MISES AU POINT INTERACTIVES

L'augmentation d'incidence du diabète de type 1 : faits et spéculations ?



→ C. LÉVY-MARCHAL
INSERM CIC EC 05,
Hôpital Robert-Debré, Paris.

Le diabète de l'enfant est avant tout représenté par le diabète de type 1 (DT1), insulinodépendant, d'origine auto-immune. La France a longtemps été considérée comme un pays avec une fréquence faible de la maladie.

On avait un peu laissé de côté cette pathologie, effrayé par l'accroissement constant et rapide du surpoids et de l'obésité chez l'enfant, susceptible d'induire un diabète de type 2. Les chiffres – souvent biaisés – provenant des États-Unis, avaient renforcé notre inquiétude relative à cette pathologie, en fait marginale chez l'enfant.

Cependant, plusieurs publications, provenant des registres européens du diabète de l'enfant, remettent les choses à leur place, attirant encore une fois l'attention sur l'incidence régulièrement croissante du DT1 de l'enfant et, surtout, en proposant des prédictions d'un doublement des nouveaux cas chez les tout-petits (moins de 5 ans au diagnostic) entre 2005 et 2020. Cette donnée essentielle fait réfléchir à deux égards. On peut observer les tendances évolutives de la maladie en mesurant l'incidence[1] au cours des années car c'est une pathologie chronique dont on ne guérit pas, et le taux de mortalité est très bas chez l'enfant.

L'observation majeure des vingt dernières années est le doublement des taux d'incidence chez l'enfant dans presque tous les pays d'Europe. Les nouvelles plus récentes, issues de deux papiers européens, est que cet accroissement s'accélère et surtout chez les enfants avant l'âge de l'école primaire. Cette réalité a des conséquences sur l'organisation des soins et fait réfléchir aux facteurs d'environnement impliqués dans cette augmentation et comment ils pourraient éventuellement être modifiés.

Que sait-on de l'augmentation d'incidence du D1 de l'enfant ?

1. En Europe

Des données rares mais parfaitement reproductibles indiquent clairement que l'incidence a commencé à croître dans la seconde moitié du XX^{e} siècle avec un doublement tous les 20 ans. En Europe, ces chiffres ont été précisément suivis depuis la fin des années 80 grâce au réseau de registres EURODIAB qui couvre quasiment toute l'Europe. Les faits marquants rapportés par EURODIAB ont été :
– la disparité géographique des taux d'incidence du DT1 de l'enfant ;
– l'accroissement de plus de 3 % par an
– et, très récemment, une accélération de cet accroissement surtout chez les tout-petits de telle sorte qu'un doublement des nouveaux cas est prévue entre 2005 et 2020 et l'augmentation de 70 % des cas prévalents (fréquence d'enfants diabétiques dans la population) dans la même période.

Un papier finlandais avait fait état du même phénomène, et cela étant d'autant plus impressionnant que ce pays est celui qui fait état déjà de la plus forte incidence au monde. Pourtant, un doublement de l'incidence est prévu dans les quinze prochaines années avec un abaissement sensible de l'âge au diagnostic avec un doublement du nombre de tout-petits atteints de diabète.

2. En France

Le registre d'incidence, membre d'EURODIAB, avait rapporté une augmentation de l'incidence de 3,7 % par an entre 1988 et 1998. Un travail récent, mené en collaboration avec le réseau des pédiatres diabétologues d'Aquitain, confirme la perpétuation de cette augmentation au début des années 2000, et

[1] L'incidence est la fréquence d'apparition des *nouveaux cas* dans la population, classiquement exprimée en n cas pour 100 000 habitants et par an.

