

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid
Tlemcen Algérie



تلمسان الجزائر

جامعة أبي بكر بلقايد

Faculté de médecine Dr B.BENZARDJEB Tlemcen

Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de docteur en Médecine

Thème :

*Diabète de type1 et maladies auto immunes chez
l'enfant*

Présenté par :

Chaa Sarra

Sous la direction :

Dr.Bouriche

Chef de service : Pr. Bendeddouche

Année universitaire 2016-2017

Plan

I- Introduction

II- Physiopathologie

A-génétique

B-auto immunité

C- facteurs environnementaux

III- Diagnostic clinique et biologique du DT 1

1-signes d'hyperglycémie

2-signes biologiques

3-affirmer la nature auto immune du DT1

4-affirmer la nature insulinooprive du DT1

IV- Maladie auto immunes associées au DT1

➤ **Maladie cœliaque :**

-Introduction

-Physiopathologie

➤ **Atteinte thyroïdienne :**

1- En fonction de l'altération du bilan thyroïdien

-L'hypothyroïdie

-L'hyperthyroïdie

2-Du point du vu étiologique :

-thyroïdite d Hashimoto

-maladie de basedow

3-Le dépistage de la thyroïdite auto immune au cours du diabète

➤ **Autres maladies auto immunes**

V- ComplicationS du diabète type 1

- complications aiguës
- complications chroniques

VI- prise en charge du DT1 et suivi

VII- La particularité de prise en charge chez l'enfant ayant une maladie auto immune associées du DT1

Partie pratique

I- Objectif

II- Matériels et méthodes

III- Résultats

IV- Discussion

V- Conclusion

VI- Résumés

Références

I-Introduction :

DID ou diabète type 1 est l'endocrinopathie la plus fréquente chez l'enfant. Elle constitue une pathologie chronique à répercussions lourdes sur la qualité de vie de l'enfant et de sa famille.

Il s'agit d'une affection auto-immune qui est responsable de la destruction des cellules b du Langerhans, l'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste que 10à20% des cellules b fonctionnelles.

Le processus auto-immun responsable d'une insulite pancréatique se déroule sur des nombreuses années, cette réaction auto-immune survient sur un terrain de susceptibilité génétique à la suite de facteurs déclenchants et peut être dépistée avant l'apparition de l'hyperglycémie par des dosages sanguins d'auto AC.

Dans la majorité des cas le diabète de l'enfant peut s'associer à d'autre maladie auto-immune, avec présence d'un certain nombre des auto AC contre des organes autre que le pancréas (intestin, thyroïde, surrénale ...).

Ainsi, la thyroïdite, maladie cœliaque, maladie d'Addison sont les plus fréquents chez l'enfant diabétique.

Ces affections sont susceptibles d'atténuer l'équilibre métabolique et d'entraver la croissance et le développement pubertaire harmonieux chez l'enfant et donc à lourder la prise en charge.

II- La physiopathologie du DT1 :

Le DT1 est une maladie auto-immune dont laquelle survient une destruction progressive et irréversible des cellules b des Ilots pancréatique .la genèse de cette destruction est le résultat de plusieurs facteurs : génétique, auto-immuns, et environnementaux.

A l'état physiologique normal, chez un sujet sain, l'insuline fabriquée par les cellules béta de Langerhans, en fonction des apports alimentaires, permet la pénétration du glucose dans les cellules de l'organisme et la stabilité de la glycémie.

Le diabète de type 1 est la conséquence de la destruction Spécifique des cellules des îlots pancréatiques par un processus Auto-immun. Les îlots de Langerhans sont infiltrés par des Cellules mononuclées (insulite).

Dans ces infiltrats sont retrouvés principalement des lymphocytes T CD8 dirigés contre des autoantigènes de la cellule,

Avec lesquels coexistent des lymphocytes T CD4, des lymphocytes B et des macrophages. Le processus de destruction implique essentiellement l'immunité à médiation cellulaire (de type Th1) et pourrait passer entre autres par des mécanismes d'apoptose.

Le déroulement de la maladie est classiquement représenté en trois phases successives :

1-Une phase de latence : caractérisée par une prédisposition génétique.

2- Une phase préclinique : silencieuse, caractérisée par l'activation du système immunitaire contre les cellules des îlots (insulite) et par la destruction progressive des cellules b.

3-Une phase clinique : l'hyperglycémie, survenant lorsque ne subsiste qu'un faible pourcentage (entre 10 et 50 %) de cellules b fonctionnelles.

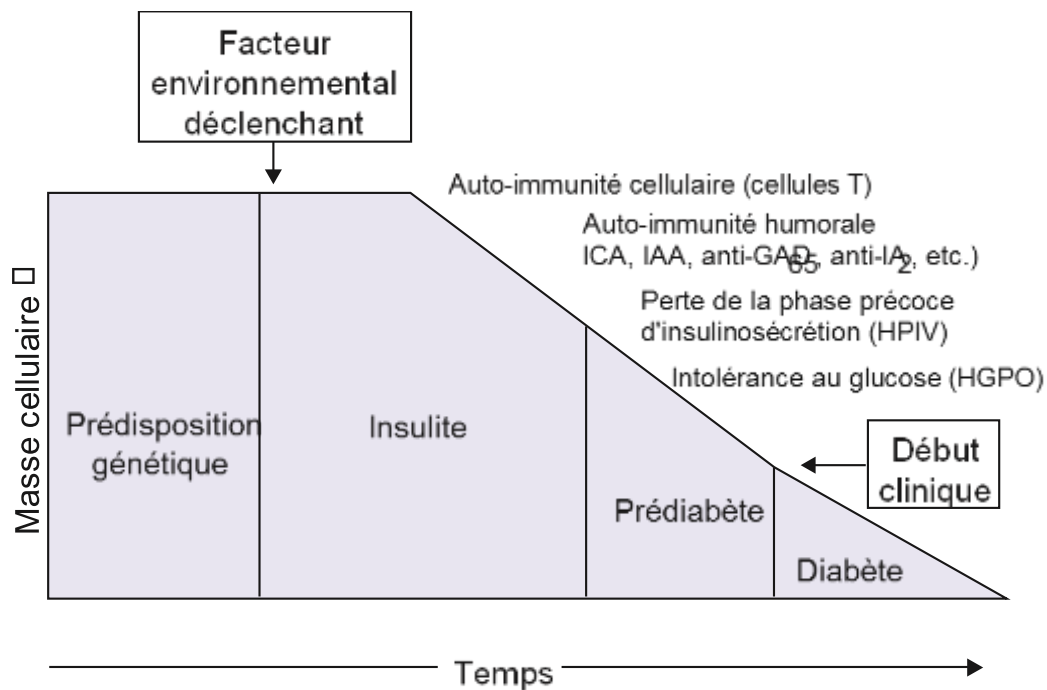


Figure 1. Histoire naturelle du diabète de type 1. ICA : anticorps anti-îlots de Langerhans ; IAA : anticorps anti-insuline ; GAD : anticorps anti glutamate décarboxylase ; IA2A : anticorps anti-tyrosine phosphatase ; HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; HPIV : hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse.

Les causes exactes de la maladie restent encore aujourd'hui mal

Connues. Selon le modèle traditionnel, le diabète de type 1 est l'aboutissement clinique d'une cascade d'événements immunologiques séquentiels survenant chez un individu génétiquement prédisposé, déclenchée par des facteurs environnementaux hypothétiques, aboutissant à terme à la destruction complète des cellules β . À ce jour, aucun agent causal du diabète de type 1, en particulier environnemental, n'a pu être mis en évidence (en dehors du cas de la rubéole congénitale) : infection virale (coxsackie, cytomégalovirus, rota virus...), mode d'alimentation au cours de la petite enfance (allaitement maternel prolongé versus exposition précoce aux protéines du lait de vache, introduction précoce ou tardive des céréales), type et âge des vaccinations, exposition aux toxines, influences climatiques... Les facteurs environnementaux pourraient ne pas être uniquement précipitants. Ils interviendraient aux différents stades de la maladie avec des effets variables selon le stade d'intervention : déclenchement ou au contraire blocage du processus auto-immun, modulation positive ou négative de l'agressivité du processus auto-immun une fois engagé, précipitation de la survenue de l'hyperglycémie à un stade tardif de la réduction de la masse des cellules β .

a-Génétique :

Le diabète de type 1 représente une maladie hétérogène dont l'hérédité est polygénique. Ce caractère héréditaire se traduit par un risque accru de la maladie chez les apparentés d'un sujet diabétique de type 1.

La concordance du diabète entre jumeaux monozygotes est en moyenne de 33 %, le risque pour le deuxième jumeau de développer un diabète étant variable selon l'âge auquel le diabète est apparu chez le premier jumeau (risque inférieur à 10 % si le diabète apparaît chez le premier jumeau après 25 ans, risque supérieur à 70 % si le diabète apparaît chez le premier jumeau avant 5 ans). L'analyse des sujets monozygotes confirme donc que la susceptibilité génétique ne suffit pas à elle seule à déclencher la maladie.

Lorsqu'un sujet est atteint, le risque pour les apparentés du premier degré (frère, sœur, parent, enfant...) est supérieur au risque de la population générale. Cependant, dans plus de 85 % des cas, le sujet qui développe un diabète de type 1 n'a pas d'antécédent familial de diabète insulino-dépendant.

Des associations de gènes différents et interagissant entre eux (épistasie) contribuent à la prédisposition chez des individus différents. L'étude de marqueurs polymorphes couvrant l'ensemble du génome dans des familles multiplexes de sujets diabétiques et dans les modèles animaux a permis de localiser de multiples régions génétiques associées à une susceptibilité à la maladie, contenant un ou plusieurs gènes impliqués dans le déterminisme du diabète. Mais chez la grande majorité des patients diabétiques de type 1, la plupart des gènes de prédisposition restent à identifier. Actuellement, seuls deux gènes de susceptibilité au diabète de type 1 sont formellement identifiés : les gènes du complexe HLA (human leucocyte antigen) de classe II et le gène de l'insuline.

Région du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (IDDM1) :

Située sur le bras court du chromosome 6 (6p21), cette région expliquerait 40 % de la susceptibilité génétique au diabète. Elle contient les gènes codant pour les molécules DR, DQ et DP, dont la fonction est de présenter les peptides antigéniques aux lymphocytes T CD4. L'interaction entre une cellule exprimant une molécule HLA présentatrice de l'antigène et un lymphocyte T exprimant un récepteur capable de reconnaître le complexe HLA-peptide entraîne l'activation lymphocytaire T. Certaines molécules HLA-DR et DQ sont retrouvées plus fréquemment chez les sujets diabétiques que dans la population générale (elles sont dites « prédisposantes », telles que DR3, DR4, DQB1*0201, DQB1*0302, DQA1*0301, DQA1*0501), et d'autres plus rarement (elles sont dites « protectrices », telles que DR2, DQB1*0602). Le polymorphisme allélique des gènes HLA de classe II contribuerait au risque génétique de diabète en déterminant la sélectivité de la liaison des peptides antigéniques et leur interaction avec le récepteur T.

Les risques absolus de diabète associés à ces molécules sont cependant trop faibles pour que le typage HLA soit utilisé pour dépister le diabète dans la population générale. La connaissance de l'identité HLA-DR entre un sujet diabétique et un apparenté du premier degré permet cependant de préciser le risque de devenir diabétique pour ce dernier. Le risque absolu de diabète après détermination de l'HLA-DR est plus important que dans la population générale, mais reste là encore trop faible pour que le typage HLA soit utilisé, seul, comme méthode de prédiction du diabète.

