



HAL
open science

Facteurs prédictifs de déséquilibre de diabète de type 1 à un an : description d'une cohorte pédiatrique nantaise

Marie-Adélaïde Noyerie

► **To cite this version:**

Marie-Adélaïde Noyerie. Facteurs prédictifs de déséquilibre de diabète de type 1 à un an : description d'une cohorte pédiatrique nantaise. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03659825

HAL Id: dumas-03659825

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03659825>

Submitted on 5 May 2022

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de PÉDIATRIE

par

Marie-Adélaïde Noyerie

Présentée et soutenue publiquement le 04 février 2022

**FACTEURS PRÉDICTIFS DE DÉSÉQUILIBRE DE DIABÈTE DE TYPE 1 À UN AN :
DESCRIPTION D'UNE COHORTE PÉDIATRIQUE NANTAISE**

Présidente : Madame la Professeure Elise LAUNAY

Directrice de thèse : Docteure Sabine BARON

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	5
LISTE DES ABBRÉVIATIONS.....	7
I. INTRODUCTION.....	9
1. Particularités du diabète de l'enfant.....	9
a. Le diabète de type 1 en pédiatrie	9
b. Epidémiologie en France du diabète de type 1 pédiatrique	9
c. Spécificités de la prise en charge pédiatrique	10
2. Le lien entre équilibre et complications micro et macro vasculaires	10
a. Un marqueur de suivi : l'HbA1c	10
b. La mémoire métabolique	13
c. L'impact déterminant des premières années du suivi	13
3. Facteurs prédictifs de l'hémoglobine glyquée.....	14
a. L'absence de facteurs universels évidents	14
b. Rassemblement des connaissances dans une revue de 2018	15
c. Facteurs prédictifs sans causalité directe	17
d. Des avancées majeures mais des progrès restent à faire	18
4. Apport de ce présent travail	18
II. METHODES.....	19
1. Population d'étude	19
2. Recueil des données d'intérêt	20
a. Données anthropométriques	20
b. Environnement socio-éducatif	20
c. Circonstances de découverte	21
d. Valeurs biologiques initiales	21
e. Traitement instauré à la sortie d'hospitalisation	21
f. Les données de suivi au cours de la première année	22
g. Données à 1 an du diagnostic	22
3. Analyses statistiques.....	23
III. RESULTATS.....	23
1. Nombre de sujets d'étude	23
2. Description de la cohorte	24
a. Nombre de nouveaux cas, âge moyen et sex ratio	24
b. Caractéristiques socio-éducatives et familiales	26
c. Circonstances cliniques et biologiques de présentation au diagnostic	26
d. Critères de gravité à la découverte	31
e. Traitement du diabète et première année de suivi	31

f. Bilan à 1 an du diagnostic	32
3. L'hémoglobine glyquée à 1 an et l'association à des facteurs prédictifs.....	34
a. Données démographiques	34
b. Circonstances de diagnostic – facteurs clinico-biologiques	35
c. Instauration du traitement et première année du suivi	36
d. Evolution à 1 an de la découverte	37
4. Résumé des facteurs associés significativement à l'HbA1c à 1 an.....	37
5. Contrôle métabolique à 1 an satisfaisant.....	38
6. Mauvais contrôle métabolique à 1 an	38
7. Cohorte des patients de moins de 5 ans	39
IV. DISCUSSION	40
V. CONCLUSION.....	47
BIBLIOGRAPHIE.....	49

REMERCIEMENTS

Je tiens à adresser tous mes remerciements à toutes les personnes qui m'ont accompagnée, aidée et soutenue sur ce chemin.

A Sabine Baron, pour la patience tout au long de l'apprentissage de la diabétologie et de l'endocrinologie pédiatrique. Pour l'accueil au sein de cette équipe avec laquelle j'ai tant appris.

A Elise Launay et Cyril Flamant pour votre bienveillance infinie et votre implication au quotidien dans la formation des internes de pédiatrie à Nantes. En parallèle, vous avez su créer un cadre très soutenant pour ce DES et ce fut un plaisir de vous avoir pour interlocuteurs lors de la représentation des internes.

A Régis Coutant, pour l'accueil à Angers, pour l'enseignement transmis au cours de ce semestre et pour les conseils donnés concernant ce travail.

A toutes les équipes médicales et paramédicales que j'ai rencontrées, à Grenoble, à Angers et à Nantes. Plus particulièrement les équipes de diabétologie pédiatrique, qui ont eu l'immense patience de me guider, me soutenir et m'enseigner ce métier.

A Adrien pour avoir su me challenger jusqu'au bout et pour avoir partagé ces innombrables pauses cafés à la BU. Je ne serais certainement pas arrivée à Nantes sans toi.

A Julie, Marie, Rosita, Olivia, Stan et les autres pour avoir embelli cette difficile année de la D4. Vous savez déjà à quel point votre présence et votre soutien ont été déterminants.

A Louise, pour m'avoir sorti la tête de mes bouquins quand j'en avais le plus besoin. Et parce que les concerts et le cinéma n'ont plus tout à fait la même saveur sans toi.

A toutes mes co-internes rencontrées au fil des stages pour l'apprentissage et le soutien dont vous avez su faire preuve : Blandine, pour avoir été mon phare dans la tempête de ces premiers mois de l'internat ; Adeline pour ces moments de partage pré-visite au 4^{ème} ; Anne-Laure et Ophélie pour le soutien tout au long de cet intense semestre de réanimation ; Julie et Thomas pour les rires salvateurs qui ont permis d'affronter plus sereinement toutes les situations difficiles (et les EF) ; et enfin Romée et Tifenn grâce à qui les allers-retours étaient dix fois plus faciles à faire chaque jour. A vous et toutes les autres, mille mercis.

A Cécile, Marie, Maureen (et Driss), ma coloc Jubjub, pour cette transition toute en douceur à vos côtés.

A Princy, Margaux, Valentin, Chloé pour, en vrac, le vélo, le petit b, le ski, les concerts, les déménagements et les soirées crêpes.

A ma promo de cœur, celles qui sont devenues tellement plus que des co-internes. A Laure, parce que tout devient si facile avec toi, aussi bien la DP, les discussions interminables sur tout et n'importe quoi et la survie en milieu hostile. A Marie, parce que tu as quand même un peu changé ma vie. A Lise, pour ta détermination sans failles, que j'admire. A Géraldine, pour tous ces moments partagés à rire, chanter faux et danser. A Lydie, pour ton humour et ton optimisme qui m'inspirent plus que tu ne le sais. A Charlotte, pour ton rire, ta force incroyable et tes immenses talents de vidéaste. A Morgane, pour ta belle humeur et ta présence reconfortante qui ont le pouvoir de faire diminuer les râleries. Vous êtes fantastiques, sachez-le.

A mes très chères grand-mères et à tous mes grands-pères, présent et absents, pour votre présence et votre soutien sur lesquels j'ai toujours su pouvoir compter. A Mpi et Domi, pour toutes ces semaines passées (et futures) à vous envahir. A mon Gérard, pour ta lumière et ton sourire. C'est grâce à toi que j'ai su que ce serait la pédiatrie et rien d'autre. A Niki, mon étoile.

A mes parents, tout ce que je suis, tout ce que je fais, c'est grâce à vous, à votre foi aveugle et à votre amour inconditionnel.

A Thomas et Constance, pour cette vingtaine d'années passées à vos côtés, à rire, pleurer, partager, marcher, voyager, apprendre, grandir. Je suis si chanceuse de vous avoir.

Merci enfin à Tanguy pour l'amour, la force et la douceur que tu me prodigues chaque jour sans compter, pour le partage de tes passions pour la cuisine, le vélo et les châteaux, pour la tolérance infinie de toutes mes divagations (), mes angoisses et ma misandrie. Je t'aime de ouf

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

Ac : Anticorps

ADA : American Diabetes Association

ATCD : Antécédent

AVS : Auxiliaire de Vie Scolaire

BMJ : British Medical Journal

CGM : Continuous Glucose Monitoring

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DCCT : Diabetes Control and Complications Trial Research Group

DIAS : Diabetes and Social Disparities

DS : Déviation Standard

DT1 : Diabète de type 1

EDIC : Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

ESTEBAN : Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité Physique et la Nutrition

GAD : Glutamic Acid Decarboxylase

HbA1c : hémoglobine glyquée

IA2 : Islet Antigen 2

ICA : Islet Cell Antibody

IDAA1c : Insuline Dose Adjusted HbA1c

IgA : Immunoglobulines A

IMC : Indice de Masse Corporelle

IME : Institut Médico-Educatif

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IOTF : International Obesity Task Force

ISPAD : International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

MDI : Multiple Daily Injections

MODY : Maturity-Onset Diabetes of the Young

Nb : Nombre

NeOn : New Onset

pH : potentiel Hydrogène

SEARCH : the SEARCH for Diabetes in Youth study group

SNDS : Système National des Données de Santé

SNIIRAM : Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

SPUPD : Syndrome PolyUro-PolyDipsique

TPO : ThyroPerOxydase

ULIS : Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire

USC : Unité de Soins Continus

UP : Urgences Pédiatriques

ZnT8 : Zinc Transporter 8

I. Introduction

1. Particularités du diabète de l'enfant

a. Le diabète de type 1 en pédiatrie

Le diabète de type 1 est la forme de diabète la plus fréquente chez les enfants et adolescents (1). Il s'agit d'une pathologie métabolique et auto-immune potentiellement responsable de complications micro et macro vasculaires, au cours de son évolution. Elle nécessite de ce fait un traitement et un suivi spécialisé tout au long de la vie (2,3). Les complications les plus fréquemment rencontrées, et qui doivent être activement prévenues, dépistées et surveillées dès le suivi en pédiatrie, sont la rétinopathie, la néphropathie (avec l'apparition précoce d'une micro-albuminurie), la neuropathie périphérique et autonome, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies (4). Cependant, même avant l'apparition de ces complications, le diabète de type 1 peut être responsable d'une surmortalité pédiatrique en lien avec des événements aigus de type décompensation acidocétosique ou hypoglycémie sévère, dès les premières années de suivi (5). Cette surmortalité a aujourd'hui heureusement tendance à diminuer (6) grâce aux avancées technologiques de prise en charge et les campagnes de prévention pour le dépistage de l'acidocétose (7).

b. Epidémiologie en France du diabète de type 1 pédiatrique

Il n'existe pas encore de registre national en France pour le diabète de type 1. Une étude de Piffaretti et al (8), publiée en 2017, permettait d'en estimer l'incidence à partir du système national des données de santé (SNDS). L'algorithme proposé par les auteurs a permis de recenser les nouveaux diagnostics de diabète. Pour cela, ils ont identifié tous les enfants âgés de 6 mois à 14 ans ayant eu une hospitalisation de quelques jours, suivie d'un remboursement de prescription d'insuline dans l'année (en excluant les diabètes iatrogènes et néonataux). Le taux d'incidence ainsi estimé entre 2013 et 2015 était de 18,0 pour 100 000 personnes années en France métropolitaine et départements d'Outre-Mer (à l'exception de Mayotte). Le sex ratio garçon/fille était de 1,13. En stratifiant par classes d'âge (0-4, 5-9 et 10-14 ans), les taux d'incidence augmentaient avec l'âge pour les filles et les garçons. Il existait de grandes variations inter-régionales (de 3,6 pour 100 000 personnes années en Guyane à 21,7 en Corse) sans retrouver cependant de gradient nord-sud ou ouest-est comme dans d'autres études (9,10). En France, comme dans le reste de l'Europe, l'incidence du diabète de type 1 en pédiatrie, n'a cessé d'augmenter ces dernières années, de 4% en moyenne. L'augmentation la

plus importante portait sur le groupe des moins de 5 ans, expliquant la tendance au rajeunissement de l'âge moyen à la découverte : 25% des diagnostics sont maintenant faits avant l'âge de 5 ans (10–12). Les dernières données actualisées de Santé Publique France (13) mentionnent des taux d'incidence en augmentation pour le diabète de type 1 de l'enfant : 18,0 pour 100 000 en 2013-2015 et 19,5 pour 100 000 sur la période 2015-2017.

c. Spécificités de la prise en charge pédiatrique

De nombreux aspects font que la prise en charge du diabète de type 1 dans la population pédiatrique est très différente de celle des adultes avec un diabète. En premier lieu, il existe des particularités physiopathologiques telles que la sensibilité variable à l'insuline en fonction du stade pubertaire (14), les vulnérabilités neurologiques spécifiques du jeune enfant en lien avec les hypo et hyperglycémies (15) ou encore les effets neurocognitifs potentiels de l'acidocétose diabétique (16). Il est également nécessaire de prendre en compte les capacités de gestion des soins par l'enfant, évolutives avec l'âge mais limitant l'autonomie dans l'appréhension de la pathologie chez les jeunes enfants. Les capacités de l'entourage familial et scolaire à s'occuper de l'enfant ou adolescent impactent aussi les soins (3). Il est recommandé que l'accompagnement de l'enfant et de sa famille soit fait avec une équipe pluridisciplinaire (composée de professionnels spécifiquement formés à la pédiatrie et à la diabétologie) afin de couvrir tous les enjeux médicaux, infirmiers, éducationnels, nutritionnels et psychologiques et sociaux. Au fil du temps, les objectifs d'apprentissage vont évoluer pour encourager l'adolescent à prendre de plus en plus d'autonomie et développer des adaptations pour gérer le diabète dans sa vie et ainsi le préparer à une transition vers un suivi et une prise en charge chez les adultes.

2. Le lien entre équilibre et complications micro et macro vasculaires

a. Un marqueur de suivi : l'HbA1c

L'équilibre métabolique et glycémique est monitoré régulièrement, tous les 3 mois en consultation de suivi pédiatrique grâce à l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Les recommandations de l'International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) de 2018 fixent un objectif d'HbA1c inférieur ou égal à 7%, pour les enfants, adolescents et jeunes adultes de moins de 25 ans, ayant accès à des « soins complets », ou *comprehensive care* (17). Cet objectif, potentiellement difficile à atteindre, ne peut s'envisager réellement que pour des patients dont la prise en charge s'effectue à l'aide d'une pompe à insuline et

d'un capteur de glycémie en continu. Dans tous les cas, les recommandations de l'ISPAD précisent bien qu'il est nécessaire de fonctionner avec des cibles individualisées. Il est donc recommandé de tendre vers l'HbA1c la plus basse possible, mais avec deux impératifs : premièrement, ne pas surexposer le patient à un risque d'hypoglycémie sévère et deuxièmement, rechercher avec le patient et sa famille, l'équilibre entre une charge de soins acceptable au quotidien pour une bonne gestion de la pathologie et la meilleure qualité de vie possible. En pratique courante, un objectif inférieur ou égal à 7,5% paraît plus réaliste à atteindre pour l'ensemble des familles, comme proposé par l'American Diabetes Association (ADA) (3).

