

Séparation parentale et autres facteurs de stress au cours de l'enfance : lien éventuel avec l'apparition du diabète de type 1. Une revue systématique de la littérature

Parental separation and other stress factors in childhood: a possible link to the onset of type 1 diabetes mellitus. A systematic review

DEVUYST F. et KACENELENOGEN N.

Département de Médecine Générale, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Introduction : Le diabète de type 1 (DT1) résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. Son incidence pédiatrique mondiale augmente annuellement de 2 à 5 % et vu cette rapidité, l'explication la plus probable serait l'influence de l'environnement. Selon l'hypothèse du stress des cellules β , le stress psychologique pourrait être l'un des facteurs de risque de la maladie. La séparation parentale est associée à une majoration de problèmes de santé chez l'enfant.

Objectif : Clarifier le lien entre le DT1 et le stress dans l'enfance, dont la séparation parentale, comme facteur de risque environnemental.

Méthode : Consultation des bases de données quaternaires à primaires avec les termes MeSH suivants : « Child », « Adolescent », « Marital Status », « Diabetes Mellitus, Type 1 », « Life Change Events », « Stress, Psychological », « Risk Factors ».

Résultats : Inclusion de 23 études observationnelles. Description des résultats selon divers facteurs : séparation parentale, perte d'un proche, événements stressants, stress parental, symptômes de dysfonction psychologique et statut socio-économique.

Discussion : La majorité des études supporte l'implication du stress psychologique dans la pathogenèse du DT1. L'expérience d'événement stressants pourrait tripler le risque de diagnostic. Les critères de causalité de Hill sont en faveur d'un lien entre le DT1 et la séparation parentale ou l'expérience d'événements stressants.

Conclusion : La séparation parentale et le stress psychologique dans l'enfance semblent constituer un facteur environnemental influençant le DT1, dont il faudrait tenir compte en médecine de première ligne.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 4-15

Doi : 10.30637/2021.20-067

ABSTRACT

Introduction : Type 1 diabetes mellitus (T1DM) results from an interaction between genetic and environmental factors. Its worldwide pediatric incidence is increasing annually by 2-5%, and given this rapid rate, the most likely explanation would be the influence of the environment. According to the β cell stress hypothesis, psychological stress could be one of the risk factors for the disease. Parental separation is associated with increased health problems in childhood.

Aims : Clarify the link between T1DM and childhood stress, including parental separation, as an environmental risk factor.

Methods : Consultation of quaternary to primary databases with the following MeSH terms : « Child », « Adolescent », « Marital Status », « Diabetes Mellitus, Type 1 », « Life Change Events », « Stress, Psychological », « Risk Factors ».

Results : Inclusion of 23 observational studies. Description of outcomes according to various factors: parental separation, loss of relative, stressful events, parental stress, psychological dysfunction, and socio-economic status.

Discussion : The majority of studies support the involvement of psychological stress in the pathogenesis of T1DM. The experience of stressful events could triple the risk of diagnosis. Hill's causality criteria support a link between T1DM and parental separation or the experience of stressful events.

Conclusions : Parental separation and psychological stress in childhood appears to be an environmental factor influencing T1DM which should be considered in primary care medicine.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 4-15

Doi : 10.30637/2021.20-067

Key words : diabetes mellitus type 1, psychological stress, marital status, child

INTRODUCTION

Cette revue de littérature a été réalisée suite aux travaux du Département de Médecine Générale portant sur le lien entre la structure familiale et la santé de l'enfant, lesquels ont démontré une augmentation des troubles psychologiques, somatiques et comportementaux autant chez l'enfant que chez ses parents.

Le divorce est une situation fréquente en Belgique (23.583 cas en 2016 selon le Registre national¹, aucune donnée sur la cessation de cohabitation légale). Les statistiques estiment que < 10 % d'enfants en âge préscolaire² et > 35 % d'adolescents sont concernés par cette problématique³.

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune rare résultant d'une prédisposition génétique (gènes *HLA-DQ2*, *DQ8*, *DR3* ou *DR4* retrouvés chez 95 % des cas⁴) en interaction avec des facteurs environnementaux, dont l'incidence pédiatrique mondiale augmente de 2 à 5 % annuellement⁵. Celle-ci est particulièrement élevée dans les pays nordiques avec un taux maximal de 40,2 nouveaux cas pour 100.000 habitants en Finlande⁶. Selon une étude inverse⁷, l'incidence globale pour les moins de 40 ans reste stable (9,9 cas/100.000 habitants/an), mais est fortement augmentée dans la population pédiatrique avec une incidence européenne augmentée de 6,3 % par an chez les enfants de < 5 ans, par rapport à 3,1 % pour les 5-9 ans et 2,4 % pour les 10-14 ans⁸. Ces données indiquent qu'il existe une translation vers une manifestation plus précoce de la maladie et cette évolution est trop rapide pour être justifiée par des modifications génétiques. Différents facteurs environnementaux sont donc suspectés de provoquer ou accélérer le stade préclinique de la maladie : infections virales (principalement les entérovirus), facteurs alimentaires (réduction du temps d'allaitement, exposition précoce aux protéines de lait de vache), pollution, environnement familial et stress périnatal ou psychologique⁴. Ces suppositions sont à prendre avec des réserves car elles ne sont pas toujours concluantes ou se contredisent mutuellement.

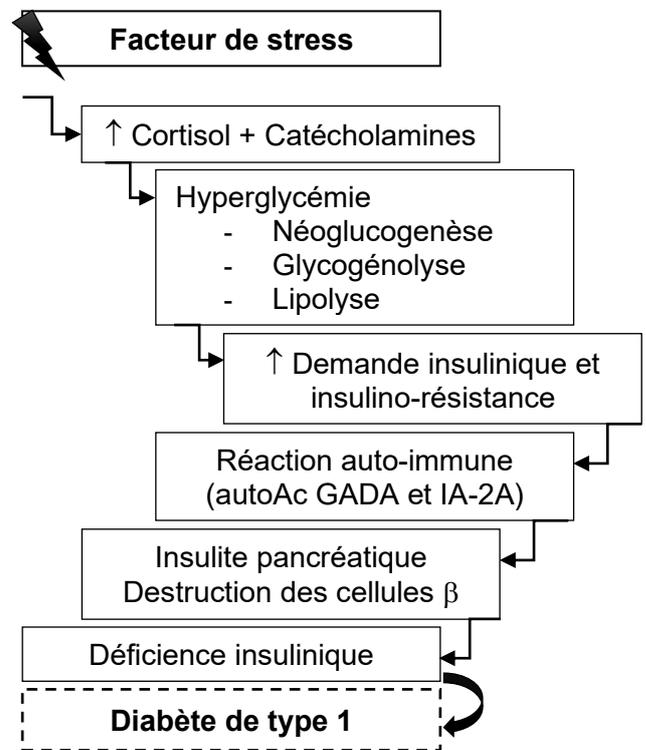
Un stress, physique ou émotionnel, est régulé par des mécanismes homéostatiques mettant en jeu des glucocorticoïdes (axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien) et des catécholamines (système nerveux orthosympathique). L'exposition au stress peut provoquer une réponse ou une activité basale inappropriée du système de régulation, pouvant mener à de multiples problèmes somatiques : troubles comportementaux (anxiété, troubles du sommeil), altérations endocriniennes et métaboliques (hyperglycémie, hyperinsulinémie), dysfonctions immunitaires (balance TH1-TH2), problèmes cardiovasculaires et allergiques. Ceux-ci dépendent de l'intensité et de la durée du stress, ainsi que de la capacité d'adaptation du sujet. Il est démontré que l'enfance et l'adolescence constituent des périodes de plus grande vulnérabilité⁹.

Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer l'influence de l'environnement sur l'étiologie du DT1. Outre l'hypothèse hygiéniste et alimentaire, celle du stress des cellules β (« *β -cell stress hypothesis* ») comme accélérateur de la pathogenèse est fréquemment avancée

par les chercheurs (figure 1). Dans ce cas, un facteur (infection, croissance, alimentation sucrée, stress psychologique) augmenterait physiologiquement la demande en insuline, tout en provoquant une résistance insulinaire. Ce stress sur les cellules β mènerait à une présentation d'antigènes créant une réaction auto-immune (GADA [*Glutamic acid decarboxylase antibody*] et IA-2A [*Tyrosine phosphatase-related islet antigen 2 antibody*]) chez les sujets génétiquement prédisposés. L'inflammation des îlots de Langerhans provoquerait l'apoptose des cellules β , induisant une déficience en production d'insuline qui *in fine* mènerait aux premiers symptômes du diabète¹⁰. Cette supposition est confortée en 2014 par une étude indiquant que le stress psychologique durant l'enfance a un effet général sur le système immunitaire (immunosuppression relative à l'hypercortisolémie) et peut également contribuer à une réaction auto-immune ciblant les cellules β (hyperactivité des cellules TH1 et TH17)¹¹.

