

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2012

Thèse N° 148/12

# DIABETE DE TYPE 1 ET MALADIES AUTO-IMMUNES CHEZ L'ENFANT

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/11/2012

PAR

M. KRIFECH MOAD

Né le 12 Novembre 1985 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Diabète de type 1 - Maladies auto-immunes - Association - Enfant

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	} JUGES
Professeur de Pédiatrie	
Mme. BONO WAFAA.....	
Professeur de Médecine interne	
Mme. LAKHDAR IDRISSI MOUNIA.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	
Professeur assistant de Pédiatrie	

# LISTE DES ABREVIATIONS

AAE	Anticorps Anti-Endomysium
AAG	Anticorps Anti-Gliadine
AAN	Anticorps anti-noyaux
AAT	Anticorps anti-thyroïdien
AATG	Ac anti-thyroglobuline
Ac anti LC1	Anticorps anti anti-cytosol
Ac anti-LKM1	Anti-microsomes de type 1
ADA	American Diabetes Association
ADD	Age de découverte du diabète
AI	Auto-immune
AML	Anti-muscles lisses
APECED	Auto-immune Poly Endocrinopathy Candidosis Ectodermal Dystrophy
ATG	Anticorps anti-transglutaminase
ATPO/AATPO	Ac anti-thyro-peroxydase
AVP	Atrophie villositaire partielle
AVST	Atrophie villositaire subtotale
AVT	Atrophie villositaire totale
BJ	Biopsie jéjunale
DC	Dendritic cell
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
Dg	Diagnostic
DHA	Déshydratation
DID-MC	Diabète insulino-dépendant-Maladie cœliaque
DS	Déviation standard
DT1	Diabète de type 1
DT1-MAI	Diabète de type 1-Maladie auto-immune
DT2	Diabète de type 2
GAD	Glutamate acide décarboxylase
HAI	Hépatite auto-immune
HAS	Haute autorité de santé
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HPIV	Hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse

HTP	Hypertension portale
IA2A	Anticorps anti-tyrosine phosphatase
IAA	Anticorps anti-insuline
IAIHG	International Autoimmune Hepatitis Group
ICA	Anticorps anti-ilots de Langerhans
IL	Interleukine
IP	Insuffisance pondérale
IPEX	Immunodysregulation polyendocrinopathy x-linked
ISPAD	International society for pediatric and adolescent diabetes
Lc B	Lymphocyte B
Lc T	Lymphocyte T
LED	Lupus érythémateux disséminé
LT3	Triiodothyronine libre
LT4	Tétraiodothyronine libre
MAI	Maladie auto-immune
MC	Maladie cœliaque
MTAI	Maladie thyroïdienne auto-immune
N	Nombre
NS	Non significatif
PEA	Poly-endocrinopathie auto-immune
RAS	Rien à signaler
SEP	Sclérose en plaque
SPA	Spondylarthrite ankylosante
Sx	Signes
TG	Transglutaminase
Th1	T helper 1
THAI	Thyroidite auto-immune.
THO	Thyroidite de Hashimoto
TSHus	Thyréostimuline ultra-sensible
VO	Varices œsophagiennes.

# PLAN

INTRODUCTION .....	9
PATIENTS ET METHODE .....	11
A-Date et lieu de l'étude.....	11
B-Patients .....	11
C-Méthodes d'étude.....	11
D-Critères d'inclusion et limites de l'étude .....	13
RESULTATS .....	14
A- Etude descriptive .....	14
I – Population générale .....	14
I-1) Analyse des paramètres épidémiologiques .....	14
1) L'âge .....	14
1-1) L'âge à l'admission .....	14
1-2) L'âge de découverte du diabète .....	14
2) Sexe .....	16
3) Scolarité .....	16
4) Lieu de résidence .....	16
5) Niveau socio-économique.....	17
6) Saison .....	17
I-2) Antécédents .....	18
1) Personnels .....	18
2) Familiaux .....	20
I-3) Révélation du diabète .....	22
1) Symptomatologie révélatrice du diabète.....	22
2) Facteurs déclenchants .....	23
I-4) En hospitalier .....	23
1- Admission .....	23
2- L'examen clinique .....	23
a- L'état hémodynamique .....	23
b- L'état d'hydratation .....	23
c- L'état de conscience .....	24
d- Les signes d'acidose .....	24
e- La température .....	24
f- Foyer infectieux .....	24
g- Evaluation du poids, de la taille et du BMI.....	24
h- Autres signes cliniques associés .....	25
i- Pathologies associées .....	25
3- Para-clinique .....	26

4-Schéma thérapeutique .....	27
5-L'éducation .....	28
II- Affections auto-immunes associées au diabète : (groupe des malades DT1-MAI) .....	28
II-1) Analyse des paramètres épidémiologiques : .....	28
1- Age .....	28
1-1) Age à l'admission .....	28
1-2) Age de découverte du diabète .....	28
2- Sexe .....	29
3- Scolarité .....	30
4- Lieu de résidence .....	30
5- Niveau socio-économique .....	31
6-Saison .....	31
II-2) Antécédents .....	32
1-Personnels .....	32
2- Familiaux .....	33
II-3) Etude clinique .....	33
1-Révélation du diabète .....	33
1-1) Symptomatologie révélatrice du diabète .....	33
1-2) Facteurs déclenchants .....	33
2-Admission .....	34
3- Principaux signes cliniques .....	34
4-L'examen clinique .....	35
a-Examen général .....	35
b- Evaluation du poids de la taille et du BMI .....	36
5- Pathologies associées .....	37
II-4) Etude para-clinique .....	37
1) Bilan biologique standard .....	37
2) Bilan immunologique .....	39
3) L'hémoglobine glyquée initiale (HbA1c) .....	40
4) Bilan thyroïdien .....	41
5) Bilan radiologique .....	41
II-5) Traitement .....	42
II-6) Evolution-complications .....	42
III-La maladie cœliaque .....	45
1) Etude anamnestique .....	45
1-1) Age .....	45
1-2) Age au diagnostic .....	45
1-3) Sexe .....	46
1-4) Antécédents .....	46

a) L'allaitement maternel.....	46
b) L'âge d'introduction de la farine.....	46
c) Forme familiale.....	46
d) Age de début de la symptomatologie.....	47
2) Etude clinique.....	47
2-1) Principaux signes cliniques chez les malades DT1-MC.....	47
2-2) L'examen physique.....	47
2-3) Associations morbides de la maladie cœliaque.....	48
3) Etude paraclinique.....	48
3-1) Bilan biologique.....	48
3-2) Tests sérologiques.....	48
4) Etude histologique.....	49
5) L'âge osseux.....	49
6) Traitement.....	50
7) Evolution-complications.....	50
IV-Thyroïdite auto-immune.....	51
1- Age.....	51
2- Age au diagnostic de la thyroïdite.....	51
3- Age de découverte du diabète.....	52
4- Sexe.....	52
5- Les antécédents.....	52
6- Présentation clinique.....	53
7- Examen physique.....	53
8- Étude para-clinique.....	53
a-NFS.....	53
b-Bilan thyroïdien.....	53
c-Anticorps antithyroïdiens (AAT.....	54
d-Age osseux.....	54
e-Échographie.....	54
9-Traitement.....	55
V-Hépatite auto-immune.....	55
1-Anciennes hospitalisations.....	55
2-Hospitalisation actuelle.....	56
2-1-Motif d'hospitalisation.....	56
2-2-Symptomatologie en faveur de l'hépatite auto-immune.....	57
2-3-ATCD.....	57
2-4-Examen physique.....	57
2-5-Bilan biologique.....	57
2-6-Echographie.....	58
2-7-Age osseux.....	58

3-Score diagnostique de l'hépatite auto-immune.....	59
4-Traitement reçu .....	59
5-Evolution .....	60
B- Etude analytique .....	60
1) Age .....	60
a- Age à l'admission .....	60
b- Age de découverte du diabète.....	60
2) Sexe .....	61
3) Durée d'évolution du diabète .....	61
4) Intervalle DT1- Maladie auto-immune associée .....	63
5) Retentissement sur la croissance staturo-pondérale .....	64
6) Retentissement sur l'équilibre glycémique.....	66
DISCUSSION .....	67
I-Données physiopathologiques.....	67
A-Pathogénie du Diabète de type1 .....	67
a-Plusieurs hypothèses étiopathogéniques sont incriminées dans le développement du DT1 .....	69
b-DT1 et immunité.....	70
B-Physiopathologie du DT1 .....	72
C-Mécanismes de l'auto-immunité.....	73
D-Quelques notions sur la physiopathologie des MAI fréquemment associées au DT1 .....	74
ü Maladies thyroïdiennes auto-immunes (MTAI) .....	74
ü Maladie cœliaque .....	75
ü L'insuffisance surrénalienne auto-immune.....	76
ü Hépatite auto-immune .....	76
II- Classification des maladies auto-immunes .....	79
III-Classification du diabète de l'enfant et de l'adolescent .....	80
IV-Epidémiologie .....	81
A-diabète de type 1 .....	81
B- Les maladies auto-immunes .....	85
V- Diagnostic positif du DT .....	86
1- Clinique .....	86
2- Paraclinique .....	88
• Affirmer le diabète .....	88
• Affirmer la nature auto-immune du diabète.....	88
• Affirmer le caractère insulinooprive du diabète.....	89
VI-Diabète et maladies auto-immunes.....	89
1) Association DT1-Maladie auto-immune .....	89
2) Dépistage des MAI au cours du DT1 .....	92

3) Dépistage du DT1 au cours des MAI .....	95
4) Retentissent sur la croissance staturo-pondérale .....	95
5) Retentissement sur l'équilibre glycémique.....	97
6) La maladie cœliaque .....	98
6-1) Définition .....	98
6-2) Quelques notions sur l'épidémiologie .....	98
6-3) Facteurs de risque .....	98
6-4) Clinique.....	99
6-5) Diagnostic .....	100
6-6) Associations morbides de la MC.....	101
6-7) Traitement et complications.....	102
6-8) L'association Maladie cœliaque-Diabète de type 1.....	102
7) Les thyroïdites auto-immunes.....	109
a-Généralités.....	109
b- En fonction de l'altération du bilan thyroïdien on distingue.....	110
c- Du point de vu étiologique, on distingue principalement.....	111
d- Dépistage de la thyroïdite auto-immune au cours du DT1 .....	112
8) Les hépatites auto-immunes (HAI) .....	116
8-1) Vue d'ensemble .....	116
8-2) association des HAI au DT1 et aux autres affections auto-immunes.....	122
9) Autres maladies auto-immunes pouvant s'associer au DT1 .....	123
a-Insuffisance surrénale auto-immune: (Maladie d'Addison auto-immune) .....	123
b-Autres maladies auto-immunes.....	124
VII- Prise en charge .....	124
1) Insulinothérapie.....	125
A) Objectifs thérapeutiques .....	125
B) Insulines « humaines » .....	125
C) Analogues ultrarapides de l'insuline .....	126
D) Schémas thérapeutiques .....	126
2) Diététique .....	127
3) Education .....	127
4) La surveillance.....	128
5) Particularités de prise en charge chez les enfants ayant une maladie auto-immune associée au DT1 .....	129
a) Maladie cœliaque .....	129
b) Les thyroïdites auto-immunes.....	130
c) L'hépatite auto-immune.....	131
VIII- Complications .....	132

1)-Aigues .....	132
A) Hypoglycémies.....	132
B) Décompensation acido-cétosique .....	133
2)-Chroniques .....	133
3)-Complications liées aux maladies auto-immunes associées.....	135
3-1) Maladie cœliaque .....	135
3-2) Les thyroïdites.....	135
3-3) L'hépatite auto-immune.....	136
CONCLUSION .....	137
RECOMMANDATIONS .....	138
RESUME .....	139
ANNEXES .....	144
BIBLIOGRAPHIE.....	154

# INTRODUCTION

Le diabète de type 1 est l'une des maladies endocrines et métaboliques les plus fréquentes chez l'enfant. Il s'agit d'une affection auto-immune responsable d'un déficit majeur de la sécrétion pancréatique d'insuline dont les difficultés de prise en charge et les complications à moyen et à long terme sont souvent responsables de répercussions néfastes sur la qualité de vie de l'enfant et de son entourage et peuvent même engager le pronostic vital.

En effet, c'est une maladie exigeante et contraignante qui impose à l'enfant un nouveau mode de vie auquel même les adultes ne peuvent s'adapter parfaitement.

Dans les pays du Maghreb, l'incidence du DT1 est d'environ 10/100000 habitants [1]. Cette incidence ne cesse d'augmenter dans plusieurs pays [2,3] et 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 [4,5].

Le diabète de l'enfant est, dans la très grande majorité des cas, insulino-dépendant (plus de 90 %) et de mécanisme auto-immun, et d'autres maladies auto-immunes peuvent s'y associer, avec présence d'un certain nombre d'auto-anticorps dirigés contre des organes autres que le pancréas (intestin, thyroïde, foie, surrénales, parathyroïde...). Ainsi, la thyroïdite auto-immune, la maladie d'Addison et la maladie cœliaque sont plus fréquentes chez les enfants diabétiques. Ces affections sont susceptibles d'altérer l'équilibre métabolique et d'entraver la croissance et le développement pubertaire harmonieux chez l'enfant et donc d'alourdir la prise en charge de cette maladie chronique d'où l'intérêt d'un dépistage régulier de ces atteintes [1].

Ces affections associées ne sont pas dues au diabète ou à un mauvais équilibre glycémique, mais à une prédisposition génétique commune à ces maladies auto-immunes et au diabète de type 1 auto-immun [6].

L'objectif de ce travail consiste essentiellement à :

- Décrire l'association du diabète de type 1 aux autres affections auto-immunes à travers une étude rétrospective chez les patients diabétiques suivis au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès.
- Détailler les particularités épidémiologiques, cliniques, para-cliniques et évolutives des enfants ayant des maladies auto-immunes (MAI) associées au DT1 par rapport à l'ensemble des enfants diabétiques.

# PATIENTS ET METHODE

## A-Date et lieu de l'étude :

Notre travail a eu lieu au sein du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès concernant les observations des enfants diabétiques de type I sur une durée de 3 ans et 3 mois (du mois 01/2009 au mois 3/2012).

## B-Patients :

Il s'agit d'une étude descriptive intéressant 116 cas de malades diabétiques de type 1 rassemblant des enfants suivis en consultation de diabétologie pédiatrique et ou ayant été hospitalisés dans notre service pour DAC ou diabète soit de façon inaugurale soit en cas de rechute, et d'autre malades dont le diabète est découvert pour la première fois dans un autre centre et qui sont référés par la suite à notre consultation pour suivi.

## C-Méthodes d'étude :

C'est une étude rétrospective pour laquelle une fiche d'exploitation a été établie (voir annexes) afin de recueillir aisément les différents renseignements anamnestiques, cliniques et para-cliniques à partir des observations médicales, des dossiers d'hospitalisation et ou du suivi en consultation.

Les différents paramètres recueillis de la fiche d'exportation ont été saisis sur un fichier Excel et traités par les logiciels de statistiques Epi Info version 7 et SPSS version 20.

La majorité de nos résultats ont été présenté sous formes de fréquences et de moyennes  $\pm$  écart types, avec comparaison d'un certain nombre d'éléments entre le groupe d'enfants ayants une MAI associée et l'ensemble des enfants diabétiques.

La première étape de notre travail consiste à analyser de façon globale les paramètres nosologiques de l'ensemble de l'échantillon puis de ceux du groupe des malades présentant une affection auto-immune associée.

Nous enchainons par la suite par une étude plus concentrée sur les cas du deuxième groupe (DT1-MAI associée). Un seuil de signification «  $p < 0,05$  » a été retenu.

On s'est basé sur le recueil de plusieurs renseignements médicaux comportant différents paramètres :

✚ Anamnestiques:

- § Volet enfant : l'âge, le sexe, la scolarité, les antécédents personnels.
- § Volet parents : le niveau socio-économique, le lieu de résidence, les antécédents familiaux.
- § Volet diabète: la symptomatologie révélatrice, l'existence de facteurs déclenchants, l'âge et la saison de diagnostic.
- § Volet maladie auto-immune associée : présence ou non de MAI associée, son mode de révélation et sa chronologie d'apparition par rapport à l'apparition du DT1.

✚ Cliniques :

- L'état général.
- L'état d'hydratation.
- L'état neurologique.
- Les signes d'acidose.
- L'existence de foyer infectieux.
- Présence de signes de pathologie associée.
- Evaluation du poids, taille et BMI.

#### ✚ Para-cliniques :

- Le bilan biologique standard (glycémies initiales, ionogramme sanguin, NFS, ECBU...)
- Bilan thyroïdien.
- Bilan immunologique.
- HbA1c.

#### ✚ Thérapeutiques :

- Schémas thérapeutique reçu, régime et éducation.

#### ✚ Evolutifs :

- Nos malades étaient suivis régulièrement en consultation de diabétologie pédiatrique avec un rythme moyen d'une consultation tous les 2mois :
  - Plusieurs paramètres sont évalués au cours du suivi : signes cliniques, équilibre glycémique, évolution staturo-pondérale, adhérence aux traitements et aux régimes prescrits, évolution des éléments para-cliniques, dépistage des MAI associées, complications...etc.

### D-Critères d'inclusion et limites de l'étude :

Nous avons inclus dans cette série tous les enfants diabétiques de type1 durant la période d'étude concernée. On a recueilli initialement plus de 200 dossiers, mais vue la présence d'un certain nombre de difficultés comme l'absence de certaines informations (anamnestiques, para-cliniques ...), et l'absence d'un suivi régulier et la perte de vue d'un certain nombre de malades, seulement 116 dossiers étaient exploitables.

Le recueil des cas ayant une MAI associée s'est basé essentiellement sur des critères cliniques et/ ou para-cliniques (Ac positifs, biopsie jéjunale...).

# RESULTATS

## A- Etude descriptive :

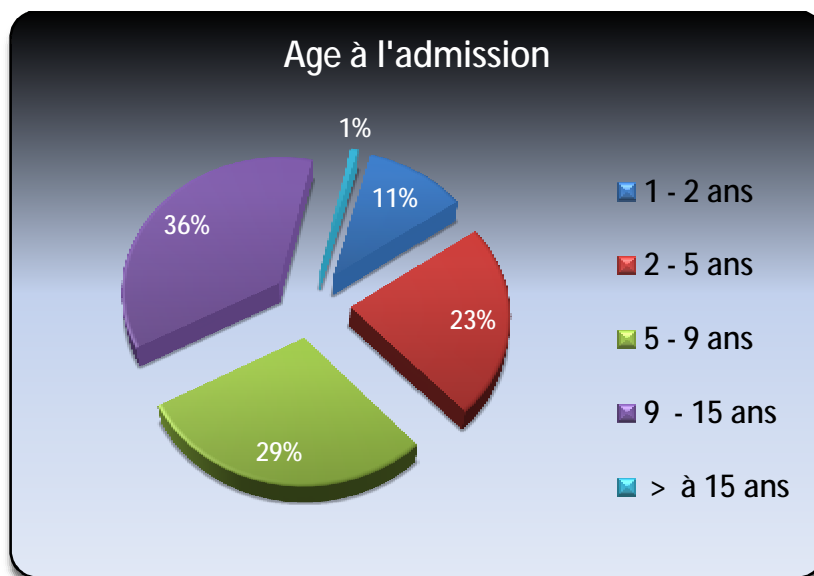
### I – Population générale :

#### I-1) Analyse des paramètres épidémiologiques :

##### 1-Age:

##### 1-1) L'âge à l'admission:

L'âge moyen de nos malades au moment de l'admission est de  $7,7 \pm 4$  ans avec une médiane de 7,5 (de 1 à 16 ans).

