedifferentiated human pancreatic beta cells expanded in vitro. PLoS One 2011 ; 6 : e25566.
21. Bar Y, Russ HA, Sintov E, *et al.* Redifferentiation of expanded human pancreatic beta-cell-derived cells by inhibition of the NOTCH pathway. J Biol Chem 2012 ; 287 : 17269–17280
22. Smukler SR, Arntfield ME, Razavi R, *et al.* The adult mouse and human pancreas contain rare multipotent stem cells that express insulin. Cell Stem Cell 2011 ; 8 : 281–293
23. Razavi R, Najafabadi HS, Abdullah S, *et al.* Diabetes enhances the proliferation of adult pancreatic multipotent progenitor cells and biases their differentiation to more beta-cell production. Diabetes 2015 ; 64 : 1311–1323.
24. DCCT : The Diabetes Control and Complications Research Group. N Engl J Med 1993 ; 329 : 97.
25. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. N Engl J Med 2007 ; 356 : 1842.
26. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018:Glycemic control targets and glucose monitoring for children,adolescents, and young adults with diabetes. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E,et al. Pediatr Diabetes. 2018;19 (Suppl. 27):105–114.
27. Farpour-Lambert, N., l'Allemand, D., Sempach, R., Laimbacher, J. (2006). Surcharge pondérale et obésité chez les enfants et adolescents. Paediatrica, Volume 17
28. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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 1993;329:977-86.
29. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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. J Pediatr 1994;125: 177-88
30. Ludvigsson J, Samuelsson U. Continuous insulin infusion (CSII) or modern type of multiple daily injections (MDI) in diabetic children and adolescents: a critical review on a controversial issue. Pediatr Endocrinol Rev 2007;5:666–78.
31. Dunger D, Ahmed L, Ong K. Growth and body composition in type 1 diabetes mellitus. Horm Res 2002;58(Suppl 1):66–71
32. Holl RW, Swift PGF, Mortensen HB,et al. Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey of adolescents with type 1 diabetes over 3 years:result from the Hvidoere study group.Eur J Pediatr 2003;162:22–9.
33. Jakisch BI, Wagner VM, Heidtmann B, et al. German/Austrian DPV Initiative and Working Group for Paediatric Pump Therapy. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) in paediatric Type 1 diabetes: a multicentre matched-pair cohort analysis over 3 years. Diabet Medicine 2008;25:80–5.
34. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK,et al. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999–2010.JAMA2012;307:483–90.
35. Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. Eur J Pediatr 2000; 159 (Suppl1): 14–34
36. Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude Esteban et évolution depuis 2006. Bull Epidemiol Hebd 2017;13.
37. Meyre 2004, Ctf 2003, Nhmrc 2003, Sorensen 1989, Stunkard 1990, Bouchard 1985
38. Breast-feeding and childhood obesity. A systematic review. S. Arenz, R Rückerl, B. Koletzko, R. von Kries. Int. Journal Obes Relat Metab Disord. 2004 Oct;28(10):1247-56.
39. Enfant et environnement "obésogène". G. Cesarino, A. Demierre, F. Humbert, A.M. Rivas, Ravash www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2007_2008/travaux/08_r_obesogene.pdf. 2008
40. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. Diabetologia 2001; 44: 914–922.
41. The SEARCH for Diabetes in Youth Study: Rationale, Findings, and Future Directions. Richard F. Hamman, Ronny A. Bell, Dana Dabelea, Ralph B. D'Agostino Jr., Lawrence Dolan, Giuseppina