Figure 1

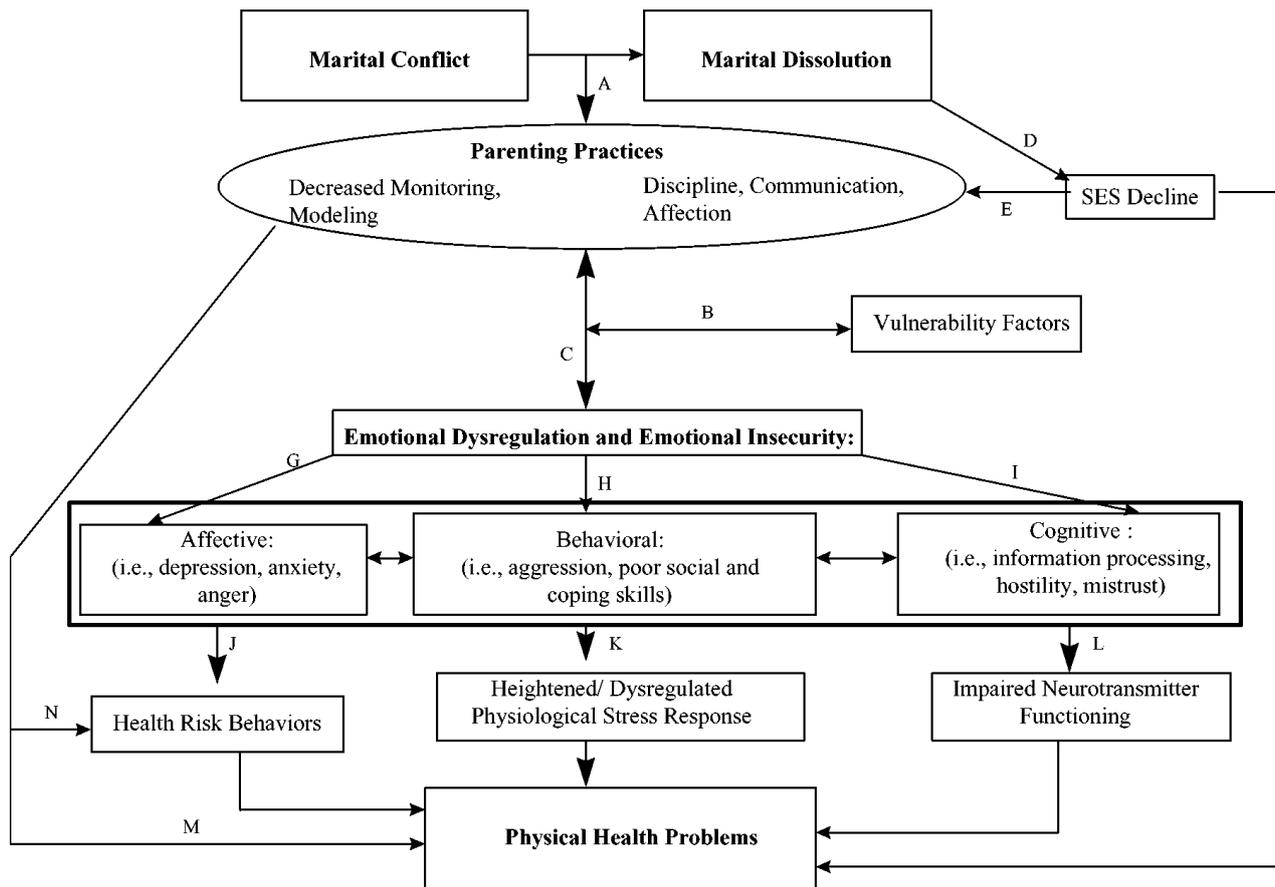
Hypothèse du stress des cellules β ou *β -cell stress hypothesis*.



En 2004, Troxel a proposé un modèle (figure 2) permettant de comprendre comment le stress familial (conflits et séparation compromettant le rôle parental), peut provoquer des troubles affectifs et comportementaux chez l'enfant, qui mèneraient à des mauvaises habitudes de santé et à une altération du système de régulation du stress, constituant un risque de maladies chroniques à l'âge adulte¹².

OBJECTIF

Au vu de l'incidence grandissante de la maladie, l'objectif de ce travail est de clarifier si la séparation pa-



rentale et d'autres facteurs de stress constituent un indicateur de risque environnemental pour l'apparition d'un DT1 pédiatrique, dont il faudrait tenir compte en médecine de première ligne.

METHODOLOGIE

Cette revue systématique de la littérature a été réalisée de septembre 2017 à avril 2018 et complétée en janvier 2020, par consultation de bases de données de littérature quaternaire (Guidelines et Recommandations de bonne pratique), de sources tertiaires (Cochrane, Minerva, UpToDate, EBM) et de sources secondaires et primaires (Medline via Pubmed et Science Direct). Consécutivement, une recherche a également été entreprise dans les revues médicales dites « Big Fives » (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, The Lancet, JAMA, Annals of Internal Medicine).

La méthode PICO a été utilisée afin de cibler la question de recherche et choisir les termes appropriés dans la MeSH DataBase. La séparation parentale étant souvent étudiée parmi d'autres facteurs de stress psychosociaux ou événements de vie stressants (EvS), la première équation fut : («Child»[Mesh] OR «Adolescent»[Mesh]) AND («DiabetesMellitus, Type 1»[Mesh]) AND («Marital Status»[Mesh] OR «Divorce»[Mesh] OR «Marriage»[Mesh] OR «Single Parent»[Mesh] OR «Widowhood»[Mesh]) OR («Life Change Events»[Mesh] OR «Stress, Psychological»[Mesh]).

Comme la séparation parentale n'est pas un facteur fréquemment étudié ni cité en tant que mot-clé des articles, nous avons réalisé une 2^e équation de recherche, ciblant les facteurs de risque et précipitants du DT1, en remplacement de l'item du divorce : («Child»[Mesh] OR «Adolescent»[Mesh]) AND («DiabetesMellitus, Type 1» [Mesh]) AND («RiskFactors»[Mesh] OR «Precipitating-Factors»[Mesh]).

Enfin, deux stratégies supplémentaires ont été appliquées pour faire apparaître les articles concordants à notre sujet n'ayant pas été mis en évidence par les équations ci-dessus. Premièrement, les articles analysés dans les revues de littérature trouvées et traitant de notre sujet ont été inclus (remontée bibliographique). Secondairement, lorsqu'un article était retenu, nous avons utilisé la fonction « *Similar Articles* » « *See All...* » proposée par PubMed.

Au vu du peu d'articles traitant de notre sujet, nous n'avons appliqué aucune restriction concernant la date, la langue de rédaction, le pays ou le journal de publication. Il n'y avait pas de limitation d'emblée pour les types d'études.

Pour juger de la qualité des articles sélectionnés, plusieurs échelles d'analyse étaient prévues en fonction du design de l'étude, comme par exemple « *STROBE Statement* »¹³ pour les études observationnelles (études de cohorte et cas-contrôle), « *Critical Appraisal* »¹⁴ pour les revues systématiques ou encore « *JADAD* »¹⁵ pour les essais cliniques randomisés. Ces échelles nous ont

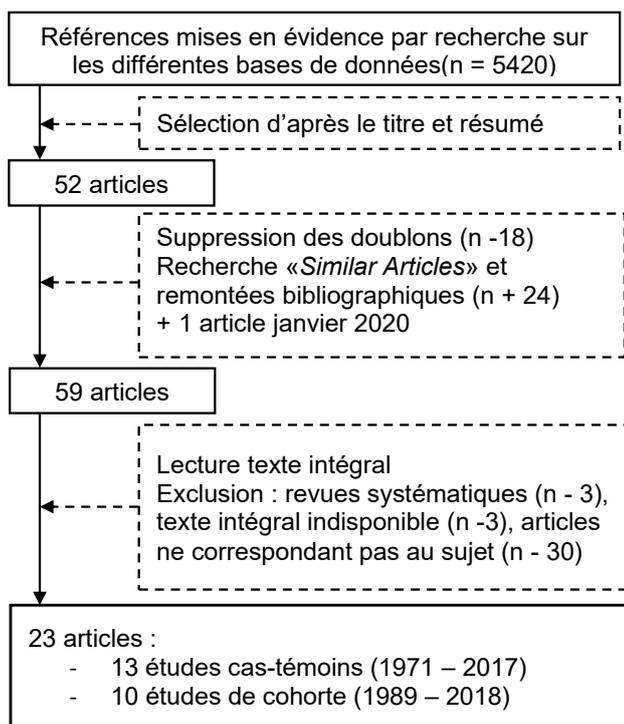
permis d'objectiver les meilleurs articles à retenir, tout en reconnaissant leurs faiblesses méthodologiques.