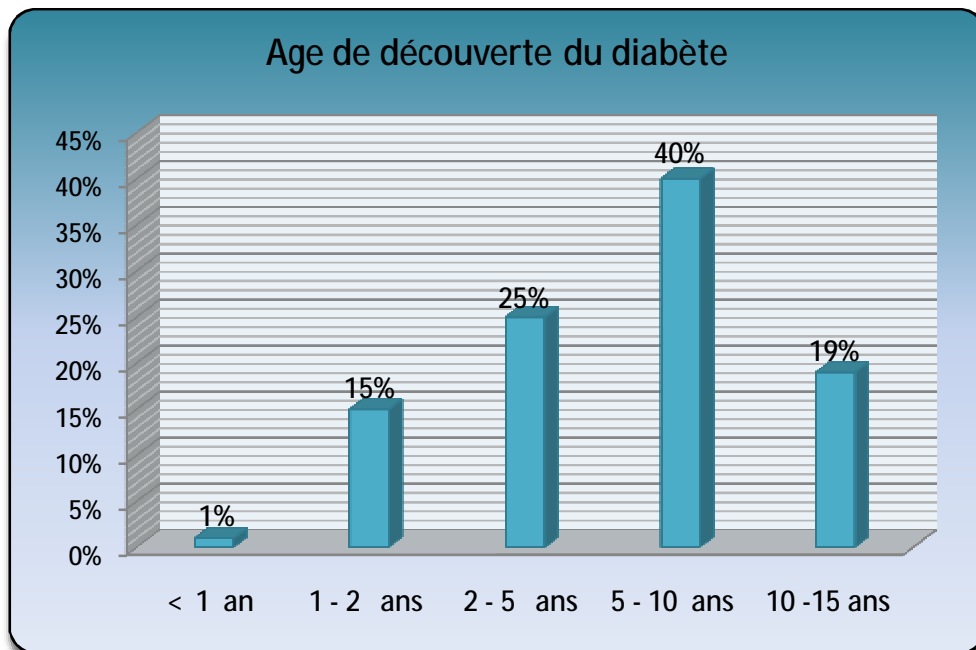


Graphique 1: Répartition des malades diabétiques par tranche d'âge selon l'âge de l'admission.

L'âge de nos malades diabétiques est inférieur à 2 ans dans 11% des cas.

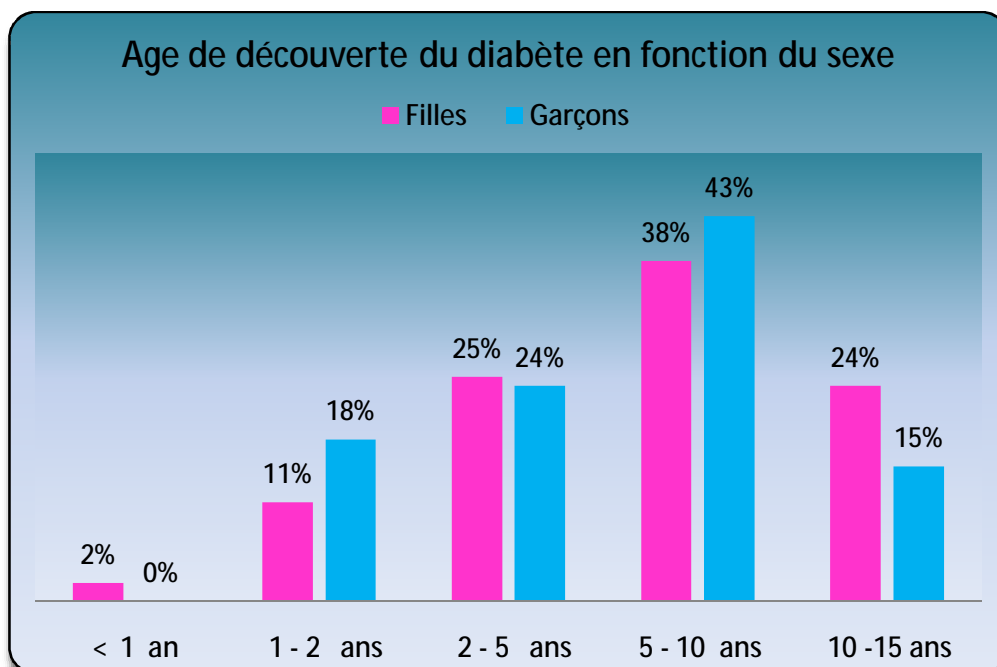
##### 1-2) Age de découverte du diabète :

La moyenne d'âge de découverte du diabète chez nos enfants diabétiques était de  $6,6 \text{ ans} \pm 3,7$  ans avec une médiane à 6,5 ans. Chez les filles elle est de  $6,9 \pm 3,8$  ans contre  $6,5 \pm 3,7$  ans chez les garçons.



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

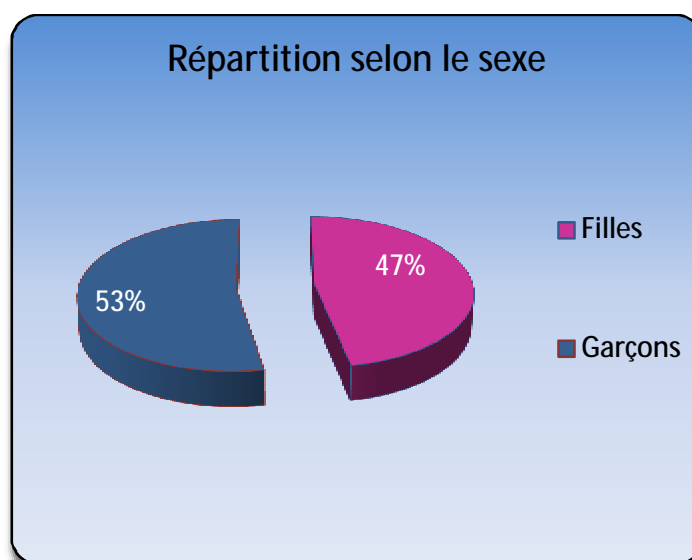
Ce graphique montre que le diagnostic du DT1 chez nos enfants est fait dans 40% des cas entre 5 et 10 ans.



Graphique 3 : Age de découverte du diabète en fonction du sexe.

## 2-Sexe:

Dans notre série 53% des enfants étaient de sexe masculin contre 47% de filles. Le sex-ratio est ainsi égal à 1,1.



Graphique 4 : Répartition des enfants diabétiques en fonction de leur sexe

## 3-Scolarité :

55 % des enfants diabétiques étaient scolarisés (dont 84 % au niveau primaire, 16% au niveau secondaire).

Les enfants scolarisés présentaient une concordance entre l'âge et le niveau scolaire dans 71 % des cas.

2 cas d'abandon scolaire ont été notés par difficulté d'accès à l'école en milieu rural (éloignement).

## 4-Lieu de résidence :

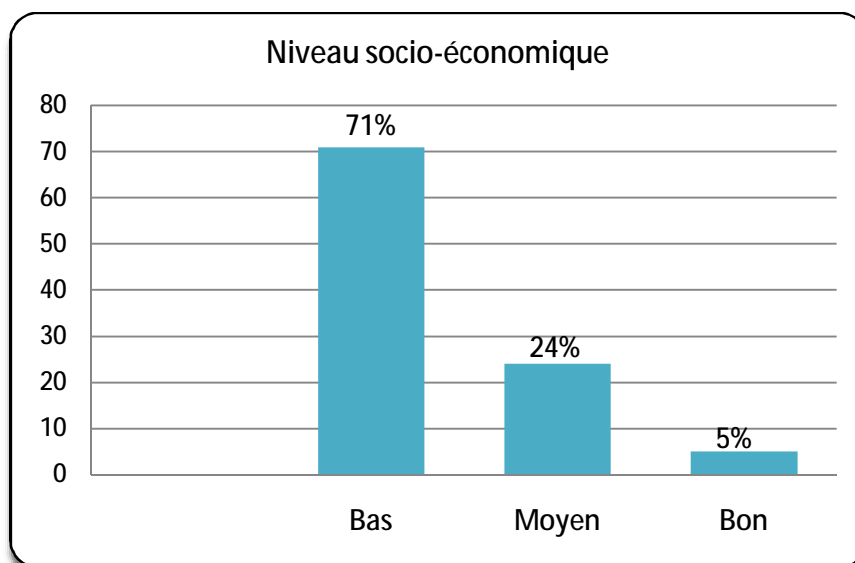
62 % de nos patients résident en milieu urbain.

Tableau 1 : Lieu de résidence des enfants diabétiques

Lieu de résidence	Nombre de cas	Fréquence (%)
Urbain	72	62%
Rural	44	38%

### 5-Niveau socio-économique :

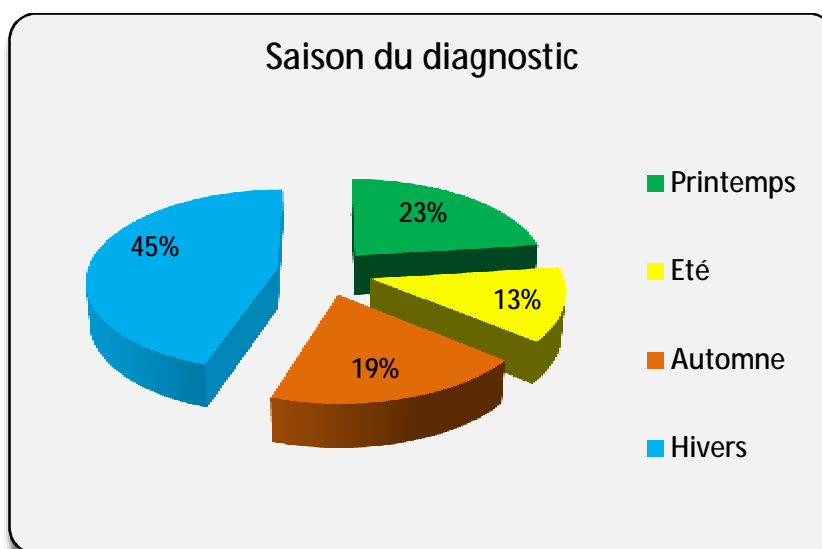
Le niveau socioéconomique de nos patients était bas dans 71% des cas. 73 % de nos patients n'ont pas de couverture sociale.



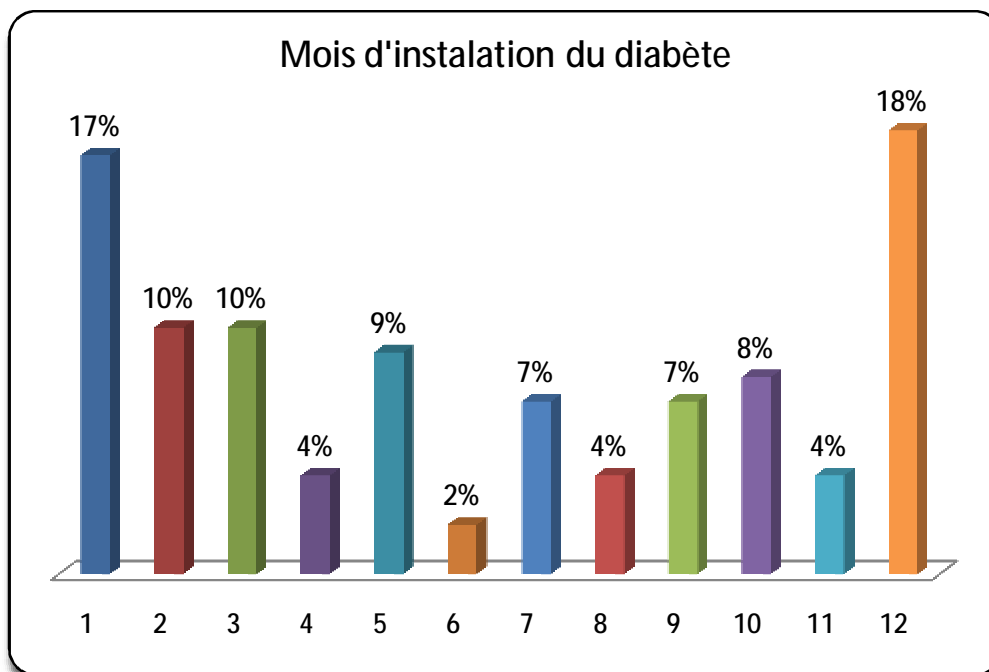
Graphique 5 : niveau socio-économique des enfants diabétiques

### 6-Saison :

Dans cette série le diagnostic de diabète a été établi en hiver dans 45% des cas avec un pic au mois de décembre (18%) et janvier (17%).



Graphique 6 : Saison du diagnostic du diabète



Graphique 7 : Répartition des malades diabétiques en fonction du mois d'installation du diabète

## I-2) Antécédents :

### 1-Personnels :

- On a révélé trois antécédents de grossesse pathologique (une HTA gestationnelle, un diabète gestationnel et une anémie maternelle) avec huit césariennes et un cas de souffrance néonatale.

Tableau 2 : Enfants diabétiques nés par césarienne : indications

Nombre des cas	Indication de la césarienne
2	Siège
1	Défaut d'engagement à dilatation complète
1	Bassin rétréci
1	HTA gestationnelle
1	Macrosomie+ diabète gestationnel
1	Utérus doublement cicatriciel
1	Hydrocéphalie prénatale

- La durée moyenne d'allaitement maternel est de l'ordre de  $10,4 \pm 7,2$  mois.
- 85 enfants ont eu leur allaitement maternel (73 %), alors que 14 cas (12%) n'en ont pas bénéficié, pour les 15 % restant la notion d'allaitement maternel n'a pas été notée sur l'observation.
- L'âge moyen d'introduction du lait artificiel est de  $5,4 \pm 2,7$  mois.
- La moyenne d'âge d'introduction du gluten est estimée à  $6,8 \pm 2,4$  mois, cette introduction est faite avant l'âge de 6 mois dans 22% des cas.
- Dans la population étudiée, 39 enfants étaient connus diabétiques avec une durée moyenne d'évolution du diabète de  $3 \pm 2,6$  ans (1,5 mois-12ans).
- Du point de vue des antécédents personnels de maladies auto-immunes, deux malades étaient connus cœliaques et une autre ayant un ATCD d'hépatite et de thyroïdite auto-immunes.
- Les autres ATCD personnels sont dominé par les infections à répétition et l'énurésie primaire.

Tableau 3 : Principaux antécédents personnels de nos malades

Les antécédents	Nombre de cas
Infections à répétition	5
Enurésie primaire	4
Opérés pour Hydrocéphalie	2
Ictère cutanéomuqueux	2
Ictère néonatal	2
Hypocalcémie	2
Asthme + RGO	1
Allergie aux protéines de lait de vaches	1
Retard psychomoteur	1
Tuberculose pulmonaire	1
Obésité	1
Détresse respiratoire néonatal	1

## 2- Familiaux :

### - Consanguinité :

Dans cette série, la notion de consanguinité a été retrouvée chez 26 malades : 22 % des cas.

La consanguinité de 1er degré représente 17 % des cas, de deuxième degré 4 % et de troisième degré environ 1 % des cas.

### - Diabète :

La maladie diabétique a été étiquetée chez 47% des familles de nos malades (54 familles) dont 70 % (38 familles) de DT2 et 22 % (12 familles) de DT1 et 8 % (4 familles) de DT1 et DT2.

Le diabète familial est retrouvé essentiellement chez la grande famille (grands parents, oncles et tantes) dans 42 cas puis chez la petite famille dans 12 cas (dont 7 Mères, 3 pères et 2 frères).

- Antécédent familiaux de pathologie auto-immune :

Ce type d'antécédent a été noté chez trois malades, il s'agit de 2 enfants atteints de MAI associée dont le premier a une mère cœliaque et le deuxième présente un ATCD de maladie de Crohn et d'hypophysite lymphocytaire. Dans le troisième cas, il s'agit d'un vitiligo.

Tableau 4 : Antécédents familiaux de MAI chez les enfants diabétiques

Nombre de cas	Type de pathologie auto-immune familiale	Les membres atteints de la famille	DT1 isolé / associé à une MAI
1	Maladie cœliaque.	La mère.	DT1-MAI
1	Maladie de Crohn, hypophysite lymphocytaire.	Une tante maternelle.	DT1-MAI
1	Vitiligo.	Un frère, une sœur et le grand-père paternel.	DT1 isolé

- Pathologie thyroïdienne :

Deux enfants (ayant un DT1 isolé) avaient des antécédents de goitre dans la famille avec supplémentation hormonale.

- Autres antécédents familiaux :

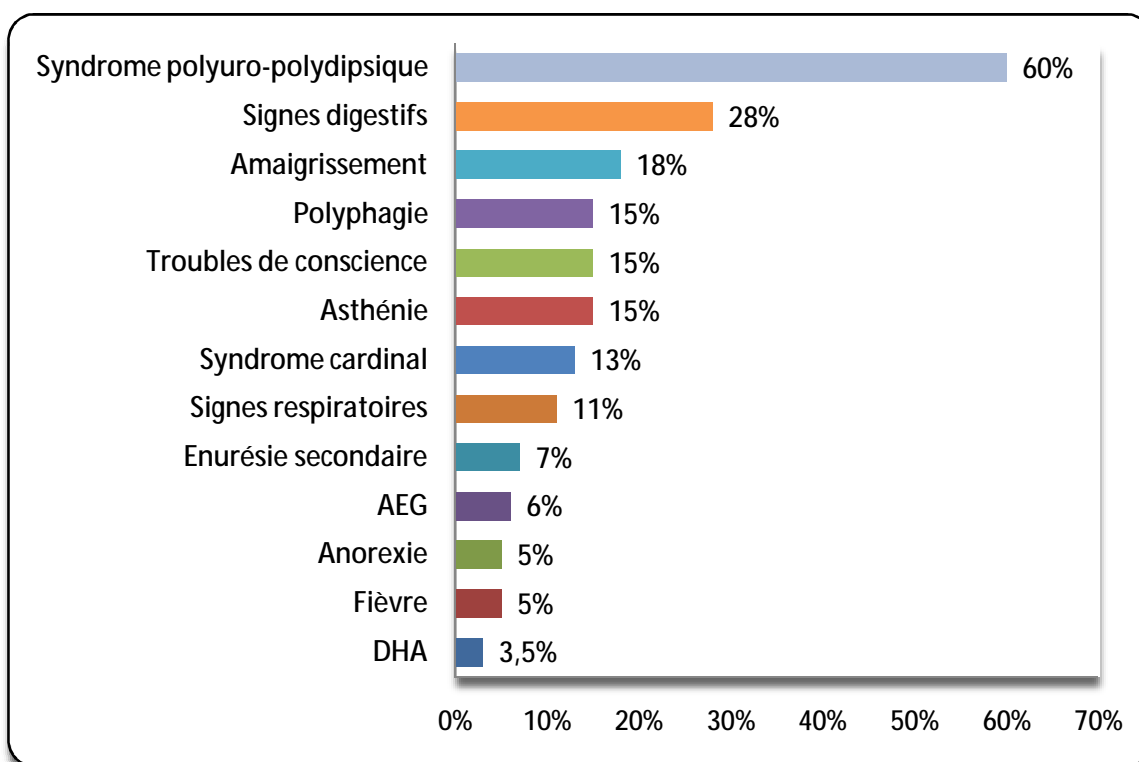
La maladie asthmatique et la notion d'atopie familiale est présente chez quatre familles, l'hypertension artérielle familiale dans deux cas et la notion de contagé tuberculeux chez un cas.

On retrouve 5 décès familiaux (une mère par cancer du sein, un frère par méningite, et trois autres décès dans la fratrie de cause indéterminée).

### I-3) Révélation du diabète :

#### 1-Symptomatologie révélatrice du diabète :

Dans cette série le diabète est révélé par un syndrome polyuro-polydipsique dans 60% des cas, des signes digestifs dans 28 % des cas, un amaigrissement dans 18% des cas, une polyphagie dans 15,5% et des troubles de conscience également dans 15,5% des cas.



Graphique 8 : Symptomatologie révélatrice du diabète

#### 2-Facteurs déclenchants :

Le mauvais équilibre nutritionnel vient en tête comme facteur principal de décompensation ou de déséquilibre chez les enfants connus diabétiques (93%), suivi par la mauvaise observance thérapeutique dans 57% des cas.

Une infection associée est retrouvée chez 31% des enfants (angines chez 12 enfants, infection urinaire chez 7 malades, infection génitale chez 7 patients,

infection pulmonaire chez 6 malades, infections mycosique chez 5 cas, OMA (otite moyenne aigue) chez 2 malades, 2 cas d'infections cutanées, 1 cas d'abcès hépatiques, et 1 cas de fièvre typhoïde).