De nombreuses études ont démontré que l'HbA1c est le meilleur marqueur, à ce jour, du risque de survenue de complications macro et micro vasculaires à l'âge adulte. Dès 1993, le Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) a suivi de manière prospective une cohorte multicentrique de 1441 patients, âgés de 13 à 39 ans, sur une durée moyenne de 6 ans et demi. Les patients ont été randomisés en 2 groupes : thérapie intensive via pompe à insuline ou schéma à 3-4 injections quotidiennes versus thérapie conventionnelle (à l'époque) de 1 à 2 injections par jour. Leur étude a montré que l'application de la thérapie insulinaire intensive, permettant l'obtention d'une HbA1c se rapprochant des objectifs fixés, retardait l'apparition et ralentissait la progression de complications de type rétinopathie, néphropathie et neuropathie diabétiques (18). Ils modélisaient ainsi une relation progressive et exponentielle entre la valeur d'HbA1c et chacune des complications précédemment citées. Ces mêmes résultats ont ensuite été confirmés pour le sous-groupe des patients âgés de 13 à 17 ans de cette même cohorte (19). En 2014, soit 20 ans plus tard, l'étude observationnelle Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) de la cohorte initiale du DCCT (20) s'est penchée sur la durabilité de ces résultats à long terme. A l'issue de la période initiale du DCCT en 1993, les patients du groupe thérapie conventionnelle avaient été formés à la thérapie intensive, et l'ensemble de la cohorte avait été invitée à poursuivre le suivi. La différence entre les moyennes d'hémoglobine glyquée des deux groupes a rapidement diminué pour finalement disparaître. Le taux moyen d'HbA1c de l'ensemble de la cohorte s'est ainsi stabilisé aux alentours de 8%. Malgré cela l'ancien groupe 'thérapie intensive' présentait significativement moins de rétinopathie diabétique (21), avait une incidence réduite de 30% pour tous les événements cardio-vasculaires et de 32% pour les événements cardio-vasculaires graves (infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral ou mort de cause cardio-vasculaire) par rapport à l'ancien groupe 'thérapie conventionnelle' (22). De

plus, il n'y avait pas de différence significative de mortalité entre l'ancien groupe 'thérapie intensive' et la population générale. A l'inverse, le groupe 'thérapie conventionnelle' présentait une mortalité significativement plus élevée que la population générale (23).

L'association entre mauvais contrôle métabolique et survenue de complications a de nouveau été prouvée sur :

- des effectifs de plus jeune âge (24), dans une étude du BMJ qui a comparé les taux de micro-albuminurie et d'hémoglobine glyquée dans une cohorte pédiatrique de 527 enfants, (moyenne d'âge de 8,8 ans). L'HbA1c élevée était le seul marqueur fiable de survenue d'une micro-albuminurie et d'évolution vers une macro-albuminurie.

- une cohorte Norvégienne de près de 300 patients de moins de 15 ans, recrutés entre 1973 et 1982, suivis sur une période moyenne de 24 ans. Là encore, l'HbA1c était le facteur de risque de survenue de rétinopathie (25) et de néphropathie (26) le plus significatif.

- une cohorte Autrichienne de 648 patients retrouvant des associations statistiquement significatives entre HbA1c élevée et mortalité à 20 ans d'évolution, et HbA1c élevée et nécessité de thérapie de suppléance rénale (27,28).

Une revue Cochrane datant de 2014 souligne que les effets bénéfiques d'un contrôle métabolique strict se voient surtout dans des populations jeunes, avant l'apparition de complications micro vasculaires, en retardant leur survenue (29). Il existe donc un intérêt majeur à se rapprocher des objectifs d'équilibre métabolique dès les premières années du diabète.

Des études se sont penchées sur l'impact de l'équilibre métabolique des premières années de suivi après le diagnostic de diabète de type 1. (30,31) L'équipe de Samuelsson et al s'est intéressée à la relation entre la moyenne d'HbA1c dans la période de 3 à 15 mois après un diagnostic fait dans l'enfance, et l'équilibre métabolique, l'albuminurie et la rétinopathie à l'âge adulte (32). Pour cela, ils ont utilisé les registres de suivi nationaux Suédois, très exhaustifs. Les enfants et adolescents ayant un mauvais contrôle métabolique dans les 15 mois suivants le diagnostic (seuil retenu supérieur ou égal à 8,6% dans leur étude) avaient une HbA1c significativement plus élevée à l'âge adulte, et une fréquence de survenue significativement plus élevée de néphropathie et rétinopathie diabétique. Ils ont aussi retrouvé que le groupe avec un mauvais contrôle métabolique initial comprenait une proportion plus

élevée de femmes, plus de fumeurs et de patients pratiquement moins régulièrement d'activité physique.

De manière parallèle, une étude anglaise menée sur une cohorte mono centrique a montré qu'un équilibre glycémique optimal atteint au cours des 6 premiers mois pouvait avoir des effets bénéfiques persistants jusqu'à 9 ans de suivi ultérieur. (33)

b. La mémoire métabolique

La possibilité d'une corrélation entre l'équilibre métabolique très précoce, dès la première année post-diagnostic, et l'équilibre métabolique des années futures, a été explorée par d'autres études (34–37), permettant d'évoquer la notion de « mémoire métabolique » du diabète.

L'équipe de Nirantharakumar et al (38) a étudié plus en détail cette idée de mémoire métabolique, souvent appelée 'HbA1c tracking'. Grâce à une base de données britannique, ils ont identifié 4525 patients ayant eu un diagnostic de diabète de type 1 établi entre 1995 et 2015. Ils se sont ensuite intéressés à la variabilité de l'hémoglobine glyquée au fil des années. Leurs résultats semblaient montrer l'existence d'une fenêtre de 4 à 5 ans post découverte après laquelle l'HbA1c de chaque patient se stabilisait dans une sorte de couloir (ou 'track' comme une piste de course en athlétisme). Le taux d'hémoglobine glyquée du couloir de stabilisation dépendait de l'équilibre glycémique de ces 4 à 5 premières années de suivi. Ils ajoutaient que les valeurs individuelles d'HbA1c pouvaient bien sûr varier au fil du temps, notamment en cas de planification de grossesse ou d'intervention chirurgicale programmée mais ces effets d'amélioration duraient rarement plus de quelques années. L'âge au diagnostic et le sexe semblaient influencer la vitesse de stabilisation dans un couloir et sa valeur absolue. Néanmoins cette notion d'installation sur un plateau de base était bien présente dans tous les groupes étudiés, appuyant encore une fois la notion de la nécessité d'un contrôle métabolique strict comme objectif chez tous les patients nouvellement diagnostiqués avec un diabète de type 1.

c. L'impact déterminant des premières années du suivi

Le suivi de la cohorte multicentrique américaine NeOn (New Onset) du Pediatric Diabetes Consortium s'est plus particulièrement attachée à étudier la première année de suivi post-diagnostic du diabète de type 1 chez l'enfant. Les données de 857 patients, suivis dans 7 centres aux Etats-Unis entre 2009 et 2011, ont ainsi été recueillies de manière prospective. Un

premier volet de l'étude (39) a permis de décrire l'histoire naturelle de l'évolution de l'HbA1c au cours de cette première année, de la survenue de décompensations acidocétosiques (en dehors du diagnostic) et d'hypoglycémies sévères. Après la découverte, la moyenne d'hémoglobine glyquée atteint un nadir aux alentours de 3-6 mois (reflétant en partie la sécrétion résiduelle d'insuline) avant de ré-augmenter progressivement jusqu'à 12 mois. Les décompensations acidocétosiques ont concerné 1% des patients après la découverte et 4% des patients ont présenté au moins un épisode d'hypoglycémie sévère. Un autre indice a été étudié au cours de cette étude : l'IDAA1c, ou Insuline Dose Adjusted HbA1c, définie par : $HbA1c$ (exprimée en pourcentage) + [4 x la dose d'insuline en UI/kg/j]. Ce paramètre avait été décrit et validé par Mortensen et al (40) au sein du Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes dans l'objectif de tenter de trouver une définition stable et reproductible de la période de rémission partielle (anciennement appelée « lune de miel »), reflétant la fonction résiduelle transitoire des cellules bêta des îlots de Langerhans. Dans la cohorte NeOn, les valeurs d'IDAA1c au cours du temps suivaient une trajectoire parallèle mais décalée dans le temps par rapport à celle de l'HbA1c avec un nadir entre 1-3 mois puis une ré-ascension progressive au décours de la première année de suivi.

3. Facteurs prédictifs de l'hémoglobine glyquée

a. L'absence de facteurs universels évidents

Un deuxième volet de l'étude NeOn (41) avait pour objectif d'identifier des facteurs déterminants de l'HbA1c à 1 an sur cette même cohorte. Des associations statistiquement significatives ont ainsi été montrées entre une HbA1c plus basse à 1 an et les caractéristiques suivantes : l'absence d'acidocétose au diagnostic, plusieurs facteurs socio-économiques (le fait de vivre avec ses deux parents, le fait d'avoir une assurance médicale privée, un revenu moyen du foyer plus élevé, l'ethnie blanche), le nombre plus élevé d'auto-surveillance glycémique par jour et une dose quotidienne d'insuline plus basse. Il n'y avait pas d'association notable entre le genre, l'âge, le stade de Tanner, l'IMC ou l'HbA1c au diagnostic.

De multiples études ont cherché depuis de nombreuses années à établir des liens entre l'HbA1c et de potentiels facteurs prédictifs. Une très large étude française conduite par Rosilio et al (42) en 1995, avait ainsi collecté les données de 2579 patients âgés de 1 à 19 ans, suivis dans près de 200 centres français. L'étude avait relevé une association entre l'HbA1c et

l'âge, la dose quotidienne d'insuline en UI/kg/j, l'âge de la mère, la fréquence de l'auto-surveillance glycémique, la durée du diabète, la qualité du support familial (évalué à l'aide d'un questionnaire établi spécialement pour cette étude par des infirmières spécialisées et un psychologue) et l'adhérence aux recommandations diététiques (recueillie de manière auto-déclarative).

Mortensen et le Hvidoere Study Group (43) avaient également mené une étude entre 1999 et 2000 sur 18 centres issus de 15 pays Européens et le Japon. Ils avaient mis en évidence un lien entre l'HbA1c à 1 an et l'HbA1c au diagnostic, les ethnies non blanches et la présence résiduelle d'auto-anticorps anti-GAD à 1 mois.

b. Rassemblement des connaissances dans une revue de 2018

Au fil des années, les études sur ce sujet se sont multipliées, portant tour à tour sur des éléments de suivi différents. Une revue systématique de la littérature parue en 2018 et menée par Mazarello Paes et al (44) a permis de rassembler les connaissances établies, de manière plus claire, grâce à l'analyse d'une vingtaine d'articles. Ils rapportaient les résultats d'études observationnelles, menées entre 1987 et 2015, portant exclusivement sur des patients de 0 à 18 ans, en excluant tous les autres types de diabète que le type 1. Le nombre total de sujets était de 30 818, répartis à travers huit études menées aux Etats-Unis, une au Canada, une en Nouvelle-Zélande, quatre en Suède, deux au Royaume-Uni, une en Suisse, une en Italie, une impliquant 7 pays Européens et une impliquant 15 pays Européens et le Japon. Cette dernière était la seule contenant des données Françaises. D'après leurs résultats, ils énonçaient qu'un mauvais contrôle métabolique entre 4 et 12 mois du diagnostic était associé de manière statistiquement significative à un âge à la découverte plus élevé (32,34,43), une ethnie non blanche (41,43,45), une famille monoparentale (41,46,47), une HbA1c plus élevée au diagnostic (34,43,48), une durée d'évolution du diabète de type 1 plus longue (43,48–50) et une administration « conventionnelle » d'insuline (soit pas de pompe à insuline utilisée ou de schéma basal-bolus) (34,41,49). L'association avec le mauvais équilibre métabolique était moins marquée ou variable entre les études concernant l'IMC (34,41,43,46,49,51), la positivité des auto-anticorps (41), les comorbidités associées (maladie cœliaque, dysthyroïdie ou autre) (46), le niveau socio-économique (45,46,50), la possession d'une assurance médicale privée (34,41,49), les comportements parents-enfants (50) et les antécédents médicaux parentaux (45,46) appelé aussi « mauvaise santé des parents » dans l'étude. Aucune

association n'était montrée entre le sexe (34,41,43,50,52), l'acidocétose au diagnostic (34,41,43), la concentration en C-peptide (43,53,54) et l'équilibre glycémique.

Tableau 1 : Facteurs prédictifs de l'HbA1c entre 4 et 12 mois du diagnostic, à partir de 20 études observationnelles menées entre 1987 et 2015

Facteur prédictif étudié	Corrélation avec l'HbA1c de 4 à 12 mois	Absence de corrélation significative avec l'HbA1c
Âge au diagnostic	2167	5311
Genre	414	1517
Ethnie (blanche vs non blanche)	1361	-
Assurance maladie (privée ou non)	962	120
Bas niveau socio-économique	229	219
Structure familiale (famille monoparentale)	1083	-
IMC	305	1237
HbA1c au diagnostic	395	1233
Durée d'évolution du diabète	5271	820
Positivité des auto-anticorps	-	857
Concentration en C-peptide	-	4017
Acidocétose au diagnostic	-	1407
Comorbidités associées, au diagnostic	155	155
Interactions parents-enfants	-	64
Antécédents familiaux de DT1	229	155
Absence de pompe ou schéma basal-bolus	1082	84

Les nombres du tableau représentent le cumul des patients des études pour lesquelles une corrélation avec l'HbA1c de 4 à 12 mois a été montrée, ou pas. Données extraites de la revue systématique conduite par Mazarello Paes et al (44)

Les associations entre équilibre métabolique au cours des premières années du suivi et facteurs socio-économiques ont été récemment analysées plus en détail par l'étude DIAS (Diabetes and Social Disparities) menée par Mönkemöller et al (55) en Allemagne, grâce au suivi de 1829 patients de moins de 18 ans. Leurs résultats confirmaient qu'un niveau socio-économique plus bas était associé à une hémoglobine glyquée plus élevée, une proportion d'utilisation de la pompe à insuline plus basse, moins d'auto-surveillances glycémiques quotidiennes et plus de jours d'hospitalisation, malgré la gratuité et la facilité d'accès aux soins en Allemagne. Le niveau socio-économique des familles était déterminé à l'aide d'un score composite rassemblant des données sur le niveau d'études des parents, leur profession, le revenu moyen du foyer et leur statut migratoire.

c. Facteurs prédictifs sans causalité directe

Les auteurs de la revue systématique de 2018 soulignaient bien que toutes ces données provenaient d'études observationnelles uniquement, et donc que les associations rapportées ne pouvaient en aucun cas être interprétées comme des relations causales entre le facteur prédictif et le mauvais équilibre glycémique. Par exemple, le fait que l'âge plus élevé au diagnostic soit en lien avec un équilibre métabolique moins bon peut s'expliquer par l'interaction de plusieurs facteurs différents : la part plus élevée d'insulinorésistance à l'approche de l'adolescence (56), ou des changements de dynamiques socio-familiales entraînant parfois une diminution de la compliance au traitement (57,58).