RESULTATS

La recherche systématique dans les différentes bases de données nous révèle un total de 5.420 articles, parmi lesquels 53 ont été retenus après lecture des titres et résumés. Ensuite, nous avons retiré les doublons (18) et ajouté les références récupérées par la recherche « *Similar Articles* » (23), celle de la remontée bibliographique (1) et celle rajoutée en 2020, pour un total de 59 articles lus. Après exclusion des références hors sujet (*ex : cible les adultes, autres facteurs environnementaux que ceux recherchés, psychiatrie, génétique, épidémiologie, diabète de type 2*), des textes intégraux introuvables (3) et les articles de revue systématique non concordant pleinement à notre sujet (3), nous obtenons finalement 23 études descriptives pour l'analyse et l'élaboration des conclusions : 13 études cas-témoins entre 1971 et 2017, et 10 études de cohorte entre 1989 et 2018 (Diagramme de Flux : figure 3).

Figure 3

Diagramme de Flux.



Les études observationnelles proviennent majoritairement d'Europe, dominées par celles issues de Scandinavie. Nous trouvons également 4 articles de l'ex-Yougoslavie et 2 études d'outre-Atlantique.

Parmi les études de cohorte, 6 sont dérivées d'un même projet nommé *All Babies In Southeast Sweden* (ABIS). Il s'agit d'une large récolte de données invitant toutes les familles ayant un bébé né entre le 1/10/1997 et le 30/09/1999 dans le sud-est de la Suède à participer à plusieurs questionnaires durant une dizaine d'années. Le but était de mesurer, chez des enfants non atteints de DT1, le stress psychologique familial

par le biais de questionnaires investiguant les événements de vie stressants (EvS), le stress parental et le support social des parents. Les résultats de tous ces articles sont synthétisés dans le tableau 1.

Après lecture des articles, plusieurs facteurs potentiels de stress psychosocial de DT1, autres que la séparation parentale et le divorce, sont analysés de façon récurrente.

Le divorce et la séparation parentale sont habituellement pris en compte dans un groupe d'EvS. Seules 5 études fournissent des statistiques distinctes pour ce thème.

Selon l'étude grecque de Karavanaki¹⁶, les enfants atteints de DT1 seraient près de trois fois plus fréquemment témoins de disputes ou du divorce de leurs parents, sans toutefois que ce soit statistiquement significatif (Odds Ratio [OR] 2,78 ; IC [intervalle de confiance]_{95 %} 0,97-7,95, $p=0,056$).

D'après l'étude de cohorte ABIS de Nygren¹⁷, lorsqu'on regarde les catégories mentionnant le divorce, nous voyons que les conflits parentaux (Hazard Ratio [HR] 1,97 ; IC_{95 %} 0,88-4,38, $p=0,098$) et la modification de la structure familiale (HR 2,32 ; IC_{95 %} 1,00-5,36, $p=0,05$) constituent un risque augmenté pour le DT1, mais non significatif au niveau des intervalles de confiance après l'ajustement pour des facteurs confondants (BMI [Body mass index], hérédité pour le DT1 et DT2, niveau éducationnel des deux parents). L'étude de cohorte de Lundgren¹⁸ suivant les enfants à risque génétique de DT1 après un screening à la naissance, montre une association significative de la survenue de DT1 avec le divorce, les conflits et le chômage durant les 2 premières années de vie tant dans la cohorte à haut-risque de DT1 présentant un HLA-DQ2/8 (HR 4,98 {2,3-11} $p<0,001$) que dans la cohorte totale (HR 2,07 {1,01-4,2} $p=0,047$).

Dans son étude ABIS, Sepa¹⁹ s'intéresse plutôt aux expériences négatives vécues par les mères durant les premières années de vie de leur enfant. On remarque un risque d'auto-immunité multiplié par 3,6 en cas de divorce (OR 3,6 ; IC_{95 %} 1,4-9,6, $p<0,05$), et une augmentation de près de trois fois en cas de violences conjugales (OR 2,9 ; IC_{95 %} 1,1-3,3, $p=0,025$).

Dans une étude comprenant seulement 38 cas réalisée en 1971, Stein²⁰ mettait déjà en évidence que près de 70 % des enfants atteints de DT1 avaient vécu une séparation ou un divorce parental et 77 % d'entre eux les avaient vécus avant la déclaration de leur maladie.

La menace de perte d'un proche ou le décès de l'un d'eux sont souvent évoqués comme potentiels facteurs de stress psychologique sévère pouvant participer à la déclaration de la maladie. C'est ce qu'avance le Danois Hägglöf²¹ en 1991 dans son étude rétrospective, où une perte familiale doublerait presque ce risque (OR 1,82 ; IC_{95 %} 1,09-3,03). Dans son détail des EvS, Karavanaki¹⁶ arrive à une différence de fréquence statistiquement significative pour le décès d'un parent chez les enfants diabétiques ($p=0,05$).

Tableau 1

Synthèse des articles retenus, par ordre alphabétique.