Tableau 5 : Infections rencontrées chez les enfants diabétiques

Type d'infection	angines	Infection urinaire	infection génitale	infection pulmonaire	mycosique	OMA	cutanée	Autres
Fréquence (cas)	12	7	7	6	5	2	2	2

#### I-4) En hospitalier :

##### 1-Admission :

- 44% des enfants diabétiques étaient admis aux urgences pédiatriques dans un tableau de décompensation acido-cétosique dont 29% déjà connus diabétiques et 71% de diabète inaugurale. Le reste des patients 66% n'avait pas de DAC à l'admission (35 % référés pour diabète inaugural et 21% admis pour rechutes).

- Sur l'ensemble de l'échantillon, on distingue 34% de rechutes contre 66% de diabète inaugural.

##### 2-L'examen clinique :

###### a- l'état hémodynamique :

Dans cette série 11 cas (9%) de nos malades ont séjournés en réanimation, pour DAC plus troubles de conscience pour 10 d'entre eux et pour état de choc (tachycardie, hypotension, allongement du TR) pour un seul malade.

###### b- l'état d'hydratation :

L'examen clinique a révélé l'existence d'une DHA dans 21% des cas.

c- l'état de conscience :

On a retrouvé 15,5% de troubles de conscience tous sur DAC sauf pour un seul malade sur état de choc.

d- Les signes d'acidose :

Les signes d'acidose (haleine acétonémique, dyspnée de Kussmaul, polypnée) étaient présents à l'admission chez 30% des patients.

e- Température :

15 enfants soit 13 % avaient une température supérieure à 38°C à l'admission.

f- Foyer infectieux :

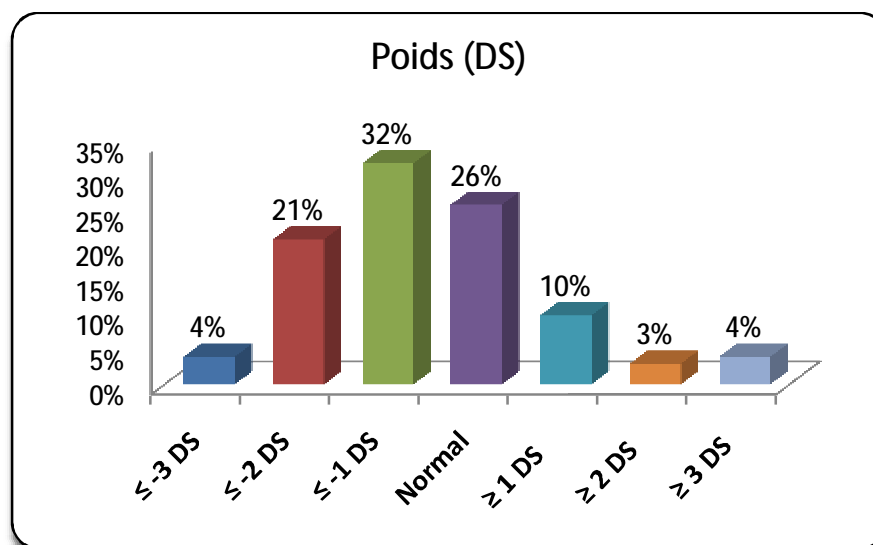
L'examen a révélé la présence d'un foyer infectieux chez 38 enfants (33%) :

Des angines sont notées chez 14 enfants, infection pulmonaire chez 6 enfants, urinaire chez 7 enfants, génitale dans 7 cas, mycosique (buccale, génitale et cutané) chez 7 enfants, otologique chez 3 malades, cutanés chez 2 cas, une gastroentérite chez 1malade et des abcès hépatiques chez un autre malade.

g- Evaluation du poids de la taille et du BMI :

\*Poids :

Le poids correspondait à la moyenne dans 26 % des cas (30 malades), et  $\leq -1$ DS chez 32% des cas (37cas).

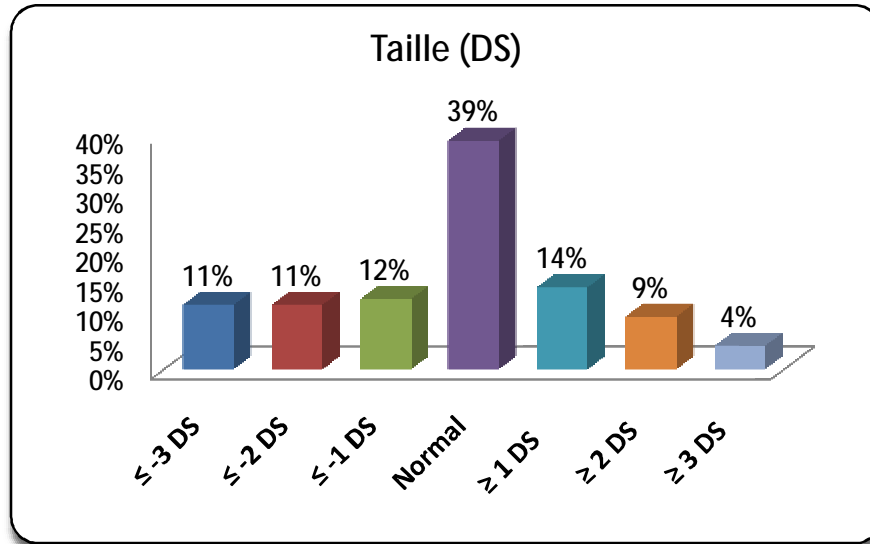


Graphique 9 : Poids des enfants diabétiques en DS

\*Taille :

12% (14cas) avaient une taille  $\leq -1$ DS.

39% (45 cas) avait une taille dans les normes.



Graphique 10: Taille des malades diabétiques en DS

Chez nos enfants, on retrouve 10 cas de retard statural isolé (9 %) et 16 cas de retard staturo-pondéral (14%).

\*BMI :

Aucun cas d'obésité n'est reporté dans notre série alors qu'on retrouve 2 cas de surpoids et 31 cas d'insuffisance pondérale.

h- Autres signes cliniques associés:

On note des signes de DHA chez 12 enfants, des poly-ADP dans 2 cas, un syndrome œdémateux dans 2 cas, une HMG dans 2 cas également et une cataracte chez un malade.

Une hypoglycémie a été étiquetée chez 9 patients.

i- Pathologies associées :

27% des enfants DT1 de notre série présentent une pathologie associée :

### ü Maladie auto-immunes :

9 cas de notre série présentent une maladie auto-immune associée au DT1, deux cas d'entre eux présentent deux types de ces affections.

La MC est retrouvée dans 6 cas, la thyroïdite AI dans 4 cas et l'HAI dans un seul cas.

### ü Autres pathologies associées :

L'anémie arrive en tête présente chez 17 cas, ensuite l'asthme chez 3 malades, puis des maladies diverses un cas pour chacune (RGO, pneumopathie, insuffisance rénale, trisomie, hernie ombilicale et une cataracte).

### 3- Para-clinique :

o Le bilan biologique standard chez nos malades a révélé :

- Une moyenne des glycémies initiales à  $3,5 \pm 1,1$  g/l.

- Une anémie présente chez 15% des enfants (17 cas) dont 14 cas d'anémie hypochrome microcytaire et 3 cas normochrome normocytaire.

- Une hyperleucocytose chez 20% des cas.

- Un cas d'insuffisance rénale fonctionnelle.

- 7 cas d'infection urinaire : 5 à E-coli et 2 cas à Candida-Albicans.

o Bilan thyroïdien :

Réalisé chez 34 malades revenu normal dans tous les cas.

o L'hémoglobine glyquée initiale (HbA1c) :

La valeur moyenne de l'HbA1c initiale chez nos enfants diabétiques est de  $8,9 \% \pm 2,3$  ( $8,6 \%$  pour des malades ayant été hospitalisé pour DAC et  $9 \%$  pour les malades sans DAC).

o Bilan immunologique :

La recherche des Ac des MAI fréquemment associées au DT1 a été effectuée chez 33 malades ( $28,4\%$ ), ce bilan est revenu positif chez 9 malades.

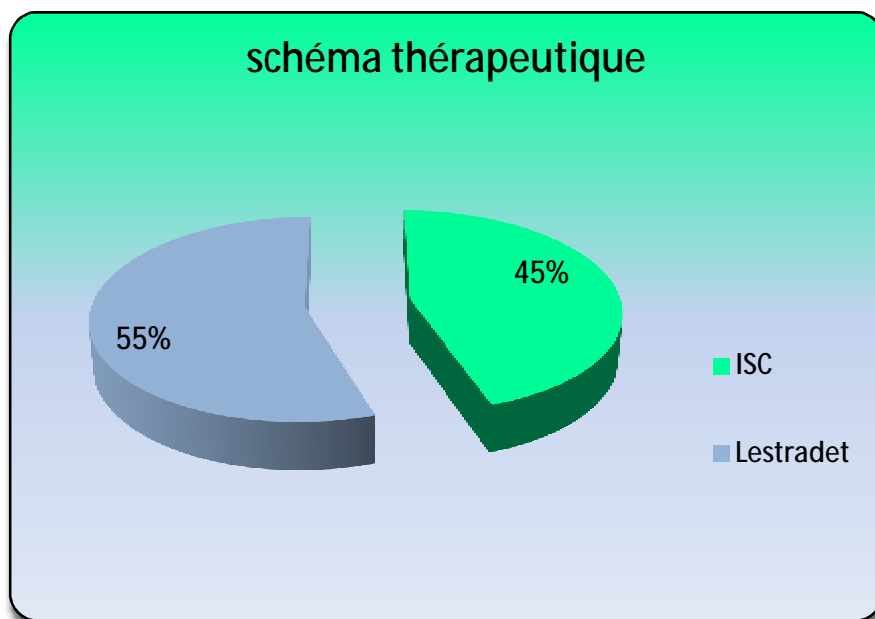
D'autre part, le dosage des auto-anticorps du DT1 n'a été réalisé que chez 7 patients (revenu positif) :

Tableau 6 : dosage des auto-anticorps du diabète de type I.

	Ac anti insuline	Ac anti-GAD	AIA2	Ac anti îlots de Langerhans	peptide C
Patient 1	+	+	+	-	Bas
Patient 2	+	+	-	-	Bas
Patient 3	+	+	+	-	Bas
Patient 4	-	+	+	-	Bas
Patient 5	-	+	+	-	Bas
Patient 6	-	+	+	-	Bas
Patient 7	+	+	+	-	Bas

4-Schéma thérapeutique :

55% de nos enfant ont reçu le schéma de Lestradet (dont 66% ayant une DAC) contre 45% qui n'ont reçu que l'insulinothérapie sous cutanée.



Graphique 11: Schéma thérapeutique

## 5-L'éducation thérapeutique :

Tous nos enfants ont bénéficié de séances d'éducation thérapeutique dès le diagnostic. Cette éducation a été menée par le pédiatre dans tous les cas.

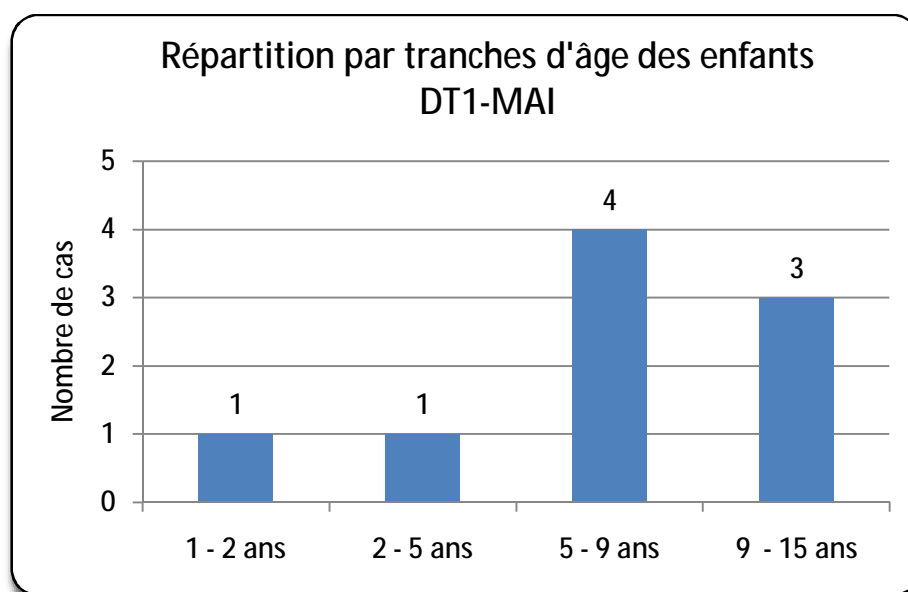
## II-Groupe des patients diabétiques avec maladies auto-immune associée (DT1-MAI) :

### II-1) Analyse des paramètres épidémiologiques :

#### 1-Age:

##### 1-1) L'âge à l'admission:

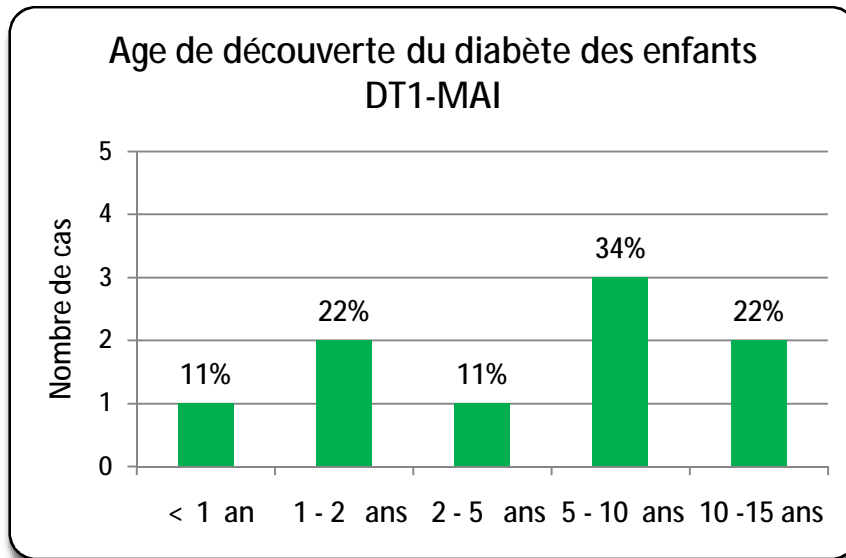
L'âge moyen des enfants DT1-MAI au moment de l'admission est de  $7,5 \pm 4$  ans (de 2 à 14 ans).



Graphique 12: Répartition des malades DT1-MAI par tranche d'âge selon l'âge de l'admission.

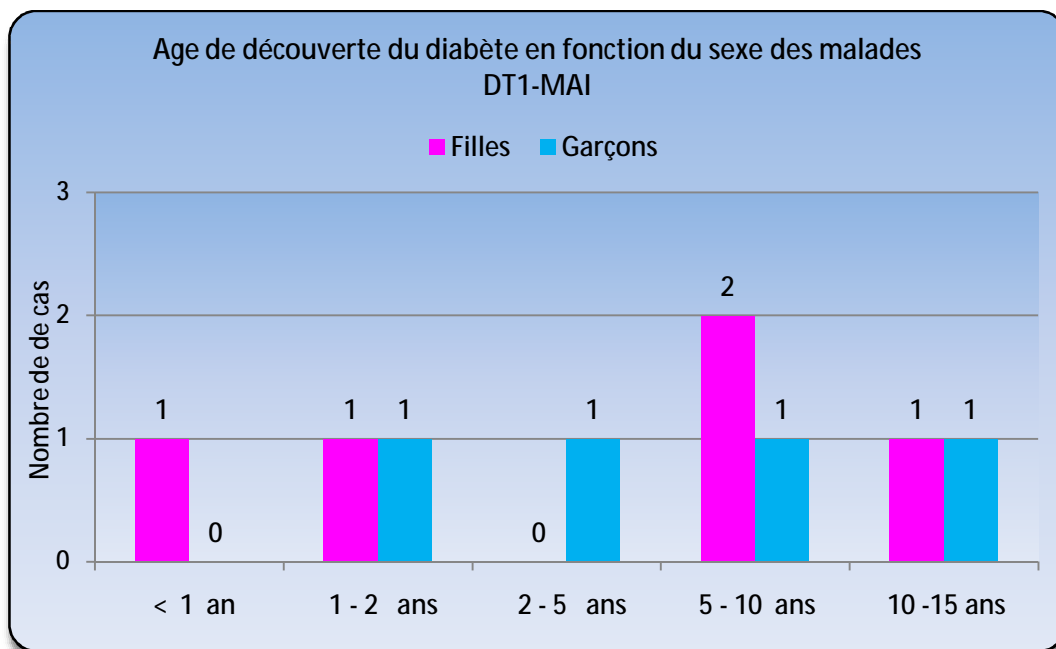
#### 1-2) Age de découverte du diabète :

La moyenne d'âge de découverte du diabète chez ces enfants est de  $5,6 \pm 4,4$  ans (5,6 de médiane). Cette moyenne chez les filles est de  $5,9 \pm 5$  ans contre  $5,3 \pm 4$  ans chez les garçons.



Graphique 13 : Répartition des enfants DT1-MAI en fonction de l'âge de découverte du diabète.

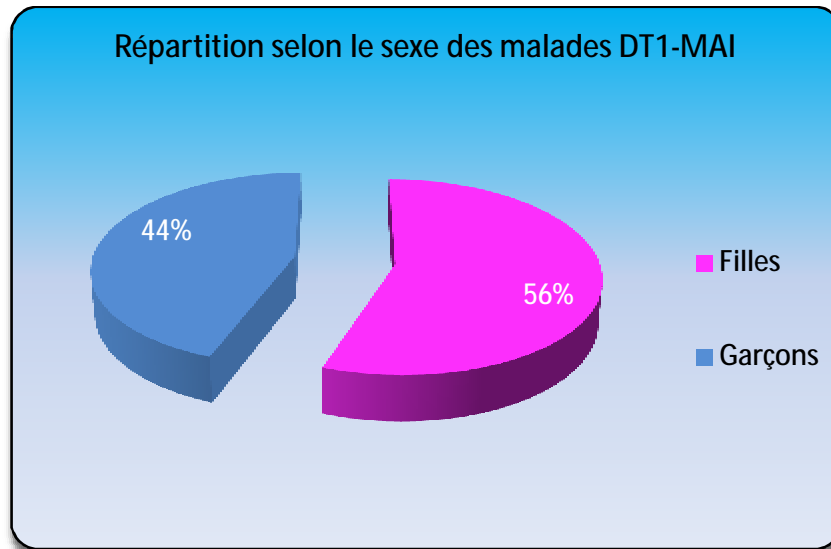
On remarque que 3 cas sur 9 (34%) des malades DT1-MAI ont un âge de découverte du diabète situé entre 5 et 10 ans.



Graphique 14 : Age de découverte du diabète en fonction du sexe chez les enfants DT1-MAI.

2-Sexe:

Pour nos malades ayant une affection auto-immune associée, il y a 5 filles et 4 garçons (sex-ratio= 0,8).



Graphique 15 : Répartition des enfants DT1-MAI en fonction de leur sexe

Tableau 7 : Répartition des malades en fonction du sexe et de la MAI associée

Nombre des cas	Sexe	MAI
3	M	MC
1	M	MC+thyroïdite AI
2	F	MC
2	F	Thyroïdite AI
1	F	HAI+ thyroïdite

### 3-Scolarité :

On retrouve 4 enfants scolarisés (3 cas en primaire et 1 cas en secondaire), 3 enfants non encore scolarisés et 2 cas non scolarisée. La concordance entre l'âge et le niveau scolaire est à 100%.

### 4-Lieu de résidence :

Pour les malades DT1-MAI, 7 cas résident en milieu urbain et 2 cas en milieu rural.

Tableau 8 : lieu de résidence des enfants DT1-MAI

Lieu de résidence	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Urbain	7	78%
Rural	2	22%

5-Niveau socio-économique :

Dans ce groupe, on trouve 6 cas de bas NSE, 1 cas de niveau moyen et 2 cas de bon NSE. Seulement 3 enfants ont une couverture sociale.

Tableau 9 : NSE des enfants DT1-MAI

NSE	Nombre de cas	Pourcentage
Bas	6	67%
Moyen	1	11%
Bon	2	22%

6-Saison :

Le diagnostic du diabète chez le groupe des enfants DT1-MAI a été établi en hivers chez 7 cas (78%) avec un pic au mois de janvier (4 cas, 44%).