L'association entre une HbA1c au diagnostic plus élevée et un équilibre glycémique moins bon, peut probablement s'expliquer par une durée d'évolution du diabète plus longue avant que le diagnostic ne soit fait. Une HbA1c très élevée à la découverte est très souvent associée à un mode de présentation acidocétosique aux urgences. La revue de Mazarello Paes et al ne montrait certes pas d'association entre acidocétose et mauvais contrôle métabolique mais une étude plus récente menée par Duca et al (59), publiée en 2019 et issue du groupe SEARCH montrait des résultats un peu différents après la première année de suivi. Ils ont étudié les trajectoires d'HbA1c au cours du temps chez 1396 patients de moins de 20 ans, nouvellement diagnostiqués avec un diabète de type 1, pendant une durée moyenne de suivi de 8 ans. Leurs résultats montraient qu'en effet, à la découverte, les hémoglobines glyquées étaient significativement plus élevées en cas de présentation acidocétosique ($9.9\% \pm 1,5\%$ versus $8,5\% \pm 1,4\%$). Ils retrouvaient également que, après la première année du suivi du diabète, les HbA1c des patients ayant présenté une acidocétose au diagnostic augmentaient plus rapidement ($+ 0,16\%$ chaque année) que les autres, indépendamment de l'âge au diagnostic, du sexe, de facteurs socio-économiques et de schémas d'insuline et techniques d'auto-surveillance glycémique.

Ce lien entre HbA1c élevée au diagnostic, mode de présentation acidocétosique et mauvais contrôle métabolique, peut laisser présumer d'une durée d'évolution plus longue avant que le diagnostic ne soit fait. Le délai plus important avant de recourir aux soins peut être le reflet d'un entourage qui, par la suite, aurait des capacités d'accompagnement moins optimales concernant la gestion du traitement (60).

d. Des avancées majeures mais des progrès restent à faire

La prise en charge du diabète de type 1 de l'enfant est en constante évolution et amélioration. Ceci non seulement sur le plan des techniques d'administration de l'insuline et de contrôle de la glycémie mais aussi des méthodes d'éducation thérapeutique plus performantes et l'optimisation de la prise en charge pluridisciplinaire. Une étude multi centrique conduite en Autriche et en Allemagne (61) a ainsi montré une amélioration significative du contrôle métabolique entre 1995 et 2009 (taux d'HbA1c bruts passant de $8.7 \pm 1.8\%$ en 1995 à $8.1 \pm 1.5\%$ en 2009) accompagnée d'une diminution simultanée des événements hypoglycémiques. L'étude d'une cohorte nationale Slovène a montré les mêmes tendances concernant l'amélioration du contrôle glycémique entre 2000 et 2011, également associée à une diminution des effets indésirables sévères (62). En accord avec ces résultats, une étude menée sur 3 hôpitaux Londoniens a prouvé qu'une année de diagnostic antérieure à 2011 était un facteur de risque de mauvais contrôle glycémique (63).

Cependant des nombreux facteurs continuent d'influencer l'équilibre glycémique au-delà des moyens techniques de la prise en charge et de nombreux progrès restent à faire (64). Ainsi, une étude randomisée contrôlée (65) menée dans 15 centres pédiatriques en Angleterre et au Pays de Galles, entre 2011 et 2017, a comparé l'initiation précoce d'une pompe à insuline versus un schéma à injections multiples sur l'équilibre à 1 an du diagnostic. 294 patients âgés de 7 mois à 15 ans ont été randomisés dans les 2 groupes de traitement, stratifiés sur l'âge et le centre de prise en charge. Les moyennes d'HbA1c à un an étaient sensiblement similaires dans les 2 groupes, avec une proportion suboptimale de patients atteignant les objectifs dans les deux cas.

4. Apport de ce présent travail

Depuis une trentaine d'années, grâce aux travaux initiés par le DCCT, nous savons qu'il existe un lien fort entre la survenue de complications micro et macro vasculaires liées au diabète de type 1 et l'équilibre glycémique, représenté par l'hémoglobine glyquée. Nous savons aussi que l'impact d'un bon contrôle métabolique durant les premières années post-diagnostic est déterminant pour l'équilibre métabolique tout au long de la pathologie, en particulier lors de la toute première année de la vie avec le diabète. De nombreuses études ont cherché à mettre en évidence des facteurs, parfois présents dès le diagnostic, qui seraient associés à une mauvaise évolution précoce de l'hémoglobine glyquée (sans pour autant

préjuger d'un lien de causalité). Les différents facteurs mis en évidence au fil de ces études n'avaient pas tous la même valeur d'association en fonction des populations étudiées.

Les objectifs de ce travail sont :

- décrire de manière précise la cohorte des nouveaux diagnostics de diabète de type 1 survenus en pédiatrie au CHU de Nantes, sur une période de 4 ans, et plus précisément la première année du suivi.
- au sein de cette cohorte, identifier des facteurs prédictifs de mauvais équilibre métabolique précoce, représentés par la valeur d'hémoglobine glyquée à 1 an du diagnostic. S'il existait de tels facteurs, ils pourraient nous permettre de mieux cibler les patients à risque de déséquilibre précoce. Le suivi de ces patients pourrait alors être plus intensif, afin de se rapprocher au mieux des objectifs d'HbA1c dès les premières années du suivi.

II. Méthodes

1. Population d'étude

Ce travail est une étude de cohorte rétrospective, monocentrique, observationnelle, basée sur l'analyse des dossiers médicaux des enfants et adolescents, suivis en pédiatrie au CHU de Nantes, à la suite d'un diagnostic de diabète de type 1, entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 mars 2020.

Les critères d'inclusion comprenaient une découverte de diabète de type 1 effectuée au CHU de Nantes ou une découverte de diabète dans un autre hôpital mais ayant nécessité un transfert à Nantes au cours de la première hospitalisation, et un suivi en pédiatrie à Nantes pendant au moins la première année suivant le diagnostic.

Les critères d'exclusion étaient : tous les types de diabète autres que le diabète de type 1 (diabètes monogéniques, mitochondriaux, MODY, diabète de type 2) ; les patients dont le suivi à Nantes avait débuté après la phase de primo-hospitalisation et d'éducation ; les patients ayant changé de centre de suivi avant la fin de la première année post-découverte.

Les patients ont été sélectionnés via les logiciels de soins utilisés au CHU de Nantes et les registres locaux coordonnés par le réseau de soins régional Diabenfant.

2. Recueil des données d'intérêt

Nous avons retracé tous les marqueurs précédemment évoqués (et analysables sur un recueil de données rétrospectif) et de rechercher ceux qui pouvaient être applicables dans notre pratique au CHU de Nantes. Ces données ont été recueillies depuis les logiciels de soins du CHU et les registres du réseau. Les éléments recueillis au sein de chaque dossier peuvent être classés dans les catégories suivantes :

a. Données anthropométriques

- Le mois et l'année de diagnostic, afin de suivre d'éventuelles variations saisonnières ou des différences dans l'incidence au fil des années, de 2015 à 2019 (n'ayant des données que pour le premier trimestre de 2020, nous ne les avons pas utilisées dans l'analyse de ces paramètres)
- Le sexe et l'âge au diagnostic
- Le poids au moment de l'arrivée aux urgences ; le poids de forme avant le début des symptômes, défini par le poids le plus récent noté sur le carnet de santé ou connu par les parents avant l'apparition des signes cliniques ; la taille au diagnostic ; l'IMC avant le début des symptômes ($IMC = \text{poids de forme} / \text{taille}^2$), ainsi que le z-score d'IMC (correspondant globalement aux courbes en DS sur les courbes françaises), calculé grâce au pediatric z-score calculator élaboré par l'institut de recherche du Children's Hospital of Philadelphia (66). Lorsque ces données n'étaient pas explicitement notifiées dans le dossier, la courbe de croissance du patient a été utilisée pour estimer au mieux ces informations.

b. Environnement socio-éducatif

- La scolarité, qualifiée « d'atypique » si on répertoriait un redoublement de classe ou une scolarité adaptée (nécessité d'une AVS, scolarisation en ULIS, IME...) et de « classique » dans le cas contraire.
- La structure familiale, mono ou biparentale
- Les catégories socio-professionnelles des parents et le revenu annuel moyen par catégorie socio-professionnelle pour chaque parent suivant les tableaux fournis par l'INSEE (67). Lorsque les données étaient disponibles pour les deux parents, le cumul des revenus a été calculé.
- Les antécédents familiaux de diabète de type 1 au premier degré

c. Circonstances de découverte

- La présence ou non d'un syndrome cardinal, défini par la présence de signes tels qu'un syndrome polyuro-polydipsique ou une énurésie secondaire
- Des éléments de gravité clinique au diagnostic :
 - o le pourcentage estimé de perte de poids par rapport au poids de forme (une perte de poids d'au moins 10% représentant une déshydratation sévère),
 - o la présence de troubles de la conscience,
 - o la présence d'une acidocétose,

Ces trois critères ont été comptabilisés pour tous les patients formant un score de 0 à 3.

Deux autres éléments permettaient d'apprécier la gravité initiale :

- le premier service d'hospitalisation : réanimation pédiatrique ou unité de soins continus versus pédiatrie générale (service spécialisé de diabétologie pédiatrique, rangé dans la même catégorie de soins que la pédiatrie générale lorsque la découverte avait été faite dans un hôpital disposant d'un tel service)
- le fait que le diagnostic ait déjà été évoqué par un autre professionnel de santé avant l'arrivée aux urgences (témoignant de manière indirecte du délai de consultation par les parents).

d. Valeurs biologiques initiales

- L'hémoglobine glyquée au diagnostic, reflet de l'hyperglycémie chronique sur les 3 derniers mois.
- La présence d'auto-anticorps spécifiques du diabète de type 1 (anti-GAD, anti-IA2, anti-insuline et anti-îlots de Langerhans dosés en routine, anti-ZnT8 dosés seulement en cas de doute étiologique).
- La présence d'anticorps anti-TPO ou d'IgA anti-transglutaminases dès le diagnostic, sans présager de l'évolution future vers une thyroïdite de Hashimoto ou une maladie cœliaque.

e. Traitement instauré à la sortie d'hospitalisation

- La méthode de délivrance de l'insuline, en schéma basal-bolus, soit par multi-injections quotidiennes (MDI), soit par pompe à insuline.

- La dose d'insuline exprimée en UI/kg/j, soit à la sortie d'hospitalisation, soit au cours du premier rendez-vous de suivi dans le mois suivant la sortie.
- L'auto-surveillance glycémique soit par glycémies capillaires répétées à l'aide d'un autopiqueur, soit par un capteur de glucose interstitiel en continu (CGM), majoritairement de type Freestyle, mais aussi quelques cas d'utilisation d'Enlite et Dexcom. Il est important de noter que le Freestyle a été remboursée par l'Assurance Maladie à partir de 2018. Les données de ce paramètre (au diagnostic et à 1 an) ont donc été analysées sur la cohorte totale et à partir de 2018.

f. Les données de suivi au cours de la première année

- La participation ou non à des séances d'éducation thérapeutique collective
- Le nombre de contacts avec l'équipe de diabétologie (pédiatres diabétologues, infirmières d'éducation thérapeutique, diététicienne, psychologue et assistante sociale). Cette dernière donnée n'a été recueillie qu'à partir de 2018, date à laquelle l'utilisation d'un fichier dans chaque dossier individuel de patient du logiciel de soins, recensant tous les contacts physiques, téléphoniques et par mails a été instaurée.
- Le nombre d'hospitalisations pour un évènement aigu grave du diabète (hypoglycémie sévère, déséquilibre majeur avec ou sans décompensation acidocétosique, problème cutané grave en lien avec un cathéter de pompe à insuline et idées noires et nécessité de soins psychiatriques en lien avec le diabète). Les hospitalisations pour changement de schéma d'administration de l'insuline, essentiellement des instaurations de pompe ont également été recensées.

g. Données à 1 an du diagnostic

- L'hémoglobine glyquée
- La dose d'insuline exprimée en UI/kg/j
- L'IDAA1c, calculé avec la formule $HbA1c \text{ en } \% + [4 \times \text{la dose d'insuline en UI/kg/j}]$. Les études NeOn (39) fixaient un seuil à 9,0 % au-dessous duquel on estime qu'il existe une sécrétion résiduelle d'insuline significative.
- Le poids, la taille et l'IMC, avec le z-score d'IMC calculé par la même méthode que pour l'IMC pré-diabète,
- Le schéma d'administration d'insuline et l'auto-surveillance glycémique

Ces données ont été recueillies à la consultation la plus proche de la date de la découverte du diabète plus un an.

3. Analyses statistiques

Les données catégorielles ont été exprimées en effectifs, suivies du pourcentage. Les données continues ont été exprimées en moyennes et intervalle de confiance à 95%, lorsqu'elles suivaient une distribution Gaussienne. Dans le cas contraire, elles ont été exprimées en médiane et intervalles interquartiles. Le test de D'Agostino & Pearson a été utilisé pour déterminer la normalité de distribution des variables.

Les liens d'association entre l'hémoglobine glyquée à 1 an et les variables d'intérêt ont été testés indépendamment, de manière univariée. L'hémoglobine glyquée à 1 an étant elle-même une variable continue, son association avec d'autres variables quantitatives continues a été analysée par des tests de régression linéaire simple. Pour les variables catégorielles, nous avons comparé la moyenne ou la médiane d'hémoglobine glyquée à 1 an dans chacune des différentes catégories en fonction de la distribution gaussienne ou non de l'HbA1c. Pour les distributions normales, des tests paramétriques ont été utilisés : t-test pour des catégories binaires et one way-ANOVA lorsqu'il y avait plus de 2 catégories différentes. Pour les distributions non normales nous avons utilisés des tests non paramétriques : tests de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. Les analyses des tableaux de contingence ont été réalisées par des tests exacts de Fisher ou des tests de Chi² en fonction des effectifs.

Une valeur de p inférieure à 0,05 définissait un résultat significatif.

Toutes les analyses statistiques et les figures ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism, version 9.3.0 (463).

III. Résultats

1. Nombre de sujets d'étude

Les données des registres de suivi locaux et du logiciel de soins ont permis de présélectionner 216 patients, âgés de 9 mois à 16 ans, et suivis au CHU de Nantes pour un diabète de type 1 diagnostiqué entre le 01/01/2015 et le 31/03/2020.

Sur ces 216 patients, 2 ont été exclus pour des dates de diagnostic notées de manière erronée, finalement antérieures à janvier 2015 ; 3 pour des diabètes autres que de type 1 ; 3 patients dont la découverte avait été faite à Nantes mais ayant déménagé avant la fin de la première année de suivi et enfin 17 patients arrivés au CHU de Nantes avec un suivi déjà débuté dans un autre centre hospitalier. L'effectif final était alors de 191 patients.