Autres régions génétiques de susceptibilité :

Les études du génome par analyse de liaison de marqueurs chromosomiques ont permis d'identifier une vingtaine de régions associées au diabète de type 1. Le polymorphisme situé au niveau d'un minisatellite (VNTR ou variable number of tandem repeat) localisé dans le promoteur du gène de l'insuline en 11p15 (IDDM2) expliquerait 10-20 % de la susceptibilité génétique à la maladie. Les allèles de classe I, les plus courts (2663 répétitions), prédisposent au diabète (risque multiplié par 2 à 5), tandis que les allèles longs de classe III (140200 répétitions) sont protecteurs (risque divisé par 3 à 5). Il s'agit d'un site de liaison du facteur de transcription Pur1 contrôlant l'intensité de la réponse insulinaire au glucose dans l'îlot et de l'expression du gène de l'insuline dans le thymus.

b-Auto-immunité :

Plusieurs autoantigènes insulaires ont été identifiés dans un modèle animal de diabète auto-immun, la souris non obèse diabétique (NOD), mais aussi chez l'homme. La réaction auto-immune débute contre un nombre restreint d'autoantigènes, puis s'étend. L'autoantigène déclenchant la maladie reste inconnu. L'immunité à médiation humorale, de type Th2, est activée secondairement, aboutissant à la formation d'anticorps dirigés contre des autoantigènes insulaires, détectables chez une majorité de sujets diabétiques au début de la maladie. Les risques absolus de diabète associés à la détection d'autoanticorps chez les apparentés de premier degré d'un diabétique sont bien supérieurs à ceux associés à la détection de molécule HLA de susceptibilité ; la recherche de ces autoanticorps est ainsi à la base du dépistage du diabète auto-immun de type 1.

* Les anticorps anti cellules d'îlots (islet-cell antibodies : ICA) sont des anticorps dirigés contre plusieurs spécificités antigéniques intra cytoplasmiques. Ils sont mesurés en immunofluorescence indirecte par incubation du sérum en présence de coupes de pancréas humain congelé. Ils sont présents chez 80 % des enfants diabétiques au début de la maladie, contre moins de 1 % dans la population générale.

*Les ICA sont dirigés contre plusieurs déterminants antigéniques insulaires. L'un d'entre eux est la glutamate décarboxylase (GAD), enzyme exprimée dans le cerveau et dans les cellules endocrines du pancréas. Les anticorps anti GAD sont présents chez près de 80 % des enfants diabétiques insulino-dépendants au début de la maladie, et chez 3 % des apparentés de premier degré.

* L'IA2, membre de la famille des protéines transmembranaires ayant une activité tyrosine-phosphatase, est également un antigène reconnu par les ICA. Les anticorps anti-IA2 sont présents dans 38 à 51 % des diabètes juvéniles au début et chez 7 % des apparentés.

* Enfin, des anticorps anti-insuline (IAA) sont présents chez 30 à 40 % des enfants diabétiques à la découverte de la maladie, plus fréquemment avant l'âge de 5 ans. La

prévalence des IAA chez les apparentés est classiquement considérée comme peu élevée (3 %) et semble inversement corrélée à l'âge.

c-Facteurs environnementaux : plusieurs facteurs ont été décrits : infection virale, mode d'alimentation au cours de la petite enfance, type et âge des vaccinations, exposition aux toxines.....

Les facteurs environnementaux pourraient en pas être uniquement précipitants. Ils interviendraient aux différents stades de la maladie avec des effets variables selon le stade d'intervention : déclenchement ou contraire blocage de processus auto-immun, modulation positive ou négative de l'agressivité du processus auto-immun une fois engagé, précipitation de l'hyperglycémie à un stade tardif de la réduction de la masse des cellules b.

1- Facteurs alimentaires :

◆ L'allaitement maternel :

L'arrêt de l'allaitement maternel expose prématurément le nourrisson à de nouveaux antigènes et empêche les Ig A maternels de jouer leur rôle dans le développement du système immunitaire du nourrisson, la protection des muqueuses respiratoires et digestives. Or le diabète est également un problème immunitaire.

◆ Le lait de vache :

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 prédisposition génétique au DT1, pourrait constituer un facteur de risque supplémentaire. Mais ces résultats sont toujours débattus.

La consommation précoce du lait de vache serait un facteur de risque potentiel mais de faible amplitude. Le risque était plus élevé chez les enfants porteurs des haplotypes HLADR /DQ de susceptibilité au DT1. La protéine incriminée dans le déclenchement de ces différentes réponses est la sérum albumine bovine (BSA). L'augmentation de la réponse humorale contre les protéines du lait de vache a été observée chez des enfants diabétiques ou non dans leur fratrie. Des anticorps anti-BSA sont produits à cause d'une consommation précoce de lait de vache et pourraient être un facteur déterminant précoce de l'augmentation de la maladie.

2- Infection virale :

Ces facteurs sont encore mal connus, malgré de nombreuses études épidémiologiques. Certaines infections virales pourraient faciliter « l'erreur » du système immunitaire, du fait d'une ressemblance entre les protéines virales et des antigènes par les cellules.

Des anticorps ont été trouvés après des infections par divers virus (coxsackie B, rubéole, rougeole, cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, varicelle-zona). L'infection des cellules β par un virus pourrait déclencher ou moduler la réaction auto-immune.

Certains virus ont été retrouvés, de façon exceptionnelle, dans le pancréas de personnes ayant un diabète de type 1.

3- Vitamine D :

Plusieurs études, notamment celles du réseau européen Eurodiab, ont montré que la supplémentation en vitamine D dans le jeune âge était associée à une baisse de l'incidence du DT1.

Une étude finlandaise a montré que la supplémentation en vitamine D pendant la petite enfance protégeait contre le risque ultérieur de développer un DT1 ; ainsi, la maladie était moins importante chez les enfants supplémentés régulièrement à la dose recommandée.

La vitamine D est connue pour réguler la croissance et la différenciation de certains tissus et pour agir sur le système immunitaire. Ses effets sont médiés par le récepteur de la vitamine D (VDR). Le VDR est retrouvé dans 30 tissus différents, dont quelques variants dans les cellules des îlots du pancréas. Plusieurs études ont souligné l'existence d'une relation entre le DT1 et un des quatre polymorphismes du gène du VDR. Ce facteur environnemental spécifique pourrait modifier le gène du VDR chez des enfants ayant une déficience en vitamine D.

4- Les toxiques :

Il a été montré que la streptozomicine, qui est un antibiotique, était sélectivement toxique pour les cellules Bêta des îlots de Langerhans en provoquant des cassures de l'ADN, à l'origine du DT1. Depuis ce médicament est utilisé comme modèle animal de DT1. D'autres substances chimiques ont été incriminées dans le DT1 comme l'Alloxane et la pentamidine.

III- Diagnostic clinique et biologique du diabète de l'enfant :

1-Signes de l'hyperglycémie :

Dans 60 à 75 % des cas, le diabète est diagnostiqué chez l'enfant devant un syndrome cardinal, c'est-à-dire l'association classique polyurie-polydipsie-polyphagie-amaigrissement, conséquences de l'hyperglycémie.

La polyurie osmotique est responsable de mictions diurnes et nocturnes (« nycturie ») fréquentes et entraîne une polydipsie. Le délai moyen entre son apparition et le diagnostic de diabète est d'environ 1 mois (de quelques jours à 4 mois). La polyurie induit une déshydratation intra- et extracellulaire.

L'amaigrissement est secondaire à la déshydratation, se corrigeant rapidement à l'instauration du traitement, et à l'état catabolique lié à l'insulinopénie (lipolyse et

catabolisme musculaire). Cette perte de poids représente en moyenne 6,5 % du poids total (de 0 à 22 %). Elle s'accompagne d'une grande asthénie.

2-Signes biologiques :

Une glycémie supérieure ou égale à 200 mg/dl (11 mmol/l) mesurée à n'importe quel moment de la journée, associée aux signes cliniques du diabète, suffit pour faire le diagnostic.

La glycosurie, détectée à l'aide d'une bandelette réactive, est abondante. Elle est souvent associée à une cétonurie. Lorsque l'hyperglycémie débute, elle peut être insuffisamment élevée pour entraîner des symptômes. Le diabète est alors diagnostiqué fortuitement sur une glycémie à jeun (glycémie plasmatique à jeun supérieure ou égale à 126 mg/dl à deux reprises) ou à l'aide d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) : glycémie supérieure ou égale à 200 mg/dl au temps 120 minutes de l'HGPO, lors de deux HGPO. En pratique, une seule HGPO est réalisée.

3- Affirmer la nature auto-immune du diabète :

Lorsque le diabète est diagnostiqué, son origine auto-immune est affirmée s'il existe des ICA, des anticorps anti-GAD, antiIA2 et/ou des IAA avant le début de l'insulinothérapie.

En leur absence, l'origine auto-immune est probable s'il existe des antécédents familiaux de diabète insulino-dépendant, si des anticorps antithyroïdiens, anti-surrénales, anti-endomysium et/ou antitransglutaminases sont présents, si le typage HLA est DR3-DR4 (25 % des diabètes auto-immuns contre 5 % de la population générale).

4-Affirmer le caractère insulino-prive du diabète :

En pratique courante, l'évaluation de l'insulinosécrétion résiduelle est inutile, mais importante dans le cadre d'investigations et d'études cliniques. L'insulinosécrétion peut être appréciée à l'aide d'un test de stimulation du peptide C par le glucagon. Chez l'enfant non diabétique, les valeurs moyennes sont de 0,42 pmol/ml à jeun (0,11-1,14) et de 1,78 pmol/ml après stimulation (0,57-3,52).

À la découverte du diabète, les valeurs moyennes sont de $0,11 \pm 0,01$ pmol/ml à jeun (0,020,8) et de $0,25 \pm 0,03$ pmol/ml après stimulation (0,02-1,4). Lorsque le diabète est révélé par une acidocétose, l'insulinosécrétion est effondrée : peptide C stimulé $0,16 \pm 0,02$ pmol-l.

IV- les maladies auto-immunes associées :

On a constaté que les anticorps comme les DAG, les IL2, sont présent chez la majorité des enfants en phase préclinique du DT1.

Il a été constaté également que d'autres anticorps sont présents chez les enfants DT1 en proportion plus importante par rapport à la population générale (exemples : anti TPO, anticorps anti transglutaminase, anticorps anti surréaliennes). Par ailleurs des études ont montré que les membres de la famille des enfants TD1 présentent plus d'anticorps des maladies auto-immunes que la population générale.

-la maladie cœliaque :

*** Introduction :**

La maladie cœliaque est un trouble caractérisé par une intolérance permanente au gluten contenu dans l'orge, le blé et le froment. Elle se manifeste par une inflammation de l'intestin chez les individus génétiquement prédisposés. Elle peut être présente dès l'enfance, mais est le plus souvent diagnostiquée à l'âge adulte. Les symptômes typiques sont de la diarrhée ou de la constipation, une perte de poids, des douleurs abdominales, un ballonnement. Cependant, de nombreux patients, essentiellement des adultes, ont seulement des symptômes légers ou atypiques. Parmi ces derniers, on note de l'anémie ferriprive, de l'aphtose buccale récidivante, des troubles menstruels, de l'épilepsie ou de l'ataxie, des douleurs osseuses ou des arthrites périphériques inexplicées, de l'ostéoporose, ou encore une augmentation inexplicée des transaminases.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune caractérisée par la destruction des cellules B des îlots pancréatiques responsables de la sécrétion d'insuline. L'étiologie reste imparfaitement connue, mais il est communément admis qu'il existe un terrain de prédisposition génétique et qu'interviennent également des facteurs environnementaux, mal précisés (viraux ou alimentaires). L'hyperglycémie s'installe assez rapidement et entraîne polyurie, polydipsie, amaigrissement.