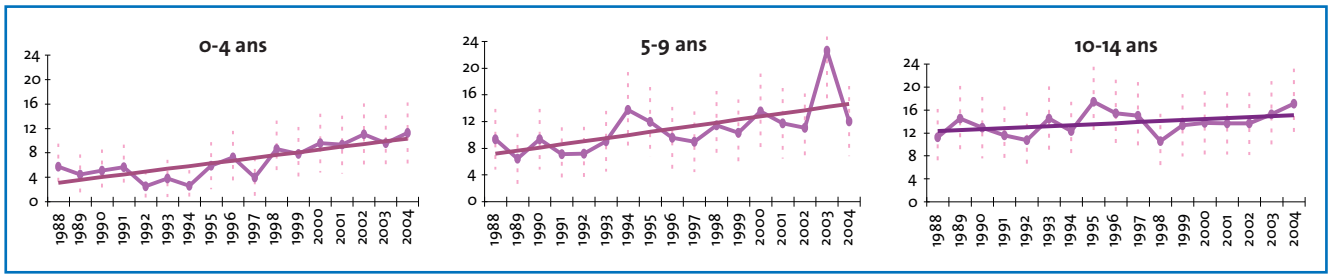


Fig. 1 : Évolution de l'incidence du DT1 chez les enfants moins de 15 ans en Aquitaine entre 1988 et 2003. Les taux sont standardisés pour le sexe et exprimés en n/100 000/an et donnés avec ± 1DS. Les droites en pointillé indiquent la droite de régression avec les pentes suivantes : +7,6 % par an entre 0-4 ans ; +4 % par an entre 5-9 ans ; +1,9 % par an entre 10-14 ans.

surtout montre que cette augmentation prévaut (7,6 % par an) chez les enfants de moins de 5 ans (***fig. 1***).

Quelles causes envisager à cette augmentation ?

Une augmentation si rapide de l'incidence ne peut pas être liée à des variations génétiques mais plutôt à des variations environnementales. Parmi celles-ci, les modifications environnementales associées aux premières années de vie ont été particulièrement étudiées. Cette période est en effet celle du développement et de la maturation du système immunitaire au contact des antigènes de l'environnement. La précocité d'apparition des auto-anticorps dans la vie a alors fait rechercher des facteurs nutritionnels précoces (type d'allaitement, diversification, vaccinations, introduction des protéines animales ou du gluten) ou des facteurs infectieux (infections virales). Mais ces hypothèses ne suffisent pas à expliquer cette augmentation rapide de l'incidence.

1. Les facteurs alimentaires

Plusieurs études ont suggéré qu'il existe une relation entre l'introduction précoce des produits laitiers dans l'alimentation infantile et l'augmentation du risque du DT1, indépendamment de la durée de l'allaitement. Autrement dit, l'introduction précoce de protéines du lait de vache, chez des enfants à risque génétique de DT1, pourrait constituer un facteur de risque.

D'autres facteurs alimentaires ont été invoqués tels que l'introduction précoce de céréales chez l'enfant avant l'âge de 4 mois. Le risque de développer des anticorps contre les cellules bêta serait multiplié par 5 chez les enfants exposés au gluten avant d'atteindre l'âge de 3 mois, et ce risque ne serait pas réduit avec l'allaitement (***fig. 2***).

Dans ces phénomènes, on invoque l'immaturité du système immunitaire intestinal du nourrisson et une probable augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale.

2. La théorie de l'hygiène

Dans les pays développés, on observe une diminution de l'incidence de nombreuses maladies infectieuses, grâce au traitement par les antibiotiques, à la vaccination, à l'amélioration de l'hygiène et aux meilleures conditions socio-économiques. Paradoxalement, l'incidence des maladies auto-immunes, dont le DT1, est en constante augmentation.

Cette hypothèse "hygiéniste" suggère une relation entre la diminution de l'incidence des maladies infectieuses et l'augmentation des maladies auto-immunes, ce qui suppose un effet protecteur des infections contre les maladies immuno-médiées. En effet, la réduction du contact microbien à un âge précoce limiterait la stimulation des mécanismes de défense immune et, par conséquent, exposerait à une plus grande susceptibilité aux maladies auto-immunes.