| Référence | N - âge | Mesures | Résultats | Conclusion |
|--|---|---|---|--|
| 1) Antonella³¹ (2017) C-C Strobe 87 % | 249 cas 255 ctrl 1-21 ans (m = 8,5) | Analyse multivariée Mère : Consommations grossesse, Complications obstétricales, EVSgss (dont divorce) ; Enfant : Age DT1, Histoire D, Maladies, EVS... | FrqEVS augmentés mères DT1 (OR 2,22 IC95%(1,20-4,11) $p=0,01$). Risque DT1 augmenté avec histoire familiale de diabète (OR 2,29 IC95%(1,35-3,87) $p=0,002$). FrqEVS enfance augmentée pour DT1 (OR 2,41 IC95%(1,16- 5,02) $p=0,02$). Analyse univariée : EVS sont associés à un risque significatif de DT1 chez les 5-9 ans – OR 1,79 IC95% (1,09-3,10) $p=0,011$. Analyse multivariée : perte de signification statistique | Nombreux facteurs environnementaux interviennent dans la pathogenèse du DT1 EVS pourraient jouer un rôle important dans l'apparition de la maladie. |
| 2) Dahlquis²⁵ (1993) C-C Strobe 81 % | 339 cas 528 ctrl 0-14 ans | Diabète familial Age et éducation maternelle Allaitement et alimentation EVS année précédente | Fréquence : pas de différence. Perte familiale chez les 5-9 ans (OR 1,82 IC95% (1,09-3,03)) | L'étude suggère qu'un stress psychologique sévère peut être un FR pour DT1. |
| 3) Hägglöf²¹ (1993) C-C Strobe 91 % | 338 cas 528 ctrl 0-14 ans | Analyse multivariée EVS (Coddington) : nombre, importance. Perte familiale Age, sexe, niveau mère, hérédité | Les EVS (mort parentale $p=0,05$, divorce $p=0,7$, perte d'emploi $p=0,05$), problèmes à la maison (abus physique parental $p=0,003$, disputes parentales $p=0,05$ et familiales $p=0,002$), et à l'école (difficultés $p=0,037$) sont plus fréquents chez les DT1. Classe sociale maternelle plus basse (OR 3,86 ; 95%IC : 1,37-10,9) $p=0,011$, disputes parentales ou divorce (OR 2,78 ; 95%IC (0,97-7,95) $p=0,056$ | EVS chez les enfants pourraient induire un stress chronique et pourraient modifier les réactions immunitaires, facilitant ainsi le DT1. Contribution possible du stress à la pathogenèse du DT1. |
| 4) Karavanaki¹⁶ (2008) C-C Strobe 82 % | 80 cas 152 ctrl 1-16 ans (m = 10,7) | Analyse multivariée EVS (Coddington) Caractéristiques familiales BMI, âge, sexe Statut socio-économique. | IA-2A ou GADA significativement plus grand ($p<0,0001$) dans la 'bluecollar' (8,9 et 7,1%) que dans la 'white-collar' (1 et 1,3%). Positif pour les 2 auto-Ac que dans blue-collar (1,3% = 10 enfants). GADA + Blue= OR 6,52 IC95%(2,75-15,43) $p<0,0001$ IA2A + Blue= OR 12,51 IC95%(4,50-34,8) $p<0,0001$ 'blue-collar' significativement plus exposés à des EVS1 an ($p=0,005$), EVS+IA2A : OR 2,99 IC95%(1,16-7,71) $p=0,004$ | Augmentation du risque de DT1 dans milieu socio- économique moins favorable. Certains facteurs socio- environnementaux pourraient déclencher l'apparition de l'auto-immunité liée au DT1 |
| 5) Karlén³⁷ (2012) Cohorte ABIS Strobe 84 % | 2248 : 1160 blue ; 1288 white 1 an | Analyse multivariée Caractéristiques familiales Facteurs psychosociaux Diététique Statut socio-économique GADA – IA-2A | Risque significativement augmenté de DT1 avec EVS durant les 2 premières années pour la cohorte totale (HR 1,67 ; IC95% 1,1-2,7 ; $p=0,03$) et cohorte DQ2/8 (HR 2,2 ; IC95% 1,1-4,2 ; $p=0,018$). Significatif pour chômage, divorce, conflit familial survenant avant et après naissance dans cohorte DQ2/8 (HR 2,17 ; IC95% 1,1-4,3, $p=0,003$; HR 5, IC95% 2,3- 11 $p<0,001$), et 2 ans de vie dans cohorte totale (HR 2,07 ; IC95% 1,01-4,2 $p=0,047$). EVS 2 ans : Total (HR 1,67 ; IC95% 1,1-2,7 ; $p=0,03$), haut- risque (HR 2,2 ; IC95% 1,1-4,2 ; $p=0,0018$) | Enfants à risque génétique de DT1, dont les parents ont vécu des EVS , un chômage/divorce/conflits durant les 2 premières années de vie sont à risque plus élevé de déclarer la maladie. |
| 6) Lundgren¹⁸ 2018 Cohorte Strobe 97 % | 23187- 3784 patients 2000- 2004 | Analyse multivariée au sein population à risque (hérédité) GADA, IAA, IA2A, HLA DQ2/8 Expérience EVS parents durant gss et les 2 premières années de vie DT1 sur follow-up 15 ans | EVS associés au DT1 après ajustements (HR 5 ; IC95% (2,3-10,7) $p<0,001$). Décès et maladies significatifs après ajustement (HR 2,86 ; IC95% 1,42-7,76) $p=0,003$. Catégories incluant le divorce : risque augmenté mais non significatif lors de l'ajustement : (Nvstrct : HR 2,32 (1,00- 5,36) $p=0,05$; Conflits parentaux : HR 1,97 ; IC95% (0,88- 4,38) $p=0,098$) | L'expérience d'EVS dans l'enfance avant 14 ans augmente le risque de diagnostic de DT1 (estimé à 3x plus élevé). HR 3-0 [95% CI 1.6, 5.6], $p=0.001$ L'hérédité augmente le risque de 12x (4x plus que EVS) |
| 7) Nygren¹⁷ (2015) Cohorte ABIS Strobe 89 % | 10,495 patients, 58 cas 0-13 ans | Analyse multivariée Stress psycho (EVS) Stress parental et support Variables confondantes (BMI, hérédité, éducation parents, famille) | | |

| Référence | N - âge | Mesures | Résultats | Conclusion |
|--|---|---|--|--|
| 8) Nygren³³ (2013) Cohorte ABIS Strobe 87 % | 8921 p, 42 DT1, 15 haut risque. 0-1 ans | Analyse multivariée Dosage auto-Ac Stress psycho (EvScoddington) Socio-économique, FR diabète | Aucune association significative entre les EvS pendant la 1 ^{ère} année de vie et le diagnostic tardif de DT1. (EVS grave HR 0,7 IC95% (0,2-1,9), p=0,47), stress parental (HR 0,9 (0,5-1,7) p=0,79), ou l'insatisfaction parentale (HR 0,6 (0,3-1,2) p=0,13) | Aucune association entre le stress psychologique au début de la vie et le développement du DT1 n'a pu être confirmée. Le stress familial précoce semble au moins être associé avec un processus auto-immun précoce, mais être positif pour 1 auto-Ac n'est pas un très bon prédicteur de DT1. |
| 9) Robinson³² (1989) Cohorte Strobe 81 % | 12 familles | Analyses univariées EvS (échelle) Infos démographiques | Les familles-cas ont des scores d'EvS plus élevés (1,50 vs 0,32) (moyenne pairee 3,14 IC95% (2,04-4,23) p<0,05) | Un faible support social avec des EvS et difficultés peut augmenter la susceptibilité individuelle à la maladie, ou précipiter le diabète |
| 10) Sepa³⁵ (2002) Cohorte ABIS Strobe 74 % | 4337 patients 0-1 an | Analyse univariée Support social mère Stress parental | Le manque de soutien / confiance est corrélé avec les EvS durant la grossesse, les infections obstétricales, la césarienne, admission en néonatalogie, tabagisme, monoparentalité, faible éducation maternelle et chômage. Le stress parental élevé est lié aux infections obstétricales, un âge parental plus élevé, le chômage et la monoparentalité. χ^2 p<0,01 ou p<0,001 | Les résultats montrent que les facteurs environnementaux auparavant mis en relation avec le développement du DT1 étaient corrélés avec des mécanismes psychologiques. L'hypothèse qu'il y a un mécanisme psychologique comme variable médiatrice entre des facteurs de risques environnementaux et le développement d'un DT1 ne peut être exclue |
| 11) Sepa³⁶ (2004) C-C Strobe 77 % | 18 cas 32 ctrl 1 an | Analyse univariée Mesure attachement insécure chez la mère | Proportion de mères avec attachement insécure plus importante dans le groupe d'Ac positifs, mais association non statistiquement significative. P=0,3 ou 0,4 | Il pourrait avoir une association entre l'insécurité d'attachement maternel et l'apparition de l'auto-immunité du DT1 dans la petite enfance, mais il ne semble pas être très fort. |
| 12) Sepa¹⁹ (2005) Cohorte ABIS Strobe 88 % | 8,805 patients 2-5 ans | Analyse multivariée EvS par la mère (divorce, violences, ...) BMI, infections, accouchement, hérédité, .. | Divorce et IA-2A (OR 3,6 IC95% (1,4-9,6) p<0,05). Violence et simple/double Ac (OR 2,9 IC95%(1,0-7,8), p<0,05). | Le stress psychologique expérimenté par la mère (divorce et violences) pourrait être impliqué dans l'induction ou la progression de l'auto-immunité liée au DT1, par destruction cellules β précédant la manifestation du DT1 |
| 13) Sepa³⁴ (2005) Cohorte ABIS Strobe 84 % | 4,400 patients 1 an | Analyse multivariée Stress parental, support social, sécurité, antécédents EvS | Relation entre concentration d'IA-2A et stress parental élevé (OR 2,0 IC95% 1,3-3) p<0,001, ainsi que IA-2A et Expérience d'EvS dans la 1 ^{ère} année de vie (OR 1,9 IC95%(1,1-3,3) p=0,025). | Stress parental élevé, EvS, origines étrangères de la mère et bas statut socio-économique sont associés à une induction ou progression auto-immunité des cellules β chez l'enfant de bas âge |
| 14) Siemiatycki²⁴ (1989) C-C Strobe 92 % | 161 cas 321 ctrl <17 ans | Analyse multivariée EvS, école, sommeil, atcd Caract démographiques Age sexe, facteur sociaux et ethniques | Maladies dans les 3 mois précédents (OR 1,9 IC95% : 1,1-3,2), le nombre d'EvS (1 EvS (OR 2,4 IC95% : 1,2-4,5) et 2 ou plus EvS (OR 4 IC95% : 1,2-13), et les dysfonctions psychologiques (1 ou 2 (OR 4,4 IC95% : 2,2-8,5) plus que 3 (OR 17 IC95% 4,4-66,1). | Le résultat le plus frappant est une association forte entre le risque de DT1 et les indicateurs de stress et de dysfonctionnement chez les enfants. Cependant, cet ensemble de variables est le plus vulnérable de tous pour les biais de rappel et biais des cas contrôlé (amis). |
| 15) Sipetic²⁸ 2005 C-C Strobe 85 % | 105 cas 210 ctrl <16 ans | Analyse multivariée EvS, dysfonctionnement psychologique, caract parentales et familiales, atcd | EvS (1 (OR 3,48 IC95% 2,15-5,65) ; 2+ (OR 12,11 IC95% 7,42-19,77) ; p<0,0001) et symptômes de dysfonctionnement psychologique (1 (OR 2,15 IC95% 1,33-3,48) ; 2+ (4,62 IC95% 2,86-7,47), p=0,002) | Le stress semble être un facteur de risque pour le DT1, et le risque de DT1 augmente avec le nombre croissant d'EvS et de dysfonctions sociales et psychologiques |