Plusieurs études démontrent maintenant, de manière assez claire, une association fréquente de ces deux maladies. Des observations cliniques indiquent la présence d'une atteinte de la muqueuse intestinale chez les patients atteints de diabète de type 1. Environ 10 à 30% des patients diabétiques de type 1 présentent des auto-anticorps circulant contre la transglutaminase tissulaire, une situation actuellement considérée comme pathognomonique de la maladie cœliaque. D'autres encore ont un taux élevé d'AC anti-réticuline (ARA) ou d'AC anti gluten (AGA) dans leur sang, sans lésions démontrées de leur muqueuse intestinale.

*Physiopathologie :

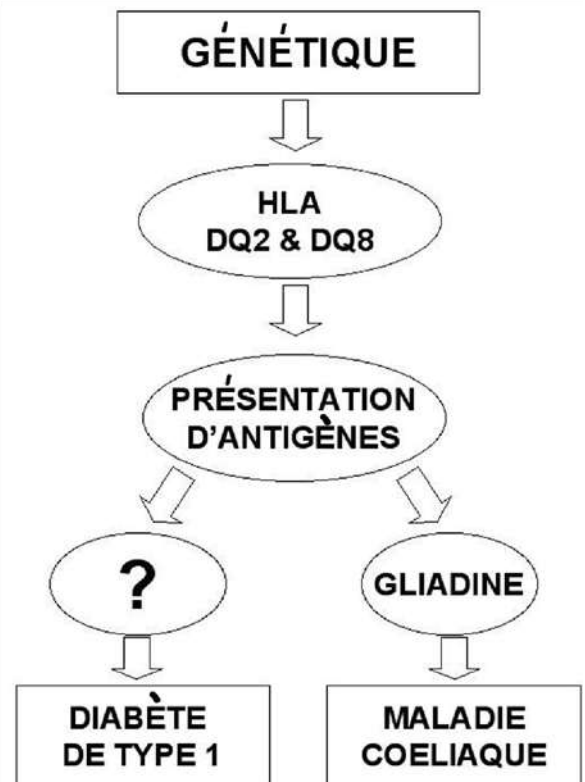
Plusieurs hypothèses existent concernant la relation entre le diabète de type 1 et la maladie cœliaque.

Le diabète de type 1 et la maladie cœliaque sont toutes deux des maladies auto-immunes. Elles se développent sur un terrain génétique prédisposant, mais impliquent des interactions complexes entre des facteurs immunitaires et environnementaux.

L'association entre le diabète de type 1 et la maladie cœliaque pourrait être expliquée par le partage d'un bagage génétique commun. Le balayage (« screening ») du génome humain a permis d'identifier au moins 18 loci génétiques (IDDM1 à IDDM18) en association avec le diabète de type 1. IDDM1 est le locus le plus fortement associé et correspond au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) HLA-DQB. La fonction essentielle des protéines HLA de classe I et II est de présenter les épitopes antigéniques aux cellules T CD8+ et CD4+ (restriction antigénique par le CMH). Plusieurs études montrent que, dans le diabète de type 1 et la maladie cœliaque, les allèles de susceptibilité majeure de cette région sont les allèles de classe II HLA DQ2 (DQA1*0501, DQB1*0201) et occasionnellement HLA DQ8 (DQA1*0301, DQB1*0302). Cette association avec DQ2 se vérifie chez 90% des patients atteints de maladie cœliaque et chez 43% des diabétiques de type 1. Par contre, la présence de cet allèle n'est que de 24% dans la population générale.

Les protéines HLA DQ2 et DQ8 présentent les peptides dérivés de la gliadine (peptide obtenu par la désamination du gluten par la transglutaminase) aux cellules T CD4+ dirigées contre la gliadine située dans l'intestin. De cette manière, ces cellules CD4+ provoquent une inflammation et une altération de la morphologie du tissu conjonctif de la lamina propria au sein de la paroi intestinale.

L'association entre le diabète de type 1 et la maladie cœliaque, mais aussi avec d'autres maladies auto-immunes, pourrait s'expliquer comme nous l'avons dit, par le partage d'un matériel génétique commun, mais aussi par un déficit au niveau de l'immunorégulation ou une faible capacité à développer une tolérance aux autoantigènes. En effet, un travail récent montre que le diabète de type 1 serait associé à une dysfonction du mécanisme de tolérance orale contre la gliadine. Le diabète de type 1 pourrait être un élément immunologique déclencheur pour la maladie cœliaque chez les individus prédisposés



génétiqnement. Si cette hypothèse de cause à effet est exacte, la séquence des deux diagnostics devrait toujours être la même, c'est-à-dire que le diabète de type 1 devrait être diagnostiqué avant la maladie cœliaque. Des données récentes confirment qu'en effet, dans 88 % des cas, la maladie cœliaque est bien diagnostiquée après le diabète de type 1. Mais d'autres travaux, de plus en plus nombreux, suggèrent que c'est la maladie cœliaque non traitée (latente ou silencieuse) qui pourrait induire le diabète de type 1. Deux anomalies à point de départ intestinal pourraient ainsi expliquer l'association causale entre la maladie cœliaque et le diabète de type 1. Il s'agit de l'altération de la perméabilité intestinale ainsi que d'un déficit en Glucagon-like Peptide 1 (GLP1).

L'altération de la perméabilité intestinale, conséquence d'une entéropathie telle que celle observée dans la maladie cœliaque, pourrait favoriser une atteinte insulaire via un accès facilité des antigènes alimentaires au torrent circulatoire. Dans un second temps, le gluten favoriserait la formation d'anticorps dirigés contre les cellules B des îlots de Langerhans. En faveur de cette hypothèse, on observe que la maladie cœliaque non traitée est souvent associée à la présence d'auto-anticorps divers et à d'autres maladies auto-immunes. C'est pourquoi, les anticorps de la maladie cœliaque (IgATG) sont souvent positifs lors du diagnostic de diabète de type 1. De plus, la mise en évidence récente d'un peptide (WP 5212) présentant une grande homologie avec la globuline du blé renforce encore ces données. En effet, ce peptide constitue un déterminant antigénique étroitement lié à l'apparition d'une insulite auto-immunitaire dans un modèle animal de diabète de type 1. De façon intéressante, un travail a montré la présence d'anticorps dirigés contre la globuline de blé dans le sérum d'enfants nouvellement diagnostiqués comme atteints de diabète de type 1.

- L'atteinte thyroïdienne :

De manière générale, les auto-anticorps spécifiques d'organes sont plus fréquemment détectés chez les enfants diabétiques de type 1 par rapport au reste de la population. De même, les membres de la famille des enfants diabétiques ont plus de risque d'avoir des auto-anticorps et d'autres maladies auto-immunes que l'ensemble de la population.

Les maladies de la thyroïde, notamment les goitres bénins, la thyroïdite de Hashimoto et l'hypothyroïdie compensée ou symptomatique, sont plus courants chez les patients qui ont un DT1, touchant 20 à 40 % de cette population. L'hyperthyroïdie, bien que moins commune que l'hypothyroïdie, est également plus fréquente et peut induire une acidocétose diabétique.

Ainsi, la fonction thyroïdienne est normale ou insuffisante dans la thyroïdite de Hashimoto. Alors qu'au cours de la maladie de Basedow il y a toujours une hyperthyroïdie.

Récemment, il est devenu évident que la susceptibilité génétique est partagée entre plusieurs maladies auto-immunes. Ainsi plusieurs études évoquent une connexion

génétique entre le diabète de type 1 et les thyroïdites auto-immunes. En effet, quatre gènes sont communs aux deux maladies (HLA-DR3/DR4, CTLA-4, PTPN22, et FOXP3).

1-En fonction de l'altération du bilan thyroïdien on distingue :

• L'hypothyroïdie :

L'hypothyroïdie primaire due à une thyroïdite auto-immune survient chez environ 3-8 % ou 0,9 % patients-années chez les enfants et les adolescents qui ont un diabète. Jusqu'à 25 % des personnes qui ont un diabète présentent des anticorps anti-thyroïde pendant les premières années du diabète. Ces anticorps sont prédictifs du développement d'une hypothyroïdie clinique ou compensée. Les anticorps anti-thyroïde sont observés plus souvent chez les filles que chez les garçons, et apparaissant souvent avec la puberté. Cliniquement, il peut s'agir de goitre indolore, prise de poids, ralentissement de la croissance, fatigue, léthargie ou intolérance au froid et bradycardie. L'équilibre glycémique peut ne pas être modifié de façon significative. L'hypothyroïdie est confirmée par la baisse de la thyroxine libre et l'élévation de la TSH. L'hypothyroïdie compensée est asymptomatique vu le niveau normal de thyroxine mais il y a une élévation modérée de la TSH.

• L'Hyperthyroïdie :

L'hyperthyroïdie est moins souvent associée au diabète que l'hypothyroïdie, mais est plus fréquente que dans l'ensemble de la population. Elle peut être due à la maladie de Basedow ou à la phase hyperthyroïdienne de la thyroïdite d'Hashimoto.

Plusieurs signes cliniques peuvent nous orienter : difficulté à maintenir l'équilibre glycémique, perte de poids sans perte d'appétit, agitation, tachycardie, tremblements, intolérance à la chaleur, élargissement de la thyroïde ou signes oculaires caractéristiques.

2-Du point de vu étiologique, on distingue principalement :

• La thyroïdite de Hashimoto ou thyroïdite chronique auto-immune :

On peut définir la thyroïdite de Hashimoto par la simple présence d'anticorps antithyroïdiens (AAT). La fibrose infiltre la glande qui est le plus souvent modérément augmentée de taille. L'échographie est caractéristique objectivant un tissu thyroïdien hypo-échogène, hétérogène et présence de nodules. L'insuffisance thyroïdienne n'est pas constante et est la conséquence de la destruction de la glande par le processus auto-immun. Elle nécessite alors un traitement substitutif. Alors que le goitre diffus est fréquent chez l'adolescent avec une incidence estimée à 2 %, il n'est en relation avec une thyroïdite chronique auto-immune que dans environ 60 % des cas. Il est donc probable qu'en l'absence de symptomatologie clinique importante, le diagnostic de thyroïdite reste méconnu longtemps. Comme chez l'adulte, la récupération d'une fonction thyroïdienne

normale reste possible surtout dans les formes d'hypothyroïdie compensée. À l'inverse, une hypothyroïdie peut apparaître au cours de l'évolution. Enfin, la disparition des anticorps antithyroïdiens au cours de l'évolution est possible laissant penser à l'arrêt progressif du processus auto-immun.

L'hypothyroïdie franche ou compensée est une complication qui pourrait, dans certains cas, compromettre le pronostic statural chez l'enfant.

La thyroïdite chronique auto-immune doit donc être systématiquement recherchée chez l'adolescent devant l'apparition d'un goitre même modéré et/ou devant un ralentissement de la vitesse de croissance ou un retard pubertaire. Elle doit également faire l'objet d'une recherche annuelle systématique chez tout enfant suivi pour une autre MAI. Le suivi à long terme de ces patients avec réévaluation de la fonction thyroïdienne est nécessaire car les modifications sont fréquentes et la guérison est possible.