2. Description de la cohorte

a. Nombre de nouveaux cas, âge moyen et sex ratio

Le nombre annuel de nouveaux diagnostics était variable entre 2015 et 2019 (entre 26 nouveaux cas en 2016 et 45 en 2017). La proportion des diagnostics de moins de 5 ans était stable de 2015 à 2019. On notait une variabilité annuelle, sans vraie tendance à l'augmentation dans le nombre total des nouveaux diagnostics ou dans les diagnostics des moins de 5 ans.

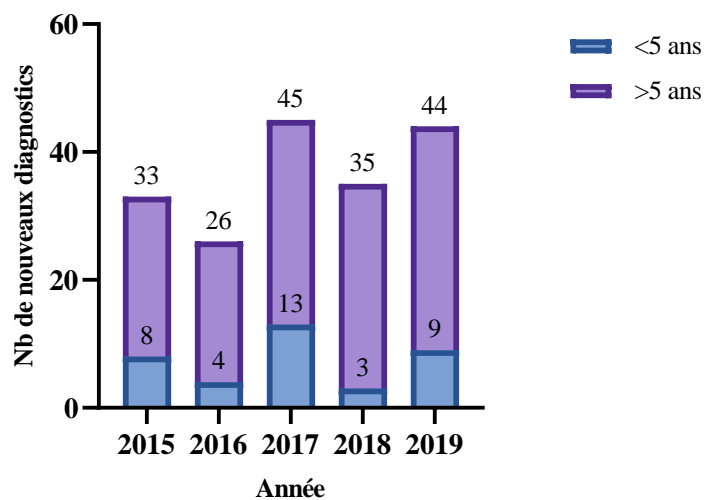


Figure 1 : Nouveaux cas de diabète de type 1 de 2015 à 2019.

Le chiffre au sommet de la colonne représente le nombre total de nouveaux cas par année, le chiffre à l'intérieur représente les nouveaux cas de moins de 5 ans

On remarque une répartition différente des nouveaux cas en fonction du mois et des saisons, avec des découvertes plus fréquentes en hiver et à l'automne qu'en été (sauf un pic au mois de juin).

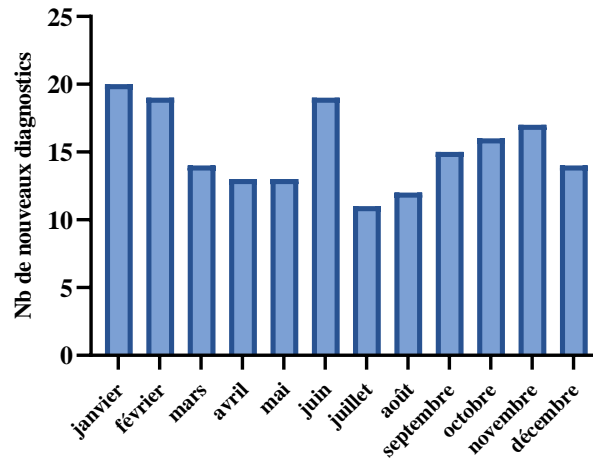


Figure 2 : Nombre de nouveaux cas de diabète de type 1 selon le mois de découverte de 2015 à 2019

Sur la cohorte, on comptait 106 garçons (55%) pour 85 filles (45%) soit un sex ratio garçons/filles de 1,25.

L'âge médian au diagnostic était de 9,6 ans [6,1 ; 13,1]. La répartition selon les tranches d'âge était la suivante : 39 patients de 0 à 4,9 ans, soit 20% de la cohorte, 73 patients de 5 ans à 10,9 ans, soit 39% et 79 patients de 11 à 16 ans, soit 41%.

Concernant l'IMC, 156 patients (82%) avaient une corpulence normale, avec un IMC situé entre la courbe d'IOTF 17 et 25 ; 7% des patients étaient en situation de maigreur (IMC en-dessous de la courbe IOTF 17) ; 6% des patients étaient en surpoids (entre l'IOTF 25 et l'IOTF 30) et 5% en obésité (au-dessus de l'IOTF 30). La moyenne d'IMC exprimée en z-score était de -0,34 DS [-0,50 ; -0,18].

Tableau 2 : Données démographiques

	N = 191 (%)
Filles	85 (45)
Garçons	106 (55)
Âge médian	9,6 ans [6,1 ; 13,1]
0 - 4,9 ans	39 (20)
5 - 10,9 ans	73 (39)
11 - 16 ans	79 (41)
IMC	
corpulence normale	156 (82)
maigreur	14 (7)
surpoids	12 (6)
obésité	9 (5)
IMC en z-score	- 0,34 DS [-0,50 ; -0,18]

b. Caractéristiques socio-éducatives et familiales

Au sein de la cohorte, 40 patients (22%) vivaient dans une famille monoparentale et 143 (78%) dans une famille biparentale. Neuf pour cent des patients (17) avaient des antécédents familiaux au premier degré de diabète de type 1. Treize patients (7%) avaient une scolarité que nous avons qualifiée « d'atypique ». Les données disponibles sur les occupations professionnelles des parents ont permis de rattacher chaque métier au revenu annuel moyen associé selon l'INSEE à la sous-catégorie socio-professionnelle correspondante. La médiane de revenu annuel moyen pour la mère était de 22 730 euros [17230 ; 26450] et 25 380 euros [21740 ; 27650] pour le père. Le cumul des revenus parentaux avait une médiane de 48 110 euros [40790 ; 56940].

Tableau 3 : Caractéristiques socio-familiales

	<u>N = 191 (%)</u>
Structure familiale	
monoparentale	40 (22)
biparentale	143 (78)
ATCD familiaux DT1 au 1er degré	17 (9)
Scolarité "atypique"	13 (7)
Revenu annuel moyen parent 1	22 730 [17230 ; 26450]
Revenu annuel moyen parent 2	25 380 [21740 ; 27650]
Cumul des revenus moyens	48 110 [40790 ; 56940]

ATCD = Antécédent ; DT1 = Diabète de Type 1

c. Circonstances cliniques et biologiques de présentation au diagnostic

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques au diagnostic

	<u>N = 191 (%)</u>
Syndrome cardinal	186 (97)
Consultation pré-urgences	156 (82)
Perte de poids estimée	
< 5%	59 (31)
5-10 %	65 (34)
≥ 10%	67 (35)
Troubles de la conscience	7 (4)
Service de primo-hospitalisation	
pédiatrie générale	164 (86)
unité de soins continus	11 (6)
réanimation pédiatrique	16 (8)

La majorité des patients présentaient un syndrome cardinal au diagnostic avec un syndrome polyuro-polydipsique et / ou une énurésie secondaire. Seulement 5 patients (soit 3%) étaient asymptomatiques lors de leur présentation aux urgences pédiatriques. Il existait une perte de poids estimée plus ou moins importante : 59 sujets (31%) avaient perdu moins de 5% de leur poids de forme, 65 patients (34%) avaient subi une perte de 5 à 10% et 67 patients (35%) une perte de plus de 10% de leur poids de forme.

Les troubles de la conscience étaient présents chez 7 patients (4%). Quatre-vingt-deux pour cent des patients (soit 156 patients) avaient déjà consulté un professionnel de santé (généraliste, pédiatre) avant d'arriver aux urgences pédiatriques.

A l'issue de leur passage aux urgences, les patients étaient majoritairement hospitalisés dans un service de pédiatrie générale (86% soit 164 enfants et adolescents), 11 étaient hospitalisés en unité de soins continus (6%) et 16 en réanimation pédiatrique (8%).

Tableau 5 : Caractéristiques biologiques au diagnostic

	N = 191 (%)
Cétose	165 (86)
Acidose	84 (44)
HbA1c au diagnostic	11,9% [10,3 ; 13,3]
Auto-anticorps	
anti-GAD	157/188 (84)
anti-IA2	101/160 (63)
anti-îlots de Langerhans	55/159 (35)
anti-insuline	31/153 (20)
anti-ZnT8	9/20 (45)
Aucun auto-anticorps positif	10 (5)
Anticorps anti-TPO	22/189 (12)
IgA anti-transglutaminases	6/190 (3)

La médiane d'hémoglobine glyquée au diagnostic était de 11,9% [10,3 ; 13,3]. Cent soixante-cinq patients, soit 86%, étaient en état de cétose au diagnostic (cétonurie et/ou cétonémie capillaire positive). Quatre-vingt-quatre patients (44%) étaient en état d'acidose, avec un pH inférieur ou égal à 7,30 et/ou un taux de bicarbonates inférieur ou égal à 15 mmol/L. Les patients qui arrivaient aux urgences sans consultation préalable avaient un risque significativement plus élevé de présenter une acidose.

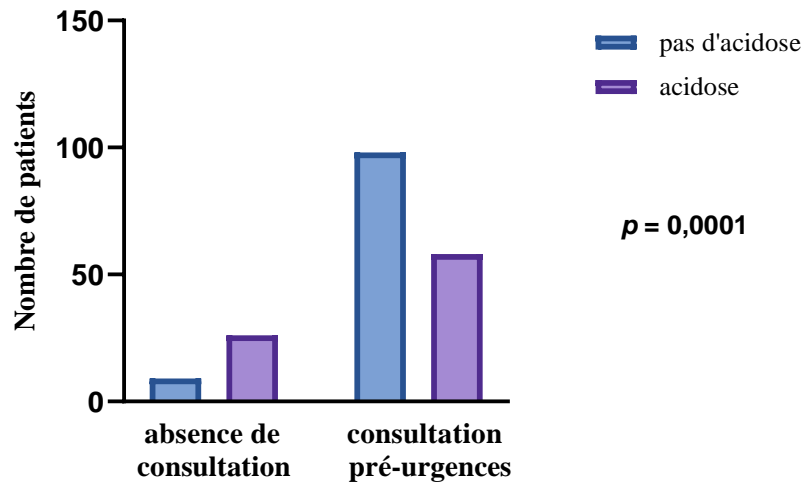


Figure 3 : Acidose et consultation médicale avant le passage aux urgences pédiatriques

On retrouve une association statistiquement significative entre l'hémoglobine glyquée au diagnostic et la présence ou non d'acidose ou de cétose, ainsi que la présence d'antécédents familiaux de diabète de type 1 au premier degré. L'HbA1c était plus élevée au diagnostic chez les patients avec un mode de présentation en cétose et / ou acidose. Elle était significativement plus basse chez les patients comptant un antécédent familial de diabète de type 1 au premier degré. Elle semblait aussi plus élevée dans les familles monoparentales et dans les familles avec un cumul des revenus parentaux plus bas, mais ceci de manière non significative ($p = 0,083$ et $p = 0,146$ respectivement).

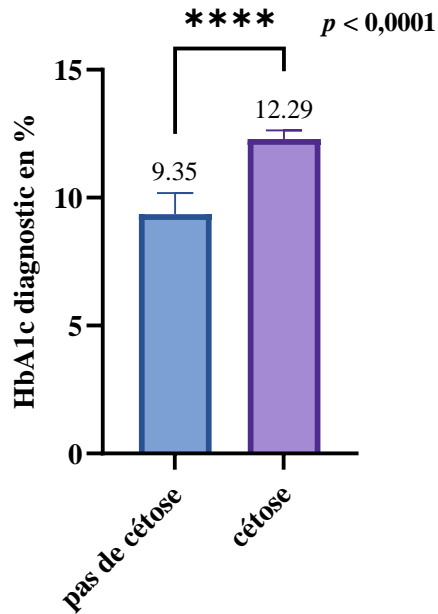


Figure 4 : HbA1c au diagnostic et cétose

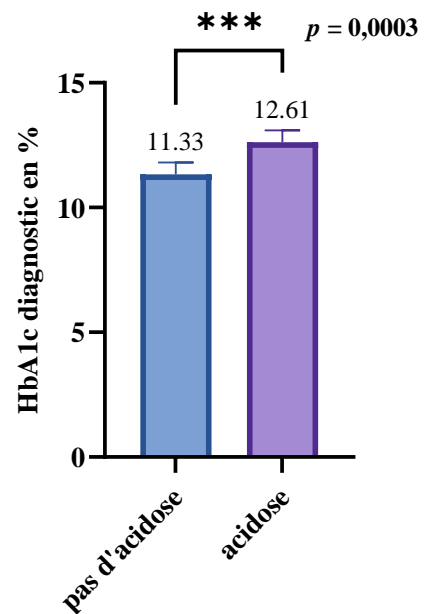


Figure 5 : HbA1c au diagnostic et acidose

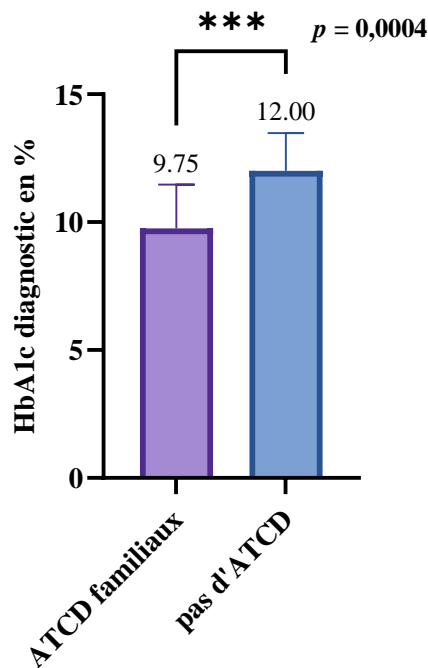


Figure 6 : HbA1c au diagnostic et antécédents familiaux de diabète de type 1 au 1er degré

Cent soixante-dix-huit patients (93%) avaient au moins un type d'auto-anticorps du diabète de type 1 positif au diagnostic. Tous les anticorps n'étaient pas dosés dans chaque cas. Les anticorps les plus fréquemment recherchés, et les plus fréquemment positifs dans notre cohorte, étaient les anticorps anti-GAD, retrouvés chez 157 patients sur 188, soit 84%. Venaient ensuite les anticorps anti-IA2, positifs chez 101 patients sur 160 (63%), puis les anti-îlots de Langerhans (ICA) chez 55 patients sur 159 (35%) et les anticorps anti-insuline

chez 31 patients sur 153 (20%). Le dosage des anticorps anti-ZnT8 n'a été recherché dans cette cohorte que chez 20 patients : 9 patients qui n'avaient aucun anticorps (anti-GAD, IA2, ICA ou insuline) positifs avant le dosage, 8 patients qui comptaient un seul type de ces anticorps positifs et 3 patients avec au moins 2 anticorps positifs. Les anticorps anti-ZnT8 étaient positifs 9 fois sur ces 20 dosages (45%).

A l'issue de tous les dosages, il restait 10 patients négatifs pour les 5 spécificités d'auto-anticorps testées (5%). Des explorations génétiques complémentaires ont été réalisées pour 3 de ces patients, dont les premiers résultats étaient tous négatifs.