| | | | | |
|---|---|---|---|--|
| 16) Sipetic²⁹ 2007 C-C Strobe 72 % | 105 cas 210 ctrl <16 ans | Analyses univariées EVS<12 mois, Dysfonctions psychologiques | Nbrd'EVS vécus (1 : OR 4,4 IC95% 3,1-6,3 ; 2 : 19,8 IC95% 14-28,1 ; p<0,001) et dysfonctions psychologiques (1 : OR 1,7 IC95% 1,3-2,3 ; 2 : OR 3 IC95% 2,2-4 ; p<0,001). EVS sévères (dont mort ami proche/querelles entre parents) (OR 68,5 IC 95% 13,5-349) ; EVS mineurs (dont conflits avec parents) (OR 32,7 IC 95% 6,3-169,6). | Les résultats de cette étude supportent l'hypothèse que des EVS et troubles psychologiques peuvent augmenter le risque d'un début de DT1 |
| 17) Soltész²⁷ 1994 C-C Strobe 85 % | 260 cas 350 ctrl <14 ans | Analyses univariées Caract familiales, sociales, logement, naissance, alimentation, infections activité physique et EVS | EVS, pas de différence significative pour la fréquence et perte de proches. Mais si division par tranches d'âge, augmentation significative chez les DT1 de 10-14 ans (3,4 vs 2,5; p=0,016 ; OR 3,9 IC95% 1,14-13,27). Corrélation significative entre les DT1 et le niveau d'exposition aux EVS (référence 0 – moyen 1-5 – élevé 6-10) : r=0,70 ; p<0,01 (Spearman). | Plusieurs des potentiels déterminants sont similaires à ceux de la population à haut risque et sont retrouvés dans la population à bas risque, ceci suggère qu'il y a de fortes évidences que ces FR environnementaux ont un rôle dans l'étiologie du DT1 |
| 18) Stein³⁰ 1971 C-C Strobe 81 % | 38 cas (11-18 ans) 38 ctrl (5-25 ans) | Analyses univariées Décès famille, séparations, divorces, perturbations familiales (maladies ou conflits émotionnels) | 69% DT1 vs 19% des contrôles pour perte ou perturbations familiales. Même nombre de décès, donc différences pour les pertes dues aux divorces et séparations. Parmi les DT1, 77% de perte parentale avant le diagnostic (31% <2 ans diagnostic, 23% 3-5, 46% 6-10 ans) | Nombre élevé significatif de familles monoparentales parmi les diabétiques, comparé au groupe contrôle. De plus, 77% des pertes (morts, séparations et divorces), sont survenues avant le diagnostic de la maladie |
| 19) Thernlund²⁶ 1995 C-C Strobe 95 % | 67 cas 61 ctrl <15 ans | Analyses univariées EVS (Coddington), support social, fonctionnement familial, statut socio-éco | EVS négatifs avec difficultés d'adaptations 2 premières années de vie (χ^2 OR 1,94 ; p=0,03). Troubles du comportement chez les DT1 (χ^2 OR 1,05 ; p=0,022). Familles chaotiques chez les DT1 (χ^2 OR 1,52 ; p=0,026). | Le stress psychologique pourrait donc jouer un rôle dans l'étiologie, et ces facteurs (EVS négatifs, difficultés d'adaptation, troubles comportement et fonctionnement familial chaotique) pourraient être des facteurs de risque de DT1. |
| 20) Virk²² 2016 Cohorte Strobe 89 % | 1740245 patients 1980-2005 | Analyse multivariée Age lors décès proche, degré proche, type de mort Age, poids, âge et éducation mère, hérédité... | Après ajustement pour l'âge d'exposition au deuil et le degré de parenté personnes décédées, on détecte une augmentation de taux de DT1 chez les enfants de 11 ans et plus (IRR ajusté 1,28 IC95% 1,08-1,51). Significatif chez les mères bas niveau d'éducation (IRR ajusté 1,38 IC95% 1,11-1,72) | Petite preuve suggérant que l'exposition au deuil à >11ans peut influencer la progression vers la maladie clinique |
| 21) Virk²³ 2010 Cohorte Strobe 95 % | 1548749 patients 1979-2004 | Analyse multivariée Exposition au deuil de la mère pdt période prénatale Age, poids, âge et éducation mère, hérédité... | Exposés plus de DT1, association plus prononcée quand mort traumatique et décès du père ou fratrie (aIRR 2,03, IC95% 1,22-3,38), cette association est principalement vue chez les filles (IRRa : 2,91 IC95% 1,61-5,26) | L'exposition à des stress sévère durant la période entourant la grossesse pourrait avoir des effets à long terme sur l'enfant. |
| 22) Vlainjac³⁰ 2006 C-C Strobe 82 % | 68 cas 68 ctrl <16 ans | Analyse multivariée Caract parentales et familiales, néonatal, alimentation, infections, EVS, dysfonctions psycho | L'ordre de naissance (OR 6,23 ; IC95% 2,39-16,29 ; p<0,001), infections durant les 6 derniers mois (OR 7,4 ; IC95% 2,28-24,5 ; p<0,001), autres EVS (OR 4,52 ; IC 1,5-13,6 ; p=0,007), problèmes d'apprentissage (OR 8,9 ; IC95% 1,97-40,26 ; p=0,005) | Les infections dans les 6 mois précédant le DT1, le nombre d'EVS, les 'autres' EVS et troubles de l'apprentissage, ainsi que l'ordre de naissance constituent des facteurs de risque indépendants pour le DT1 après ajustement pour les autres facteurs. |
| 23) Zung³⁸ 2011 C-C Strobe 85 % | 1822 cas 0-17 ans | Analyse univariée Incidence DT1 avant et après-guerre et selon zone de guerre ou non | Incidence annuelle dans chacune des régions avant-guerre était plus haute dans les régions Non-WZ par rapport au WZ, avec une inversion de l'incidence entre ces zones dans les 2 années suivant la guerre. RR = 1,27 ; p = 0,037 | Augmentation significative du taux de DT1 chez les enfants et adolescents suite à la Seconde Guerre du Liban, attribuée au traumatisme psychologique connu par la population civile pendant la guerre. On admet donc que le stress psychologique expérimenté par l'enfant peut être lié au DT1 |

Légendes : C-C = Cas-Contrôle ; Ctrl = contrôle ; m = moyenne ; EVS = événements de vie stressants ; gss = grosseesse ; Frq = fréquence ; DT1 = diabète de type 1 ; IRR = incidence rate ratio.

Ces suppositions ont été confirmées en 2015 lors de deux études de cohorte. Le Suédois Nygren¹⁷ révèle que l'exposition au décès ou à une maladie sévère d'un proche augmente significativement le risque de l'ordre de 2,86 fois (HR 2,86 ; IC95 % 1,42-7,76, $p=0,003$). Quant au Danois Virk^{22,23}, il arrive à une conclusion similaire, mais amène plus de précisions : l'augmentation du taux de DT1 est significatif chez les enfants à partir de 11 ans (IRRa [Incidence Risk Ratio ajusté] 1,28 ; IC95 % 1,08-1,51).

De nombreuses études ont comparé le nombre d'EvS survenus chez les enfants diabétiques et leurs proches par rapport aux enfants du même âge. Quand on regarde les **études rétrospectives**, Siemiatycki²⁴ met en relation le risque croissant de DT1 chez les Canadiens en fonction du nombre d'EvS rencontrés. Celui-ci peut aller jusqu'à quadrupler (1 EvS = OR 2,4 IC95 % 1,2-4,5, 2+ EvS = OR 4 IC95 % 1,2-13).