À l'interface de cette interrogation, s'est posée la question des vaccinations, suspectées de pouvoir déclencher certaines maladies auto-immunes. La relation entre les vaccinations et l'augmentation du DT1 de l'enfant a été analysée par le groupe EURODIAB (études cas-contrôles simultanées dans certains pays). Les vaccins pédiatriques testés sont ceux développés contre la tuberculose, la poliomyélite, le tétanos, la diphtérie, la coqueluche, la rubéole, la rougeole, les oreillons, l'*Hæmophilus influenzæ*, la varicelle et l'hépatite B. Les résultats de ces études ne soutiennent pas l'hypothèse d'une association entre ces vaccins recommandés chez les enfants et un risque accru de DT1. Il avait été avancé que le risque de diabète pourrait être augmenté par des changements dans le calendrier de vaccinations, mais cela n'a pas été vérifié sur de grandes cohortes du nord de l'Europe. L'implication des vaccinations dans l'accroissement des maladies auto-immunes n'est en aucun cas démontrée.

3. L'insulinorésistance, un accélérateur de la maladie ?

Le concept d'*accelerator hypothesis* a été proposé pour expliquer le déplacement

Mises au point interactives

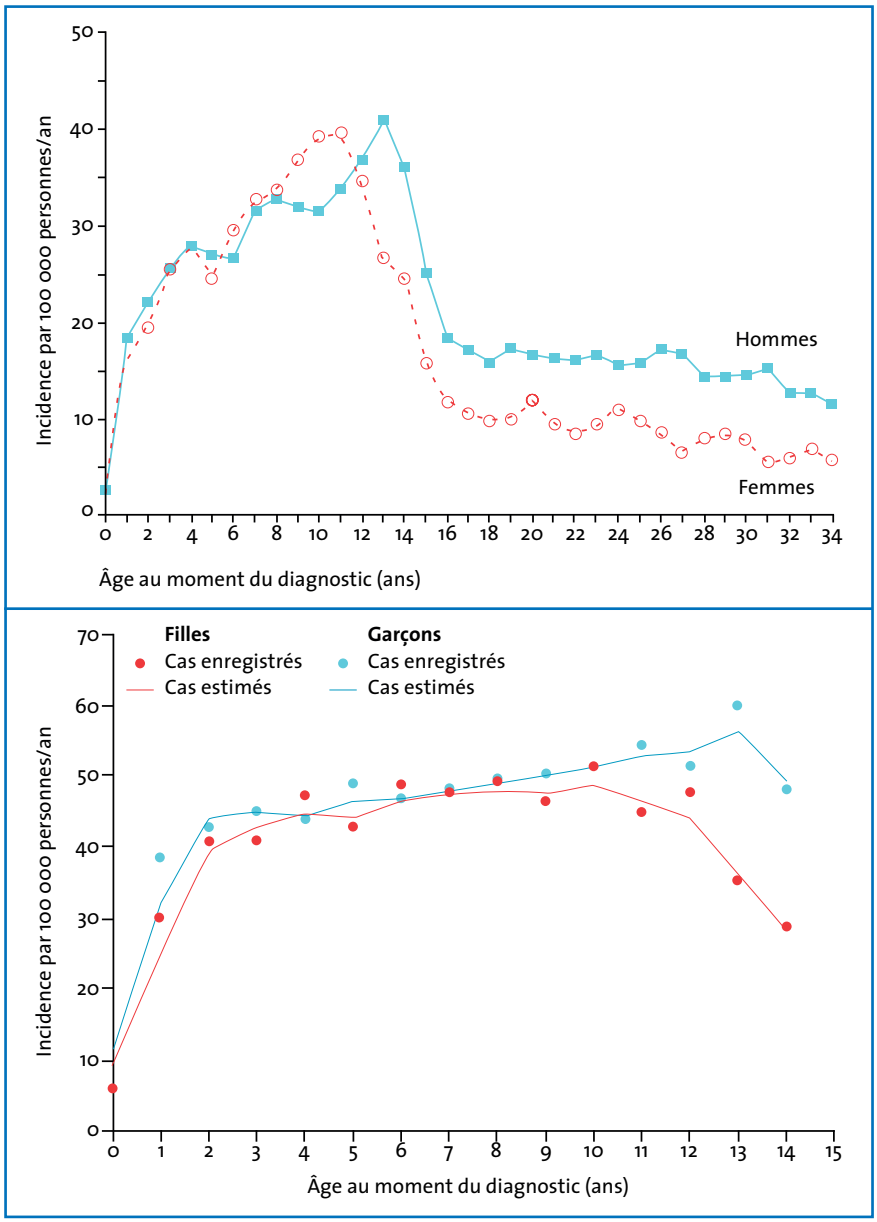


Fig. 2: Comparaison des âges au diagnostic de DT1 entre 1983-98 (à gauche) et au début des années 2000 (à droite). Les données proviennent de Suède et de Finlande.

de l'âge de survenue du DT1 vers des sujets plus jeunes. Ce concept fait intervenir des mécanismes physiopathologiques empruntés au diabète de type 2. En effet, la difficulté dans les pays occidentaux à distinguer chez certains enfants en surpoids le DT1 et le diabète de type 2 a suggéré le rôle potentiel de l'insulinorésistance dans la précocité d'apparition du diabète. Ce rôle est cohérent avec l'augmentation exponentielle de l'obésité infantile dans le monde. L'insulinorésistance interviendrait dans l'épuisement puis la mort des cellules bêta dans le diabète de type 2. Cependant, une étude nationale américaine a pu illustrer l'augmentation d'IMC au cours des années chez les enfants au moment du diagnostic. Les données suggèrent que le phénomène d'accélération semble survenir très tardivement dans la maladie, à un stade où la fonction des cellules bêta est déjà bien compromise. L'insulinorésistance ne peut donc qu'expliquer en partie la diminution de l'âge de survenue de la maladie.