Cependant les études qui s'intéressent à ce suivi et à l'évolution au long cours des thyroïdites chroniques AI, restent rares chez l'enfant et concernent des séries limitées. Par conséquent, l'évaluation d'un pronostic à long terme reste difficile.

• La maladie de Basedow :

Cette affection est rare chez l'enfant alors qu'elle est plus fréquente chez l'adolescent avec une incidence estimée aux environs de 1/5000 enfants. Sa fréquence chez le diabétique de type 1 est estimée à 3% environ dans une série tunisienne.

La maladie de Basedow est définie par une hyperthyroïdie biologique et la présence d'anticorps anti-récepteur TSH. Les signes cliniques d'hyperthyroïdie sont particulièrement marqués avec de manière quasi constante goitre et tachycardie. Une accélération de la vitesse de croissance et une avance de maturation osseuse peuvent être observées et sont fonction de la durée de la symptomatologie.

3- Dépistage de la thyroïdite auto-immune au cours du DT1 :

Le dépistage de la thyroïdite chez les patients diabétiques de type 1 est basé sur la recherche d'anticorps circulants d'une grande spécificité, mais il doit être confirmé par les dosages hormonaux.

Ce dépistage, comme celui de la MC, n'est pas encore bien codifié et il n'existe pas de consensus à ce sujet, vu que le retentissement de ces affections, dans leur phase préclinique, sur l'équilibre glycémique et la croissance, n'est pas formellement prouvé.

Des données récentes de la littérature apportent des précisions concernant l'histoire naturelle de l'apparition des anticorps dans la thyroïdite, qui devraient aider à affiner les recommandations concernant ce dépistage.

Le dépistage de la fonction thyroïdienne par la mesure de la TSH et des anticorps est recommandé dès le diagnostic du diabète, puis tous les deux ans chez les personnes

asymptomatiques (pas de goitre) ou en l'absence d'anticorps antithyroïdien ; sinon plus fréquemment.

Deux types d'anticorps antithyroïdiens sont d'utilisation courante :

- Les Ac anti-thyroperoxydase (AATPO) (ou anti-microsome thyroïdien).
- Les Ac anti-thyroglobuline (AATG).

Ces Ac sont un des meilleurs arguments en faveur de l'auto-immunité, mais ils sont présents à des taux variables dans les maladies auto-immunes thyroïdiennes. Concernant la maladie de Basedow, il s'agit de marqueurs sérologiques et non pas des modulateurs de l'expression clinique de la maladie. Leur positivité serait pour certains corrélée à l'intensité du processus auto-immun. Ils n'ont pas d'intérêt diagnostique au cours de cette maladie mais à des titres élevés. Cependant, leur valeur diagnostique est indiscutable dans la thyroïdite de Hashimoto (THO). Leur sensibilité et leur spécificité supérieures à 95 % font d'eux les deux marqueurs diagnostiques immunologiques de cette maladie. Les AATG n'ont de signification diagnostique qu'à titres élevés. Néanmoins, les AATPO sont retrouvés dans 50 % à 95 % des patients atteints de THO selon les études. Ces autoanticorps sont plus spécifiques puisque aucun patient n'avait d'AATG en l'absence d'AATPO dans l'étude de Baker.

Il semble qu'il existe une corrélation positive entre l'intensité du processus thyroïdien auto-immun et le niveau de positivité des anticorps antithyroïdiens.

Cependant l'absence d'auto-anticorps ne permet pas d'exclure une affection auto-immune.

Le rythme du dépistage reste discuté sachant que la lente évolution des perturbations de la fonction thyroïdienne après la découverte des anticorps n'impose peut-être pas un dépistage annuel, mais cette dernière doit être surveillée attentivement lorsque les anticorps se sont révélés positifs.

De même, le choix du premier test de dépistage (Ac ou dosage de la TSH) est encore discuté. Pourtant, le dosage de la TSH doit également être réalisé en cas de déséquilibre inexplicé du diabète.

L'intérêt de la recherche d'une thyroïdite infra-clinique chez l'enfant diabétique revient donc à son possible impact sur l'équilibre glycémique et sur la croissance staturo-pondérale. Dans ce sens, une étude a montré un ralentissement de la croissance staturale lorsque la TSH dépasse un certain seuil (10 mU/l).

D'après la littérature, il n'existe pas suffisamment de données concernant les particularités de la thyroïdite AI chez l'enfant diabétique de type 1, cependant le dépistage a mis le point sur la fréquence importante des formes infra-cliniques.

D'autre part, la prévalence des anticorps anti-thyroïde chez les patients ayant un diabète de type 1 est variable dans la littérature, de 10 à 22 %. Elle est plus élevée chez les filles et elle augmente avec l'âge.

La prédominance féminine dans les MTAI en général, pourrait s'expliquer par le rôle des hormones sexuelles en particulier les œstrogènes dans l'immunité. En effet de nombreuses études ont constaté le rôle aggravant des œstrogènes et bénéfique des androgènes.

Autres maladies auto immunes :

- Insuffisance surrénale auto-immune: (Maladie d'Addison auto-immune) :

Jusqu'à 2 % des patients qui ont un diabète de type 1 ont des anticorps anti surrénale détectables. Cette affection est parfois associée au diabète de type 1 dans le cadre des poly-endocrinopathies auto-immunes (PEA I et II). La maladie est suspectée devant un tableau clinique associant des hypoglycémies fréquentes, une baisse inexplicée des besoins en insuline, une augmentation de la pigmentation de la peau, une lassitude, une perte de poids, une hyponatrémie et une hyperkaliémie.

Cette Maladie est relativement rare mais grave et peut être responsable d'une insuffisance surrénale aiguë et d'état de choc en cas d'affections intercurrentes ou de décompensation du DT1.

Le diagnostic est basé sur une réponse faible du cortisol au test à l'ACTH. Chez les enfants asymptomatiques qui ont des anticorps anti-surrénale positifs détectés par un dépistage de routine, un niveau élevé d'ACTH suggère une défaillance du cortex surrénal et le développement d'une insuffisance surrénale primaire.

- Vitiligo :

Le vitiligo est un désordre pigmentaire acquis caractérisé par une perte de mélanocytes, il en résulte des taches blanches cutanées. C'est un état auto-immun fréquent lié au diabète type 1 et présent chez environ 6% d'enfant diabétiques.

V- les complications du diabète type 1 :

A- les complications AIGUES:

- *Acidocétose :

L'acidocétose diabétique, en dehors de la révélation du diabète, peut survenir à l'occasion d'infections (chez le jeune enfant surtout) mais surtout en cas d'arrêt de l'insulinothérapie. Sa fréquence est estimée à 4 à 12 % par an. Il s'agit en général d'adolescents, non compliants au traitement, refusant les contraintes thérapeutiques et la maladie, présentant des difficultés psychologiques (dépression). L'omission d'insuline chez les filles peut être liée à la crainte de grossir. L'emploi d'une pompe à insuline sous-

cutanée peut favoriser l'acidocétose en cas de dysfonctionnement, du fait de l'absence de réserve sous-cutanée d'insuline.

La mortalité liée à l'acidocétose est de l'ordre de 1 à 2 %. Trois facteurs sont principalement responsables de la mortalité : l'hypokaliémie, l'inhalation de liquide gastrique et l'œdème cérébral.

*Hypoglycémie iatrogène :

Définitions :

L'hypoglycémie est habituellement définie par une glycémie plasmatique inférieure à 60 mg/dl . Lorsque la glycémie est inférieure à 50 mg/dl, des signes de neuroglycopénie apparaissent. En effet, les cellules nerveuses sont pratiquement exclusivement dépendantes du glucose pour leur métabolisme énergétique. L'arrivée sur le marché des nouvelles insulines (analogues à courte et longue durée d'action) a permis d'améliorer le contrôle glycémique tout en diminuant la fréquence des hypoglycémies. Les hypoglycémies iatrogènes restent néanmoins le corollaire d'un bon équilibre glycémique.

Les hypoglycémies sont subdivisées en deux types, mineures ou majeures, en fonction du traitement nécessaire à leur correction.

•*Une hypoglycémie mineure* : est perçue par le sujet lui-même, qui absorbe des glucides pour la corriger. Elle correspond en général à des symptômes de réaction neurologique (adrénergiques et cholinergiques).

•*Une hypoglycémie majeure* : nécessite une intervention extérieure pour sa correction, soit en aidant à l'ingestion de glucides, soit, si la conscience est profondément altérée, en employant du glucagon intramusculaire ou du sérum glucosé intraveineux. Elle correspond en général à des symptômes de neuroglycopénie, et est détectée par l'entourage devant des modifications du comportement, une altération de la conscience, un coma ou des convulsions.

Chez le jeune enfant, l'hypoglycémie mineure n'est pas toujours

Verbalisée, et c'est la modification du comportement qui alerte l'entourage. Chaque famille apprend à reconnaître assez rapidement les signes synonymes d'hypoglycémie.

-Physiopathologie :

Lorsque la glycémie chute sous l'effet de l'insuline, l'organisme réagit en sécrétant plusieurs hormones dont l'effet est hyperglycémiant

Le glucagon est l'hormone essentielle de la contre-régulation. Il agit en stimulant la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatique. Les catécholamines agissent également en stimulant glycogénolyse et néoglucogenèse. Leur rôle ne devient important que lorsque la réponse du glucagon est perdue. La sécrétion des catécholamines lors d'une hypoglycémie est deux à trois fois plus forte chez l'enfant que chez l'adulte. Le rôle du cortisol, ou de

l'hormone de croissance GH (growth hormone) sur la glycémie est moins crucial. Elles agissent en synergie avec le glucagon pour corriger l'hypoglycémie. Elles interviennent en stimulant la production hépatique de glucose, en diminuant l'utilisation musculaire du glucose et en favorisant la mobilisation des précurseurs de la néoglucogénèse.

B- Complications chroniques du diabète de type 1 :

1- Complications micro vasculaires :

Les complications à long terme qui sont associées au diabète chez l'enfant sont avant tout micro vasculaires. L'enfant diabétique ne présente pas de complication macro vasculaire à expression clinique. Les complications micro vasculaires incluent la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie.

➤ **la rétinopathie diabétique :**

La rétinopathie diabétique est une manifestation de la micro angiopathie diabétique. Elle constitue la principale complication du DT1 et représente une des causes les plus fréquentes de malvoyance et de cécité chez l'adulte dans les pays développés . Selon l'ancienne classification, la rétinopathie diabétique débute par un stade de rétinopathie diabétique non proliférative, et évolue vers la rétinopathie diabétique non proliférative sévère (ou pré proliférative), caractérisée par une ischémie rétinienne étendue, puis vers la rétinopathie diabétique proliférative qui compromet le pronostic visuel.

➤ **La néphropathie diabétique :**

La néphropathie diabétique fait partie des complications les plus fréquentes et les plus redoutables du diabète, et fait craindre l'évolution vers une insuffisance rénale chronique. Chez la personne diabétique, l'apparition d'une micro albuminurie peut évoluer vers une protéinurie, puis une insuffisance rénale. La présence d'une micro albuminurie persistante, même faible, est donc prédictive de la survenue d'une néphropathie avérée. La micro albuminurie est également associée à un risque accru de maladie cardio-vasculaire et à une mortalité précoce. Les cinq stades de la néphropathie diabétique sont présentés ci-dessous:

- **stade I** : néphropathie fonctionnelle ;
- **stade II** : lésions rénales histologiques sans traduction clinique ;
- **stade III** : néphropathie incipiens ;
- **stade IV** : néphropathie clinique ;
- **stade V** : insuffisance rénale terminale.