Dans les années 90, les Suédois Dalquist²⁵ et Hägglöf²¹ ont conclu respectivement que si les résultats étaient significatifs dans l'analyse univariée, ils ne l'étaient plus lors des analyses multivariées, ou qu'il n'y avait pas de différence en terme de fréquence pour tout EvS confondu, mais qu'il y avait tout de même significativement plus de pertes familiales avant le diagnostic de DT1. Thernlund²⁶ quant à lui trouve que les événements négatifs accompagnés de difficultés d'adaptation durant les 2 premières années de vie doublent presque le risque de diagnostic positif (χ^2 OR 1,94, $p=0,03$).

En Hongrie, pays où la fréquence de la pathologie est nettement inférieure à celle des pays scandinaves, Soltész²⁷ a obtenu une corrélation significative entre le niveau d'exposition au stress et le diabète, avec une augmentation de ces événements plus prépondérante chez les enfants de 10 à 14 ans (OR 3,9 IC95 % 1,14-13,27, $p=0,016$).

Dans les années 2000, les Serbes Sipetic^{28,29} et Vlajinac³⁰ voient de très fortes associations entre diabète et nombre d'EvS sévères ou mineurs (respectivement pour 1 EvS OR 3,48 IC95 % 2,15-5,65, $p<0,0001$ – 4,4 IC95 % 3,1-6,3, $p<0,001$ – 4,52 IC95 % 1,5-13,6, $p=0,007$). Enfin très récemment, Antonella³¹ conclut que la fréquence d'EvS rencontrés par la mère et l'enfant sont un peu plus que doublés chez les diabétiques (respectivement OR 2,22 IC95 % 1,20-4,11, $p=0,01$ et 2,41 IC95 % 1,16-5,02, $p=0,02$).

En ce qui concerne les **études prospectives**, fin des années 80, Robinson³² décrète que la moyenne d'événements rencontrés par les familles de diabétiques est plus élevée (moyenne pairée 3,14 {2,04-4,23} $p<0,05$). D'après l'étude ABIS, lors la première année de vie de l'enfant, il n'y a pas d'association significative entre ces événements et le diagnostic tardif de diabète (Nygren³³ – HR 0,7 IC95 % 0,2-1,9, $p=0,47$), mais la relation est quasi doublée pour l'apparition d'auto-anticorps IA-2A (Sepa³⁴ – OR 1,9 {1,1-3,3} $p=0,025$). Finalement, au bout de 13 ans de suivi, l'expérience d'événements stressants triple le risque de déclaration de la maladie (Nygren¹⁷ HR 3,0 - IC95 % 1,6, 5,6, $p=0,001$).

Au sein de l'étude ABIS, Sepa³⁴⁻³⁶ met en évidence une relation entre le niveau de stress parental et l'appari-

tion d'auto-anticorps IA-2A chez l'enfant de moins de 1 an (OR 2,0 IC95 % 1,3-3, $p<0,001$). Elle trouve également une plus grande proportion de mères présentant un attachement insécuré avec leur enfant dans le groupe de nourrissons positifs pour des auto-anticorps. Le manque de soutien durant la grossesse serait corrélé à un plus grand nombre d'EvS et le stress parental lié notamment au chômage et la monoparentalité. La dernière étude de cohorte d'enfants à risque génétique de DT1 sortie en 2018 de Lundgren¹⁸ montre que les EvS vécus par les parents durant les 2 premières années de vie de l'enfant augmentent significativement la déclaration de la maladie (cohorte totale HR 1,67, IC95 % 1,1-2,7, $p=0,03$; cohorte à haut-risque de DT1 : HR 2,2, IC95 % 1,1-4,2, $p=0,018$). A l'issue de l'étude ABIS, Nygren¹⁷ conclut qu'il n'y pas d'association statistique entre le diagnostic du DT1 et le stress parental ou le manque de soutien social.

En 1995, Thernlund²⁶ se rend compte qu'il y a légèrement plus de troubles du comportement et d'environnements familiaux chaotiques chez les enfants atteints de DT1 (respectivement OR 1,05, $p=0,022$ et 1,52, $p=0,026$). Malgré la quinzaine d'années séparant les études de Siemiatycki²⁴ et Sipetic^{28,29}, ces 3 études cas-témoins obtiennent des résultats similaires concernant les indicateurs de stress (problèmes scolaires et relationnels, troubles du sommeil et cauchemars) et indiquent que le risque de diagnostic de DT1 est proportionnellement associé au nombre de ces symptômes (1 ou 2 symptômes OR 4,4 IC95 % 2,2-8,5 – 2,15 IC95 % 1,33-3,48, $p=0,002$ – 1,7 IC95 % 1,3-2,3, $p<0,001$ respectivement). Vlajinac³⁰ et Karavanaki¹⁶ révèlent également une augmentation des problèmes d'apprentissage (respectivement OR 8,9, IC95 % 1,97-40,26, $p=0,005$ – et $p=0,037$).

Concernant le statut socio-économique, bien que Thernlund²⁶ n'obtienne pas de différence significative à ce niveau, plusieurs autres auteurs décrètent qu'un faible niveau éducationnel maternel pourrait en moyenne doubler le risque de DT1 (Soltész²⁷, Karavanaki¹⁶, Nygren³³ et Virk²²). Karlén³⁷ a étudié l'influence de l'environnement socio-économique sur l'apparition d'une auto-immunité liée au DT1, en comparant l'incidence d'auto-Ac (auto-anticorps) dans deux villes jumelles, l'une étant dominée par la haute-technologie et un haut niveau éducationnel, l'autre ayant une longue histoire industrielle. On trouve significativement plus d'enfants positifs pour les IA-2A et GADA parmi les habitants d'une ville industrielle en comparaison à une ville high-tech ($p<0,0001$). Ces enfants sont également significativement plus exposés aux EvS avant l'âge de 1 an ($p=0,005$).

En parallèle, Zung³⁸ a analysé l'impact de la Seconde Guerre du Liban de l'été 2006 sur l'incidence du DT1 dans les années qui ont suivi. Il attribue l'augmentation significative du taux de DT1 pédiatrique dans les régions touchées, au traumatisme psychologique connu par les civils durant cet été 2006 (RR = 1,27; $p = 0,037$)

DISCUSSION

La quasi-totalité des études supporte l'hypothèse que le stress psychologique, mesuré par l'intermédiaire de divers EvS vécus, pourrait jouer un rôle important dans la pathogenèse du DT1. Cependant, le mécanisme n'est toujours pas élucidé et ces observations ne permettent ni d'affirmer ou d'infirmer l'hypothèse du stress des cellules β , les taux de cortisol et d'insuline n'ayant pas été systématiquement dosés.

S'agissant de la **séparation parentale**, nous relevons une association avec une augmentation du taux d'auto-anticorps liés au DT1. Elle pourrait en moyenne doubler le nombre de cas, mais les résultats sont à la limite de la signification statistique. Les conflits et la séparation parentale devraient être retenus comme facteurs potentiels de stress car les enfants y étant exposés seraient plus sensibles aux effets de tout autre agent stressant et ainsi plus à risque de problèmes de santé mentale et physique à cause d'un échec de développement de compétences émotionnelles, comportementales et sociales (Troxel¹²). Toute séparation n'est pas toujours négative et n'entraîne pas les mêmes effets d'un enfant à l'autre. Le conflit parental peut prendre encore plus d'ampleur après la séparation, lorsque le jeune est témoin de conflits juridiques pour sa garde et son éducation ou de violences verbales et critiques entre ses parents (Morrison³⁹). Il est également rapporté que ces conflits sont associés à un moins bon suivi de maladies chroniques tel le DT1.

Nous retrouvons une concordance lors de la **perte d'un proche**, tant dans les études rétrospectives que prospectives. Celle-ci peut être considérée comme un facteur de stress psychologique multipliant le risque de DT1 par 1,28 à 2,86. L'importance du stress vécu par l'enfant sera différente en fonction de son âge, celui-ci ne prenant pleinement conscience de tous les concepts de la mort que vers l'âge de 10 ans. Avant 6 ans, aucun de ceux-ci n'est acquis (Romano⁴⁰), mais l'enfant restera sensible à la souffrance de ses parents. Ceci concorde avec l'observation de Virk²³, associant le risque de DT1 au deuil chez les enfants de plus de 11 ans.