Tableau 10 : Répartition des enfants DT1-MAI selon la saison du diagnostic

Saison	Nombre de cas	Pourcentage
Printemps	1	11%
Eté	1	11%
Hivers	7	78%
Automne	0	00%

## II-2) Antécédents :

### 1-Personnels :

- Il n'a pas été noté d'antécédent de grossesse, d'accouchement ou de période néonatale compliqués à part un accouchement par césarienne sur bassin rétréci.
- La durée moyenne d'allaitement maternel est de l'ordre de  $10,6 \pm 6,7$  mois.
- Tous ces enfants ont bénéficié d'allaitement maternel.
- L'âge moyen d'introduction du lait artificiel  $5,9 \pm 2,4$  mois.
- La moyenne d'âge d'introduction du gluten est de  $6,9 \pm 2,8$  mois et le gluten est introduit avant 6 mois chez 2 malades.
- 7 cas étaient connus diabétiques avec une durée moyenne d'évolution du DT1 de 2,4 ans (1,5 mois-5 ans).
- A l'admission, 2 malades étaient connus cœliaques, une malade ayant un ATCD d'hépatite et de thyroïdite auto-immune. La durée moyenne d'évolution de l'atteinte auto-immune chez ces enfants est de  $1,6 \pm 1,2$  ans.
- Pour les autres ATCD, on note un ictère cutanéomuqueux dans 2 cas, une hypocalcémie dans 2 cas, et des infections à répétition pour un cas.

Tableau 11 : Principaux antécédents personnels des enfants DT1-MAI

Patients	ATCD Personnels
Cas 2	hypocalcémie, RSP, Maladie cœliaque
Cas 4	Maladie cœliaque, hypocalcémie.
Cas 5	Ictère cutanéomuqueux.
Cas 6	Infections à répétition.
Cas 7	Hépatite auto-immune, HTP, Ictère cutanéomuqueux, hypoglycémie sévère.
Cas 9	Rhinite allergique.
Cas 1, 3 et 8	Pas d'ATCD particuliers

## 2- Familiaux :

### - Consanguinité :

On a révélé la notion de consanguinité chez 3 malades (33%) tous de 1<sup>er</sup> degré.

### - Diabète :

Le diabète familial est retrouvé dans 3 cas (33%), dont un cas de type 1, un autre de type 2, et dans le troisième cas de type 1 et 2. La grande famille est atteinte dans 2 cas et la petite famille dans un cas.

### - Antécédent familiaux de pathologie auto-immune :

Ce type d'ATCD est noté dans deux cas : une mère cœliaque chez un enfant et un ATCD de maladie de Crohn et d'hypophysite lymphocytaire chez un autre.

- Aucuns cas de goitre ou d'affection thyroïdienne ne sont notés chez les familles de ces enfants.

### - Autres antécédents familiaux :

On note un cas d'hypocalcémie dans la fratrie d'un patient.

## II-3) Etude clinique :

### 1-Révélation du diabète :

#### 1-1) Symptomatologie révélatrice du diabète :

Le syndrome polyuro-polydipsique vient en tête chez 4 cas, ensuite le syndrome cardinal, les signes digestifs, l'amaigrissement et la fièvre, tous 1 cas pour chacun.

#### 1-2) Facteurs déclenchants :

Le mauvais équilibre nutritionnel est noté dans 4 cas et la mauvaise observance thérapeutique dans 3 cas. Une infection associée est retrouvée chez 2 enfants (des abcès hépatiques chez un malade et des angines pour un autre).

## 2-Admission :

Dans ce groupe des enfants (DT1-MAI) on retrouve sept cas admis pour rechute et deux cas pour diabète inaugural dont un cas de DAC.

A l'admission, on note la prédominance des troubles de croissance (RSP, stagnation SP) :

Tableau12 : Motifs d'hospitalisation des malades DT1-MAI

Patients	Motif
1	Hépatomégalie+ Ascite
2	Stagnation staturo-pondérale avec selles nauséabondes
3	RSP avec selles nauséabondes
4	RSP+hyperglycémie
5	Ascite Fébrile
6	Syndrome Cardinal
7	ballonnement abdominal+prurit
8	Déséquilibre glycémique
9	Syndrome polyuro-polydipsique

## 3- Principaux signes cliniques:

Les principaux signes cliniques rencontrés chez nos malades atteints de maladies auto-immunes associées sont dominés par les troubles de croissance et la distension abdominale.

**Tableau 13 : Les principaux signes cliniques rencontrés chez les enfants DT1-MAI**

Signes cliniques	Nombre de cas
Retard statural	4
Distension abdominale	4
Retard staturo-pondéral	3
Syndrome œdémateux	2
HMG	2
Diarrhées chroniques	2
Vomissements	2
Ascite	2
Asthénie	2
Douleur abdominale	2
SMG	1
Signes d'HTP	1
Anorexie	1

La durée moyenne d'évolution de la symptomatologie actuelle est de 6,6 mois.

**Tableau 14 : Durée d'évolution de la maladie actuelle**

Patients	Durée (mois)
Patient 1	12
Patient 2	24
Patient 3	5
Patient 4	12
Patient 5	1,5
Patient 6	2
Patient 7	1
Patient 8	2
Patient 9	0,5

#### **4-L'examen clinique :**

##### **a- Examen général :**

A l'examen clinique on n'a pas révélé de troubles hémodynamiques, ni de troubles de conscience ni de signes de déshydratation.

Des signes d'acidose (haleine acétonémique, polypnée) étaient présents chez le malade admis pour DAC.

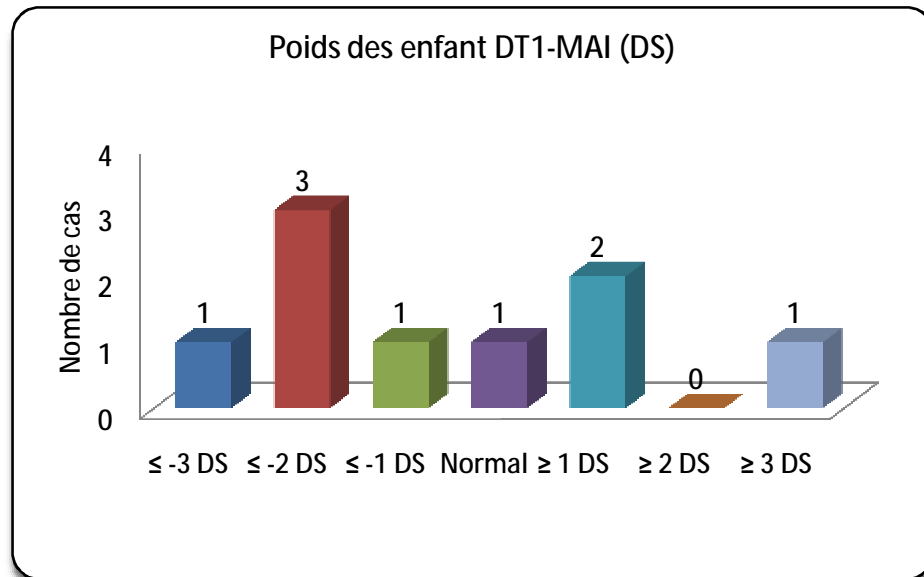
Un seul patient était fébrile à 39 C°.

L'examen note également un syndrome œdémateux dans 2 cas, et une HMG chez 2 malades également.

b- Evaluation du poids de la taille et du BMI :

\*Poids :

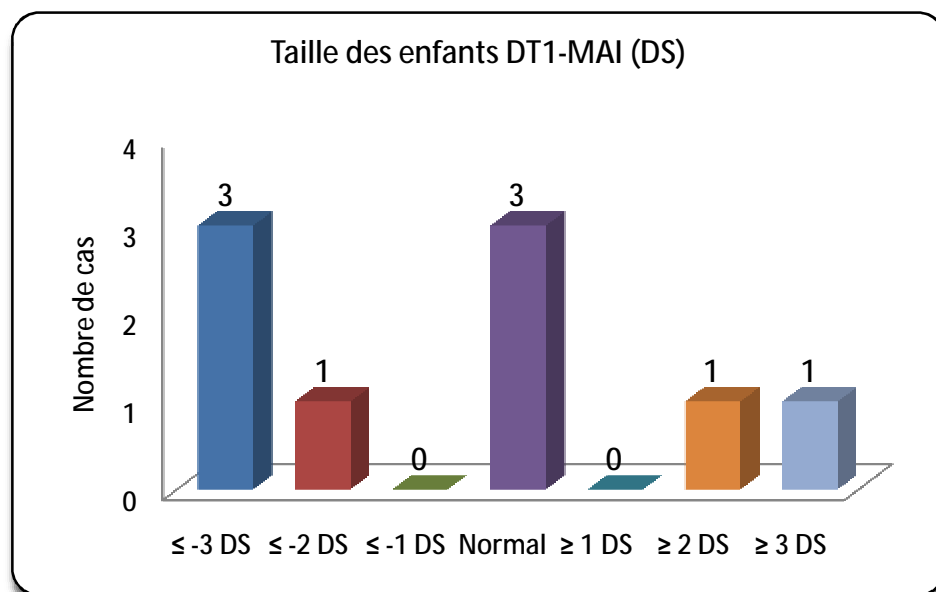
Le poids correspond à la moyenne chez un seul enfant.



Graphique 16 : Poids des enfants DT1-MAI en DS

\*Taille :

Trois enfants avaient une taille dans les normes.



Graphique 17: Taille des malades DT1 -MAI en DS

Chez les enfants ayant une MAI associée, on a révélé un cas de retard statural isolé (l'enfant avec hépatite +thyroïdite auto-immunes), trois cas de retard staturo-pondéral (chez 3 enfants cœliaques).

\*BMI :

Aucun cas d'obésité ni de surpoids n'est observé, alors que deux cas d'insuffisance pondérale (IP) sont notés dont un cas cœliaque et l'autre ayant une thyroïdite auto-immune (THAI).

5- Pathologies associées :

Dans ce groupe des malades on retrouve 2 cas d'anémie, pour un cas hypochrome microcytaire et normochrome normocytaire dans l'autre cas. Ce dernier cas présente également de multiples abcès hépatiques avec thrombose porte et des varices œsophagiennes stade I sur HTP.

Concernant la pathologie infectieuse, on rencontre 2 cas (le cas cité ci-dessus d'abcès hépatiques et des angines pour un autre cas).

II-4) Etude para-clinique :

Tous les enfants ont bénéficié d'une glycémie capillaire et sanguine et d'un examen par kétodiastix à la recherche du glucose et d'acétone dans les urines.

1) Bilan biologique standard :

§ Analyses des urines :

Tableau 15 : Glycosurie et cétonurie initiale chez les malades DT1-MAI.

	Glycosurie	Cétonurie
	Nombre de cas	Nombre de cas
0	3	5
++	2	0
+++	2	1
++++	0	0

La glycosurie initiale était à 3 croix dans deux cas.

La cétonurie initiale était à 3 croix dans 1cas.

§ Glycémie capillaire :

La moyenne des glycémies initiales de nos patients était à  $1,8 \pm 0,8$ g/l.

§ Ionogramme sanguin :

a- Natrémie mesurée :

La natrémie moyenne de nos malades était à  $137 \pm 1,3$  mEq/l.

Aucun cas d'hypernatrémie n'était noté.

b- Kaliémie mesurée :

La kaliémie moyenne de nos patients est de  $4 \pm 0,5$  mEq/l sans aucun cas d'hyperkaliémie.

c- Chlorémie :

Aucun cas d'hyperchlorémie n'était présent.

d- Urée sanguine :

Le taux d'urée était normal chez ces enfants avec une moyenne à  $0,25 \pm 0,05$  g/l.

e- Créatinine sanguine :

Le taux initial de créatinine était en moyenne 6mg/l avec des valeurs extrêmes allant de 4 à 9 mg/l.

## § Bilan infectieux :

### - NFS :

Réalisée chez tous nos malades, révélant une hyperleucocytose chez un seul cas, la moyenne était de  $9155 \pm 2447$  éléments/mm<sup>3</sup>.

### - CRP :

Tous les malades de ce groupe ont bénéficié d'une CRP, revenant positive chez deux cas.

### -ECBU :

L'ECBU était stérile chez tous les cas de ce groupe.

## 2) Bilan immunologique :

✓ Le dosage des auto-anticorps du DT1 a été réalisé chez une seule patiente et s'est avéré positif.

Tableau 16 : Recherche des auto-anticorps du DT1 réalisé chez une patiente.

Ac anti insuline	Ac anti-GAD	AIA2	Ac anti îlots de Langerhans	Peptide C
+	+	+	-	Bas

Ac Anti insuline (U/ml)	Ac anti-GAD (U/ml)	AIA2 (U/ml)	Ac anti îlots de Langerhans	Peptide C (µg/l)
20	39,6	3,11	< 5	0,37

▼ Recherche des Ac des MAI associées au DT1 :

Ce bilan est revenu positif chez 9 malades (figure 1).

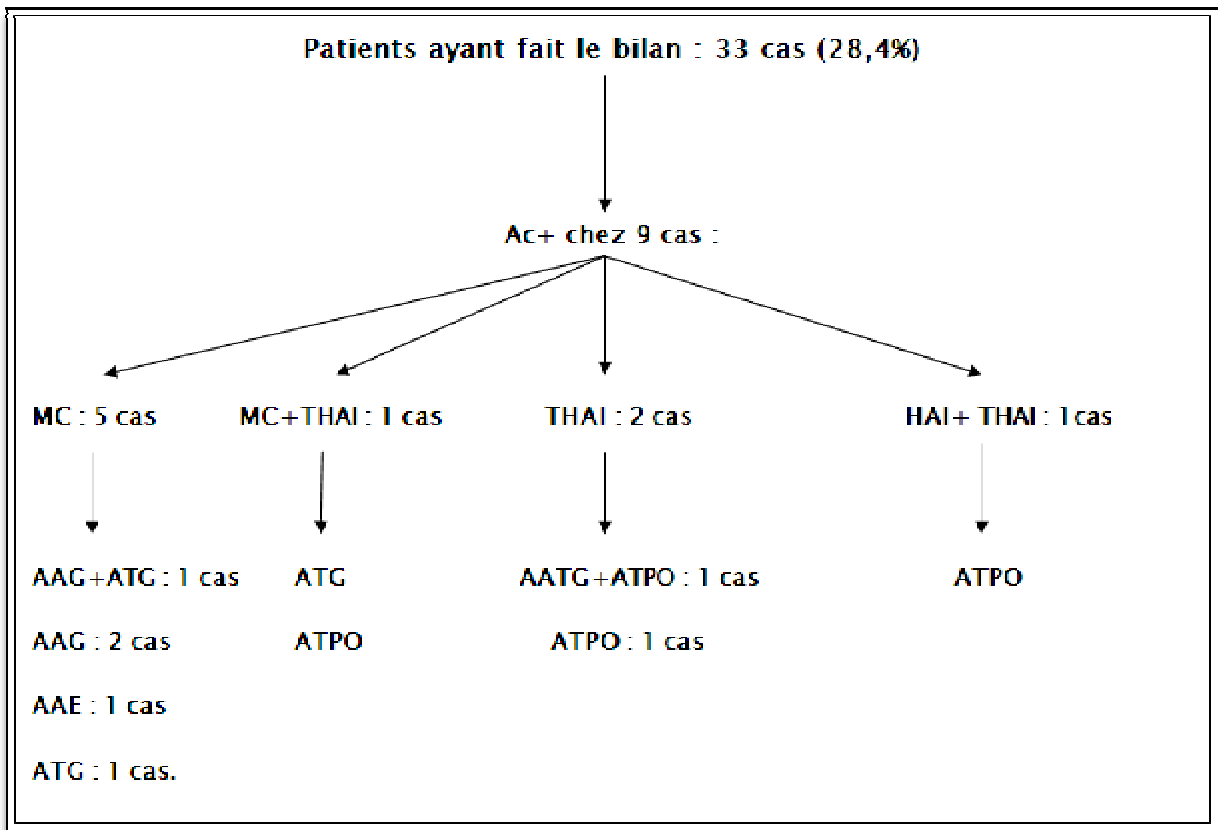


Figure 1 : Résultats de recherche des Ac de MAI associées dans notre série.

Ac : Anticorps. MC : Maladie cœliaque. THAI : thyroïdite auto-immune. HAI: hépatite auto-immune. AAG: Ac anti-gliadine. ATG: Ac anti-transglutaminase. AAE: Ac anti-endomysium. ATPO: Ac anti-thyro-peroxydase. AATG: Ac anti-thyroglobuline.

En termes de fréquence, les ATPO viennent en tête (positifs dans 4 cas) suivis par les AAG (dans 3 cas).

3) L'hémoglobine glyquée initiale (HbA1c) :

Pour les enfants DT1-MAI, la valeur moyenne de l'HbA1c initiale est de 8,3 % ±2,4.

Tableau 17 : HbA1c chez les enfants DT1-MAI

Sujets	HbA1c %
1	12
2	7
3	6,4
4	10,2
5	6,1
6	6
7	12,2
8	7,6
9	7,7

4) bilan thyroïdien :

Le bilan thyroïdien est normal chez tous les malades.

5) Bilan radiologique :

§ Radiographie thoracique :

Toutes les radiographies thoraciques de ces malades étaient normales.

§ Echographie abdominale :

Réalisée chez trois malades, objectivant une HTP sur un foie d'hépatopathie chronique chez la patiente ayant une HAI, une HMG modérée homogène avec ascite de faible à moyenne abondance chez un malade cœliaque, et chez le troisième malade qui est également cœliaque, elle trouve des images en faveur d'abcès hépatiques et des signe d'HTP sur foie dysmorphique avec thrombose portale et une ascite.

§ Autres examens radiologiques :

Une TDM abdominale été réalisé chez un seul enfant mettant en évidence de multiples lésions hépatiques au niveau du foie gauche en faveur d'abcès hépatiques, une thrombose portale étendue, une rate augmentée de taille, et un épanchement intra-péritonéal de moyenne abondance.

## II-5) Traitement :

Le schéma de Lestradet (réhydratation avec insuline par voie intraveineuse) a été instauré chez un seul enfant, les autres ont reçu de l'insulinothérapie par voie sous-cutanée.

La dose moyenne d'insulinothérapie sous-cutanée administrée chez ces malades était de  $0,8 \pm 0,3$  UI/Kg/jr. On a procédé au schéma à deux injections (insuline rapide et intermédiaire).

## II-6) Evolution-complications :

La durée d'hospitalisation de ces enfants était plus au moins longue avec une moyenne de 17 jours (4 jours à 2 mois) avec des hospitalisations à plusieurs reprises chez une patiente.

L'évolution initiale était bonne chez tous les patients sans décès ni épisode d'hypoglycémie sévère.

On note comme complication aigue une hypoglycémie chez 3 enfants et comme complication chronique une lipodystrophie chez un seul malade.

(Voir le tableau après)

Tableau 18 : Evolution de nos enfants DT1-MAI.

	Evolution immédiate						3 à 12 mois après
	Hypo-glycémie	Hyper-glycémie	Hypo-calcémie	Autres	Adhérence au régime (DT1 et / RSG)	Observance du traitement	
Patient 1	+	+	-	-	Mauvaise	Bonne	Bonne, Rattrapage pondéral.
Patient 2	-	-	+ (discrète)	Persistence des diarrhées	Très bonne	Bonne	Rattrapage pondéral, Normalisation de la calcémie, normalisation de la clinique, Régression des ATG.
Patient 3	-	-	-	-	Bonne	Bonne	Bonne
Patient 4	+	+	-	-	Mauvaise	Mauvaise	RAS
Patient 5	-	-	-	-	Bonne	Bonne	±, Régression des abcès hépatiques.
Patient 6	-	-	-	-	Bonne	Bonne	Bonne
Patient 7	-	+	-	-	Mauvaise	Mauvaise	±, Instabilité glycémique. Normalisation des ATPO.
Patient 8	-	-	-	-	Bonne	Bonne	Bonne
Patient 9	+	-	-	-	Bonne	Bonne	Trois épisodes d'hypoglycémie sur 1 an.