Le dosage de la micro albuminurie est un élément de la surveillance de l'enfant diabétique. Chez les enfants comme chez les adultes, le développement de micro albuminurie semble lié au contrôle glycémique et à la durée du diabète.

2 – Les Complications macro vasculaires :

Les enfants diabétiques ont plus de risque de développer des maladies athérosclérotiques à l'âge adulte. Néanmoins, il n'y a pas de manifestation clinique chez les enfants diabétiques.

Les lésions athéromateuses, conséquence d'une hyperglycémie, peuvent se développer précocement chez les enfants diabétiques. Les signes d'atteinte macro vasculaire sont toutefois habituellement discrets chez l'enfant et l'adolescent ; il s'agit d'une élévation progressive de la pression artérielle, d'une athérosclérose carotidienne et d'une altération de la fonction endothéliale. La relation entre le diabète et les maladies cardio-vasculaires précoces est bien établie. Ainsi, plusieurs études cas-témoins hospitalières ont mis en évidence que les anomalies de la fonction endothéliale contribuaient à la pathologie de la maladie cardio-vasculaire chez les patients diabétiques, notamment dans l'apparition d'athérosclérose. La dysfonction endothéliale et l'augmentation de l'épaisseur de l'intima média sont des facteurs prédictifs d'athérosclérose chez les enfants et les adolescents diabétiques. Par ailleurs, la période de l'adolescence a un effet négatif sur la fonction endothéliale et sur le développement des maladies cardio-vasculaires.

VI- la prise en charge et suivi :

Le DT1 est une affection chronique, où l'insulinothérapie est d'intérêt vital, et dont la maîtrise du traitement demande une prise en charge multidisciplinaire et où l'éducation a une place primordiale. Donc, il est indispensable d'impliquer l'enfant et son entourage dans la gestion de la maladie pour en prévenir les complications aiguës et chroniques.

1) Insulinothérapie :

A) Objectifs thérapeutiques :

L'objectif de l'insulinothérapie n'est pas de corriger parfaitement les glycémies mais de maintenir un niveau glycémique moyen évitant les complications. Chez les adolescents du DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), l'insulinothérapie intensive diminue le risque de développer une rétinopathie d'environ 60 %, et une micro albuminurie de 35 %. Ces bénéfices persistent plusieurs années après le traitement intensif . Mais ceci n'est pas le cas s'il y avait un contrôle glycémique médiocre durant les premières années du diabète. D'autre part, l'importance du bénéfice du traitement intensif n'est pas encore déterminée chez les enfants plus jeunes et le niveau glycémique obtenue augmente d'un facteur trois le risque d'hypoglycémie sévère.

L'objectif ainsi suggéré pour les plus jeunes enfants est de maintenir l'HbA1C entre 7,5 et 8 %. Pour des enfants plus âgés, une HbA1C comprise entre 7 et 7,5 % semble un objectif réaliste.

B) Insulines « humaines » :

Actuellement, seules les insulines humaines sont utilisées, en raison de leur faible immunogénicité, mais elles sont remplacées par les analogues dans de nombreux pays. Leur action peut être retardée par l'adjonction de protamine ou du zinc.

Les insulines commerciales « humaines » peuvent être regroupées en trois types selon leur durée d'action :

- **type 1** : insulines d'action rapide.
- **type 2** : insulines d'action retardée ou intermédiaire.
- **type 3** : insulines d'action prolongée.

C) Analogues ultrarapides de l'insuline :

Ce type d'insuline agit, deux fois plus vite et deux fois moins longtemps que l'insuline humaine de type 1. Ils peuvent être injectés juste après un repas, ce qui est très pratique chez le jeune enfant dont on ignore l'appétit.

D) Schémas thérapeutiques :

Le choix d'un schéma dépendra de nombreux facteurs incluant : l'âge, la durée du diabète, le mode de vie (habitudes alimentaires, activités physiques, école, etc), les objectifs glycémiques et, en particulier, les préférences du patient et de la famille.

a) Schéma à deux injections :

Ce schéma consiste en deux injections par jour d'un mélange d'insuline d'action rapide et d'insuline d'action intermédiaire (avant le petit déjeuner et le principal repas du soir). L'injection peut aussi être constituée d'une insuline intermédiaire seule ou d'un mélange prêt à l'emploi avec la possibilité d'être administrée par un stylo injecteur qui est souvent mieux accepté par les enfants. Cependant, les mélanges standards d'insuline pour stylos injecteurs ne permettent pas une adaptation fine des doses d'insulines, ce qui fait augmenter l'HbA1c.

Ce schéma impose la prise vers 10 heures d'une collation comportant des glucides ainsi que la consommation au déjeuner, entre 12 heures et 12 heures 30, d'une ration glucidique suffisante.

Le schéma à 2 injections avec trois types d'insuline (types 1, 2 et ultrarapide) à l'avantage de permettre de manger six fois par jour et de libérer la période de midi durant laquelle l'enfant est souvent loin de ses parents à l'école.

b) Schéma à trois injections :

Utilisant un mélange d'insuline d'action rapide et d'insuline d'action intermédiaire avant le petit déjeuner ; une insuline d'action rapide avant la collation de l'après-midi ou le

principal repas du soir ; une insuline d'action intermédiaire au coucher ou une variante de ce schéma.

Ce schéma est souvent prescrit à partir de l'âge de 12 ans.

c) Schéma à quatre injections :

Certains adolescents préféreront effectuer une quatrième injection au stylo, le soir au coucher, d'insuline lente type glargine qui permettra d'assurer un taux basal plus régulier pendant 24 heures. Ce schéma semble mieux imiter la sécrétion physiologique d'insuline.

d) Pompe à insuline sous-cutanée :

Réservée au diabète néonatal, au diabète insulino-dépendant avant l'âge de 3 ans difficile à équilibrer et chez certains adolescents.

2) Diététique :

Les enfants diabétiques de type 1 n'ont pas à suivre de régime alimentaire particulier : la prise de calories et les besoins en macro et micronutriments dépendent du poids, de l'âge, du sexe et de l'activité physique.

Les recommandations diététiques sont essentiellement celles qui s'appliquent à l'ensemble des enfants et des adultes donc à toute la famille. L'alimentation doit être particulièrement riche en fibres (surtout les fibres solubles) et le contenu en glucides doit être bien contrôlé.

3) Education :

L'éducation de l'enfant diabétique implique une équipe pluridisciplinaire (pédiatre, infirmier(e), diététicien(ne), psychologue) qui accompagne l'enfant et sa famille afin d'améliorer sa qualité de vie et à faire en sorte qu'il puisse se gérer en toute autonomie.

Le développement d'une relation de confiance entre l'enfant et son entourage et le personnel soignant, est primordial pour réussir l'éducation thérapeutique et avoir de bons résultats diététiques.

4) La surveillance :

- Le suivi de l'enfant diabétique vise à :
 - Aider l'enfant et sa famille à obtenir le meilleur équilibre possible afin de limiter le risque de complications.
 - Poursuivre l'éducation par rapport à la prise en charge pour faciliter l'intégration des contraintes dans la vie quotidienne.
 - Rendre l'enfant progressivement autonome vis-à-vis la maladie.
 - Dépister des complications éventuelles ou l'apparition de maladies associées.

- Les mesures de la glycémie capillaire servent à appréhender le profil glycémique du patient. Les modifications des doses d'insuline doivent être bien argumentées et fondées sur de multiples glycémies obtenues après une même dose d'insuline.

- Les mesures enregistrées automatiquement dans le lecteur glycémique et restituées, le jour de la consultation, sous forme d'un profil glycémique, sont plus fiables que celles que note l'enfant sur son carnet.

- Les bandelettes urinaires apprécient la présence d'une cétonurie chez un patient dont la glycémie est très élevée de façon inhabituelle.

- L'HbA1c reste le gold standard de cette surveillance. Elle est le reflet du niveau glycémique moyen des 3 derniers mois.

- Le suivi est réalisé à l'aide de l'examen clinique et d'éléments paracliniques, il est assuré :

- En consultation : tous les 3 mois :

- Dépistage de signes en faveur de complications ou de maladie associée. - Analyse des chiffres glycémiques, discussion des doses d'insuline, suivi de la courbe de poids/taille. Tension artérielle.

- Dosage de l'HbA1C tous les 3 mois.

- Bilan annuel : - Bilan lipidique

- Bilan thyroïdien et AAT.

- Dépistage de la maladie cœliaque : ATG et AAE - Micro albuminurie.

- Examen ophtalmologique.

- Les journées d'éducation thérapeutique sont proposées aux enfants et adolescents et à leur entourage, elles ont pour objectif d'améliorer la qualité de vie et d'obtenir l'autonomie.

VII-Particularités de prise en charge chez les enfants ayant une maladie auto-immune associée au DT1 :

a) Maladie cœliaque :

La découverte de la MC se fait souvent après le diagnostic du diabète. L'annonce du deuxième diagnostic ne peut passer sans répercussion psychologique sur l'enfant et son entourage qui vient d'accepter à peine l'état diabétique. Mais ce qui rend cette acceptation encore plus difficile, c'est que bien souvent, le diagnostic est effectué en phase asymptomatique, à travers un dépistage de routine. En revanche, le début du RSG améliore le contrôle métabolique du diabète et prévient la survenue de complications et d'autres affections auto-immunes.

Mais, fréquemment les enfants qui ont un diabète associé à une MC n'adhèrent pas au RSG.

Ces difficultés imposent un suivi plus fréquent par un(e) diététicien(ne) expérimenté(e) en RSG chez l'enfant, avec un bon soutien psychologique de toute l'équipe soignante. En plus des conseils sur les aliments à autoriser ou à éviter, il faudrait insister sur la qualité nutritionnelle de ce régime.

b) Les thyroïdites auto-immunes :

Une étude a montré un ralentissement de la croissance staturale lorsque la TSH dépasse 10 mU/l. Plusieurs équipes instituent le traitement hormonal substitutif une fois la TSH dépasse cette valeur. Pour des valeurs moins élevées, les attitudes varient concernant les indications thérapeutiques.

□ La thyroïdite de Hashimoto :

Le traitement est un traitement hormonal substitutif en cas de d'hypothyroïdie avérée. Il se base sur la L-thyroxine (T4) orale, à dose suffisante pour normaliser le niveau de TSH.

La surveillance du traitement doit être clinique (croissance et maturation osseuse qui doivent être normales), et biologique : la TSH et la T4 libre, doivent demeurer dans les valeurs normales hautes pour la T4 et toujours normales pour la TSH, par adaptation de la posologie de la L-thyroxine.

□ La maladie de Basedow :

Le traitement médical par les antithyroïdiens de synthèse par le carbimazole est toujours utilisé initialement. Ce traitement est utilisé à doses d'attaque, permettant une normalisation rapide du taux des hormones thyroïdiennes, puis après 2-4 semaines de traitement à doses d'entretien.

Le traitement par l'iode radioactif ou moins souvent la thyroïdectomie subtotale, sont les deux alternatives thérapeutiques. Le recours à ce traitement radical n'est justifié précocement qu'en cas de non-compliance ou d'intolérance au traitement.

Certains facteurs exposent à un risque plus élevé de rechute après une première cure médicale : le jeune âge des patients, l'origine ethnique non caucasienne et la sévérité de la présentation clinique initiale appréciée sur les concentrations sériques de T4 et les titres élevés d'anticorps anti-R-TSH

Partie pratique :

I-Objectif :

L'association du diabète type 1 avec une ou plusieurs maladies auto immunes spécifiques ou non spécifiques d'organes est plus fréquente que dans l'ensemble de la population générale.