Les autres marqueurs d'auto-immunité systématiquement recherchés au diagnostic sont la présence d'anticorps anti-TPO et d'IgA anti-transglutaminases, respectivement retrouvés dans notre cohorte chez 22 patients (12%) et 6 patients (3%). Dans les deux cas, la présence de l'un ou l'autre de ces marqueurs ne garantissait pas forcément l'évolution vers une thyroïdite de Hashimoto ou une maladie cœliaque :

- pour les 6 patients qui avaient des IgA anti-transglutaminases positifs au diagnostic, trois patients ont vu leurs anticorps se négativer en moins d'un an ; deux patients ont eu un diagnostic de maladie cœliaque confirmé par biopsies après des dosages élevés persistants à 6 mois puis 1 an (les deux patients étaient asymptomatiques). Le dernier patient a, à ce jour, toujours des anticorps positifs à plus de 10 fois la normale, mais une exploration par biopsies non contributive. Un des patients présentait une maladie cœliaque diagnostiquée avant le diabète de type 1. Le régime d'éviction était bien suivi et les IgA anti-transglutaminases étaient négativées au moment de la découverte de diabète de type 1.
- Parmi les 22 patients qui avaient des anticorps anti-TPO au diagnostic, seulement 2 ont reçu un traitement de supplémentation thyroïdienne. Un des patients avait un diagnostic de thyroïdite de Hashimoto préexistant, pour lequel il avait reçu un traitement de supplémentation quelques années, arrêté au moment de la découverte du diabète de type 1, puis repris au diagnostic au vu de la positivité élevée des anticorps. Le second patient traité dès le diagnostic avait des anticorps anti-TPO > 10 000 UI/mL et un bilan thyroïdien très perturbé avec une TSH > 50mUI/L. Tous les autres patients avaient un bilan thyroïdien normal à la découverte. Sept patients ont gardé des anticorps anti-TPO très élevés avec un bilan thyroïdien normal. Aucun de ces 20 patients restants n'a reçu de traitement de supplémentation à ce jour.

d. Critères de gravité à la découverte

Parmi les 3 critères de gravité clinique que nous avons précédemment identifiés (déshydratation sévère, troubles de la conscience et acidose), 109 patients (57%) présentaient au moins un de ces éléments lors de l'arrivée aux urgences pédiatriques : 63 patients (33%) un seul élément de gravité, 43 patients (23%) 2 éléments et seulement 3 patients (1%) chez qui on retrouvait les 3 critères de gravité clinique.

Si on compare l'HbA1c au diagnostic et le score de gravité attribué, on constate une différence significative et croissante pour les scores de gravité de 1 à 2 par rapport à l'absence de tous ces critères, mais pas d'association pour le scores de gravité le plus élevé.

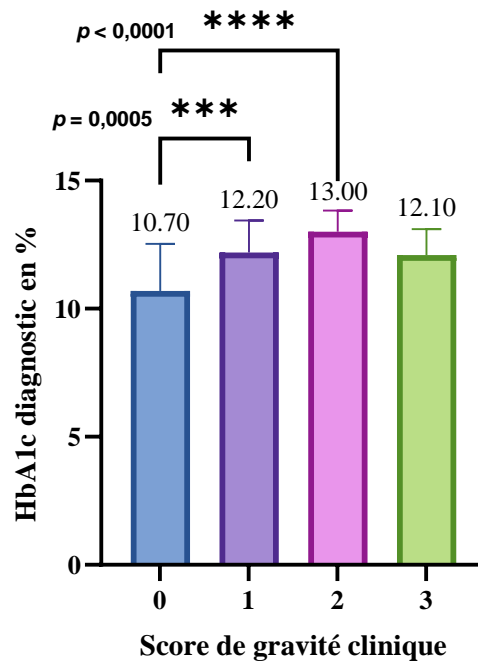


Figure 7 : HbA1c au diagnostic et score de gravité clinique

e. Traitement du diabète et première année de suivi

En sortie d'hospitalisation (ou au cours des 3 premiers mois du suivi), 102 patients (53%) disposaient d'un capteur de glucose en continu pour l'auto-surveillance glycémique. Le système de capteur le plus répandu, le Freestyle Libre, a été remboursé par l'Assurance Maladie à partir de 2018. A compter de cette date, cette proportion de patients s'élevait à 87%. De même, en sortie d'hospitalisation ou au cours des 3 premiers mois de suivi, 132 patients (69%) étaient traités par un schéma multi-injections d'insuline et 59 (31%) avec une pompe à insuline. Parmi les patients de moins de 5 ans, 95% avaient une pompe à insuline en

sortie d'hospitalisation. Cette proportion diminue à 14% pour les patients de plus de 5 ans. La dose d'insuline moyenne était de 0,79 UI/kg/j. Vingt pour cent des patients avaient une dose d'insuline journalière inférieure à 0,5 UI/kg/j, permettant d'envisager la persistance d'une sécrétion résiduelle d'insuline significative.

Tableau 6 : Mise en place du traitement et première année du suivi

	N = 191 (%)
Auto-surveillance glycémique	
capteur glucose en continu	102 (53)
CGM à partir de 2018	76 / 87 (87)
Insuline	
schéma multi-injections	132 (69)
pompe à insuline	59 (31)
Dose insuline moyenne	0,79 UI/kg/j [0,74 ; 0,85]
Evènements aigus graves	31 (16)
Education thérapeutique collective	75 (39)

Trente-et-un patients ont présenté au moins un évènement aigu grave au cours de la première année de suivi, dont 6 patients plus d'un épisode. On décomptait 16 hypoglycémies sévères (définie par une incapacité au resucrage per os), 14 déséquilibres glycémiques importants (dont 2 avec acidocétose), 3 hospitalisations pour des problèmes cutanés en lien avec des cathéters de pompe ou des capteurs et 2 hospitalisations pour des idées noires en lien avec le diabète. Il n'y avait pas de différence significative entre les caractéristiques démographiques ou les données clinico-biologiques au diagnostic des patients ayant présenté un évènement aigu grave et les autres patients, hormis au niveau de la structure familiale. Il y avait 12 familles monoparentales parmi les 31 patients (41%) contre 28 familles monoparentales chez les 154 autres patients (18% ; $p = 0,0056$).

A noter, il y a aussi eu 13 hospitalisations au cours de la première année de suivi pour encadrer un changement de mode d'administration de l'insuline (12 pour instauration d'une pompe et 1 pour retrait de la pompe et passage à un schéma multi-injections).

On comptait 75 patients (39%) qui avait participé à une séance d'éducation thérapeutique collective au cours du suivi.

f. Bilan à 1 an du diagnostic

A un an de la découverte de diabète, la moyenne d'hémoglobine glyquée était de 7,61% [7,49 ; 7,74]. Vingt-sept pour cent des patients (52) atteignaient l'objectif suggéré par l'ISPAD de 7%. Ce chiffre montait à 47% des patients pour une HbA1c inférieure ou égale à 7,5%. La

dose d'insuline médiane était de 0,70 UI/kg/j [0,60 ; 0,90]. L'IDAA1c moyen était de 10,65% [10,41;10,90]. Dix-sept patients (11%) avaient une IDAA1c inférieure à ce seuil (donc avec une sécrétion résiduelle d'insuline encore active à 1 an du diagnostic).

Tableau 7 : Situation à 1 an de la découverte

	N = 191 (%)
Hba1c à 1 an	7,61% [7,49 ; 7,74]
Objectif \leq 7%	52 (27)
Objectif \leq 7,5%	90 (47)
Dose insuline	0,70 UI/kg/j [0,60 ; 0,90]
IDAA1c	10,65% [10,41 ; 10,90]
\leq 9,0 %	17 / 158 (11)
Prise de poids	+ 4,7 kg [3,2 ; 8,0]
Corpulence en surpoids et obésité	38 (20)
IMC en z-score	0,29 DS [0,17 ; 0,42]
Différence IMC en z-score	+ 0,57 DS [0,10 ; 1,10]
Auto-surveillance glycémique	
CGM	138 (72)
CGM à partir de 2018	120 / 132 (91)
Insuline	
schéma multi-injections	120 (63)
pompe à insuline	71 (37)

Au bout d'un an de suivi, la prise de poids médiane était de + 4,7 kg [3,2 ; 8,0]. La proportion de patients en situation de surpoids ou d'obésité passait de 11% au diagnostic à 20% à 1 an de la découverte (38 patients). La variation d'IMC en z-score était de + 0,57 DS [0,10 ; 1,10]. Il n'y avait pas de différence significative entre les variations d'IMC en fonction du genre et de la classe d'âge.

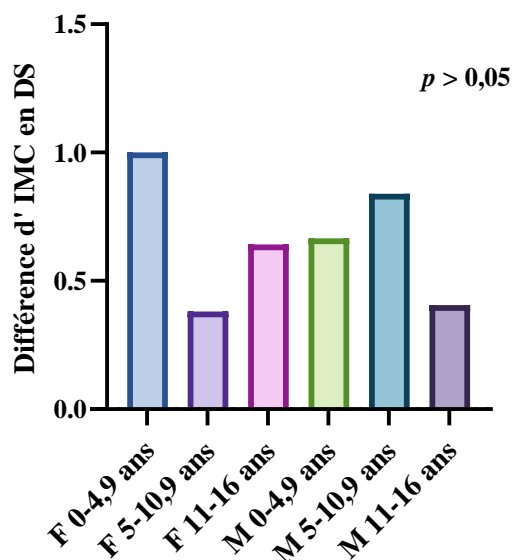


Figure 8 : Variation d'IMC à 1 an en fonction des classes d'âge et de sexe

La proportion totale d'enfants et d'adolescents utilisant un capteur de glucose en continu était de 72%, elle passait à 91% à partir de 2018 (date de remboursement par l'assurance maladie). Au bout d'un an de diabète, 120 patients suivaient un schéma basal-bolus en multi-injections sous cutanées (63%) et 71 avaient une pompe à insuline (37%, versus 31% au diagnostic).

3. L'hémoglobine glyquée à 1 an et l'association à des facteurs prédictifs

a. Données démographiques

Tableau 8 : Corrélation entre HbA1c à 1 an et données démographiques

	<i>p</i>
Sexe	0,289
Âge au diagnostic	0,0039 *
IMC en z-score	0,051
corpulence en surpoids ou obésité	0,011 *
Structure familiale	0,088
Revenu annuel moyen mère	0,922
Revenu annuel moyen père	0,676
Cumul des revenus annuels moyens	0,809
ATCD familiaux de DT1 au 1er degré	0,968
Scolarité	0,230

Parmi les facteurs démographiques, deux présentaient une association statistiquement significative avec l'hémoglobine glyquée à 1 an de la découverte de diabète : le fait d'avoir une corpulence en surpoids ou obésité avant le début de la pathologie et l'âge au diagnostic. Un âge au diagnostic plus jeune était associé à une HbA1c plus élevée.

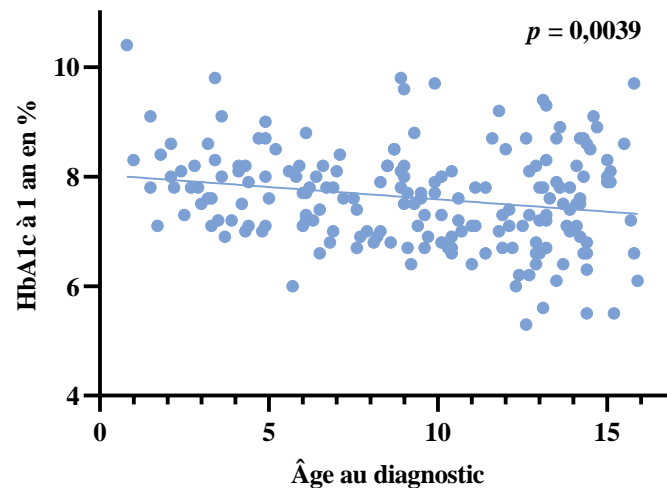


Figure 9 : Corrélation entre HbA1c à 1 an et âge au diagnostic

Aucun des facteurs socio-familiaux que nous avons relevés n'étaient associés de manière significative avec l'HbA1c. Seul le fait d'appartenir à un foyer mono ou biparental semblait influencer l'hémoglobine glyquée, sans pour autant être significatif ($p = 0,088$).

b. Circonstances de diagnostic – facteurs clinico-biologiques

Le fait de présenter au moins un élément de gravité (parmi une perte de poids d'au moins 10%, la présence de troubles de la conscience et la présence d'une acidose) était associé de manière statistiquement significative avec une hémoglobine glyquée à 1 an plus élevée. Si on regardait ces critères pris de manière individuelle, seules les présences d'une acidose ou d'une déshydratation sévère avaient un lien significatif.

Certains auto-anticorps étaient associés avec une HbA1c plus élevée : les anticorps anti-GAD et les anticorps anti-insuline. Les patients ayant au moins 3 auto-anticorps positifs avaient aussi une probabilité plus élevée d'avoir une HbA1c élevée à 1 an de la découverte.

Tableau 9 : Corrélation avec les données clinico-biologiques au diagnostic

	<u><i>p</i></u>
Syndrome cardinal	0,698
Consultation pré-urgences pédiatriques	0,446
Perte de poids estimée	0,305
Perte de poids ≥ 10,0%	0,042 *
Troubles de la conscience	0,364
Premier service d'hospitalisation	0,301
HbA1c au diagnostic	0,490
Acidose	0,041 *
Cétose	0,058
Nombre d'auto-anticorps positifs	
≥ 3 auto-anticorps positifs	0,042 *
Ac anti-GAD	0,045 *
Ac anti-IA2	0,734
Ac anti-ICA	0,346
Ac anti-insuline	0,014 *
Présence d'Ac anti-TPO ou IgA anti-Tg	0,808
Eléments de gravité ≥ 1	0,0023 *

c. Instauration du traitement et première année de suivi

Tableau 10 : Corrélation avec l'instauration du traitement et 1ère année de suivi

	<u><i>p</i></u>
Auto-surveillance glycémique par CGM	0,452
à partir de 2018	0,818
Pompe vs MDI	0,005 *
Pompe et âge > 5 ans	0,244
Dose d'insuline quotidienne	0,173
Evènements aigus graves	0,010 *
Education thérapeutique collective	0,610
Nombre de contacts	0,003 *

Les enfants traités par pompe à insuline présentaient une hémoglobine glyquée significativement plus élevée que les enfants traités par schéma multi-injections. Cependant lorsqu'on excluait le groupe des enfants de moins de 5 ans, il n'y avait pas de différence significative.