Une majorité des études observationnelles rapporte une association proportionnelle entre le nombre d'**événements stressants** rencontrés et l'incidence du DT1, cependant celles qui n'arrivent pas à cette conclusion retrouvent tout de même une augmentation de l'exposition au deuil avant la déclaration de la maladie. Les résultats obtenus dans les populations de forte incidence de DT1 sont également retrouvés dans celles de plus faible incidence, ce qui apporte un argument supplémentaire supportant l'association. Au bout d'un suivi sur 13 ans¹⁷, l'expérience de tout événement stressant confondu triple le risque de diagnostic de DT1.

La mesure des EvS selon un rapport subjectif des parents introduit des biais de rappels tant pour les cas que les témoins, mais il y a un risque que les parents de diabétiques fassent plus d'efforts pour se souvenir des événements, recherchant une cause à la maladie de leur enfant. Les « checklists » ont permis d'analyser la fréquence des événements mais pas le contexte de

vie s'y rapportant, ou la personnalité de l'enfant pouvant modérer l'adaptation au facteur de stress. L'effet de l'EvS varie également selon les expériences précédentes du sujet, l'importance et la durée d'exposition à ce stress (Carlsson¹¹).

Nous constatons également une association entre le **stress parental** et l'auto-immunité du DT1 au cours de la première année de vie, néanmoins à l'issue de 13 ans de suivi¹⁷, cette association devient non significative.

Une concordance est relevée pour les résultats évaluant les **symptômes de dysfonctions psychologiques** chez l'enfant (problèmes scolaires et relationnels, troubles du sommeil) : il existe une association significative avec le nombre d'EvS rencontrés dans le groupe des enfants diabétiques.

Du point de vue **socio-économique**, nous observons une association entre le l'environnement ouvrier et l'augmentation du taux d'auto-anticorps avant l'âge de 1 an, ainsi qu'une association entre le DT1 et un niveau éducationnel maternel plus faible. Ce dernier point est intéressant à relever ayant en tête les statistiques de l'ONE (Office de la Naissance et de l'Enfance) indiquant que seulement 1/3 des mères belges ont un diplôme de l'enseignement supérieur².

Plusieurs des points discutés ci-dessus peuvent également être associés à la séparation parentale. Consécutivement à une séparation, nous remarquons une diminution du statut socio-économique (plus de difficultés financières, déménagements, instabilité au travail)¹². Le SIPES (Service d'Information Promotion Education Santé)³ rapporte une communication et un soutien familial plus faibles parmi les enfants issus de milieux moins aisés, dans lesquels nous retrouvons plus de familles monoparentales ou recomposées. De plus, les troubles comportementaux (anxiété, isolement, agressivité, colère,...) sont influencés par les conditions de vie : précarité, conflits parentaux, violences et séparation parentale, ...⁴¹. Nous observons donc plus de troubles comportementaux et scolaires chez l'enfant après une séparation⁴², mais également des comportements parentaux à risque pour la santé de l'enfant (tabac, diminution de l'allaitement et du suivi médical)⁴³.

S'agissant des limites, nous notons un biais de sélection des articles car la recherche, la sélection et l'appréciation de qualité de ceux-ci n'a été réalisée que par une personne, rendant impossible un croisement de résultats avec un deuxième lecteur. Néanmoins, la méthode de recherche est reproductible, nous avons recouru à plusieurs équations de recherche et introduit plusieurs stratégies afin de limiter au maximum l'omission d'articles à inclure. Par ailleurs, la revue remplit tous les critères de l'évaluation par «Critical Appraisal» (tableau 2). Nous sommes conscients que les études incluses dans cette revue de la littérature, sont uniquement de type observationnel et donc de faible à moyen niveau de preuve, comportant chacune leurs biais de sélection, mais les facteurs confondants inclus dans les analyses multivariées étaient très similaires (âge, BMI, niveau d'éducation des parents, hérédité pour le DT1).

Tableau 2

Critical Appraisal appliqué à notre revue.

| Appraisal Questions | TFE | | |
|--|--------------|----------------|----|
| | Yes | Unclear | No |
| 1. Did the study address a clearly focused question? | X | | |
| 2. Was a comprehensive literature search conducted using relevant research databases (i.e. ABI/INFORM, Business Source Premier, PsycINFO, Web of Science, etc.)? | X | | |
| 3. Is the search systematic and reproducible (e.g. were searched information sources listed, were search terms provided)? | X | | |
| 4. Has publication bias been prevented as far as possible (e.g. were attempts made at collecting unpublished data)? | X | | |
| 5. Are the inclusion and exclusion criteria clearly defined (e.g. population, outcomes of interest, study design)? | X | | |
| 6. Was the methodological quality of each study assessed using predetermined quality criteria? | X | | |
| 7. Are the key features (population, sample size, study design, outcome measures, effect sizes, limitations) of the included studies described? | X | | |
| 8. Has the meta-analysis been conducted correctly? / Not applicable | | Not applicable | |
| 9. Were the results similar from study to study? | X | | |
| 10. Is the effect size practical relevant? / Not applicable | | Not applicable | |
| 11. How precise is the estimate of the effect? Were confidence intervals given? | X | | |
| 12. Can the results be applied to your organization? | X | | |
| Score | 10/10 | | |

Un atout majeur des études analysées est que le recueil d'informations à propos des événements stressants est uniforme d'une étude à l'autre, ce qui permet une comparaison aisée des résultats. Malgré le fait que la taille des échantillons de certaines références n'est pas toujours optimale, les conclusions obtenues sont similaires et confirmées par les études prospectives incluant plus de patients. Nous avons également trouvé plusieurs études de cohorte, permettant d'ajouter une temporalité aux facteurs de risques étudiés.

Ceci-dit les critères de causalité de Hill⁴⁴ permettent d'interpréter de manière logique une association statistique. Le tableau 3 reprend les 9 critères, interprétés

pour la séparation et les facteurs de stress, afin de voir si nous pouvons raisonnablement prendre en compte ces éléments comme des facteurs de risques indépendants du DT1. Plus le nombre de critères remplis est important, plus le lien de causalité est probable. Hormis l'expérimentation (impossible à réaliser) modifiant l'exposition au divorce ou aux EvS et le gradient dose-réponse difficilement applicable pour la séparation parentale, une majorité des critères est remplie. La séparation parentale et le stress psychologique dans l'enfance constituent donc vraisemblablement un facteur environnemental causal du DT1.

Tableau 3

Critères de causalité de Hill pour la séparation parentale et les facteurs de stress.

| Critères de causalité de Hill | Séparation | Événements stressants |
|--|--------------|-----------------------|
| Force d'association | +/- | + |
| Consistance : répétition de l'observation dans différentes populations et circonstances | + | + |
| Spécificité : une cause pour un seul effet | - | - |
| Temporalité : cause avant l'effet | +/- | +/- |
| Gradient biologique : dose-réponse | Inapplicable | + |
| Plausibilité biologique | + | + |
| Cohérence : les résultats ne contredisent pas ce qui est connue de l'histoire naturelle | + | + |
| Expérimentation : modification exposition modifie l'effet | Inapplicable | Inapplicable |
| Analogie : association d'idées par l'auteur | + | + |
| Résultat | 5/7 | 6,5/8 |

CONCLUSION

Cette synthèse de la littérature démontre que la séparation parentale et le stress psychologique seraient des facteurs environnementaux intervenant dans la pathogenèse du DT1.

Le DT1 reste certes rare, mais est relié à une problématique courante qui mérite d'attirer notre attention en prévention primaire. Le but n'est en aucun cas de culpabiliser les couples séparés, mais de permettre au médecin de première ligne de mieux détecter et cibler les enfants à risque, afin de mieux conseiller leur famille. Le généraliste attentif aux signes de détresse sera à même de proposer un soutien psychologique ou scolaire adéquat, de conseiller et soutenir les parents afin d'éviter les conflits en présence de l'enfant et encourager le maintien du dialogue avec ce dernier.