Le but de notre travail est de déterminer l'association du diabète type 1 aux autres affections auto-immunes, et de décrire les particularités de cet association.

II-Matériels et méthodes :

Une analyse rétrospective a été réalisée chez les patients suivies régulièrement au niveau de service de pédiatrie B(CHUT) pour un diabète type 1.

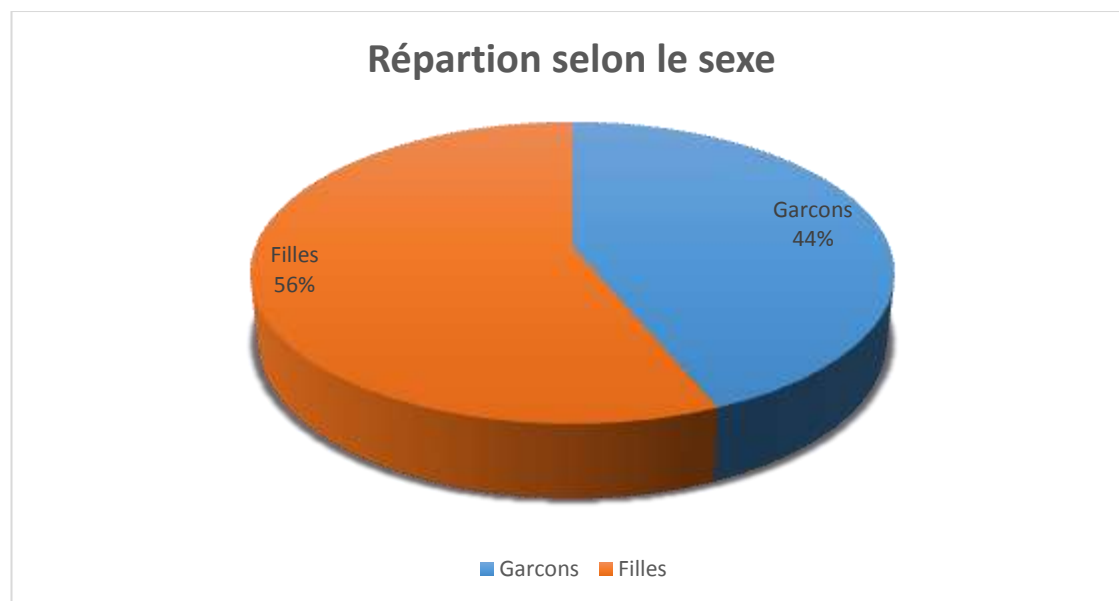
A partir de la liste du patients (269patients) suivis au cours des années 2013 -2016, on a retenue pour l'étude ceux qui avaient une affection auto-immune associée au diabète, depuis qu'ils étaient pris en charge.

Sur les 269 patients, 32 présentant une maladie auto-immune associée au diabète ; dont l'âge moyen était de 6 ans (3 à 17 ans).

Les données de l'étude ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers cliniques des patients.

III-Résultats :

a- Sexe :

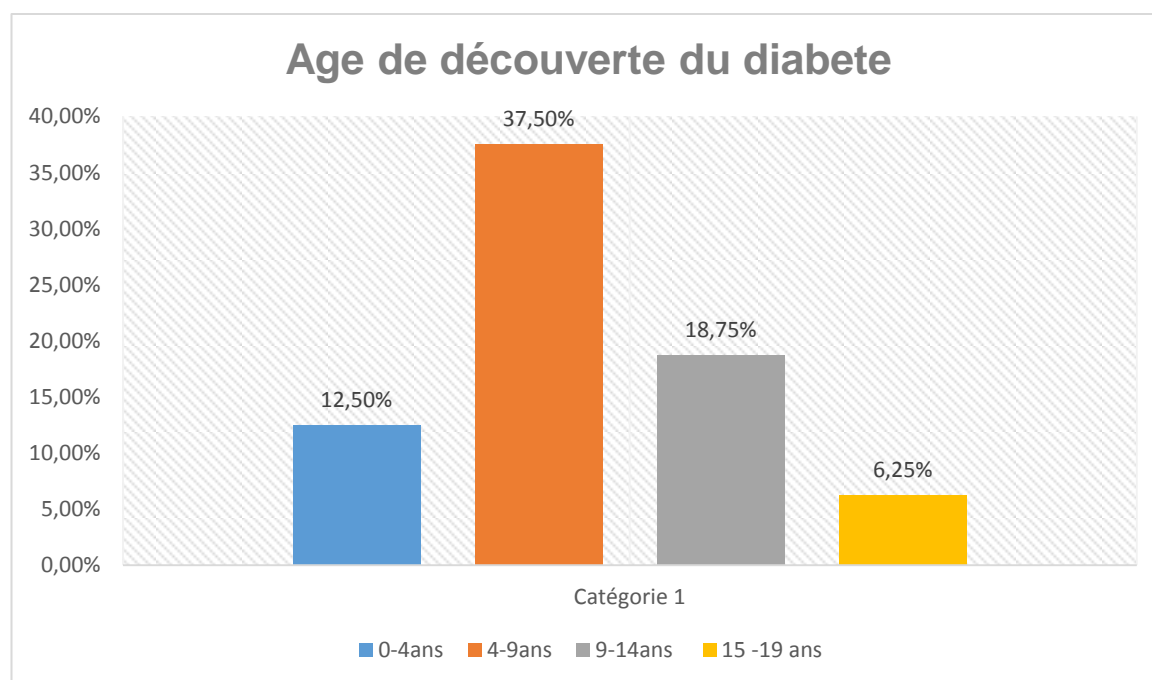


Graphique1 : Répartition des enfants diabétiques en fonction de leur sexe

Le sex-ratio égal à 1.28.

b-Age de découverte du diabète : La moyenne d'âge de découverte du diabète chez nos enfants diabétiques était de 6 ans.

Chez les filles elle est de 6ans contre 5 ans chez les garçons



Graphique 2: Répartition des enfants diabétiques en fonction de l'âge de découverte du diabète

C – la notion du diabète dans la famille :

La maladie diabétique a été retrouvée chez 56% des familles de nos malades (18 familles).

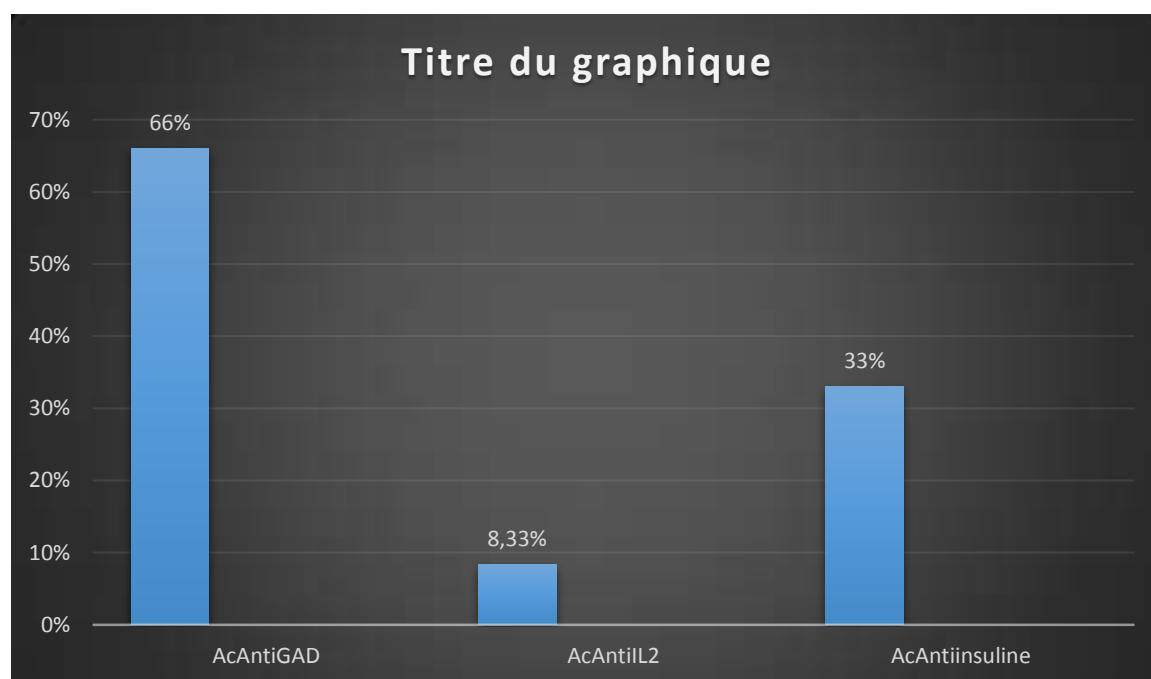
Le diabète familial est retrouvé dans 37% des cas (12 familles) chez la grande famille et dans 19% des cas chez la petite famille.

	Nombre de cas	Pourcentage
Père type 2	3	9.37%
Mère type2	1	3.12%
Fratrie type 1	2	6.25%

Tableau 1 : Antécédents familiaux du diabète chez nos patients

D - Le bilan d'auto-immunité :

Le dosage des autoanticorps du DT1 n'a été réalisé que chez 12 patients revenu positif dans 11 cas.



Graphique 3 : Dosage des auto anticorps du DT1 chez nos patients.

e- le schéma thérapeutique :

Tous nos malades ont reçu le schéma bolus –basal,

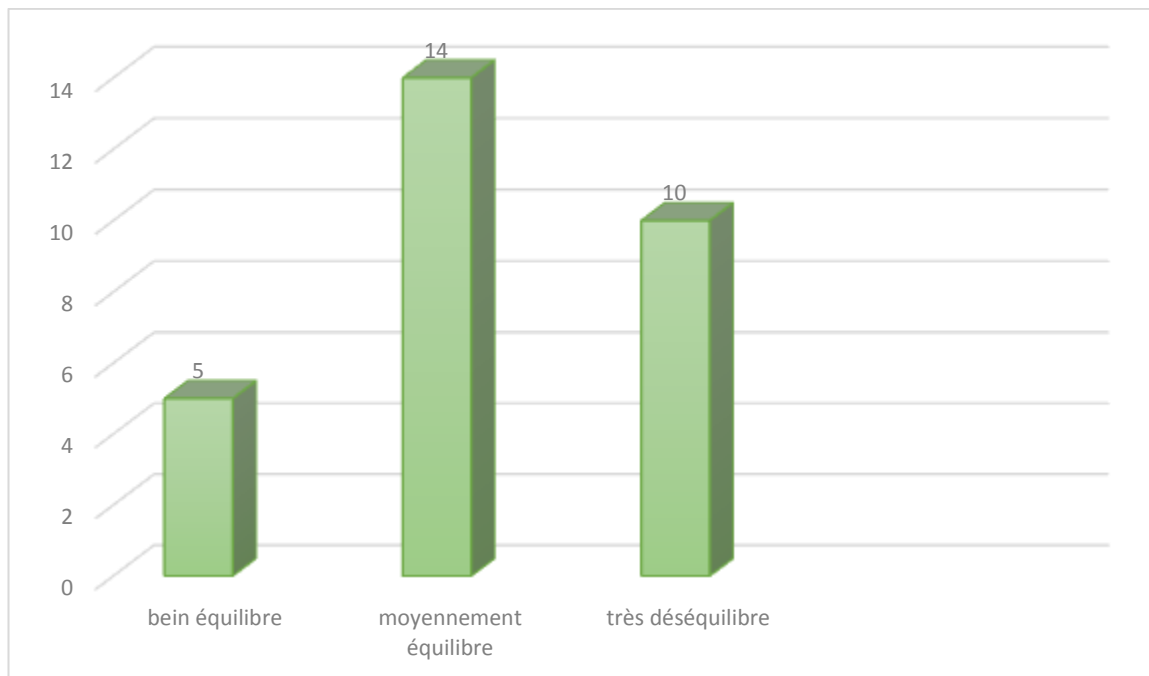
La dose moyenne d'insulinothérapie sous-cutanée administrée chez ces malades était à 0.82UI/KG/J

f- L'équilibre glycémique :

Hb1c moyenne de l'ensemble de nos malades était de 9.24%.