Tableau19 : Tableau récapitulatif des patients diabétiques avec atteinte auto- immune associée (DT1-MAI)

Patients (initiales)	MAI associée	Sexe	Age (ans)	Age de découverte du diabète (ans)	Durée d'évolution du diabète (ans)	Intervalle DT1-MAI (mois)	Motif d'hospitalisation	Ac +	HbA1c (%)	Troubles de croissance
1 (Z.E)	MC	M	5,5	2,5	3	36	HMG+Ascite	AAG, ATG	12	RSP
2 (I.L)		M	8,1	6,1	2	12	Stagnation staturo-pondérale + selles nauséabondes	AAG	7	Normal
3 (B.E)		M	3,25	1,75	1,5	18	RSP + selles nauséabondes	AAE	6,4	RSP
4 (I.H)		F	6	1	5	48	RSP+hyperglycémie	AAG	10,2	RSP
5 (M.B)		M	11	10,8	0,12	1,5	Ascite Fébrile	ATG	6,1	IP
6 (A.T)		F	12	11,9	0,08	1	Syndrome Cardinal	ATG	6	Normal
7 (S.E)	HAI	F	14	10	4	6	Ballonnement abdominal+prurit	-	12,2	RS
8 (M.BE)	THAI	F	2	0,8	1,16	17	Déséquilibre glycémique	ATPO,AATG	7,6	IP
9 (M.BO)		F	5,6	5,6	0	2	SPP	ATPO	7,7	Normal
5 (M.B)		M	11	10,8	0,12	2,5	-	ATPO	-	-
7 (S.E)		F	14	10	4	36	-	ATPO	-	-

SPP: sd polyuro-polydipsique. AAG: Ac anti-gliadine. ATG: Ac anti-transglutaminase. AAE: Ac anti-endomysium. ATPO: Ac anti-thyroperoxydase. AATG: Ac anti-thyroglobuline. RSP: retard staturo-pondéral. RS: retard statural. IP: insuffisance pondérale.

### III-La maladie cœliaque :

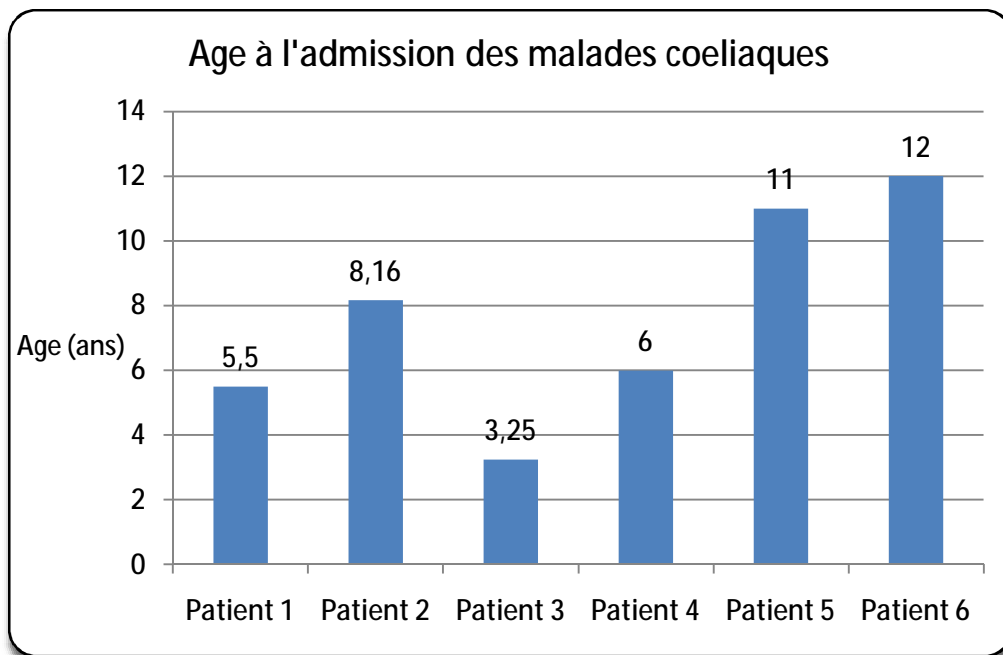
Dans notre étude, on a retrouvé 6 cas d'association DT1-MC (5,2% de l'ensemble des malades diabétiques) dont 4 garçons et 2 filles.

Les malades cœliaques constituent 66% de l'association DT1-MAI (6 cas sur 9).

#### 1) Etude anamnestique :

##### 1-1) Age :

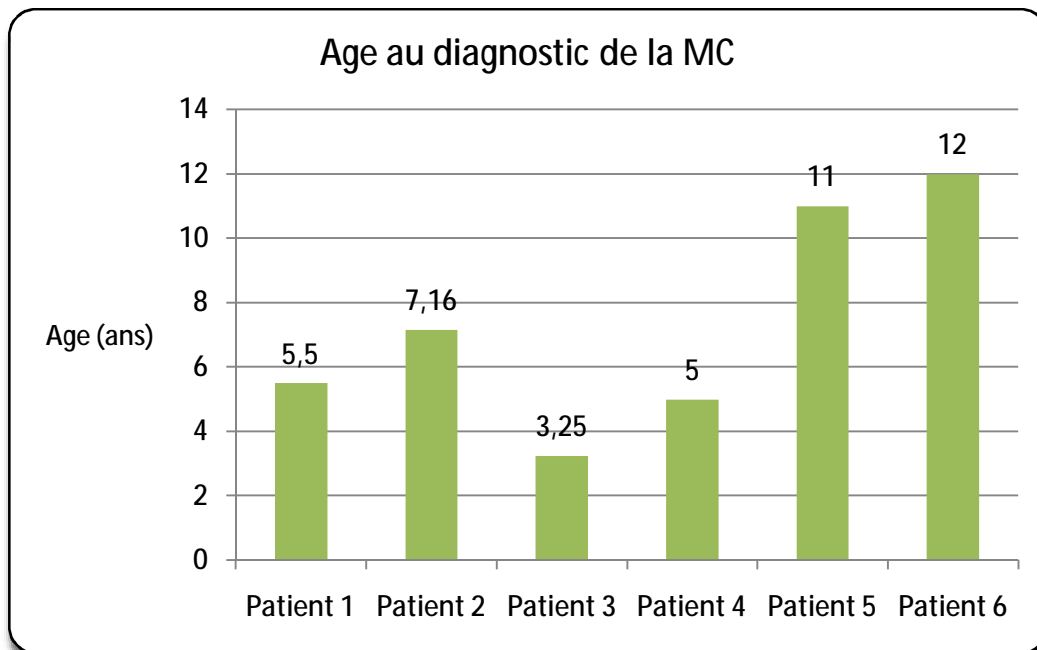
La moyenne d'âge à l'admission des malades cœliaques est de  $7,6 \pm 3,4$  ans.



Graphique 18 : Age des enfants cœliaques à l'admission

##### 1-2) Age au diagnostic de la MC et du DT1 :

- L'âge moyen de nos malades au moment du diagnostic de la maladie cœliaque est 7,3 ans, avec des extrêmes allant de 3,2 ans à 12 ans.



Graphique 19 : Age des enfants cœliaques au moment du diagnostic

- L'âge moyen au début du diabète était de  $5,7 \pm 4,7$  ans (1 à 11,9 ans).
- La durée moyenne d'évolution du DT1 chez ces malades est de  $1,9 \pm 1,8$  ans (1 mois à 5 ans).

1-3) Sexe :

Dans ce groupe des enfants cœliaques on retrouve 4 garçons et 2 filles.

1-4) Antécédents :

a) L'allaitement maternel :

Tous nos malades cœliaques ont bénéficié d'allaitement maternel.

La durée de l'allaitement maternel varie de 4,5 à 24 mois avec une moyenne de 13 mois.

b) L'âge d'introduction de la farine :

La moyenne d'âge d'introduction du gluten est de  $7,3 \pm 3,4$  mois.

c) Forme familiale :

Chez un seul enfant, la mère et aussi suivie pour maladie cœliaque.

d) Age de début de la symptomatologie :

L'âge de début des signes cliniques de la maladie cœliaque varie entre 1 et 12 ans avec un âge moyen de 6 ans.

L'intervalle libre séparant l'âge d'introduction du gluten et l'âge d'apparition des signes cliniques est variable : de 6 à 139,5 mois avec en moyenne 65 mois.

## 2) Etude clinique :

### 2-1) Principaux signes cliniques chez les malades DT1-MC:

La triade clinique classique (ballonnement abdominal+ diarrhée chronique +retard statural) est retrouvée chez un seul malade.

Tableau 20 : Principaux signes cliniques chez les enfants cœliaques

Signes cliniques	Nombre de cas
Ballonnement abdominal	3
Retard staturo-pondéral	3
Stagnation pondérale	1
Syndrome œdémateux	2
Diarrhées chronique	2
Vomissements	2
Asthénie	2
Douleur abdominale	1
Anorexie	1
Pâleur cutanéomuqueuse	1

### 2-2) L'examen physique :

- Une distension abdominale : a été retrouvée chez 3 cas.
- Un syndrome œdémateux a été retrouvé dans 2 cas.
- Une hépatomégalie chez deux malades.

- Une ascite dans 2 cas.
- Une splénomégalie chez 1 malade.

### 2-3) Associations morbides de la maladie cœliaque:

Chez nos malades aucun cas d'association morbide classique n'a été noté.

### 3) Etude para-clinique:

#### 3-1) Bilan biologique :

##### ✓ Hémogramme :

La numération formule sanguine a objectivé chez un malade une anémie hypochrome microcytaire hyposidérémique par carence martiale et une thrombocytose, chez un autre enfant une anémie normochrome normocytaire.

##### ✓ La calcémie :

Une hypocalcémie (calcémie < 80 g/l) a été trouvée dans 1 seul cas.

##### ✓ La protidémie :

Normale chez les 5 cas, cependant une hypo albuminémie a été noté à l'électrophorèse des protéines sériques dans un cas.

##### ✓ Bilan rénal :

Sans aucune anomalie.

##### ✓ Bilan d'hémostase :

Le TP moyen de nos malades est de 95,3%. Il atteint 80% chez un malade.

Tous les TCK sont iso.

##### ✓ Transaminases :

Elevées chez 2 enfants (2 fois la normale).

#### 3-2) Tests sérologiques :

Les anticorps anti-gliadine (AAG) sont positifs dans 3 cas (tous IgG), alors que pour les anticorps anti-endomysium (AAE) on les trouve positifs dans un seul cas

(IgA). Pour les anticorps sériques anti-transglutaminases (ATG) les deux types IgA et IgG sont positifs chez un malade et seulement IgA positifs dans les 2 autres cas.

Tableau 21 : Types des Ac positifs chez nos malades

	AAG	AAE	ATG
IgA	0	1 cas	3 cas
IgG	3 cas	0	1 cas

#### 4) Etude histologique :

Nous n'avons pas étiqueté d'atrophie villositaire partielle (AVP).

Tableau 22 : Résultats histologiques chez nos malades cœliaques

Patients	Histologie	stade de Marsh et Oberhuber	Endoscopie
1	AVT	4	Normale
2	AVST	3c	gastrite nodulaire antrale
3	AVST	4	Normale
4	AVST	3c	Normale
5	AVST	3c	VO stade I
6	AVT	4	Normale

Une lymphocytose intra-épithéliale avec allongement des cryptes est notée dans un seul cas qui présente une AVST.

#### 5) L'âge osseux :

Une radiographie de la main gauche et du poignet de face a été réalisée pour un seul malade et qui a révélé différence de 2 ans entre l'âge osseux et l'âge chronologique.

## 6) Traitement :

Le régime sans gluten a été instauré chez tous les malades directement après résultats de la biopsie.

On a eu recours à une transfusion de PFC chez un cas, et à une supplémentation en fer dans un autre cas.

## 7) Evolution-complications :

### 1-Normalisation du transit :

Chez les deux enfants qui avaient des troubles de transit au premier plan, et qui ont bien suivi leur régime sans gluten, on a noté une amélioration rapide des signes digestifs malgré que le premier enfant ait présenté une persistance des diarrhées qui s'est résolue après 3 semaines.

### 2-Rattrapage staturo-pondéral :

Parmi nos trois malades cœliaques qui avaient un RSP, le premier a eu rapidement une amélioration de sa courbe de croissance, cette évolution était pareille chez le deuxième cas après disparition des diarrhées, alors que chez le troisième enfant cette amélioration était moins rapide à cause de la mauvaise adhérence au RSG.

### 3-Réparation histologique :

Aucun de nos 6 malades n'a fait de biopsie de contrôle.

### 4-Rechute :

Aucun de nos malades n'a présenté de rechute ni de réapparition de signes cliniques.

Cependant, on note chez deux cas une période d'hospitalisation plus ou moins longue (3 semaines à 2 mois) à cause d'autres problèmes intercurrents ou associés (syndrome œdémato-ascitique, abcès hépatiques, thrombose porte).

Aucun cas de dégénérescence maligne n'a été retrouvé.

Tableau 23: Circonstances de découverte de la maladie cœliaque chez les patients diabétiques

Patients	Age (ans)	Signes en faveur de la MC	Ac positifs	Résultats de BJ
1	5,5	Ballonnement abdominal, RSP.	AAG, ATG	AVT, 4*
2	8,1	Ballonnement abdominal, stagnation pondérale, vomissements, diarrhée chronique.	AAG	AVST, 3C
3	3,25	Ballonnement abdominal, RSP, vomissements, diarrhée chronique.	AAE	AVST, 4
4	6	RSP, syndrome œdémateux.	AAG	AVST, 3C
5	11	Ballonnement abdominal, douleurs abdominales, syndrome œdémateux, asthénie, Pâleur cutanéomuqueuse.	ATG	AVST, 3C
6	12	Asthénie, perte de poids.	ATG	AVT, 4

\* stade de Marsh.

#### IV-Thyroidite auto-immune :

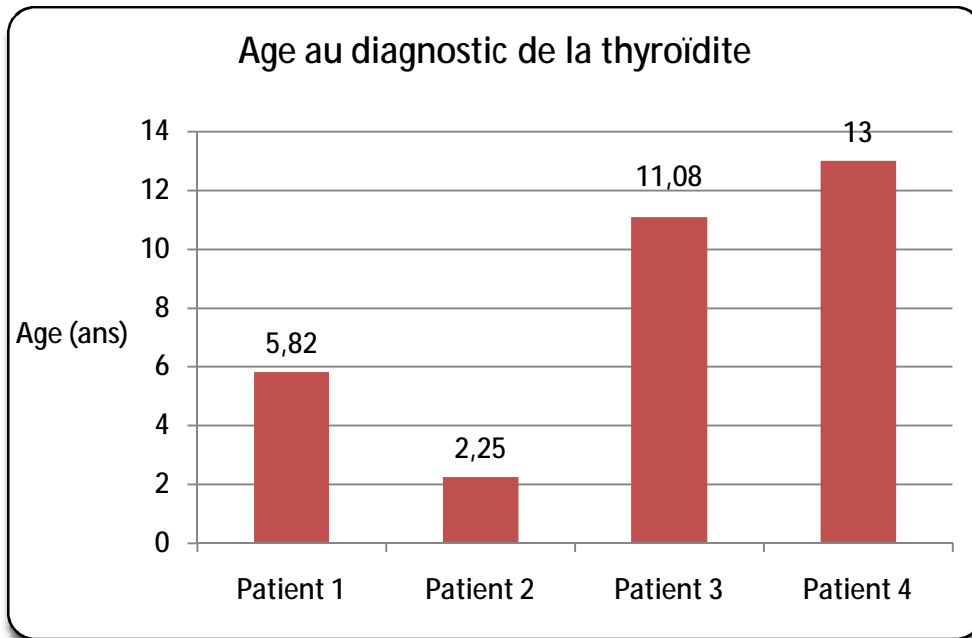
Dans notre série on a recueilli 4 cas de thyroïdite auto-immune associée au DT1, isolée dans deux cas, associée à la MC dans un cas et dans le quatrième cas, associée à une hépatite auto-immune.

##### 1-Age :

L'âge moyen de ces enfants était  $8,1 \pm 5,3$  ans (de 2 à 14 ans).

##### 2-Age au diagnostic de la thyroïdite:

La moyenne d'âge de découverte de la thyroïdite (anticorps positifs) chez nos enfants est de  $8 \pm 4,9$  ans.



Graphique 20: Age de découverte de la thyroïdite auto-immune

### 3- Age de découverte du diabète :

L'âge moyen de découverte du diabète chez ces malades est de  $6,8 \pm 4,6$  ans (0,8 à 10,8 ans).

### 4- Sexe :

Parmi les quatre cas de thyroïdite de notre série, on trouve trois filles (dont deux filles présentant une thyroïdite isolée) et un garçon.

### 5- Les antécédents :

On ne note aucun cas d'antécédent personnel ou familial de problème thyroïdien, de goitre ou de dysthyroïdie.

Tableau 24: Les ATCD des enfants ayant une thyroïdite auto-immune dans notre série

Patients	Thyroïdite	ATCD personnels	ATCD familiaux
P8	Isolée	RAS	RAS
P9	Isolée	Rhinite allergique	Maladie de Crohn et hypophysite lymphocytaire chez une tante maternelle.
P5	Associée à la MC	Ictère cutanéomuqueux	RAS
P7	Associée à l'HAI	Ictère cutanéomuqueux. ATCD d'HTP sur HAI.	RAS

### 6- Présentation clinique :

Aucun signe clinique d'appel en faveur d'une thyroïdite auto-immune n'a été noté chez nos malades qui étaient tous asymptomatiques sur le plan thyroïdien.

### 7- Examen physique :

Ces malades étaient normocardes normotendus.

Aucun goitre n'était palpé et aucun autre signe de dysthyroïdie n'a été décelé.

### 8- Étude para clinique :

a-NFS :

A part une anémie avec thrombocytose chez le malade cœliaque, les numérations sanguines sont normales.

b-Bilan thyroïdien :

Tous nos malades avaient une euthyroïdie avec des taux normaux des hormones thyroïdiens et de TSH.

c-Anticorps antithyroïdiens (AAT) :

Les ATPO sont positifs chez les quatre cas de notre étude.

Tableau 25 : Les AAT des enfants ayant une thyroïdite

	Anti-thyroperoxydase (ATPO)	Anti-thyroglobuline (AATG)
Patient 8	+	+
Patient 9	+	-
Patient 5	+	-
Patient 7	+	-

d-Age osseux :

Chez une seule malade (ayant une hépatite auto-immune associée) on trouve un âge osseux diminué de 2 ans par rapport à l'âge chronologique.

e-Échographie :

Chez ces malades aucune échographie cervicale ou de la glande thyroïde n'a été demandée.

Tableau 26 : Caractéristiques des patients ayant une THAI.

Sujets	Age au diagnostic (ans)	Fonction thyroïde	goitre	Nombre d'AAT positifs
8	5,8	Normale	Absent	2
9	2,25	Normale	Absent	1
5	11,08	Normale	Absent	1
7	13	Normale	Absent	1

## 9- Traitement :

Aucun traitement spécifique n'a été nécessaire dans cette série vue que la maladie était asymptomatique (bilan thyroïdien normal).

## V-Hépatite auto-immune (HAI) :

Dans cette étude on a découvert un seul cas d'hépatite auto-immune (HAI). Il s'agit d'une fille âgée de 14 ans dont la maladie diabétique est découverte à l'âge 10 ans. L'intervalle entre le diagnostic du diabète et la découverte de l'hépatite auto-immune était environ six mois.

### 1-Anciennes hospitalisations :

Cet enfant a été hospitalisé dans notre formation à plusieurs reprises :

\*Première hospitalisation :

Pour DAC inaugurale.

\*Deuxième hospitalisation :

C'était pour une HSMG avec syndrome œdémato-ascitique. Des varices œsophagiens étaient présents à la fibroscopie. Durant cette hospitalisation le diagnostic d'HAI en stade de cirrhose en décompensation ascitique a été retenu sur des critères cliniques et para cliniques (sexe féminin, le diabète de type I, la cytolyse, un pic  $\gamma$  à l'électrophorèse des protides..) et par élimination des diagnostics différentiels. L'évolution a été marquée par la régression complète de l'ascite et de l'hépatosplénomégalie mais les chiffres glycémiques étaient instables malgré l'augmentation des doses d'insuline. Après, il y avait une quasi-normalisation des enzymes hépatiques à cinq mois de corticothérapie pleine dose avec réascension au cours d'épisodes infectieux (otite) ayant également décompensée en DAC.