4. L'environnement fœtal

Que les femmes diabétiques aient des grossesses menées à terme "normalement" est somme toute un phénomène assez récent. On sait que l'environnement diabétique du fœtus peut induire des "empreintes métaboliques" dont la réduction de la sécrétion d'insuline plus tard dans la vie. Cependant, les pédiatres ne remarquent pas une augmentation frappante des cas familiaux. La très grande majorité reste des cas sporadiques.

Les possibilités d'intervention

Les stratégies de prévention de la maladie sont multiples et vont de l'éviction des facteurs environnementaux à la modulation des cellules spécifiques des auto-antigènes, et de la reconstitution du système immunitaire à la protection ou la restauration des cellules du pancréas endocrine. Si les thérapeutiques ayant montré des résultats positifs dans les modèles animaux sont nombreuses, les essais en clinique humaine le sont moins et sont peu probants. Une des difficultés est que ces stratégies devront s'appliquer à de jeunes enfants et donc doivent être parfaitement tolérées.

Parmi les interventions nutritionnelles, nous retiendrons l'essai TRIGR (*Trial to Reduce Insulin-dependent diabetes mellitus in the Genetically at Risk*). Le rôle controversé des protéines du lait de vache dans la pathogénie du DT1 a fait réaliser des essais thérapeutiques

étudiant l'influence de l'introduction précoce du lait de vache. Dans cette étude randomisée, les enfants à risque de développer la maladie – identifiés par les haplotypes HLA – reçoivent soit du lait de vache, soit un hydrolysat de protéines du lait de vache. Les résultats préliminaires chez 191 enfants montrent une réduction de l'incidence des auto-anticorps anti-cellules β dans le groupe recevant un hydrolysat.

Les tentatives d'immunomodulation avec des thérapeutiques ciblées (anticorps anti-CD3 ou anti-GAD) n'ont été rapportées que chez des enfants ou adolescents déjà diabétiques afin de prolonger la phase de rémission et de préserver une insulinosécrétion résiduelle le plus longtemps possible. Les résultats demandent à être confortés avant de passer chez des sujets à risque dans un but de prévention.