	HbAc1 MOY	Nombre
Bien équilibre	<7.5	5
Moyennement déséquilibre	7.5-9	14
Très déséquilibre	9-12	10

Tableau 2: HbAc1 moyenne de nos patients



Graphique4 : la répartition des malades en fonction de l HbAC1 moyenne.

Le tableau 2 et le graphique 4 nous notons que presque la moitié de nos patients ont un Hbc1 moyennement équilibre.

g- pathologie auto-immune associée :

	<u>Filles</u>	<u>Garçons</u>	<u>Total</u>
DT1-Maladie cœliaque	<u>7</u>	<u>4</u>	<u>11</u>
DT1-maladie thyroïdienne	<u>12</u>	<u>9</u>	<u>21</u>

Tableau 3 : maladies au immunes associées au diabète

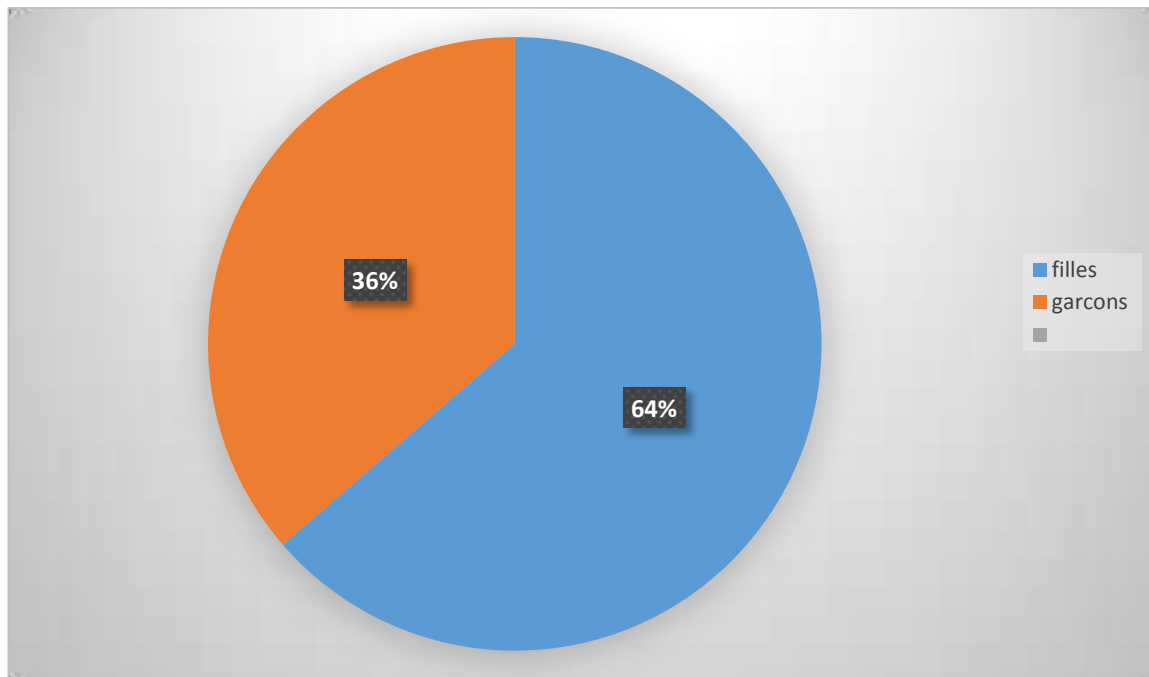
A-La maladie cœliaque :

Le nombre de patient présentant une association DT1-MC, dans notre étude était de 11 soit 4.72% de l'ensemble des patients diabétiques.

Les malades cœliaques constituent 34.37% de l'association DT1-MAI

1 le sexe

Le sex-ratio égal à 1.75.



Graphique 5 : Répartition des enfants cœliaques en fonction du sexe

2-tests sérologiques :

Les anticorps anti-gliadine (AAG) sont positifs dans 3cas, Pour les anticorps sériques anti-transglutaminases (ATG) sont positifs dans tous les cas.

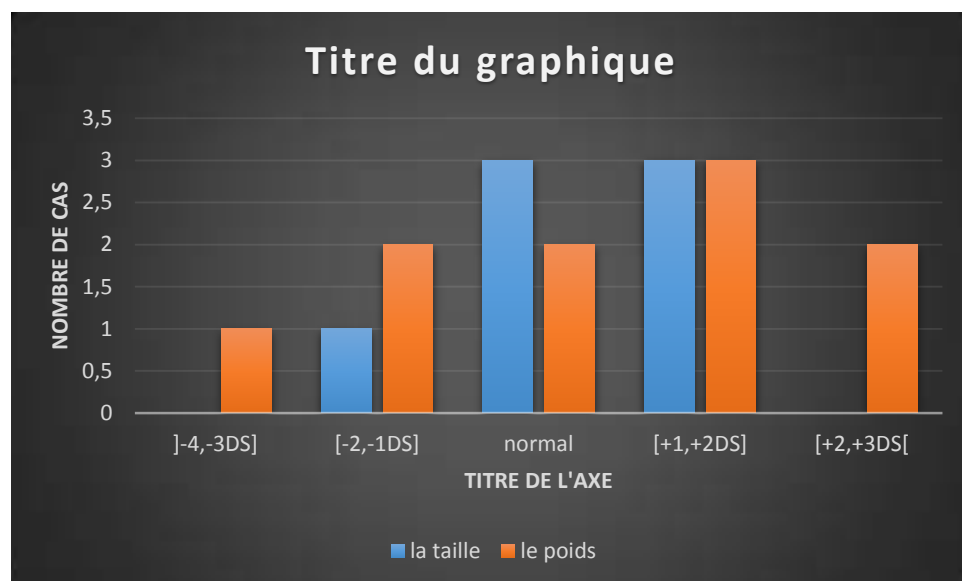
3-Etude histologique :

Faite que chez 3 malades.

Patients	Histologie
Patient 1	Atrophie villositaire grade V
Patient 2	Atrophie villositaire grade IV
Patient3	Atrophie villositaire grade II

Tableau 4: Résultats histologiques chez nos malades cœliaques

4-le retentissement sur la croissance staturo-pondérale :



Graphique 6 : Poids et taille des patients DT1-MC en DS

On trouve 03 cas de RSP.

5- l'évolution après régime :

Parmi l'ensemble des malades chez qui on a demandé une sérologie de contrôle après instauration du régime sans gluten, 4 ont une sérologie négative.

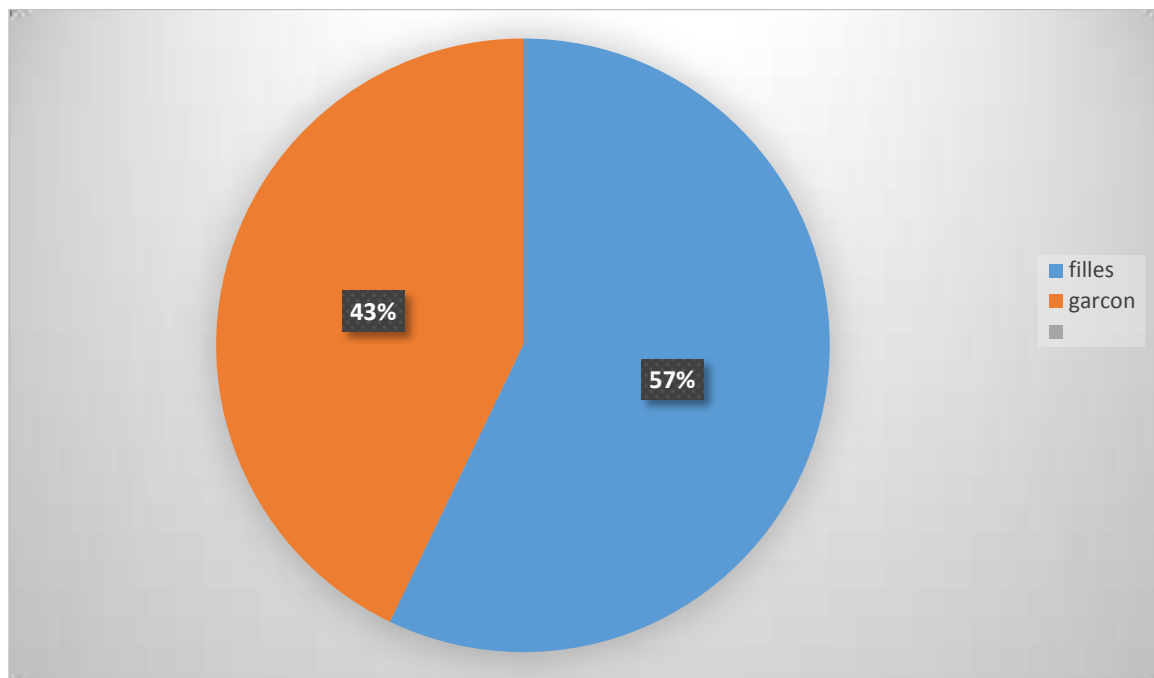
Le rattrapage staturopondéral était moins rapide chez nos 03 malades cœliaques qui avaient un RSP à cause de la mauvaise adhérence au régime.

B- La thyroïdite auto-immune :

Dans notre série on a recueilli 21 cas de thyroïdite auto-immune associée au DT1.

Le nombre total des sujets DT1-thyroïdite représente 65.62% de l'ensemble des patients DT-MAI.

1-le sexe :



Graphique 7 : Répartition des patients ayant une thyroïdite en fonction du sexe

2-Anticorps antithyroïdienne

	Anti-thyroperoxydase (ATPO)	Anti-thyroglobuline (AATG)
Nbre des cas positifs	15	2

Tableau 5: Les Anticorps antithyroïdiens des enfants ayant une thyroïdite.

3-le bilan thyroïdien :

Dans notre étude sept cas soit 33.33%, ont une hypothyroïdie avec un taux de TSH augmenté.

Le reste de nos malades avaient un taux de TSH normal.

4-le traitement :

Un traitement substitutif à base le L-thyroxine (lévothyox) a été instauré chez six malades ayant une hypothyroïdie.

-Dans cette étude on a découvert un seul cas d'hyperthyroïdie (maladie de Basedow). Il s'agit un garçon âgé de 14 ans dont la maladie diabétique découverte a l'âge de 11 ans.L'intervalle entre le diagnostic du diabète et la découverte de la maladie de Basedow était environ 15 mois

Ce patient reçu :

- une Insulinothérapie sous cutané type bolus basal avec une dose moyenne de 1.24UI/j.

-Un traitement hormonal par carbimazole :0.6mg/kg/j.

IV-Discussion :

1-Le sexe :

l'étude du sex-ratio met en évidence une différence entre les garçons et les filles (sex-ratio=1.28) ; les filles semblent plus exposés au diabète type1 dans notre étude.

Ces résultats sont proches de celles de la wilaya de d'Oran dont le sex-ratio était de 0.79.

Les données de l'Aurodiab révèlent dans le DT1 un sex-ratio de 1.06 qui n'était pas significativement différent de celui de la population générale.