Imperatore, Jean M. Lawrence, Barbara Linder, Santica M. Marcovina, Elizabeth J. Mayer-Davis, Catherine Pihoker, Beatriz L. Rodriguez and Sharon Saydah for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. 2014
42. Beck RW, Tamborlane WV, Bergenstal RM, Miller KM, DuBose SN, Hall CA. The T1D Exchange. 2012
43. Gerstl EM, Rabl W, Rosenbauer J, Grobe H, Hofer SE, Krause U, et al. Metabolic control as reflected by HbA1c in children, adolescents and young adults with type-1 diabetes mellitus: combined longitudinal analysis including 27,035 patients from 207 centers in Germany and Austria during the last decade. Eur J Pediatr 2008;167:447-53.
44. S. N. DuBose, J. M. Hermann, W. Tamborlane, R. W. Beck, A. Dost, L. DiMeglio, K. Otfried Schwab, R. W. Holl, S. E. Hofer, and D. M. Maahs, on behalf of the Type 1 Diabetes Exchange Clinic Network and Diabetes Prospective Follow-up Registry. Obesity in Youth with Type 1 Diabetes in Germany, Austria, and the United States. THE JOURNAL OF PEDIATRICS 2015 Sep;167(3):627-32.e1-4.
45. Role of Obesity in Complicating and Confusing the Diagnosis and Treatment of Diabetes in Children. Kenneth Lee Jones. Pediatrics 2008;121;361. DOI: 10.1542/peds.2007-1234
46. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. Jane L. Chiang, David M. Maahs, Katharine C. Garvey, Korey K. Hood, Lori M. Laffel, Stuart A. Weinzimer, Joseph I. Wolfsdorf, and Desmond Schatz. 2018.
47. Rapid weight gain in children soon after diagnosis of type 1 diabetes: is there room for concern? Newfield RS, Cohen D, Capparelli EV, Shragg P. Pediatric Diabetes 2009: 10: 310– 315.23. WHO | BMI-for-age [Inte
48. WHO | BMI-for-age [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 8 août 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/childgrowth/standards/bmi_for_age_field/en/
49. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018:Glycemic control targets and glucose monitoring for children,adolescents, and young adults with diabetes. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E,et al. Pediatr Diabetes. 2018;19 (Suppl. 27):105–114.
50. Quand et comment traiter un patient diabétique par pompe insuline externe? S. Calvel, B. Guerci, H. Hanaire, V. Lassmann-Vague, R. Leroy, G.-A. Loeuille, I. Mantovani, M. Pinget, E. Renard, N. Tubiana-Rufi. Groupe de travail pompes à insuline de la SFD. Expert consensus - SFD 2009.
51. Puberté normale et pathologique. Item 38. Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. @ Université Virtuelle Francophone - 2010-2011
52. www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/system/files/2019-02/ETP_07_02_2019_Score_EPICES.pdf
53. Diabetes in the young – a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. Chris Patterson, Leonor Guariguata, Gisela Dahlquist, Gyula Soltesz, Graham Ogle, Martin Silink. International Diabetes Federation Atlas, 6th edition. 2014.
54. Leiter LA et coll. Can J Diabetes 2005;29:186–92.
55. www.departement-information-medicale.com/wp-content/uploads/2009/05/re_precarite.pdf
56. The EPICES score: a tool for assessing parental socioeconomic vulnerability of children with type 1 diabetes. M. Picquart, V. Vautier, S. Pochelu, M.N. Campas, K. Bertet, D. Cousinié, A. Bergeron, P. Barat. Archives de Pédiatrie. Vol. 27, Issue 8, Nov 2020.
57. www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/108/Chapitre_3.html
58. La méthode anthropométrique d'évaluation de la graisse corporelle. Mesure du pli cutané. G. Le Bideau. Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris. 1959
59. Étude de la masse maigre obtenue par deux méthodes de composition corporelle différentes chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique : impédancemétrie versus mesure des quatre plis cutanés. F. Rebière, P. Fayemendi, N. Calmel, H. Sourrisseau, P.M. Preux, P. Couratier, P. Jésus, J.C. Desport. Nutrition Clinique et Métabolisme, Volume 34, Issue 1, pages 61-62, Avril 2020
60. Évaluation moderne de la Masse Corporelle du Sportif par Absorptiométrie. Dr Philippe ADAM Clinique Médipôle Garonne. 2011.
61. M.V. Moreno. Etude de la composition corporelle par impédancemétrie sur des adultes et des enfants sains et pathologiques. Université de Technologie de Compiègne, 2007.

Serment d’Hippocrate

Au moment d’être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.
Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.
Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.
Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.
J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.
Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admis dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.
Reçu à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.
J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.
Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j’y manque.