Pour conclure, nous espérons que cette revue suscitera d'autres questions de recherche comme l'analyse de l'impact du stress sur le contrôle du diabète et la réalisation de travaux similaires pour les autres maladies auto-immunes trouvées lors des premières étapes de la recherche : les maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique) et l'arthrite juvénile.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Statbel. (Consulté le 01/05/2018). Statbel, la Belgique en chiffres [en ligne]. <http://statbel.fgov.be/fr/themes/population/mariages-et-divorces/divorces>
2. Office de la Naissance et de l'Enfance - ONE. Rapport de la Banque de Données Médico-Sociales. Chapitre 4 : le suivi médico-social préventif des enfants [en ligne]. 2015 [Consulté le 04/01/2018]. Disponible sur: <https://www.one.be/public/cest-quoi-lone/rapports-one/rapports-bdms/rapport-2015/?L=0>
3. SIPES - Service d'Information Promotion Éducation Santé. Enquête HBSC 2014 [en ligne]. 2014. [Consulté le 04/05/2018]. Disponible sur: <http://sipes.ulb.ac.be/hbsc2014.htm>
4. Butalia S, Kaplan GG, Khokhar B, Rabi DM. Environmental Risk Factors and Type 1 Diabetes: Past, Present, and Future. *Can J Diabetes*. 2016;40(6):586-93.
5. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):481-97.
6. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet Lond Engl*. 2000;355(9207):873-6.
7. Weets I, Leeuw IHD, Caju MVLD, Rooman R, Keymeulen B, Mathieu C *et al*. The Incidence of Type 1 Diabetes in the Age Group 0–39 Years Has Not Increased in Antwerp (Belgium) Between 1989 and 2000: Evidence for earlier disease manifestation. *Diabetes Care*. 2002;25(5):840-6.
8. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E *et al*. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012;55(8):2142-7.
9. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(7):374-81.
10. Ludvigsson J. Why diabetes incidence increases--a unifying theory. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1079:374-82.
11. Carlsson E, Frostell A, Ludvigsson J, Faresjö M. Psychological stress in children may alter the immune response. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2014;192(5):2071-81.
12. Troxel WM, Matthews KA. What Are the Costs of Marital Conflict and Dissolution to Children's Physical Health? *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2004;7(1):29-57.
13. STROBE Statement: Home [en ligne]. [Consulté le 22 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home>
14. What is Critical Appraisal? « Center for Evidence Based Management [Internet]. [Consulté le 22/04/2018]. Disponible sur: <https://www.cebma.org/resources-and-tools/what-is-critical-appraisal/>
15. Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: An annotated bibliography of scales and checklists. *Control Clin Trials*. 1995;16(1):62-73.
16. Karavanaki K, Tsoka E, Liacopoulou M, Karayianni C, Petrou V, Pippidou E *et al*. Psychological stress as a factor potentially contributing to the pathogenesis of Type 1 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(5):406-15.
17. Nygren M, Carstensen J, Koch F, Ludvigsson J, Frostell A. Experience of a serious life event increases the risk for childhood type 1 diabetes: the ABIS population-based prospective cohort study. *Diabetologia*. 2015;58(6):1188-97.
18. Lundgren M, Ellström K, Elding Larsson H; DiPiS study group *et al*. Influence of early-life parental severe life events on the risk of type 1 diabetes in children: the DiPiS study. *Acta Diabetol*. 2018 Aug;55(8):797-804.
19. Sepa A, Frodi A, Ludvigsson J. Mothers' experiences of serious life events increase the risk of diabetes-related autoimmunity in their children. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2394-9.
20. Stein SP, Charles E. Emotional Factors in Juvenile Diabetes Mellitus: A Study of Early Life Experience of Adolescent Diabetics. *Am J Psychiatry*. 1971;128(6):700-4.
21. Hägglöf B, Blom L, Dahlquist G, Lönnberg G, Sahlin B. The Swedish childhood diabetes study: indications of severe psychological stress as a risk factor for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. *Diabetologia*. 1991;34(8):579-83.

22. Virk J, Ritz B, Li J, Obel C, Olsen J. Childhood Bereavement and Type 1 Diabetes: a Danish National Register Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016;30(1):86-92.
23. Virk J, Li J, Vestergaard M, Obel C, Lu M, Olsen J. Early life disease programming during the preconception and prenatal period: making the link between stressful life events and type-1 diabetes. *PLoS One.* 2010;5(7):e11523.
24. Siemiatycki J, Colle E, Campbell S, Dewar RA, Belmonte MM. Case-control study of IDDM. *Diabetes Care.* 1989;12(3):209-16.
25. Dahlquist G, Blom L, Lönnberg G. The Swedish Childhood Diabetes Study--a multivariate analysis of risk determinants for diabetes in different age groups. *Diabetologia.* 1991;34(10):757-62.
26. Thernlund GM, Dahlquist G, Hansson K, Ivarsson SA, Ludvigsson J, Sjöblad S *et al.* Psychological stress and the onset of IDDM in children. *Diabetes Care.* 1995;18(10):1323-9.
27. Soltész G, Jeges S, Dahlquist G, The Hungarian Childhood Diabetes Epidemiology Study Group. Non-genetic risk determinants for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. *Acta Paediatrica.* 1994;83(7):730-5.
28. Sipetić SB, Vlajinac HD, Kocev NI, Marinković JM, Radmanović SZ, Bjekić MD. The Belgrade childhood diabetes study: a multivariate analysis of risk determinants for diabetes. *Eur J Public Health.* 2005;15(2):117-22.
29. Sipetić S, Vlajinac H, Marinković J, Kocev N, Milan B, Ratković I *et al.* Stressful life events and psychological dysfunctions before the onset of type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2007;20(4):527-34.
30. Vlajinac H, Sipetić S, Marinković J, Bjekić M, Kocev N, Sajjić S. The Belgrade childhood diabetes study - comparison of children with type 1 diabetes with their siblings. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20(3):238-43.
31. Antonela B, Ivana G, Ivan K, Nikolina V, Vesna BP, Marina P *et al.* Environmental Risk Factors for Type 1 Diabetes Mellitus Development. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* 2017;125(8):563-70.
32. Robinson N, Lloyd CE, Fuller JH, Yateman NA. Psychosocial factors and the onset of type 1 diabetes. *Diabet Med.* 1989;6(1):53-8.
33. Nygren M, Ludvigsson J, Carstensen J, SepaFrostell A. Family psychological stress early in life and development of type 1 diabetes: the ABIS prospective study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(2):257-64.
34. Sepa A, Wahlberg J, Vaarala O, Frodi A, Ludvigsson J. Psychological stress may induce diabetes-related autoimmunity in infancy. *Diabetes Care.* 2005;28(2):290-5.
35. Sepa A, Frodi A, Ludvigsson J. Could parenting stress and lack of support/confidence function as mediating mechanisms between certain environmental factors and the development of autoimmunity in children? a study within ABIS. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;958:431-5.
36. Sepa A, Frodi A, Ludvigsson J. Mothers' attachment insecurity and diabetes-related autoantibodies in their infants. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1037:110-3.
37. Karlén J, Faresjö T, Ludvigsson J. Could the social environment trigger the induction of diabetes related autoantibodies in young children? *Scand J Public Health.* 2012;40(2):177-82.
38. Zung A, Blumenfeld O, Shehadeh N, Dally Gottfried O, Tenenbaum Rakover Y, Hershkovitz E *et al.* Increase in the incidence of type 1 diabetes in Israeli children following the Second Lebanon War. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(4):326-33.
39. Morrison DR, Coiro MJ. Parental Conflict and Marital Disruption: Do Children Benefit When High-Conflict Marriages Are Dissolved? *J Marriage Fam.* 1999;61(3):626-637.
40. Romano H. L'enfant face à la mort. *Études Sur Mort.* 2007;(131):95-114.
41. Kacenenbøgen N. Trouble du comportement de l'enfant : Ébauche de raisonnement clinique en médecine de famille. *Rev Med Brux.* 2017;38(4):218-27.
42. Kacenenbøgen N, Dramaix-Wilmet M, Schetgen M, Roland M, Godin I. Parental separation and behaviours that influence the health of infants aged 28 to 32 months: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):88.
43. Kacenenbøgen N, Dramaix-Wilmet M, Schetgen M, Roland M. Parental separation and behaviours that influence the health of infants aged 7-11 months: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2014;4(7):e005183.
44. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58(5):295-300.

Travail reçu le 19 août 2020 ; accepté dans sa version définitive le 17 septembre 2020.

CORRESPONDANCE :

F. DEVUYST

Rue des colombophiles, 21 - 1070 Anderlecht
E-mail : florence.devuyst@gmail.com