Cette différence entre les deux sexes varie en fonction de la population étudiée.

2-L'âge :

L'âge moyen au diagnostic pour l'ensemble de nos malades est de 6ans.

Les âges extrêmes sont de 3à 17ans.

Nous constatons que le TD1 survient chez les enfants âgés de 0à4 ans dans 12.5%, chez les enfants âgés de 4 à 9 ans dans 37.5%, chez les enfants âgés de 9 à 14 ans dans 18.75% et chez les enfants âgés de plus de 15ans dans 6.25%.

La distribution des patients DT1 en fonction de l'âge à la découverte du diabète, montre une allure semblable à celle retrouvée au Maroc, dont l'âge moyen de diagnostic est de 7 ans avec 35% des malades ont un âge de découverte situe entre 5 et 10ans

Dans notre étude, le risque selon l'âge augmente pendant l'enfance et l'adolescence, dont la plus forte exposition au diabète type 1 se situe entre 4 et 14ans.

3-La notion du diabète dans la famille :

Dans notre étude le risque de développer le DT1 est de 9.37% si le père est diabétique ,3.12% si la mère était diabétique et de 6.15% si l'un des frères était diabétique.

L'étude Eurodiab a confirmé que le risque de développer un DT1 dans une fratrie était supérieur à celui de la population générale. Il existait une association positive forte entre le taux d'incidence dans la population générale et la prévalence du DT1 dans la fratrie. Des études finlandaises ont également retrouvé que les apparentés au premier degré avaient 15 à 20 % plus de risque de développer un DT1 par rapport à la population générale.

Mais ce risque reste relativement faible en raison de la multiplicité des gènes en cause et de l'intervention des facteurs environnementaux.

4-bilan auto-immun :

On a trouvé que les Ac Anti GAD sont positifs dans 66%des cas, les ACantiIL2 dans 8.33%, alors que les Anti insuline Sont positifs dans 33%.

Dans une étude marocaine réalisée en 2012, les AC anti GAD sont positifs dans la plupart des cas, les anti insuline dans 42%des cas. Les anti ilots de Langerhans sont négatifs chez tous les patients.

La présence de chaque anticorps au diagnostic dépend de l'âge du début du diabète. Par exemple la présence des anticorps anti IL2 varie avec l'âge ;ils sont retrouvés chez 50à70% des enfants récemment diagnostiqués.

L'origine auto immune est affirmée s'il existe des ICA, des anticorps anti-GAD, anti-IA2 et/ou des IAA avant le début de l'insulinothérapie.

La présence d'un seul autoanticorps permet la confirmation du caractère auto-immun du DT1.

5- Le schéma thérapeutique :

*Tous nos patients ont reçu le schéma bolus/basal.

Au sein du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès ,55%des enfants diabétiques ont reçu le schéma Lestradet, contre 45%qui ont reçu que l'insulinothérapie sous cutané

Le schéma bolus/basal permis de rapprocher le plus possible le traitement de la physiologie.

5- L'équilibre glycémique(HbA1c)

Chez nos patients un bon équilibre est retrouvé chez 17.24% de l'ensemble des malades avec un HbAc1 <7.5% et 48.27% d'entre eux ont une hémoglobine glyquée entre 7.5et 9%.

Ces résultats sont proches à celles qui ont retrouvé au niveau de la wilaya d'Oran dont la moyenne était de 8.62%, un bon équilibre est retrouvé chez 19.23%des enfants et 43.09% ont un HbAc1 entre 7et 9%.

6-Pathologie auto-immune associée :

Parmi les maladies auto-immunes associées aux DT1 rencontrée dans notre contexte la maladie cœliaque et l'atteinte thyroïdienne.

A – la maladie cœliaque :

concernant notre étude on a 11 cas d'association DT1-MC avec un sex-ratio égal à 1.75. Elle représente 34.37% de l'association DT1-MAI.Donc la maladie cœliaque vient en 2emme position après l'atteinte thyroïdienne contrairement aux résultats retrouvés au Maroc et au wilaya d'Oran dont la maladie cœliaque représente la pathologie auto immune la plus fréquente chez les diabétiques type1.

Le diagnostic de la maladie cœliaque a été fait après la découverte du diabète dans 10 cas.

Au niveau de CHU de Fès, les malades cœliaques constituent 66% de l'association DT1-MAI, avec un sex ratio égal à 2.

D'une façon globale et d'après la revue de la littérature, la prévalence de la maladie cœliaque dans le diabète type1 est 20fois plus fréquente que dans la population générale.

Cet association peut s'expliquer par le fait que ces deux maladies partageant un terrain génétique commun.

Pour le diagnostic, on a basé sur le dosage des anticorps (AAG et AAT) et le bilan histologique.

Chez les patients DT1-MC, on a trouvé 03 cas de retard staturo-pondéral avec une pourcentage de 27%, et un cas d'insuffisance pondérale, le reste ont une croissance normale.

b- La thyroïdite auto-immune :

L'existence d'une thyroïdite chez des patients atteints de diabète type1 varie de 20à40% selon les études et les populations.

-L'atteinte thyroïdienne représente la pathologie la plus fréquente dans notre étude, elle était retrouvée chez 21 patients, à prédominance féminine (12 filles) avec un sex-ratio à 1.33

-la prévalence des anticorps anti-thyroïdes chez les patients ayant un diabète de type 1 est variable dans la littérature de 10à22% ;9.09% dans notre étude .

-Un taux de TSH élevé a été retrouvé chez 33.33% des patients et chez qui on a instauré un traitement substitutif à base de L -thyroxine.

-La maladie de Basedow a été retrouvé chez un seul cas.

Selon une étude rétrospective réalisée au niveau de l'hôpital Necker-enfants-Malades en 2006, sur 367 patients testés 42 avaient des anticorps antithyroïdiens positifs (11.42%) ; dont 9 étaient traités pour une hypothyroïdie (21%) et un pour une maladie de Basedow.

V-Conclusion :

L'association du diabète type 1 à d'autre maladie auto-immune ne doit pas être négligée chez l'enfant.

Parmi les maladies auto-immunes les plus fréquemment associées au diabète de type 1, on note la thyroïdite et la maladie cœliaque. Leur dépistage systématique est justifié au cours du suivi des enfants et des adolescents qui ont un diabète de type 1.

Pour le dépistage de ces affections, on dispose d'anticorps Circulants d'une grande spécificité, mais le diagnostic doit toujours Être confirmé par les dosages hormonaux dans le cas de La thyroïdite et par la biopsie duodénojéjunale dans le cas de la maladie cœliaque.

VI-Résumé :

Le diabète de type 1, insulino-dépendant, est la conséquence de la destruction des cellules β des îlots de Langerhans par des processus auto-immuns. L'association avec une ou plusieurs maladie(s) auto-immune(s), chez la personne qui a un diabète de type 1 ou dans sa famille, est plus fréquente que dans l'ensemble de la population.

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période s'étalant du Janvier 2013 au Décembre 2016, et dont le but est de déterminer l'association du diabète type 1 aux autres affections auto-immunes et de détailler les particularités de ces associations

Cette série comporte 269 enfants diabétiques de type 1, dont 32 (11,89%) patients présentent une maladie auto-immune associée sont concernés par notre l'étude, avec un sex-ratio égal à 1.28. Le diagnostic initial fait en moyenne à l'âge de 6 ans avec un pic de fréquence entre 4 et 9 ans. Le bilan d'auto-immunité concernant le diabète a été fait chez 12 patients revenant positif dans 11 cas. La notion du diabète familial retrouvé dans 37% des cas.

Sur le plan thérapeutique, tous nos patients sont sous schéma bolus/basal

La maladie cœliaque est retrouvée dans 11 cas, avec une sex-ratio égale à 1.57. Le diagnostic est posé par le dosage des anticorps et confirmé par la biopsie duoduno-jujénale.

Le diabète précède la maladie cœliaque dans tous les cas, sauf dans un seul cas où le diagnostic se fait avant la découverte du diabète

L'atteinte thyroïdienne est retrouvée dans 21 cas avec une prédominance féminine. Le dépistage de la thyroïdite auto-immune a été réalisé à l'aide des anticorps anti thyroglobuline et Anti-thyroperoxydase à, et complété par les dosages de TSH et FT4.

Chez l'ensemble des patients ayant des anticorps antithyroïdiens, 8 étaient traités (17.6% de la population dépistée) ; 7 pour une hypothyroïdie et un pour une hyperthyroïdie.

Notre série confirme le polymorphisme de ces associations qui viennent alourdir la prise en charge.

Nous insistons, enfin sur l'intérêt d'un diagnostic précoce basé sur les méthodes immunologiques, et d'une meilleure information des malades et de leurs familles afin d'éviter les complications et de permettre une croissance et une puberté normale.

SUMMARY

Diabetes type 1, insulin dependent is the consequence of the destruction of Langerhans b cells by autoimmune processes. The combination with one or more disease (s) autoimmune (s), in the person who has type 1 diabetes in the family, is more common than in the general population.

this is a retrospective study over the period ranging from January 2013 to December 2016. One of our main objectives is to describe the association of type 1 diabetes with other autoimmune diseases and detailing the specifics of this association.

This series comprised 269 children type 1 diabetes ,32patients (11.89%) have en autoimmun disease associated , with a sex -ratio of 1.28. The initial diagnosis made on an average age of 6 years with a peak frequency of between 4 and 9 years.

The self-immunity status was positive in 11 cases. The notion of familial diabetes found in 37% of cases.

Therapeutically, all patients have been under basal bolus regimen.

The celiac disease is found in 11 cases, with a sex -ratio of 1.57. The diagnosis is made by the determination of the antibodies and confirmed by duodenojejunal biopsy. Diabetes precedes celiac disease in all cases except in one case where the diagnosis is made before the discovery diabetes.

Thyroid involvement was found in 21 cases with a female predominance.

The autoimmune thyroiditis was screened using anti-thyroglobulin and anti-thyroperoxidase auto-antibodies, associated with dosages of TSH and FT4.

In all patients with antithyroid antibodies, 8 were treated (17.6% of the screened population), 7 for hypothyroidism and one for hyperthyroidism.

Our series confirms the polymorphisms of this association witch handicap more than it is the child with TD1.

We insist on the efficiency of an early diagnosis based on the immunological techniques, and a batter information of the patients and their families so as to avoid complication and to allow a normal growth and puberty .

-Références :

1- Thyroïdite et intolérance au gluten : maladies auto-immunes extra pancréatiques associées au diabète de type 1
Thyroiditis and gluten intolerance : extrapancreatic auto-immunediseases associated with type 1 diabetes

S. Faescha, F. Jennanea, I. Izembartb, L. Chatenoudc, P. Taupind, D. Martina, M. Polaka,

J.-J. Roberta, *a Diabète de l'enfant et de l'adoles

2-surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant clair lévy -Marchal, Anne Fagot-Campagn Madeleinea Daniel

3-La prise en charge du diabète de type 1chez l'enfant en Algérie (DiabCare Pédiatrique)

Management of type 1 diabetic children in Algeria (DiabCare Pediatric)

4-le diabète de type 1 et la maladie cœliaque. S. Mathieu ,A. Stassen. N,Paquot . A.J, scheen

5-DIABETE DE TYPE 1 ET MALADIES AUTO-IMMUNES CHEZ L'ENFANT
thèse présentée par M. KRIFECHMOAD le 19/11/2012 pour l'obtention du Doctorat en médecine

6-Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. N. Bouhours-Nouet, R. Coutant