La survenue d'un évènement aigu grave au décours de la première année de suivi était associée de manière significative à une hémoglobine glyquée plus élevée. Recensés à partir de 2018, le nombre annuel de contacts avec l'équipe de diabétologie pédiatrique montrait elle aussi une association (plus le nombre de contacts était important, plus l'HbA1c à 1 an était élevée).

d. Evolution à 1 an de la découverte

Tableau 11 : Corrélation avec la situation à 1 an de la découverte

	<i>p</i>
Auto-surveillance glycémique par CGM	0,460
à partir de 2018	0,340
Pompe vs MDI	0,013 *
Pompe et âge > 5 ans	0,290
Pompe et CGM	0,178
Dose d'insuline	0,033 *
IDAA1c	< 0,0001 *
Prise de poids	
IMC en z-score	0,150
différence de z-score	0,181
corpulence en surpoids ou obésité	0,017 *

On retrouvait les mêmes constatations que précédemment pour les enfants traités par pompe à insuline à 1 an du diagnostic : association statistiquement significative pour toute la cohorte mais pas quand on excluait le groupe des moins de 5 ans.

Comme au diagnostic, les patients présentant une corpulence en surpoids ou en obésité avaient une probabilité plus élevée d'avoir une hémoglobine glyquée plus élevée. Cependant, ni la prise de poids, ni la différence d'IMC exprimée en z-score ne montraient d'association statistiquement significative.

Une dose d'insuline journalière plus élevée était elle aussi associée à une hémoglobine glyquée plus élevée.

4. Résumé des facteurs associés significativement à l'HbA1c à 1 an

A 1 an de la découverte de diabète de type 1 chez l'enfant ou l'adolescent, un contrôle glycémique moins bon était associé à :

- un âge au diagnostic plus jeune,
- une corpulence en surpoids ou en obésité au diagnostic et à 1 an d'évolution,

- la présence d'éléments de gravité clinique au diagnostic tels que l'acidose ou une déshydratation sévère,
- la présence d'anticorps anti-GAD et anti-insuline,
- la survenue d'un évènement aigu grave au décours de la première année de suivi,
- un nombre de contacts avec l'équipe de diabétologie plus élevé
- le fait d'être traité avec une pompe à insuline dès le diagnostic et à un an d'évolution (ce critère disparaissait lorsqu'on s'intéressait uniquement à la cohorte des patients de plus de 5 ans)
- une dose journalière d'insuline plus élevée à 1 an.

5. Contrôle métabolique à 1 an satisfaisant

Quatre-vingt-dix enfants et adolescents (47%) avaient une valeur d'hémoglobine glyquée inférieure ou égale à 7,5% à 1 an de la découverte, soit un bon contrôle métabolique. En dehors de l'âge au diagnostic plus élevé, ces patients avaient les mêmes caractéristiques sociodémographiques que le reste des patients.

Tableau 12 : Cohorte des patients avec un bon contrôle métabolique

	HbA1c à 1 an ≤ 7,5 % 90 patients (47%)	HbA1c à 1 an > 7,5 % 101 patients (53%)	<i>p</i>
Sexe masculin	48 (53)	58 (57)	0,570
Âge au diagnostic	10,7 ans [7,6;13,1]	8,9 ans [4,9;13,1]	0,020 *
IMC en z-score	- 0,47 DS [-0,70;-0,24]	- 0,22 DS [-0,45;0,01]	0,132
corpulence surpoids et obésité	8 (9)	13 (13)	0,380
Famille monoparentale	15/85 (18)	25/98 (26)	0,199
Revenu annuel moyen mère	22 730 [17 230;27 650]	24 250 [16 930;26 400]	0,697
Revenu annuel moyen père	25 380 [21 650;27 650]	25 400 [21 740;27 650]	0,319
Cumul des revenus annuels moyens	45 360 [39 350;62 540]	49 350 [42 000;55 300]	0,652
ATCD familial de DT1 au 1er degré	9 (10)	8 (8)	0,623
Scolarité atypique	5 (6)	8 (8)	0,576

6. Mauvais contrôle métabolique à 1 an

Treize patients (7%) avaient une hémoglobine glyquée à 1 an supérieure ou égale à 9,0%, soit un contrôle métabolique très insuffisant à 1 an. Les seuls éléments qui différenciaient

significativement ces patients du reste de la cohorte étaient l'IMC et la corpulence en surpoids ou obésité (dès le diagnostic et à 1 an d'évolution) et la survenue d'évènements aigus graves.

Tableau 13 : Cohorte des patients avec un contrôle métabolique insuffisant

	HbA1c à 1 an \geq 9% 13 patients (7%)	HbA1c à 1 an $<$ 9% 178 patients (93%)	<i>p</i>
IMC en z-score au diagnostic	0,57 DS [-0,30;1,44]	-0,40 DS [-0,56;-0,24]	0,005 *
corpulence surpoids et obésité	6 (46%)	15 (8%)	0,0009 *
Evènements aigus graves	5 (38%)	26 (15%)	0,040 *
IMC en z-score à 1 an	0,92 DS [0,52;1,33]	0,25 DS [0,12;0,39]	0,011 *
différence d'IMC en 1 an	+ 0,16 DS [-0,51;0,98]	+ 0,58 DS [0,12;1,11]	0,213
corpulence surpoids et obésité	7 (54%)	31 (17%)	0,005 *

7. Cohorte des patients de moins de 5 ans

Contrairement aux données de la littérature sur le sujet, nous avons remarqué au cours de notre étude que les patients de moins de 5 ans de notre cohorte avaient un moins bon contrôle métabolique à un an de la découverte. Nous avons recherché s'il existait des caractéristiques différentes entre ces 39 patients et les patients plus âgés. Les patients les plus jeunes avaient une HbA1c au diagnostic significativement plus basse. Ils avaient quasiment tous une pompe à insuline mise en place à la découverte, contrairement aux patients plus âgés dont seulement 14% étaient traités par pompe. Les doses journalières d'insuline au diagnostic et à un an restaient significativement plus basses. La prise de poids médiane à un an était plus basse chez les moins de 5 ans alors que la différence d'IMC exprimée en DS était plus élevée (sans pour autant qu'il y ait plus de patients en situation de surpoids ou d'obésité).

Tableau 14 : Cohorte des patients de moins de 5 ans au diagnostic

	Âge au diagnostic $<$ 5 ans 39 patients (20%)	Âge au diagnostic \geq 5 ans 152 patients (80%)	<i>p</i>
HbA1c à 1 an	8,0% [7,3 ; 8,4]	7,5% [6,8 ; 8,1]	0,0018*
HbA1c au diagnostic	10,6% [9,2 ; 11,9]	12,3% [10,8 ; 13,6]	< 0,0001 *
Pompe à insuline au diagnostic	37/39 (95%)	22/152 (14%)	< 0,0001 *
Dose d'insuline au diagnostic	0,65 UI/kg/j [0,54 ; 0,75]	0,83 UI/kg/j [0,77 ; 0,89]	0,0083 *
Dose d'insuline à 1 an	0,60 UI/kg/j [0,50 ; 0,70]	0,80 UI/kg/j [0,60 ; 1,00]	0,003 *
Prise de poids	+ 3,25 kg [2,10 ; 4,40]	+ 5,7 kg [3,63 ; 9,00]	< 0,0001 *
Différence d'IMC en z-score	+ 1,04 DS [0,14 ; 1,70]	+ 0,51 DS [0,10 ; 1,03]	0,0298 *
corpulence surpoids et obésité	4/39 (10%)	34/152 (22%)	0,116

IV. Discussion

Par ce travail, nous avons voulu identifier des facteurs, parfois présents dès le diagnostic, qui pourraient nous permettre de cibler les patients les plus à risque de mauvais contrôle glycémique dès la première année de suivi. Pour cela, nous avons recensé tous les facteurs précédemment identifiés comme variables d'intérêt au fil des années et des études. Nous avons ensuite sélectionné ceux qui pouvaient être recueillis de manière rétrospective sur notre cohorte pédiatrique de patients suivis pour un diabète de type 1 au CHU de Nantes.

Il est intéressant de noter que la majorité des études précédentes sur le même sujet étaient des études observationnelles et non interventionnelles. Comme le montrait la revue systématique de 2018 par Mazarello Paes et al (44), il n'existait pas de réels facteurs universels et de nombreuses études rapportaient des résultats contrastés selon les différentes données étudiées. Ceci peut en partie s'expliquer par le fait que toutes ces études étaient conduites sur des populations diverses, tant sur le plan démographique, que social. Avant de pouvoir mener des études interventionnelles, ils estimaient nécessaire de pouvoir compiler le plus d'informations possibles à la recherche de facteurs prédictifs consensuels. De même, il nous paraissait important de rechercher ceux qui, parmi tous ces facteurs, étaient valables et applicables, dans notre pratique actuelle au sein de notre population d'intérêt. En effet, comme nous avons pu le constater, tous nos résultats n'étaient pas forcément en accord avec les données connues de la littérature.

Sur le plan épidémiologique, les derniers chiffres publiés par Santé Publique France (13) faisaient état d'une incidence du diabète pédiatrique en augmentation. En France, comme dans le reste de l'Europe, on parle d'une augmentation annuelle moyenne de 4% avec, à ce jour, près de 25% des diagnostics faits avant l'âge de 5 ans. A l'échelle de notre cohorte, de 2015 à 2019, nous retrouvons des proportions relativement similaires en ce qui concerne les diagnostics de moins de 5 ans, avec 20% des patients de la cohorte. Le sex ratio garçons/filles dans notre cohorte était lui aussi similaire, légèrement plus élevé, à 1,25, par rapport au sex ratio national de 1,13.

En revanche, nos constatations différaient concernant l'augmentation annuelle des nouveaux cas, avec des chiffres qui semblaient plutôt stables sur 4 ans. Cela pourrait être lié à une variabilité des chiffres d'une année à l'autre. Sur une période plus large de 2010 à 2021, sur la

cohorte Nantaise, on observe une augmentation des nouveaux cas : en moyenne 35 nouveaux cas par an entre 2010 et 2014, puis 40 entre 2015 et 2020, et 59 en 2021. Une autre partie d'explications pourraient provenir des effectifs de recrutement relativement restreints par rapport à des moyennes nationales, voire internationales. D'autant plus si on garde en mémoire que plusieurs études rapportaient l'existence d'un gradient Nord-Sud et Est-Ouest dans les incidences. Ainsi, dans l'étude de Piffaretti et al (8), le taux d'incidence entre 2013 et 2015 était de 15,8 pour 100 000 personnes années en Pays de la Loire pour une moyenne nationale de 18,0 pour 100 000 personnes années, soit le taux d'incidence le plus bas de France Métropolitaine.

L'étude ESTEBAN menée par Santé Publique France en 2014-2016 estimait la prévalence de surpoids et d'obésité pédiatrique à 17%, dont 4% d'obésité en France (68). Là encore, nos résultats étaient semblables sur la cohorte, avec une prévalence de 11% de patients en situation d'obésité et surpoids au diagnostic, dont 5% d'obésité.

Lors de leur étude sur l'efficacité de la campagne de prévention de l'acidocétose, Robert et al (69) avaient rassemblé les données fournies par le Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) concernant les circonstances de découverte du diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent en France. Ces prévalences, présentées dans le tableau suivant, sont comparables à celles que nous avons constatées lors de notre recueil, au CHU de Nantes.

Tableau 15 : Circonstances clinico-biologiques au diagnostic

	Cohorte CHU Nantes	Données nationales SNIIRAM
Présence d'un SPUPD	97%	97%
Troubles de la conscience	4%	6%
Acidocétose	44%	44%
si ATCD familiaux	24%	20%
si absence de consultation préalable	74%	54%
Hospitalisation en USC/Réanimation	14%	16%
ATCD familiaux de DT1	9%	11%
Absence de consultation pré-UP	18%	31%

SPUPD = syndrome polyuro-polydipsique ; UP = urgences pédiatriques ; USC = unité de soins continus

Au cours de notre étude, nous avons identifié 3 critères de gravité clinique au diagnostic : une déshydratation sévère, définie par une perte de poids d'au moins 10%, la présence de troubles de la conscience et la présence d'une acidose. Tous les patients hospitalisés en USC

ou réanimation pédiatrique avaient au moins un de ces éléments de gravité clinique. La déshydratation sévère et l'acidose étaient associées à une HbA1c au diagnostic significativement plus élevée (pas les troubles de la conscience mais seulement 7 patients en présentaient au diagnostic). L'hémoglobine glyquée était encore plus élevée lorsque deux critères de gravité étaient présents. L'effectif des patients combinant les trois critères de gravité clinique au diagnostic était probablement trop faible (3 patients, 1%) pour retrouver une augmentation significative de l'Hb1Ac. L'hémoglobine glyquée au diagnostic apparaît donc comme un marqueur fiable de la gravité à la découverte, qui peut renseigner sur la durée ou la rapidité de l'évolution de la pathologie.

L'autre facteur de gravité que nous avons évoqué était l'absence de consultation préalable à l'arrivée aux urgences pédiatriques, témoignant d'un possible délai de consultation par les parents. Ceci semble confirmé par le fait que cette catégorie de patients était plus souvent en acidose que les autres patients. De manière parallèle, les patients qui comptaient un antécédent familial de diabète de type 1 au premier degré, étaient moins fréquemment en acidose et avaient une hémoglobine glyquée au diagnostic significativement plus basse. On peut en effet supposer que les parents repèrent plus rapidement les signes annonciateurs du diabète lorsqu'ils y ont déjà été confrontés. L'état clinique des patients est donc moins grave au moment de la découverte. Ces deux éléments, en lien avec les capacités de reconnaissance par les parents, semblent aussi confirmés sur le plan national, comme en témoignent les données de la SNIIRAM (tableau 15).

Lors de la découverte de la pathologie, 6 patients avaient des IgA anti-transglutaminases positives. Les 2 patients pour lesquels une maladie cœliaque avait finalement été confirmée par des biopsies, avaient des IgA très positives, supérieures à 10 fois la normale. Ils étaient tous les deux asymptomatiques, mais avec des taux d'IgA qui restaient très positifs à 6 mois puis 1 an. Pour les autres patients, les IgA se sont négativées en moins d'un an.

Parmi les 22 patients ayant des anticorps anti-TPO au diagnostic, seulement deux ont reçu un traitement de supplémentation thyroïdienne. Un patient avait une thyroïdite de Hashimoto déjà connue et l'autre patient était le seul à avoir un bilan thyroïdien anormal. Malgré des taux d'anticorps élevés dès la découverte et restant très positifs au fil des contrôles annuels, tous les autres patients gardent, à ce jour, un bilan thyroïdien strictement normal, sans indication de traitement supplémentaire. Il semble essentiel de bien doser les IgA anti-transglutaminases

et le bilan thyroïdien dès le premier bilan annuel, surtout en cas de positivité des anticorps anti-TPO à la découverte.

A un an de la découverte, les résultats de contrôle glycémique étaient relativement satisfaisants avec une moyenne d'hémoglobine glyquée à 7,6% [7,49 ; 7,74]. Plus d'un quart des patients (27%, 52 enfants et adolescents) avait une HbA1c en dessous de l'objectif idéal de l'ISPAD inférieur ou égal à 7,0%. Parmi ces 52 patients, seulement 12 étaient traités par pompe à insuline (23%) et 34 (65%) possédaient un capteur de glucose en continu.