**\*Troisième hospitalisation:**

Cette hospitalisation à été marquée par l'augmentation des doses d'insuline jusqu'à 2,6 UI par jour avec association de la Metformine à la dose de 500 mg par jour ce qui a corrigé de façon ponctuelle les chiffres glycémiques. L'introduction d'Azathioprine et la diminution de la Prednisone a induit la diminution des transaminases. L'évolution s'est émaillée par une prise de poids (4 kg) et un syndrome de cushing latrogène rapidement résolu. Au bilan on a découvert des ATPO positif.

**\*Quatrième hospitalisation :**

La patiente était admise en réanimation pour hypoglycémie sévère.

Sur le plan de l'HAI, l'évolution globale avant la dernière hospitalisation était marquée par des périodes de poussées-rémissions vu les arrêts intempestifs du traitement immunosuppresseur dus au manque de moyens.

Tableau 27 : Anciennes hospitalisations de la patiente ayant une hépatite AI.

	Diagnostic
Première hospitalisation	DAC inaugurale
Deuxième hospitalisation	Décompensation ascitique d'HTP sur HAI
Troisième hospitalisation	HAI + thyroïdite auto-immune
Quatrième hospitalisation	Hypoglycémie sévère

**2-Hospitalisation actuelle :**

**2-1-Motif d'hospitalisation :**

La patiente a été admise pour ballonnement abdominal+prurit et pour mise au point de l'évolution de ses atteintes auto-immunes.

## 2-2-Symptomatologie en faveur de l'hépatite auto-immune :

Il n'existe pas de signes en faveur de l'HAI. Cependant la maladie évolue depuis plus de trois ans et demi et la patiente a présenté des signes d'HTP à plusieurs reprises (ascite hépato-splénomégalie, varices œsophagiennes).

## 2-3-ATCD :

En dehors des antécédents de diabète de type I, hypertension portale, hépatite et de thyroïdite auto-immunes, déjà cités on note un antécédent d'ictère d'allure non cholestatique à l'âge de 1,5 an et une crise d'agitation avec troubles de comportement il y a environ 1 an et demi avant son admission.

## 2-4-Examen physique :

L'examen clinique note une distension abdominale modérée, et des lésions de grattage.

On ne note aucun signe d'HTP, d'insuffisance hépatocellulaire, ou d'autres signes en faveur de l'atteinte auto-immune.

## \*Poids-taille :

Notre patiente présente un retard statural à -4DS alors que son poids est normal pour l'âge.

## 2-5-Bilan biologique :

On note un syndrome inflammatoire (VS : 20 mm la première heure, 41 la deuxième heure), l' NFS est normale, TP à 82, TCA 42/35, les transaminases à 2 fois la normale.

L'HbA1c est à 12,2%.

La fonction rénale est correcte.

Le bilan thyroïdien (TSH, T3, T4) est sans particularité.

\*Les Anticorps :

-Anticorps de l'hépatite auto-immune (AAN, AML, p ANCA, LKM1, anticorps anti LC1) : Non réalisées.

-Anticorps antithyroïdiens : ATPO positifs

-Anticorps de la maladie coéliquaue : Négatifs.

\*Ancien bilan :

Sur l'ancien bilan on trouve des sérologies hépatiques et un bilan de cuivre négatifs, et aucun élément en faveur d'un diagnostic différentiel.

Au cours de la 2ème hospitalisation, Il y'avait une importante cytolysé hépatique (10 à 14 fois la normale).

2-6-Echographie :

L'échographie à montré une HTP sur un foie d'hépatopathie chronique (foie dysmorphique avec hypertrophie du foie droit et hypotrophie du foie gauche, de contours irréguliers, d'échostructure hétérogène).

Sur les anciennes échographies, il y avait une ascite de grande abondance plus un foie de cirrhose avec une HTP également.

2-7-Age osseux :

L'âge osseux de notre malade est inférieur de 2 ans par rapport à son âge chronologique.

### 3-Score diagnostique de l'hépatite auto-immune :

Tableau 28 : Score 1999 de l'IAIHG appliqué à notre cas d'HAI

Critères	Résultats	Cotation
Sexe	Féminin	+2
MAI associée	Oui	+2
Prise de médicaments	Non	+1
Alcool	<25g/j	+2
Marqueurs viraux	Absents	+3
γ-globulines	>20g/l	+3
Pal/ALAT ou ASAT	1,5-3N	0
Autre marqueurs	Oui (Ac)	+2
Traitement	Rechute à l'arrêt	+3

Total des points	18
Interprétation	Diagnostic certain (> 17)

### 4-Traitement reçu :

\* Insulinothérapie sous cutanée :

L'équilibre glycémique de notre patiente nécessite des doses supérieures aux doses usuelles : 1,3 à 2,6 UI/kg/jr.

\* Traitement immunosuppresseur (Azathioprine) : 2mg/kg/jr.

Ce traitement est repris après un arrêt de plus de 5 mois avant l'admission (par défaut de moyens).

\* Corticothérapie : Prednisone 1,25mg/Kg/jr

Arrêtée depuis la troisième hospitalisation.

\* Aldactone : 1cp/jr.

## 5-Evolution :

L'évolution après la dernière hospitalisation est marquée par la rémission de l'hépatite, diminution des chiffres glycémiques, normalisation des ATPO et la régression de la distension abdominale.

La patiente garde des signes d'HTP (VO, SMG).

## B- Etude analytique :

### 1) Age:

a- Age à l'admission:

La moyenne d'âge à l'admission du groupe DT1-MAI est de  $7,5 \pm 4$  ans (de 2 à 14 ans) contre une moyenne de  $7,7 \pm 4,2$  ans (1 à 16 ans) chez les enfants DT1 isolé. Il n'y a pas de différence significative entre l'âge moyen des deux groupes ( $p=0,89$ )

Comme pour 65% de nos enfants diabétiques, l'âge de 7 ans (78%) parmi les enfants DT1-MAI était situé entre 5 et 15 ans.

Tableau 29 : Comparaison de l'âge entre les deux groupes de notre série

	Groupe DT1 isolé N= 107	Groupe DT1-MAI N= 9	p
Age (moyenne)	$7,7 \pm 4,2$ ans	$7,5 \pm 4$ ans	0,89

b- Age de découverte du diabète (ADD) :

La moyenne d'âge de découverte du diabète chez les enfants DT1-MAI est de  $5,6 \pm 4,4$ ans (de 1 à 11,9 ans). Alors que chez l'enfant ayant un DT1 isolé cette moyenne est de l'ordre de  $6,7 \pm 3,7$  ans (de 1 à 14 ans). L'âge de découverte de diabète ne diffère pas significativement entre ces 2 deux groupes ( $p=0,39$ ).

Chez les malades cœliaques, il est de  $5,7 \pm 4,8$  ans, ce qui est non significativement différent de celui des malades non cœliaques :  $6,7 \pm 3,7$  ans ( $p=0,51$ ). De même pour les THAI :  $6,8 \pm 4,6$  ans (NS:  $p=0,95$ ).

Tableau 30 : Comparaison de l'âge de découverte du diabète entre les 2 groupes.

	Groupe DT1 isolé N= 107	Groupe DT1-MAI N= 9	p
ADD (moyenne)	$6,7 \pm 3,7$ ans	$5,6 \pm 4,4$ ans	0,39

## 2) Sexe :

Dans notre série dans le groupe des DT1-MAI on trouve 5 filles pour 4 garçons (SR= 0,8). La répartition selon le sexe ne diffère pas de façon significative entre les malades ayant un DT1 isolé et ceux du groupe DT1-MAI.

Tableau 31 : Comparaison du sexe entre les 2 groupes.

	Groupe DT1 isolé N= 107	Groupe DT1-MAI N= 9	p
Filles	46,7 %	55,6 %	0,61
Garçons	53,3 %	44,4%	

## 3) Durée d'évolution du diabète :

La majorité des enfants diabétiques de notre série (75%) ont une durée d'évolution du diabète inférieure à un an. La moyenne de cette durée chez le groupe des malades ayant un diabète isolé est de  $0,9 \pm 2,1$  ans, contre  $1,9 \pm 1,8$  ans dans le groupe DT1-MAI. La différence entre ces deux groupe est non significative ( $p=0,21$ ).

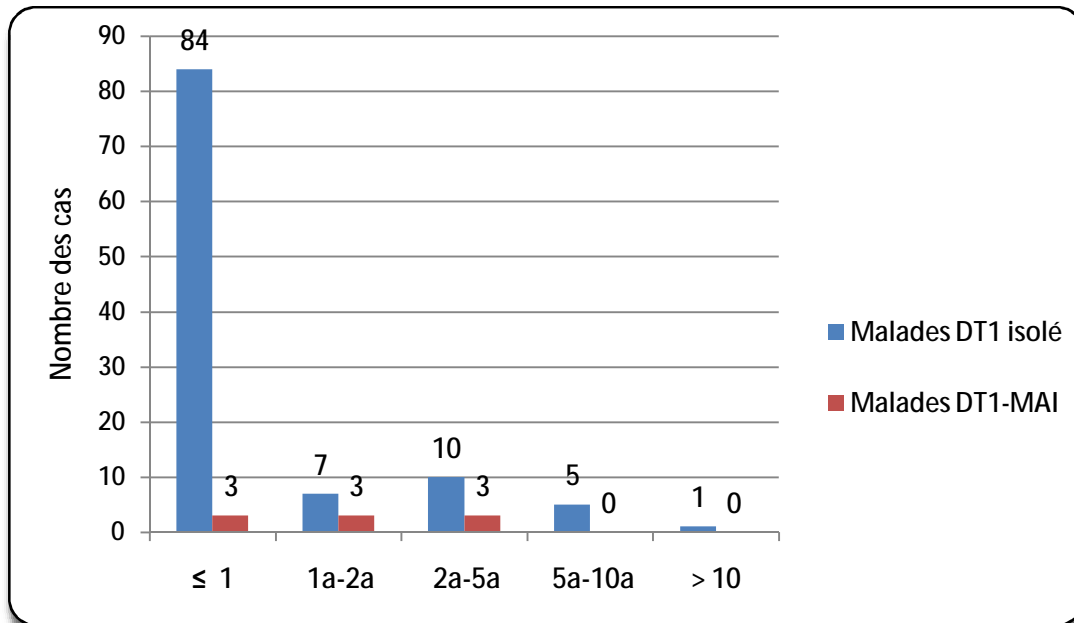
Si on n'inclut dans cette comparaison que les malades déjà connus diabétiques on trouve chez le premier groupe (DT1 isolé) que la moyenne d'évolution du diabète est égale à  $3,2 \pm 2,7$  ans, contre une moyenne de  $2,4 \pm 1,7$  ans chez le deuxième groupe (DT1-MAI). Même dans ce cas, la différence reste non significative ( $p=0,24$ ).

Tableau 32 : Comparaison de la durée d'évolution diabète entre les deux groupes de l'étude.

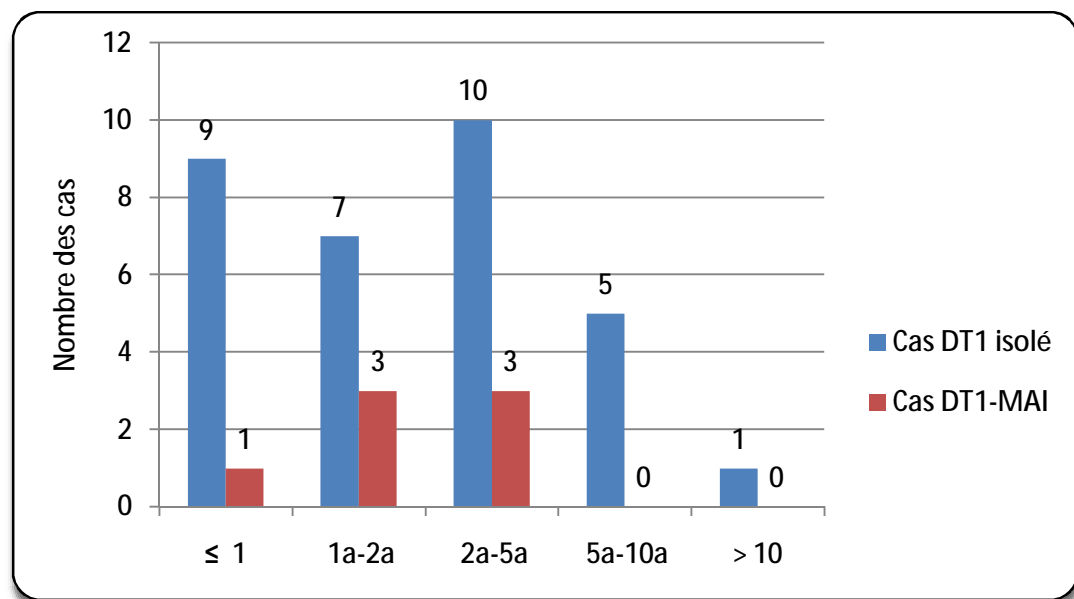
	Groupe DT1 isolé N= 107	Groupe DT1-MAI N= 9	p
Durée d'évolution du DT1	$0,9 \pm 2,1$ ans	$1,9 \pm 1,8$ ans	0,21

Tableau 33 : Comparaison de la durée d'évolution diabète dans les cas de rechutes entre les deux groupes de l'étude.

	Groupe DT1 isolé N= 32	Groupe DT1-MAI N= 7	p
Durée d'évolution du DT1	$3,2 \pm 2,7$ ans	$2,4 \pm 1,7$ ans	0,24



Graphique 21 : Répartition des enfants diabétiques selon la durée d'évolution du diabète

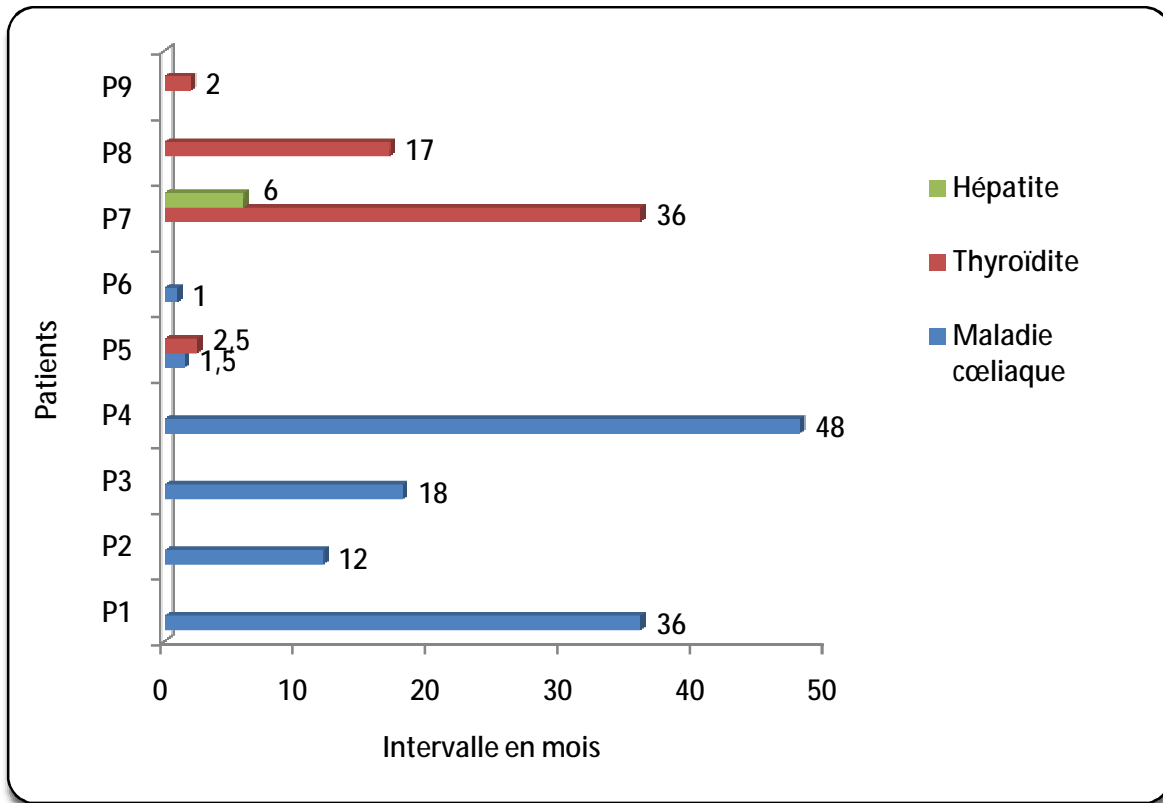


Graphique 22 : Répartition des cas de rechute selon la durée d'évolution du diabète

#### 4) Intervalle DT1- Maladie auto-immune associée.

L'intervalle entre la découverte du diabète et le diagnostic de l'atteinte auto-immune est variable avec une moyenne de 16,3 mois (de 1 à 48 mois) (une moyenne de 14,3 mois pour la thyroïdite, 19,4 mois dans la MC, et 6 mois pour l'HAI).

Dans tous ces cas le diabète précède la MAI associée.



Graphique 23 : Intervalle entre la découverte du diabète et le diagnostic de la maladie auto-immune associée

### 5) Retentissement sur la croissance staturo-pondérale :

Un retard statural isolé est retrouvé dans 8,4 % (9 cas) chez les cas diabétiques simples contre 11% (1 cas) du groupe DT1-MAI. Ainsi le retard staturo-pondéral est décelé dans 12% des cas dans le premier groupe contre 33 % (3 cas cœliaques) dans le deuxième groupe.

Aucun cas d'obésité n'est reporté dans notre série alors qu'on retrouve 2 cas de surpoids (aucun d'entre eux n'est porteur de MAI associée), et 31 cas d'insuffisance pondérale (IP) (dont 2 cas DT1-MAI).

**Tableau 34 : Interprétation du poids et de la taille chez les enfants DT1-MAI**

Patients	Poids (DS)	Taille (DS)	BMI	Interprétation	MAI
1	-2	<-4	17,92	RSP	MC
2	+1	0	17,36	Normal	MC
3	-2	-2	15,78	RSP	MC
4	<-3	<-4	15,49	RSP	MC
5	-1,5	-0,5	13,51	IP	MC+THAI
6	+1,5	0	19,81	Normal	MC
7	0	-4	23,62	RS	HAI+THAI
8	-2	+3	10,85	IP	THAI
9	+3	+2	17,36	Normal	THAI

On ne note pas de relation significative concernant le retentissement des MAI associées sur le poids, la taille et le BMI. (Voir le tableau après)

**Tableau 35 : Retentissement de la MAI sur le poids taille et BMI.**

Troubles de croissance	Groupe	Nombre	fréquence	p
RSP	DT1 isolé	13	12%	0,07 (NS)
	DT1-MAI	3	33%	
RS isolé	DT1 isolé	9	8,4%	0,78 (NS)
	DT1-MAI	1	11%	
RS	DT1 isolé	22	20,6%	0,09 (NS)
	DT1-MAI	4	44,4%	
IP	DT1 isolé	29	27%	0,75 (NS)
	DT1-MAI	2	22%	
N'importe quel trouble	DT1 isolé	50	46,7%	0,25 (NS)
	DT1-MAI	6	66,7%	

D'autre part, la comparaison de la fréquence du RSP chez les enfants cœliaques avec le reste des malades retrouve une différence significative entre ces deux groupes ( $p= 0,008$ ) :

Tableau 36 : Relation MC-RSP.