Quelles conséquences de l'augmentation de l'incidence du DT1 de l'enfant ?

L'augmentation de l'incidence du DT1 n'est pas tant une augmentation de l'incidence globale qu'un déplacement vers les tranches d'âges les plus jeunes. Or, la prise en charge des tout-petits est très spécifique, relève de la surspécialité et est fortement consommatrice de temps du personnel soignant. En effet, plusieurs éléments caractérisent la maladie à cet âge :
– une rapide et grande variabilité glycémique que seul le traitement par infusion continue par pompe est capable de réduire ;
– le risque accru d'hypoglycémies sévères, le plus souvent convulsives ;
– l'interférence avec les maladies fébriles intercurrentes, fréquentes à cet âge de la vie ;
– l'immaturité de l'enfant pour participer à son traitement.

Ces enfants et leurs familles doivent être pris en charge dans des structures adaptées avec des équipes pluridisciplinaires formées à cette maladie. Quels que soient la compétence et le degré de spécialisation de l'équipe, la prise en charge de ces enfants prend beaucoup de temps à beaucoup de personnel.

Tous les praticiens observent que les retombées familiales d'un cas de diabète chez un très jeune enfant sont lourdes. En particulier, on sait qu'ils influencent le parcours professionnel des mères. L'insertion scolaire, ou dans des systèmes de garde, pose des problèmes de façon très variable sur le territoire.

Il est probable que l'augmentation du nombre de cas aura des conséquences sur les complications. Il est maintenant bien établi grâce à des suivis de cohorte comme Oxford (David Dunger) que, même s'il est très rare de voir des complications microvasculaires chez l'enfant, celles-ci éclosent à la puberté. S'il est vrai que la variabilité glycémique est un facteur de risque additif au contrôle glycémique en soi, ces enfants sont alors exposés car la variabilité glycémique est inhérente au diabète dans cette tranche d'âge.

Conclusion

Les registres européens et français, mesurant l'incidence du diabète de type 1 de l'enfant, nous ont clairement montré l'augmentation de celle-ci au cours de la fin du XX^{e} siècle. En plus d'une augmentation franche de la maladie, il s'agit d'un décalage vers un début plus précoce. Un doublement de l'incidence du DT1 chez les enfants de moins de 5 ans est prévu entre 2005 et 2020. Actuellement, le taux annuel est d'environ 15/100 000 en France avant 15 ans, et il a doublé au cours des trente dernières années.

Ce profil d'augmentation suggère qu'un environnement plus propice au développement de la maladie auto-immune "touche" les sujets à risque plus tôt ; ainsi, les enfants deviennent diabétiques plus jeunes. Néanmoins, les études épidémiologiques n'ont pas isolé de facteur causal ou déclenchant. La nutrition de la première année de vie, les infections virales mais pas les vaccinations ont été incriminées, laissant à penser que l'ensemble des changements intervenus dans l'hygiène de vie pourrait être en cause dans la virulence plus précoce de la maladie auto-immune, ce qui ne rend pas les voies de prévention aisées. Quoiqu'il en soit, cette augmentation du diabète dans le secteur pédiatrique et, particulièrement dans les âges très jeunes, alourdit les soins et la prise en charge, lourde et difficile dans cette tranche d'âge.

Bibliographie

1. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E *et al.* Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*, 2009;373:2027-2033.
2. Barat P, Valade A, Brosselin P *et al.* The growing incidence of type 1 diabetes in children: the 17-year French experience in Aquitaine. *Diabetes & Metabolism*, 2008;34:601-605.
3. Knip M, Veijola R, Virtanen SM *et al.* Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*, 2005;54:S125-S136.
4. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*, 2002;347:911-920.
5. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, *et al.* Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2004;350:1398-1404.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.