Près de la moitié (47%) atteignaient l'objectif d'HbA1c inférieur ou égal à 7,5%. Nous nous sommes intéressées aux caractéristiques de la cohorte de ces patients avec un bon équilibre glycémique, représenté par une HbA1c inférieure ou égale à 7,5%. La moyenne d'âge des patients était significativement plus élevée. En dehors de cela, ils avaient le même profil démographique et socio-familial. Au moment de la découverte, la proportion des patients qui se présentaient en acidose était plus faible (ils avaient globalement moins d'éléments de gravité clinique). Au cours de la première année de suivi, on dénombrait moins d'évènements aigus graves et le nombre moyen de contacts avec l'équipe de diabétologie était plus bas.

De manière un peu surprenante, la proportion de patients avec un bon équilibre qui utilisaient une pompe à insuline était plus basse, comparée aux patients utilisant un schéma à multi-injections. Cela s'explique en partie par le fait que la majorité des patients utilisant une pompe avaient moins de 5 ans. Or, nous avons vu que, contrairement à la plupart des études précédentes (41,43,44), l'âge au diagnostic était relié de manière inverse au contrôle métabolique à 1 an sur notre cohorte. Les patients plus jeunes, particulièrement ceux de moins de 5 ans, avaient un équilibre glycémique moins bon à 1 an du diagnostic.

Ces 39 patients de moins de 5 ans présentaient une HbA1c au diagnostic plus basse, pouvant refléter une durée d'évolution du diabète moins longue avant la découverte et l'arrivée en hospitalisation. Les patients les plus jeunes sont souvent plus rapidement symptomatiques, malgré des capacités de communications plus limitées. Cependant l'apparition d'un syndrome polyuro-polydipsique ou une perte de poids est en général facilement repérée par les parents. Une autre caractéristique des patients de moins de 5 ans significativement différente était une augmentation de l'IMC (exprimée en z-score) plus importante à un an, malgré une prise de poids moins élevée. Ceci pourrait éventuellement s'expliquer par une sous-estimation initiale de l'IMC au diagnostic, en raison des difficultés d'évaluation du poids de forme dans cette catégorie de population.

Les études qui associaient un âge plus élevé à un mauvais équilibre à 1 an, avançaient comme principales explications les différences de sensibilité à l'insuline à l'adolescence et les difficultés relationnelles parfois rencontrées. On peut supposer que, ces écueils étant connus, une attention particulière est portée à cette catégorie de patients, leur permettant d'atteindre une HbA1c satisfaisante au moins au cours de la première année. Une seule étude (45) menée par Cutfield et al retrouvaient aussi qu'un mauvais contrôle métabolique était associé à un âge au diagnostic plus jeune mais seulement à 6 mois du diagnostic. Ils ne commentaient pas ce résultat dans l'article et ne donnaient ainsi pas d'explications.

On pourrait supposer que les enfants plus jeunes étaient plus sujets à la survenue d'évènements aigus graves, notamment d'hypoglycémies sévères. En réalité, les patients de moins de 5 ans représentaient moins d'un tiers de cette catégorie de patients.

De nombreuses études (70–73) se sont penchées sur le concept de la « peur de l'hypoglycémie » chez les patients mais surtout chez leurs parents. Cette peur de l'hypoglycémie entraîne régulièrement des diminutions conséquentes des doses d'insuline administrées, afin de limiter le risque d'hypoglycémies, notamment chez les enfants plus jeunes. En diminuant les doses, l'équilibre glycémique devient moins bon en conséquence. Deux études (71,72) mettaient en évidence une association statistiquement significative entre la peur de l'hypoglycémie, le stress parental et un mauvais contrôle métabolique.

Il existe deux autres aspects spécifiques des très jeunes enfants et qui pourraient fournir des explications au moins bon contrôle glycémique :

- premièrement, la difficulté de l'évaluation des apports glucidiques dans cette classe d'âge. L'appétit est très variable à cet âge et les parents peuvent avoir tendance à sous doser l'insuline pour éviter les hypoglycémies (74). Les parents ont aussi tendance à effectuer les bolus d'insuline à la fin des repas et non au début pour s'adapter au mieux aux quantités de glucides réellement ingérées par l'enfant. Or l'ISPAD recommande une administration d'insuline préprandiale pour une efficacité optimale et un meilleur contrôle métabolique (75). Au sein de notre cohorte, les enfants de moins de 5 ans recevaient des doses journalières d'insuline au diagnostic et à un an significativement plus basses que les patients plus âgés, pouvant éventuellement témoigner de cette réticence à augmenter les doses d'insuline en accord avec les besoins, mais aussi du besoin physiologique d'insuline plus faible à cet âge.

- deuxièmement, l'instabilité glycémique très importante présente dans cette classe d'âge, avec des glycémies pouvant très rapidement varier d'un extrême à l'autre (76,77). Cette

instabilité représente, à elle seule, une difficulté supplémentaire pour atteindre un bon équilibre glycémique.

L'essor des nouvelles technologies, capteur lié à la pompe avec système d'arrêt de l'insuline en prévision d'une hypoglycémie, et boucles semi-fermées, ouvre de nouvelles perspectives dans la gestion du traitement et les stratégies d'évitement des hypoglycémies. Les boucles fermées sont composées d'une pompe à insuline connectée à un capteur de glycémie en continu et contenant un algorithme d'adaptation en direct de l'administration d'insuline à la glycémie. L'algorithme est capable de prédire l'apparition d'une hypoglycémie et de la prévenir dans la majorité des cas. On peut envisager une diminution du stress parental et de la peur des hypoglycémies avec la mise en place de ces systèmes de soins (78–80). On espère ainsi pouvoir améliorer l'équilibre glycémique chez cette catégorie particulière de patients.

Nous nous sommes aussi penchées sur les caractéristiques de la cohorte des patients avec un équilibre métabolique insuffisant, représenté par l'obtention à 1 an d'une HbA1c supérieure ou égale à 9,0%. La première différence significative avec le reste des patients était la survenue d'évènements aigus graves au cours de la première année de suivi. La seconde concernait l'IMC des patients. La proportion des patients en situation de surpoids ou d'obésité était significativement plus élevée chez les patients avec un mauvais contrôle glycémique au diagnostic (46% contre 8%, $p=0,0009$) et à 1 an de la découverte (54% contre 17%, $p=0,005$). L'association entre IMC et contrôle métabolique était rapporté comme contrasté par la revue de Mazarello Paes et al (44). Cependant, une prise de poids et une augmentation d'IMC exprimée en z-score plus importantes au cours de la première année de suivi n'étaient pas associées à un mauvais contrôle métabolique. Au contraire, la tendance semblait plutôt inverse (quoique non significative) entre la différence d'IMC en DS et l'hémoglobine glyquée à 1 an : les patients dont l'IMC avait le plus augmenté avaient un meilleur équilibre glycémique.

Une revue publiée en 2018 (81) reprenait ces liens parfois contradictoires entre IMC, diabète de type 1 et contrôle glycémique. Les auteurs avançaient un possible effet du traitement par insuline dans la prise de poids à l'instauration du traitement. Les patients qui auraient un taux d'HbA1c plus bas à 1 an, seraient alors ceux qui recevraient des doses d'insuline plus élevées et qui auraient pris le plus de poids depuis la découverte. A l'inverse, les patients déjà en situation de surpoids ou d'obésité au diagnostic aurait un niveau d'insulinorésistance élevée, compromettant un bon équilibre glycémique. Néanmoins, ces éléments ne peuvent permettre

d'expliquer entièrement ces résultats contrastés. En effet, un des facteurs significativement associé à une HbA1c élevée à 1 an était une dose journalière d'insuline plus élevée. Les patients qui ont une dose journalière plus basse sont souvent ceux qui possèdent aussi une sécrétion résiduelle d'insuline, leur assurant ainsi un meilleur équilibre glycémique.

Parmi les autres facteurs qui étaient associés de manière significative, on retrouvait des éléments de gravité clinique (déshydratation sévère et acidose) mais pas la valeur d'hémoglobine glyquée au diagnostic. Pourtant les éléments de gravité clinique étaient tous associés avec une HbA1c plus élevée au diagnostic.

Un des autres facteurs retrouvés corrélés à une HbA1c plus élevée était le nombre de contacts avec l'équipe de diabétologie pédiatrique. Les contacts recensés étaient soit à l'initiative de la famille, soit à l'initiative de l'équipe pédiatrique elle-même. Dans ce cas la corrélation avec l'HbA1c à un an était plutôt inverse : plus l'hémoglobine glyquée était élevée en cours de suivi, plus l'équipe de diabétologie multipliait les contacts afin d'aider au mieux ce patient et cette famille, ayant repéré qu'ils étaient en difficulté dans la gestion du diabète.

La dernière catégorie de facteurs corrélés était la positivité des auto-anticorps anti-GAD et anti-insuline au diagnostic. Ces données n'avaient pas été rapportées auparavant dans la littérature, en dehors d'une persistance de la positivité des auto-anticorps à distance de la découverte (43). Il ne nous semble pas pertinent d'utiliser ces critères dans notre pratique en l'absence de validation dans d'autres séries de patients.

On peut relever plusieurs limitations dans notre travail. Du fait de la nature rétrospective de notre recueil, certaines données se sont révélées parfois difficile à obtenir. Par exemple, les métiers ou catégories socio-professionnelles des parents n'étaient pas systématiquement consignés dans les dossiers, ou alors de manière partielle. Nous avons ainsi obtenu les données pour 121 mères et 111 pères sur 191 patients recueillis. Lorsque les données des 2 parents étaient disponibles, le cumul des revenus annuels moyens a été calculé, indépendamment de la situation mono ou biparentale. Cette valeur cumulée n'est pas forcément très représentative de la situation socio-familiale réelle, mais elle était la seule disponible avec notre schéma d'étude. Les études précédentes qui s'étaient penchées sur l'influence du milieu socio-économique sur le contrôle métabolique disposaient de plusieurs autres facteurs tels que le fait de posséder une assurance privée ou non, le niveau d'études des parents ou encore le statut migratoire. Ceci pourrait expliquer pourquoi aucune de nos données en lien avec le statut socio-économique des patients n'étaient associées au contrôle

métabolique à 1 an. Il peut cependant exister une autre raison à cette absence de lien. Parmi toutes les études que nous avons citées, une seule utilisait des données Françaises, au milieu de 15 autres pays. Il est probable que la gratuité et l'accessibilité des soins dans notre pays permettent d'aplanir ces inégalités face au contrôle métabolique, décrites en particulier aux Etats-Unis.

Un autre type de données difficile à obtenir était la positivité des auto-anticorps spécifiques du diabète de type 1, notamment pour les patients dont le diagnostic a été fait avant 2017 (cette date étant celle de la mise en service du logiciel de soins actuel du CHU de Nantes). Nous avons tenté d'être le plus exhaustif possible pour identifier les patients qui n'avaient aucun auto-anticorps positif, et dont le diagnostic de diabète de type 1 peut potentiellement être remis en question. Un des résultats des analyses génétiques est ainsi revenu positif en décembre 2021, requalifiant en diabète MODY un de nos patients déjà inclus dans les analyses statistiques.

V. Conclusion

Le premier objectif de ce travail était de décrire la cohorte des nouveaux cas de diabète de type 1 au CHU de Nantes du 01/01/2015 au 31/03/2020. Les données démographiques étaient semblables aux données fournies par Santé Publique France et les différents systèmes de données de soins de l'Assurance Maladie. Les résultats d'hémoglobine glyquée à 1 an du diagnostic étaient relativement satisfaisants et plus bas que les résultats habituellement rapportés dans ce type d'études dans la littérature.

Le second objectif était d'identifier des facteurs qui montraient une association statistiquement significative avec le contrôle métabolique à 1 an. Les patients qui semblent les plus à risque de mauvais contrôle et qui pourraient donc bénéficier d'un suivi intensifié au cours de la première année, sont les patients :

- De plus jeune âge, particulièrement les moins de 5 ans
- ceux en situation de surpoids ou d'obésité au diagnostic
- ceux qui présentent des éléments de gravité au moment de la découverte (déshydratation sévère, acidose, troubles de la conscience, hospitalisation en unité de soins intensifs/réanimation pédiatrique)

- ceux qui subissent un évènement aigu grave au cours de la première année de suivi.

La prise en charge du diabète de type 1 de l'enfant est une discipline en constante évolution, particulièrement ces dernières années avec l'avènement des nouvelles technologies. La généralisation du port de système de mesure en continu de la glycémie interstitielle depuis 2018 et la mise à disposition récente des systèmes couplés capteur et pompe et des boucles fermées révolutionnent totalement notre manière d'appréhender le suivi des patients et nous laissent espérer pouvoir trouver de nouveaux moyens d'améliorer le contrôle métabolique et la qualité de vie de nos patients, associé à un accompagnement par l'équipe multi professionnelle. L'ouverture de ces nouvelles perspectives semble particulièrement intéressante pour ces patients que nous venons d'identifier, les plus à risque de mauvais contrôle métabolique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. 2017 Apr 13;376(15):1419–29.
2. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19:7–19.
3. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S180–99.
4. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, Chew EY, Wong TY, Calliari LE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:262–74.
5. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, Joner G, Feltbower RG, Svensson J, et al. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia*. 2007 Dec;50(12):2439–42.
6. Morgan E, Cardwell CR, Black CJ, McCance DR, Patterson CC. Excess mortality in Type 1 diabetes diagnosed in childhood and adolescence: a systematic review of population-based cohorts. *Acta Diabetol*. 2015 Aug;52(4):801–7.
7. Choleau C, Maitre J, Elie C, Barat P, Bertrand AM, de Kerdanet M, et al. [Ketoacidosis at time of diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents: effect of a national prevention campaign]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2015 Apr;22(4):343–51.
8. Piffaretti C, Mandereau-Bruno L, Guilmin-Crépon S, Choleau C, 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 Epidemiol Hebd*. 2017 Nov 14;
9. Lévy-Marchal C, Fagot-Campagna A, Daniel M. Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. :66.
10. Green A, Patterson CC, EURODIAB TIGER Study Group. Europe and Diabetes. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia*. 2001 Oct;44 Suppl 3:B3-8.
11. Charkaluk M-L. Incidence Data of Childhood-Onset Type I Diabetes in France During 1988-1997: The Case for a Shift Toward Younger Age at Onset. *Pediatr Res*. 2002 Nov 13;52(6):859–62.
12. Barat P, Valade A, Brosselin P, Alberti C, Maurice-Tison S, Lévy-Marchal C. The growing incidence of type 1 diabetes in children: The 17-year French experience in Aquitaine. *Diabetes Metab*. 2008 Dec;34(6):601–5.
13. Prévalence et incidence du diabète [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete>

14. Szadkowska A, Pietrzak I, Mianowska B, Bodalska-Lipińska J, Keenan HA, Toporowska-Kowalska E, et al. Insulin sensitivity in Type 1 diabetic children and adolescents. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2008 Mar;25(3):282–8.
15. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, Marzelli M, Hershey T, Weinzimer SA, et al. Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2014 Feb;37(2):332–40.
16. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, Northam EA, Koves I, Jennings J, et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care.* 2014 Jun;37(6):1554–62.
17. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018 Oct;19:105–14.
18. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977–86.
19. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Pediatr.* 1994 Aug;125(2):177–88.
20. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care.* 2014;37(1):9–16.
21. Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, Sivitz W, Gubitosi-Klug R, Malone J, et al. Risk Factors for Retinopathy in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care.* 2019 May;42(5):875–82.
22. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care.* 2016 May;39(5):686–93.
23. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population. *Diabetes Care.* 2016 Aug;39(8):1378–83.
24. Amin R, Widmer B, Prevost AT, Schwarze P, Cooper J, Edge J, et al. Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study. *BMJ.* 2008 Mar 29;336(7646):697–701.
25. Skrivarhaug T, Fosmark DS, Stene LC, Bangstad H-J, Sandvik L, Hanssen KF, et al. Low cumulative incidence of proliferative retinopathy in childhood-onset type 1 diabetes: a 24-year follow-up study. *Diabetologia.* 2006 Oct;49(10):2281–90.
26. Skrivarhaug T, Bangstad H-J, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Low risk of overt nephropathy after 24 yr of childhood-onset type 1 diabetes mellitus (T1DM) in Norway. *Pediatr Diabetes.* 2006 Oct;7(5):239–46.