	Malades cœliaques N=6	Reste des malades N=110	p
RSP	3(50%)	13(11,8%)	0,008 (significative)

#### 6) Retentissement sur l'équilibre glycémique :

La moyenne de l'HbA1c initiale chez les malades DT1 isolé est de  $8,9 \pm 2,3\%$  contre  $8,3 \pm 2,4 \%$  chez les enfants avec atteinte auto-immune associée. Il n'existe pas de différence significative entre ces deux groupes concernant ce paramètre ( $p= 0,5$ ) :

Tableau 37 : Comparaison des moyennes de l'HbA1c entre les deux groupes de l'étude

	Groupe DT1 isolé N= 107	Groupe DT1-MAI N= 9	p
HbA1c	$8,9 \pm 2,3 \%$	$8,3 \pm 2,4 \%$	0,5 (NS)

# DISCUSSION

## I-Données physiopathologiques :

### A-Pathogénie du Diabète de type1 :

Le diabète de type 1 est lié à la destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas. Ainsi, chez un individu présentant une prédisposition génétique et sous l'influence de facteurs environnementaux, les îlots de Langerhans sont infiltrés par les cellules mononuclées donnant le statut d'insulite. Dans ces infiltrats sont retrouvés principalement des lymphocytes T CD8 dirigés contre des auto-antigènes de la cellule bêta, 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. [7]

La maladie se présente en 3 phases (Figure 1):

- Une phase de latence caractérisée par les prédispositions génétiques.
- Une phase préclinique silencieuse comprenant l'atteinte auto-immune responsable de l'insulite suivie de la phase de pré-diabète où la glycémie à jeun est encore préservée mais la glycémie après charge en glucose est pathologique du fait d'une sécrétion d'insuline diminuée mais encore équivalente à 20 % de la sécrétion normale.
- La phase clinique de diabète avec l'état d'hyperglycémie par carence en insuline; moins de 10-15 % des cellules bêta sont fonctionnelles. [7]

Les causes exactes de la maladie restent encore mal connues. Il s'agit de l'aboutissement clinique d'une cascade d'événements immunologiques séquentiels déclenchée par des facteurs environnementaux hypothétiques (certains stimulateurs, d'autres protecteurs), aboutissant à terme à la destruction complète des cellules  $\beta$

(Figure 1). A ce jour, aucun agent environnemental causant à lui seul un diabète de type 1 n'a pu être mis en évidence chez l'homme : infection virale (rubéole, coxsackie, cytomégalovirus, rotavirus, entérovirus, etc.) [8], 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) [9,10], type et âge des vaccinations [11], exposition aux toxines, influences climatiques, etc.

Récemment, des modifications caractéristiques du profil métabolique ont été rapportées chez les patients évoluant ultérieurement vers un diabète de type 1, bien avant l'apparition d'auto-anticorps circulants (approche métabolique) [12].

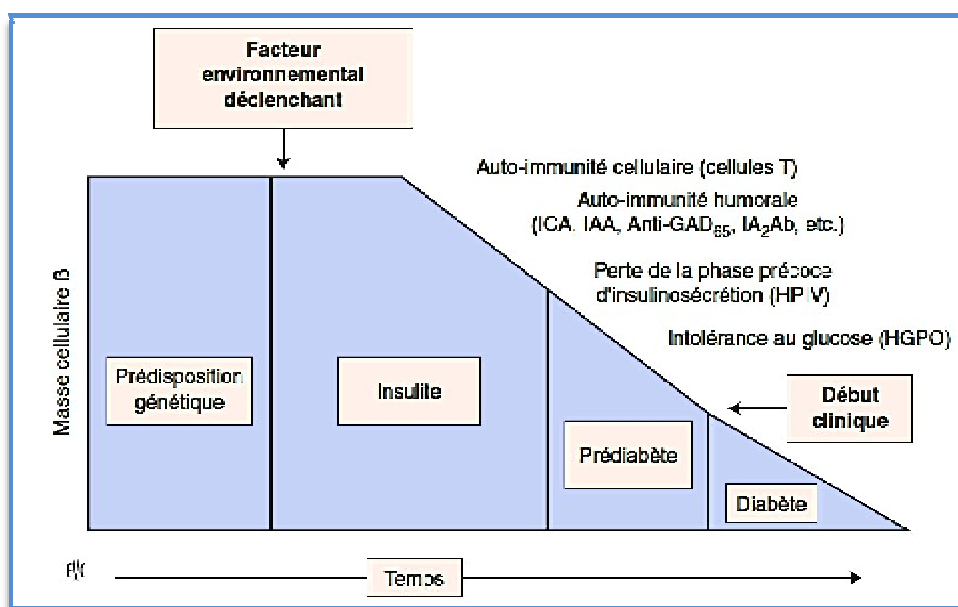


Figure 1 : Histoire naturelle du diabète de type 1 [2]

ICA : anticorps anti-ilots de Langerhans ; IAA : anticorps anti-insuline ; GAD : glutamate décarboxylase ; IA2A : anticorps anti-tyrosine phosphatase ; HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; HPIV : hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse.

a- Plusieurs hypothèses étiopathogéniques sont incriminées dans le développement du DT1 :

1- Facteurs de risque génétiques ou l'hérédité du diabète :

Les gènes connus pour contribuer au risque de diabète sont ceux du système HLA avec l'existence d'haplotypes de susceptibilité (DR3-DQ2 et DR4-DQ8) et d'haplotypes protecteurs. Le gène de l'insuline est le second gène candidat [13].

2- Facteurs de risque (non génétiques) du diabète de l'enfant :

- Infections.
- Alimentation et diversification dans la petite enfance.
- Influence des mensurations de naissance.
- Vitesse de croissance staturale et pondérale.
- Déficit en vitamine D.
- Le climat froid.
- Hypothèse hygiéniste.

3- L'auto-immunité : actuellement, quatre principaux auto-anticorps sont identifiés [14,15] :

- Les anticorps anti-ilots (islet cell antibodies : ICA).
- Les auto-anticorps anti-insuline (insulin antibodies : IAAs).
- Les anticorps anti-GAD (décarboxylase de l'acide glutamique).
- Les anticorps contre la tyrosine phosphatase membranaire : anti-IA2.

D'après les études familiales, la positivité de trois ou quatre auto-anticorps est associée à un risque élevé de développer un DT1 au cours des 5 à 10 années suivantes ; le risque est estimé entre 60 et 100 %. [16]

4- Autres facteurs : d'autres facteurs seraient impliqués comme l'âge maternel et paternel lors de la conception [17-18], la pré-éclampsie maternelle, la détresse respiratoire néonatale [19].

## b- Diabète de type 1 et immunité:

Suite à la destruction des cellules  $\beta$  par les lymphocytes T cytotoxiques les antigènes spécifiques de ces cellules sont libérés en contact du système immunitaire qui réagit en fabriquant de nombreux auto-anticorps contre ces auto-antigènes. Ces auto-anticorps peuvent déjà être présents avant la manifestation clinique du diabète au stade de pré diabète et sont des indicateurs de la réaction auto-immune contre les cellules des îlots [20]. Ainsi, la plupart des enfants développant un diabète de type 1 avant l'âge de 10 ans avaient déjà des auto-anticorps détectables avant l'âge de 2 ans [21].

Jusqu'ici, on a identifié une vingtaine d'auto-antigènes spécifiques des îlots, respectivement des cellules  $\beta$  (tableau 1). Ceux-ci ne peuvent cependant la plupart du temps être dosés que par des méthodes hautement spécialisées dans le cadre d'analyses de recherche. En pratique clinique, on peut aujourd'hui doser les anticorps cytoplasmiques des cellules des îlots, les anticorps GAD, les anticorps IA-2 et les auto-anticorps insuliniques (tableau 1). Mais ce dosage n'est pas nécessaire pour l'établissement du diagnostic de diabète de type 1 du fait que la clinique est en règle générale suffisante. [20]

La recherche de ces auto-anticorps est à la base du dépistage du diabète auto-immun de type 1.

Lors du diagnostic du DT1 avant 20 ans, la majorité des enfants ont au moins un auto-anticorps détectable [22]. Cela signifie que l'absence d'auto-anticorps à la découverte d'un diabète insulino-dépendant chez un enfant doit faire discuter la nature auto-immune de celui-ci. En revanche, ces derniers disparaissent progressivement avec l'ancienneté du diabète, en 5 à 10 ans environ [2].

Tableau 1 : Auto-anticorps spécifiques anti-îlots et anti-cellules  $\beta$  dans le diabète de type 1 [20].

Auto-anticorps	Antigène, mise en évidence, signification clinique
<i>Anticorps cytoplasmatiques anti-îlots</i>	Antigène: ganglioside dans les cellules des îlots, en partie inconnu.
	Mise en évidence par immunofluorescence sur tissu pancréatique humain (très fastidieux, laboratoires spéciaux).
	Quantification en unités JDF (Juvenile Diabetes Foundation) (titre caractéristique >20 JDF-U).
	Positif chez 80% des diabétiques de type 1.
	Remarque: détermination largement supplantée par celle des anti-GAD et des anti-IA-2.
<i>Anticorps (GADA) anti-GAD</i>	Antigène: glutamine-acide-décarboxylase (GAD60).
	Mise en évidence par radio-immuno-assay (RIA).*
	Quantification en mGAD/ml (unités standardisées au plan international) (norme <70).
	Positif chez 80% des diabétiques de type 1.
	Remarque: ensemble avec anti-IA-2 positif chez >90%.
<i>Anticorps anti-IA-2 (IA-2A)</i>	Antigène: tyrosine-phosphatase (antigène 34kD, 40kD).
	Mise en évidence par RIA*.
	Quantification en U/ml (norme <15).
	Positif chez 40 à 60% des diabétiques de type 1.
	Remarque: ensemble avec anti-GAD positif chez >90%.
<i>Auto-anticorps insuline (IAA) anti-insuline</i>	Antigène: insuline, pro-insuline.
	Mise en évidence par RIA*.
	Quantification en U/ml (norme <2).
	Positif chez 20 à 90% des diabétiques de type 1 (dépendant de l'âge, plus fréquent chez l'enfant).
	Remarque: aucune signification pour le diagnostic de diabète de type 1 chez l'adulte.
<i>Anti-insuline-récepteurs</i>	
<i>Anti-carboxypeptidase H</i>	Identifié expérimentalement comme auto-antigène dans le diabète type 1.
<i>Anti-Heat-Shock-Protein 65</i>	
<i>Anti-périphérine</i>	
* La détermination des anticorps anti-GAD, anti-IA-2 et anti-insuline devrait se faire par méthode RIA dans des laboratoires pourvus de Assays validés (programmes de standardisation internationale). En effet, les immunoassays du commerce peuvent présenter de grandes différences dans la sensibilité et la spécificité.	

## B-Physiopathologie du DT1 :

Les mécanismes physiopathologiques du diabète sont résumés dans la Figure 2 [23]. Les facteurs qui interviennent dans la constitution de cette maladie sont schématisés dans la figure 3.

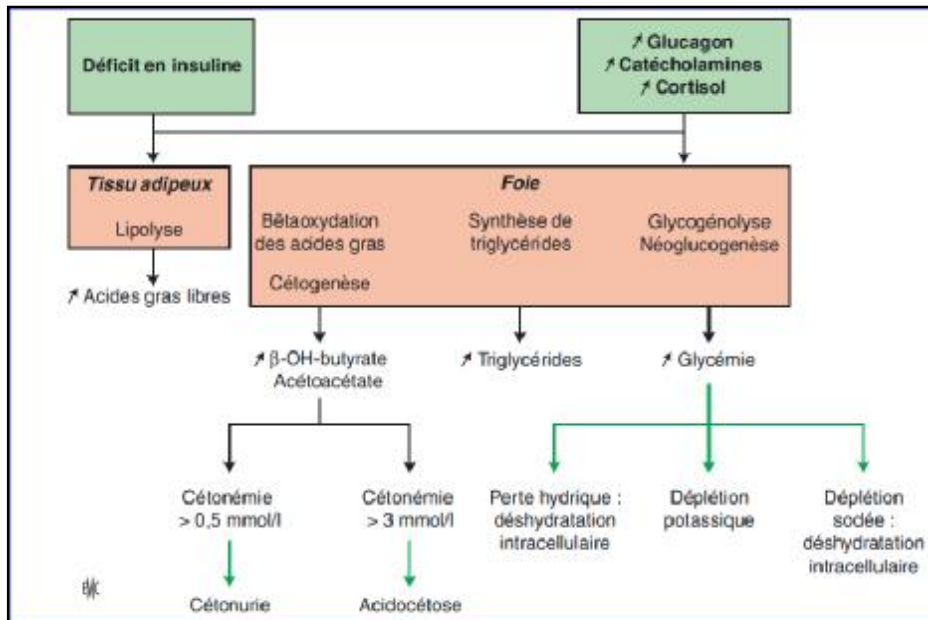


Figure 2 : mécanismes physiopathologiques des altérations métaboliques au cours du DT1 [23].

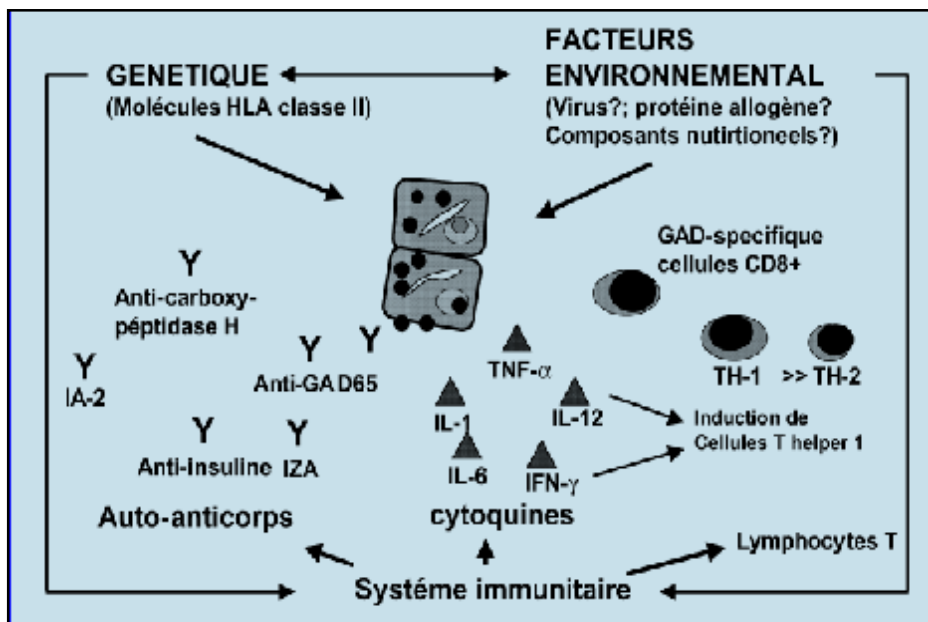


Figure 3 : Interactions entre génétique, facteurs environnementaux et système immunitaire lors de destruction auto-immune des cellules  $\beta$ . [24]

### C- Mécanismes de l'auto-immunité: [25] [26]

Malgré les progrès récents en immunopathologie, une grande partie de la physiopathologie des affections auto-immunes reste obscure. En effet, Il s'agit de pathologies multifactorielles de mécanismes complexes impliquant des facteurs génétiques et environnementaux.

Des concepts élaborés récemment permettent de schématiser la physiopathologie des MAI en deux temps. Tout d'abord, il existe une rupture de tolérance du système immunitaire vis-à-vis des antigènes du soi, secondaire à un facteur déclenchant sur un terrain génétique prédisposé mettant ainsi en jeu l'immunité innée. Ensuite, la réponse auto-immune se pérennise avec mise en jeu des cellules de l'immunité adaptative, en particulier les lymphocytes T et B. Les cytokines et chimiokines interviennent, quant à elles, à chacune de ces étapes.

Par ailleurs, le rôle des cellules cibles du processus autodestructif a été récemment souligné. Il s'agit d'un dysfonctionnement primitif responsable de l'activation de la réponse immunitaire aboutissant à l'élimination de ces cellules.

Ces grandes avancées dans la compréhension des mécanismes des MAI ouvrent l'horizon devant les progrès thérapeutiques des immunothérapies ciblées ou biothérapies dont bon nombre sont en cours d'évaluation.

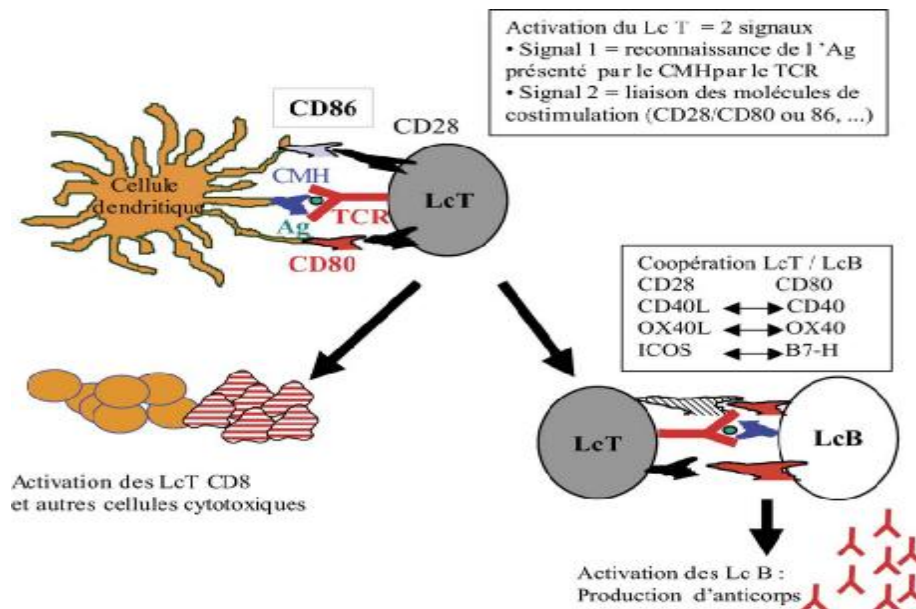


Fig. 4 : Schéma de la réponse immunitaire : activation des Lc T par les DC et coopération Lc T et Lc B [25].

#### D- Quelques notions sur la physiopathologie des MAI associées au

##### DT1 :

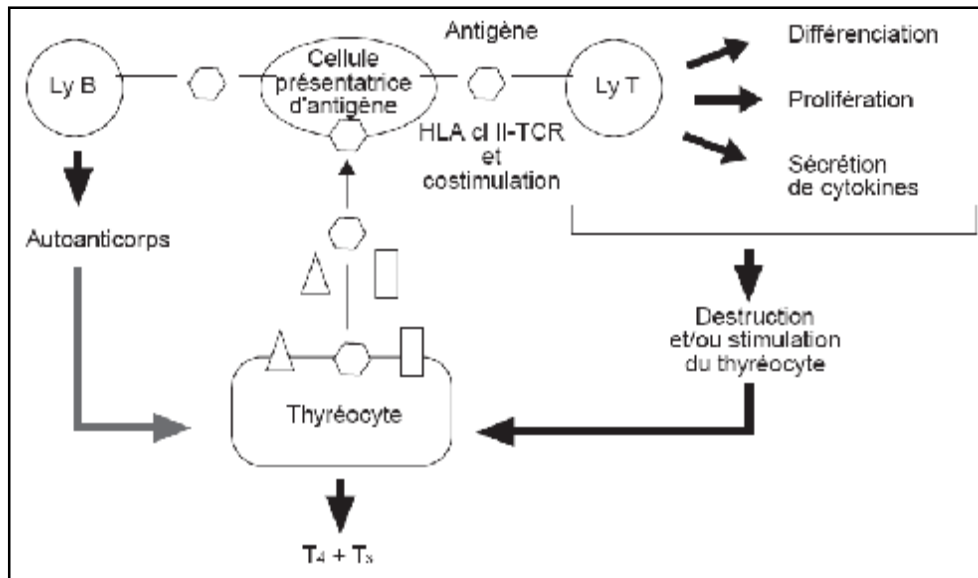
La physiopathologie de l'association du diabète de type I à d'autres affections auto-immunes reste mal connue. Cette association est en partie expliquée par la présence de marqueurs génétiques communs entre ces différentes maladies [27-28].

##### ü Maladies thyroïdiennes auto-immunes (MTAI) :

Des facteurs génétiques, endogènes et/ou environnementaux suscitent une réponse immunitaire amenant à une infiltration de la thyroïde par des lymphocytes majoritairement de type T [29].

Certains facteurs environnementaux ont été clairement rapportés comme favorisants : l'apport en iode, le stress, l'exposition aux radiations ionisantes. [30].