27. Stadler M, Auinger M, Anderwald C, Kästenbauer T, Kramar R, Feinböck C, et al. Long-term mortality and incidence of renal dialysis and transplantation in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Oct;91(10):3814–20.
28. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA.* 2015 Jan 6;313(1):45–53.
29. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 14;(2):CD009122.
30. Nordwall M, Arnqvist HJ, Bojestig M, Ludvigsson J. Good glycemic control remains crucial in prevention of late diabetic complications--the Linköping Diabetes Complications Study. *Pediatr Diabetes.* 2009 May;10(3):168–76.
31. Olsen BS, Sjølie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Jacobsen BB, et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2004 Jun;18(3):160–4.
32. Samuelsson U, Steineck I, Gubbjornsdottir S. A high mean-HbA1c value 3-15 months after diagnosis of type 1 diabetes in childhood is related to metabolic control, macroalbuminuria, and retinopathy in early adulthood--a pilot study using two nation-wide population based quality registries. *Pediatr Diabetes.* 2014 May;15(3):229–35.
33. Edge JA, James T, Shine B. Persistent individual tracking within overall improvement in HbA1c in a UK paediatric diabetes clinic over 15 years. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2010 Nov;27(11):1284–8.
34. Viswanathan V, Sneeringer MR, Miller A, Eugster EA, DiMeglio LA. The utility of hemoglobin A1c at diagnosis for prediction of future glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Apr;92(1):65–8.
35. Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study in northern Sweden. *Diabetes Care.* 2004 Apr;27(4):955–62.
36. Shalitin S, Phillip M. Which factors predict glycemic control in children diagnosed with type 1 diabetes before 6.5 years of age? *Acta Diabetol.* 2012 Oct;49(5):355–62.
37. Hofer SE, Raile K, Fröhlich-Reiterer E, Kapellen T, Dost A, Rosenbauer J, et al. Tracking of metabolic control from childhood to young adulthood in type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2014 Nov;165(5):956-961.e1-2.
38. Nirantharakumar K, Mohammed N, Toulis KA, Thomas GN, Narendran P. Clinically meaningful and lasting HbA1c improvement rarely occurs after 5 years of type 1 diabetes: an argument for early, targeted and aggressive intervention following diagnosis. *Diabetologia.* 2018 May;61(5):1064–70.
39. Cengiz E, Connor CG, Ruedy KJ, Beck RW, Kollman C, Klingensmith GJ, et al. Pediatric diabetes consortium T1D New Onset (NeOn) study: clinical outcomes during the first year following diagnosis: First year outcomes in youth with T1D. *Pediatr Diabetes.* 2014 Jun;15(4):287–93.

40. Mortensen HB, Hougaard P, Swift P, Hansen L, Holl RW, Hoey H, et al. New definition for the partial remission period in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Aug;32(8):1384–90.
41. Redondo MJ, Connor CG, Ruedy KJ, Beck RW, Kollman C, Wood JR, et al. Pediatric Diabetes Consortium Type 1 Diabetes New Onset (NeOn) Study: factors associated with HbA1c levels one year after diagnosis: Characteristics associated with HbA1c. *Pediatr Diabetes*. 2014 Jun;15(4):294–302.
42. Rosilio M, Cotton J-B, Wieliczko M-C, Gendrault B, Carel J-C, Couvaras O, et al. Factors Associated With Glycemic Control: A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1998 Jul 1;21(7):1146–53.
43. Mortensen HB, Swift PG, Holl RW, Hougaard P, Hansen L, Bjoerndalen H, et al. Multinational study in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes: association of age, ketoacidosis, HLA status, and autoantibodies on residual beta-cell function and glycemic control 12 months after diagnosis. *Pediatr Diabetes*. 2009 Aug 25;11(4):218–26.
44. Mazarello Paes V, Charalampopoulos D, Edge J, Taylor-Robinson D, Stephenson T, Amin R. Predictors of glycemic control in the first year of diagnosis of childhood onset type 1 diabetes: A systematic review of quantitative evidence: MAZARELLO PAES ET AL. *Pediatr Diabetes*. 2018 Feb;19(1):18–26.
45. Cutfield SW, Derraik JGB, Reed PW, Hofman PL, Jefferies C, Cutfield WS. Early markers of glycaemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2011;6(9):e25251.
46. Lawes T, Franklin V, Farmer G. HbA1c tracking and bio-psychosocial determinants of glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes: retrospective cohort study and multilevel analysis. *Pediatr Diabetes*. 2014 Aug;15(5):372–83.
47. Frey MA, Templin T, Ellis D, Gutai J, Podolski C-L. Predicting metabolic control in the first 5 yr after diagnosis for youths with type 1 diabetes: the role of ethnicity and family structure. *Pediatr Diabetes*. 2007 Aug;8(4):220–7.
48. Giordano C, Amato MC, Ciresi A, Citarrella R, Mantione L, Accidenti M, et al. Predictors of microvascular complications in type 1 diabetic patients at onset: the role of metabolic memory. *Eur J Intern Med*. 2011 Jun;22(3):266–74.
49. Beck JK, Lewis TV, Logan KJ, Harrison DL, Gardner AW, Copeland KC. Intensive vs. conventional insulin management initiated at diagnosis in children with diabetes: should payer source influence the choice of therapy? *Pediatr Diabetes*. 2009 Sep;10(6):368–73.
50. Vollrath ME, Landolt MA, Gnehm HE, Laimbacher J, Sennhauser FH. Child and parental personality are associated with glycaemic control in Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2007 Sep;24(9):1028–33.
51. Davis NL, Bursell JDH, Evans WD, Warner JT, Gregory JW. Body composition in children with type 1 diabetes in the first year after diagnosis: relationship to glycaemic control and cardiovascular risk. *Arch Dis Child*. 2012 Apr;97(4):312–5.
52. Hochhauser CJ, Rapaport R, Shemesh E, Schmeidler J, Chemtob CM. Age at diagnosis, gender, and metabolic control in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008 Jul 28;9(4 Pt 1):303–7.

53. Barker A, Lauria A, Schloot N, Hosszufalusi N, Ludvigsson J, Mathieu C, et al. Age-dependent decline of β -cell function in type 1 diabetes after diagnosis: a multi-centre longitudinal study. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Mar;16(3):262–7.
54. Sochett EB, Daneman D, Clarson C, Ehrlich RM. Factors affecting and patterns of residual insulin secretion during the first year of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in children. *Diabetologia*. 1987 Jul;30(7):453–9.
55. Mönkemöller K, Müller-Godeffroy E, Lilienthal E, Heidtmann B, Becker M, Feldhahn L, et al. The association between socio-economic status and diabetes care and outcome in children with diabetes type 1 in Germany: The DIAS study (diabetes and social disparities). *Pediatr Diabetes*. 2019 May 14;pedi.12847.
56. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med*. 1986 Jul 24;315(4):215–9.
57. Bryden KS, Dunger DB, Mayou RA, Peveler RC, Neil HAW. Poor prognosis of young adults with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1052–7.
58. Carlsen S, Skrivarhaug T, Thue G, Cooper JG, Gøransson L, Løvaas K, et al. Glycemic control and complications in patients with type 1 diabetes - a registry-based longitudinal study of adolescents and young adults. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(3):188–95.
59. Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, Imperatore G, Saydah S, Mayer-Davis E, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(2):172–9.
60. Choleau C, Maitre J, Filipovic Pierucci A, Elie C, Barat P, Bertrand A-M, et al. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in French children and adolescents. *Diabetes Metab*. 2014 Apr;40(2):137–42.
61. Rosenbauer J, Dost A, Karges B, Hungele A, Stahl A, Bächle C, et al. Improved metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: a trend analysis using prospective multicenter data from Germany and Austria. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35(1):80–6.
62. Dovc K, Telic SS, Lusa L, Bratanic N, Zerjav-Tansek M, Kotnik P, et al. Improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a nationwide prospective 12-year time trends analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2014 Jan;16(1):33–40.
63. Mazarello Paes V, Barrett JK, Dunger DB, Gevers EF, Taylor-Robinson DC, Viner RM, et al. Factors predicting poor glycemic control in the first two years of childhood onset type 1 diabetes in a cohort from East London, UK: Analyses using mixed effects fractional polynomial models. *Pediatr Diabetes*. 2020 Mar;21(2):288–99.
64. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care*. 2015 Jun;38(6):971–8.
65. Blair JC, McKay A, Ridyard C, Thornborough K, Bedson E, Peak M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection regimens in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ*. 2019 Apr 3;l1226.

66. Pediatric Z-Score Calculator | BMI Calculator [Internet]. [cited 2021 Nov 23]. Available from: <https://zscore.research.chop.edu/calcbmi.php>
67. Niveau de vie selon la catégorie socioprofessionnelle | Insee [Internet]. [cited 2021 Dec 13]. Available from: https://www.insee.fr/fr/statistiques/2489735#tableau-figure1_radio1
68. SPF. Etude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban), 2014-2016. Volet Nutrition. Chapitre Corpulence [Internet]. [cited 2022 Jan 1]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/etude-de-sante-sur-l-environnement-la-biosurveillance-l-activite-physique-et-la-nutrition-esteban-2014-2016.-volet-nutrition.-chapitre-corpulence>
69. Robert J-J. DIMINUER LE RISQUE D'ACIDOCÉTOSE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DE DIABÈTE CHEZ L'ENFANT : ÉVALUATION D'UNE CAMPAGNE DE PRÉVENTION / REDUCING THE RISK OF KETOACIDOSIS AT THE TIME OF DIAGNOSIS OF DIABETES IN CHILDREN: EVALUATION OF A PREVENTION CAMPAIGN. 2017;7.
70. Driscoll KA, Raymond J, Naranjo D, Patton SR. Fear of Hypoglycemia in Children and Adolescents and Their Parents with Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2016 Aug;16(8):77.
71. Abitbol L, Palmert MR. When Low Blood Sugars Cause High Anxiety: Fear of Hypoglycemia Among Parents of Youth With Type 1 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes*. 2021 Jul;45(5):403-410.e2.
72. Viaene A-S, Van Daele T, Bleys D, Faust K, Massa GG. Fear of Hypoglycemia, Parenting Stress, and Metabolic Control for Children with Type 1 Diabetes and Their Parents. *J Clin Psychol Med Settings*. 2017 Mar;24(1):74–81.
73. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Educ Couns*. 2007 Sep;68(1):10–5.
74. Van Gampelaere C, Luyckx K, Goethals ER, van der Straaten S, Laridaen J, Casteels K, et al. Parental stress, anxiety and trait mindfulness: associations with parent-child mealtime interactions in children with type 1 diabetes. *J Behav Med*. 2020 Jun;43(3):448–59.
75. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19:115–35.
76. Kushion W, Salisbury PJ, Seitz KW, Wilson BE. Issues in the care of infants and toddlers with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Educ*. 1991 Apr;17(2):107–10.
77. Deeb A. Challenges of Diabetes Management in Toddlers. *Diabetes Technol Ther*. 2017 Jul;19(7):383–90.
78. Youngkin EM, Majidi S, Noser AE, Stanek KR, Clements MA, Patton SR. Continuous Glucose Monitoring Decreases Hypoglycemia Avoidance Behaviors, but Not Worry in Parents of Youth With New Onset Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2021 Sep;15(5):1093–7.
79. Rusak E, Ogarek N, Wolicka K, Mrówka A, Seget S, Kuźnik M, et al. The Quality of Life and Satisfaction with Continuous Glucose Monitoring Therapy in Children under 7 Years of Age with

T1D Using the rtCGM System Integrated with Insulin Pump-A Caregivers Point of View. *Sensors*. 2021 May 25;21(11):3683.

80. Patton SR, Noser AE, Youngkin EM, Majidi S, Clements MA. Early Initiation of Diabetes Devices Relates to Improved Glycemic Control in Children with Recent-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Jul;21(7):379–84.
81. Chobot A, Górowska-Kowolik K, Sokołowska M, Jarosz-Chobot P. Obesity and diabetes-Not only a simple link between two epidemics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Oct;34(7):e3042.

NOM : NOYERIE

PRENOM : Marie-Adélaïde

Titre de Thèse : FACTEURS PRÉDICTIFS DE DÉSÉQUILIBRE DE DIABÈTE DE TYPE 1 À UN AN : DESCRIPTION D'UNE COHORTE PÉDIATRIQUE NANTAISE

RESUME (10 lignes)

Le diabète de type 1 (DT1) est la pathologie auto-immune chronique la plus répandue en pédiatrie en France, potentiellement responsable à long terme de complications micro et macro-vasculaires. Le meilleur facteur prédictif de survenue de ces complications est l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Les recommandations internationales fixent des objectifs d'HbA1c inférieures à 7-7,5% pour tous les patients nouvellement diagnostiqués. Nous rapportons ici la description de la cohorte des 191 patients diagnostiqués avec un DT1 au CHU de Nantes entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 mars 2020. Les patients les plus à risque de déséquilibre métabolique à 1 an étaient les patients de moins de 5 ans, ceux en surpoids ou obésité, ceux présentant des éléments de gravité clinique au diagnostic, et ceux présentant un évènement aigu grave au cours de la première année de suivi.

MOTS-CLES

DIABETE DE TYPE 1, PEDIATRIE, HBA1C, FACTEUR PREDICTIF D'EQUILIBRE METABOLIQUE