Le schéma fonctionnel de l'auto-immunité s'applique aux MTAI. Les modalités de déclenchement de l'auto-immunité et les spécificités conduisant aux divers types de MTAI sont encore non précisées (Fig. 5) [31]



**Figure 5 : Pathogénie des maladies thyroïdiennes auto-immunes (MTAI) [31]**

Ly : lymphocyte ; HLA : human leukocyte antigen. TCR : T-cell receptor.

▼ Dans la thyroïdite de Hashimoto :

La stimulation de l'immunité cellulaire active les réactions à l'origine d'une cytotoxicité cellulaire, via les cellules T effectrices qui attaquent les antigènes des thyrocytes. Les anticorps anti-thyréopéroxydase (TPO) sont présents dans plus de 90 % des cas. Ils exercent un rôle important en inhibant la TPO (enzyme importante de l'hormonosynthèse thyroïdienne) et en suscitant la lyse des thyrocytes dont l'importance et l'intensité conduisent à l'hypothyroïdie. Le rôle pathogène des anticorps anti-thyroglobuline (Tg) est moins connu. Des anticorps anti-récepteur TSH avec activité bloquante, peuvent aussi être parfois présents.

▼ Dans la maladie de Basedow :

L'infiltration de lymphocytes T stimule la production des lymphocytes B, la production de cytokines et l'activation des anticorps anti-récepteur de la TSH (anticorps stimulants) qui induit l'hyperthyroïdie [29].

ü Maladie cœliaque :

Sur un terrain prédisposé (HLA DQ2 dans 90 % des cas ou DQ8 dans 5 à 10 % des cas) et en présence de facteurs déclenchants (infections intestinales virales, âge

d'introduction et la dose de gluten ingérée), le système immunitaire adaptatif reconnaît la gliadine modifiée par la TG-2, et produit les anticorps dirigés contre ces néo-antigènes très immunogènes (gliadine déamidée, complexes gliadine-gliadine, gliadine-transglutaminase). Les lymphocytes T de la lamina propria sont stimulés, avec production de cytokines. Des données récentes impliquent aussi l'immunité innée dans le processus, stimulée par la gliadine avec augmentation de l'expression d'IL 15 au niveau des entérocytes [32]. L'ensemble de la réaction immunitaire aboutit à des troubles de la différenciation et de la prolifération cellulaire et à l'atrophie villositaire. La présence de TG-2 dans de nombreux tissus expliquerait en partie la multitude de pathologies actuellement connues comme associées à la maladie cœliaque [33].

Il n'existe pas de données claires sur la responsabilité directe de la maladie cœliaque sur la survenue de pathologies auto-immunes, mais il est admis que l'incidence de ces dernières augmente avec la durée d'exposition au gluten [34]. L'autre hypothèse serait un terrain dysimmunitaire commun. [33].

ü L'insuffisance surrénalienne auto-immune :

La maladie d'Addison est la conséquence d'une destruction progressive du cortex surrénalien. La forme primitive correspond à la majorité des maladies d'Addison dites "idiopathiques" dont l'origine est en fait auto-immune. Ces formes auto-immunes peuvent être isolées ou associées à d'autres endocrinopathies.

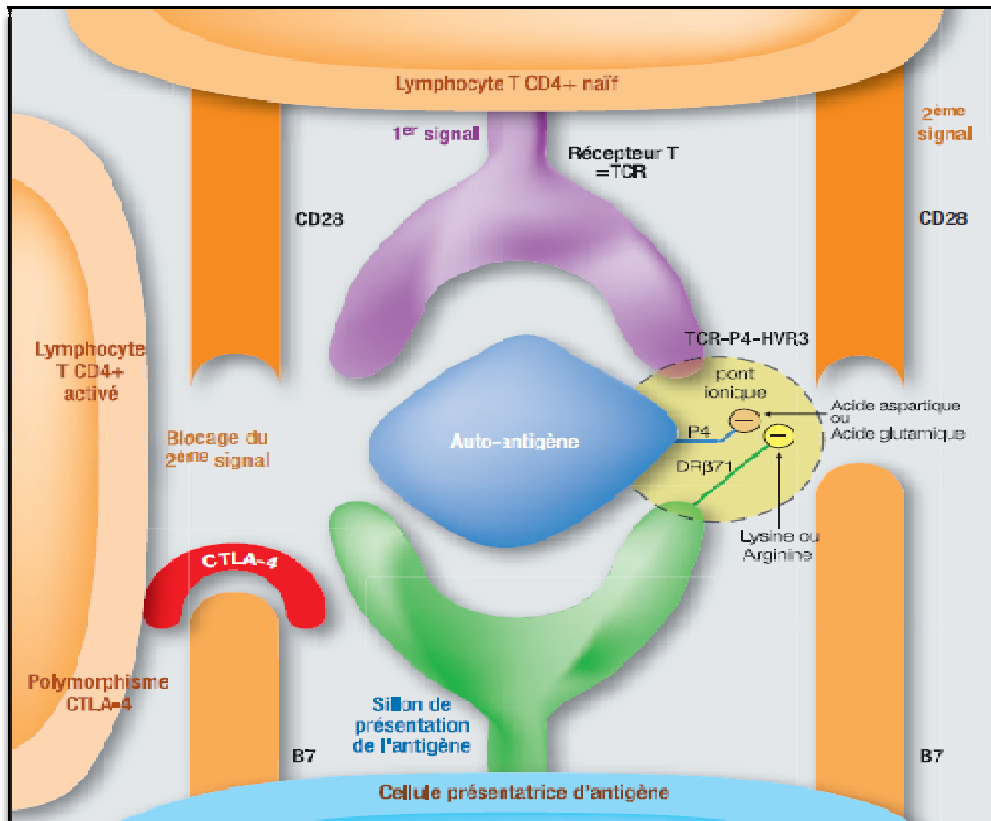
Des études expérimentales impliquent une infiltration lymphocytaire surrénale [35] mais aussi testiculaire ou ovarienne. Les auto-anticorps réagissent souvent avec toutes les cellules sécrétrices de stéroïdes [36], en particulier des ovaires et testicules [37].

ü Hépatite auto-immune : [38 à 42]

La cause de cette maladie n'est pas connue. Des observations suggèrent que

certaines facteurs d'atteinte hépatocytaire déclenchent une inflammation hépatique persistante (ou auto-entretenu), sur un terrain prédisposé (HLA-DR3, HLA-DR4).

Plusieurs éléments ont été incriminés dans le déclenchement de l'HAI: virus, tels que les virus des hépatites (A, B et C), ou encore le virus de la rougeole ; médicaments tels que la nitrofurantoïne ou la minocycline. Le mécanisme probable serait un phénomène de mimétisme moléculaire. Des travaux s'appuyant sur des modèles animaux sous-tendant cette hypothèse restent à réaliser. D'autre part, deux principaux types d'auto-antigènes semblent jouer un rôle prépondérant : le récepteur de l'asialoglycoprotéine serait l'auto-antigène cible de l'hépatite auto-immune de type 1, alors que le cytochrome P450IID6 (CYP2D6) serait l'auto-antigène cible de l'hépatite auto-immune de type 2. La présentation de ces auto-antigènes à la surface des hépatocytes et donc, l'activation de lymphocytes T CD4+ (fig. 6) pourrait être due à une expression aberrante des molécules HLA de classe II à la surface des hépatocytes. En effet plusieurs études ont montré qu'il existait une expression de novo de ces molécules par les hépatocytes des patients ayant une hépatite auto-immune. L'activation des lymphocytes T fait suite à cette présentation maladroite des auto-antigènes puis une cascade de réactions se déclenche aboutissant à la lyse hépatocytaire par un mécanisme de cytotoxicité cellulaire et un autre de type humoral. Pourtant, ces mécanismes restent mal élucidés.



**Figure 6 : Mécanismes de présentation d'un auto-antigène et activation lymphocytaire T CD4+ [39]**

L'auto-antigène est orienté de façon optimale dans le sillon de présentation de la molécule HLA DR par interaction de type force ionique entre l'acide aminé en position P4 du peptide antigénique chargé négativement (acide aspartique ou acide glutamique) et l'acide aminé en position DRβ71 de HVR3 chargé positivement (lysine ou arginine). La reconnaissance du complexe peptide/HLA DR par le récepteur T d'un lymphocyte T CD4+ naïf induit un premier signal d'activation. Le second signal d'activation du lymphocyte T CD4+ nécessite l'interaction entre CD28, exprimé par le lymphocyte T CD4+, et la molécule B7, exprimée par la cellule présentatrice d'antigène. Ce second signal peut être bloqué par CTLA-4 exprimé par les lymphocytes T CD4+ activés, par compétition entre CTLA-4 et CD28 pour interagir avec B7. L'existence d'un polymorphisme du gène CTLA-4 codant pour une guanine au lieu d'une adénine en position 49 pourrait donner lieu à des interférences dans les fonctions de CTLA-4.

## II- Classification des MAI: [30,43,44,45]

Le tableau suivant classe de façon schématique les maladies auto-immunes (MAI) en deux grandes catégories : spécifiques d'organes et systémiques.

Tableau 2 : Classification schématique des maladies auto-immunes

MAI spécifiques d'organes	Les endocrinopathies dysimmunitaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La thyroïdite de Hashimoto.</li> <li>- La maladie de Basedow.</li> <li>- DT1.</li> <li>- L'insuffisance surrénalienne auto-immune.</li> <li>- L'hypoparathyroïdie auto-immune.</li> <li>- L'hypophysite.</li> </ul>
	Les Polyendocrinopathies auto-immunes (PEA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>PEA de type I</li> <li>PEA de type II</li> <li>PEA de type III : (a, b et c)</li> </ul>
	MAI extra-endocriniennes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La maladie cœliaque.</li> <li>- La myasthénie.</li> <li>- Certains pemphigus.</li> <li>- Les hépatites auto-immunes.</li> <li>- L'anémie de Biermer, les cytopénies auto-immunes.</li> <li>± polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, le psoriasis, les maladies inflammatoires du tube digestif et la sarcoïdose.</li> </ul>
Les MAI non spécifiques d'organes ou systémiques	Les connectivites	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lupus érythémateux systémique.</li> <li>-le syndrome de Gougerot Sjögren.</li> <li>- La sclérodermie systémique.</li> <li>- La polymyosite.</li> <li>- La dermatomyosite.</li> </ul>
	Vascularites systémiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Takayasu.</li> <li>-PAN.</li> <li>-Kawasaki.</li> <li>-Wegener...etc.</li> </ul>

Cette classification est non exhaustive, et reste grossière vue que l'association de plusieurs de ces affections est fréquente. Il faut rappeler également la notion des syndromes auto-immuns multiples (SAM) qui ont été défini par l'association de trois MAI ou plus. Les cas publiés dans ce cadre comportaient rarement un diabète de type 1.

Tableau 3 : Principales manifestations cliniques des syndromes polyendocriniens

[44]

SYNDROMES POLYENDOCRINIENS				
I	II	IIIa	IIIb	IIIc
Hypoparathyroïdie M. d'Addison Candidose Dystrophie ectodermale	Maladie d'Addison Thyréopathie Diabète Hypogonadisme	Thyréopathie Diabète M. coeliaque Sarcoïdose	Thyréopathie Anémie Biermer	Thyréopathie Vitiligo Alopécie
Hypogonadisme Alopécie Anémie Biermer Diabète	Vitiligo Alopécie Anémie Biermer M. coeliaque			

### III- Classification du diabète de l'enfant et de l'adolescent :

Cette classification a des implications importantes à la fois sur les décisions thérapeutiques et les approches éducatives.

On peut schématiquement classer les diabètes chez l'enfant en deux grands groupes : [46 à 51]

Tableau 4 : Classification schématique du diabète de l'enfant et de l'adolescent

Les diabètes primitifs :	DT1 : le plus fréquent chez l'enfant (90%)	1A : diabète auto-immun.
		1B : d'origine idiopathique, moins fréquent caractérisé par l'association à une MAI spécifique organe.
	DT2	
	Le Mody (Maturity onset diabetes of the young)	
	Autres : Néonatal, mitochondrial...	
Les diabètes secondaires :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabète des pancréatopathies.</li> <li>-Hémochromatose.</li> <li>-Cirrhoses.</li> <li>-Endocrinopathies (phéochromocytome, hyperthyroïdie, acromégalie, Cushing...)</li> <li>- Diabète iatrogène.</li> </ul>	

## VI-Epidémiologie :

### A-diabète de type 1 : [1] [3] [47] [52 à 63]

De nombreuses publications soulignent l'augmentation séculaire du taux d'incidence du DT1 de l'enfant. Cette augmentation de l'incidence a été essentiellement rapportée sur le continent européen après la seconde guerre mondiale [52,53]. Ainsi certains auteurs parlent d'un problème de santé à l'échelle mondiale qu'est devenu une véritable épidémie.

Cependant cette augmentation touche surtout les enfants entre 0 à 5 ans ce qui a poussé à poser la question sur la réalité de cette augmentation d'incidence : s'agit-il d'un fléau en perpétuel accroissement ou d'un simple glissement des âges ? [54]

Une étude réalisée en France évaluant l'incidence du DT1 entre de 1988 à 1997 [54] conclut que l'augmentation de cette incidence a été particulièrement sensible chez les plus petits : 78 %. Au regard de ces résultats, certains auteurs suggèrent que les chiffres ne traduisent pas une augmentation globale de l'incidence mais un décalage vers un plus jeune âge du début de la maladie [54,55].

Ce glissement vers un diabète infantile risque d'avoir de lourdes conséquences en termes de prise en charge qui sera très spécifique et fortement consommatrice en temps du personnel soignant vu les caractéristiques de la maladie chez l'enfant en bas âge (variabilité glycémique, risque accru d'hypoglycémies sévères, immaturité de l'enfant, fréquence des infections...etc.) [57]

Il reste cependant que l'incidence globale s'accroît faisant du DT1 une épidémie internationale. L'hypothèse hygiéniste est l'une des hypothèses étiopathogéniques les plus documentées expliquant cette augmentation.

1- Dans le monde :

L'OMS a estimé la prévalence mondiale du diabète à 18,1 millions en 2000 et à 23,7 millions en 2010 pour le diabète de type 1 et chaque année 70.000 enfants font un diabète de type 1.

En 2003, il a été dénombré 65 000 nouveaux cas de diabète de type 1 par an chez les enfants de moins de 15 ans dans le monde sur un total de population pédiatrique diabétique estimée à 430 000 enfants. Plus d'un quart provient de l'Asie du Sud-Est, et plus d'un cinquième de l'Europe comme le montre la figure 7. La plus

petite contribution (environ 5%) provient du Pacifique occidental malgré que ce soit la région ayant la plus grande population infantile. [47]

## 2- En Europe :

Selon les résultats les plus récents du réseau Eurodiab publiés dans le Lancet en 2009 [62], l'incidence du DT1 varie dans des proportions significatives en Europe et, plus qu'un gradient Nord-Sud, c'est une distribution plus complexe, avec également une opposition Est-Ouest qui est constatée (figure 8). L'incidence la plus élevée est notée dans la Finlande, suivie par les autres pays scandinaves. Elle demeure globalement plus basse dans le bassin méditerranéen, excepté en Sardaigne dont le taux avoisine celui de la Finlande, une exception qui en fait un terrain d'étude privilégié. Les prévisions européennes pour l'an 2012 sont résumées dans l'annexe 1.

Des chiffres plus récents dans la région Aquitaine en France font état du même accroissement de l'incidence du diabète plus marqué chez les enfants les plus jeunes, d'où un âge médian au diagnostic plus précoce (8,8 ans en 2004 contre 10 ans en 1997) [62-63].

Selon l'étude des données européennes entre 1988 et 1998 effectuées par l'Eurobiab, en France l'âge moyen au diagnostic a été de 10,6 ans. Le sexe ratio était globalement de 1,06 et non significativement différent de la population générale. Le diagnostic est plus souvent fait en hiver et au début du printemps (rapporté aux infections virales saisonnières).

## 3- Au Maroc :

Au Maroc on note l'absence de données épidémiologiques fiables reflétant la prévalence et l'incidence précises de l'état diabétique.

Cependant on estime sur plus d'un million de diabétiques, entre 100.000 et 150.000 cas sont de type I dont au moins 10.000 enfants.

Le Maroc comme d'autres pays suit la tendance à l'augmentation du DT1 chez la tranche d'âge 0-5 ans. Dans ce sens, l'expérience de l'hôpital d'enfant à Rabat affirme que l'incidence a triplé entre 1990 et 2005 chez les enfants de moins de 5 ans colligés durant cette période. Durant l'année 2008, 920 enfants diabétiques étaient suivis dans le même centre [3,58].

Dans notre série, la moyenne d'âge de découverte du diabète chez nos enfants diabétiques était de  $6,6 \pm 3,7$  ans, contre  $5,6 \pm 4,4$  ans chez les enfants DT1-MAI.

53% des enfants étaient de sexe masculin contre 47% de filles (SR à 1,12). Le diagnostic a été établi en hiver dans 45% des cas avec un pic au mois de décembre (18%) et janvier (17%).

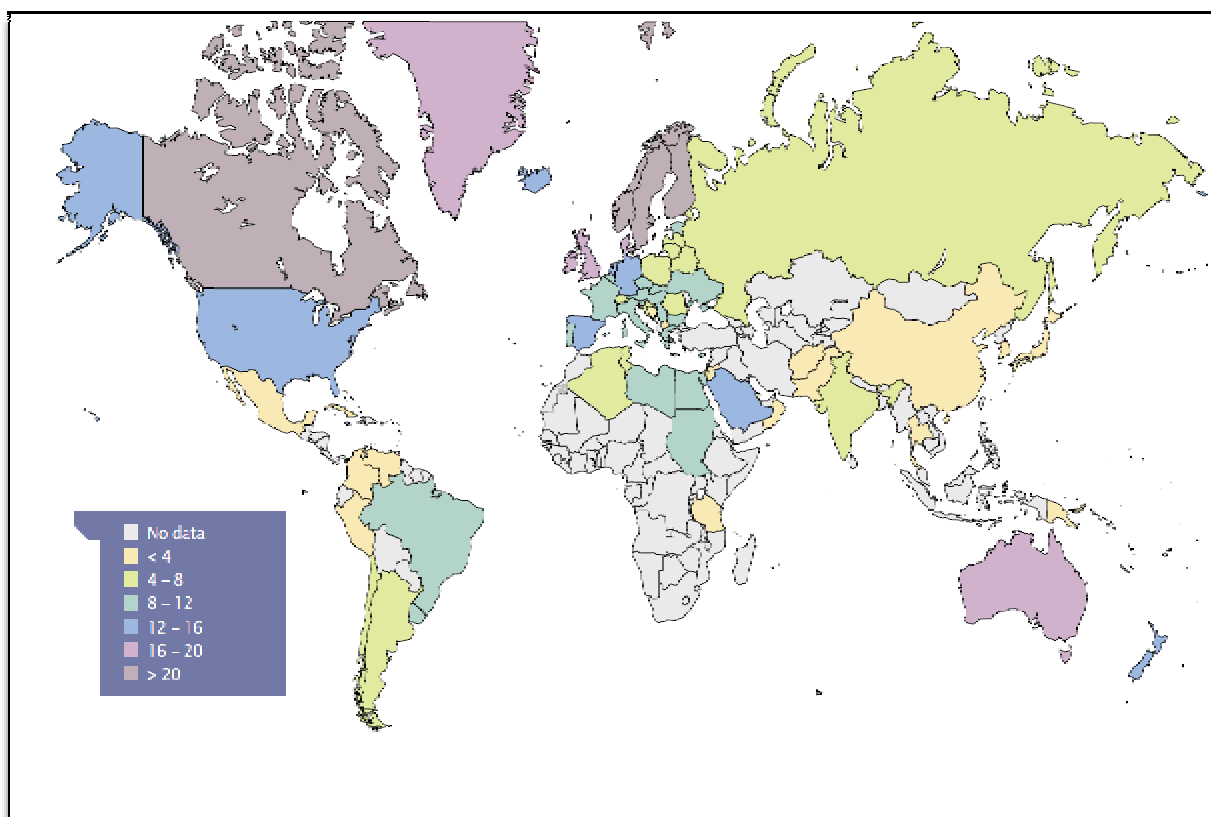


Figure 7 : Taux d'incidence du DT1 chez les enfants de 0 à 14 ans. (en 2003)

(Cas pour 100.000 habitants par an) [62]

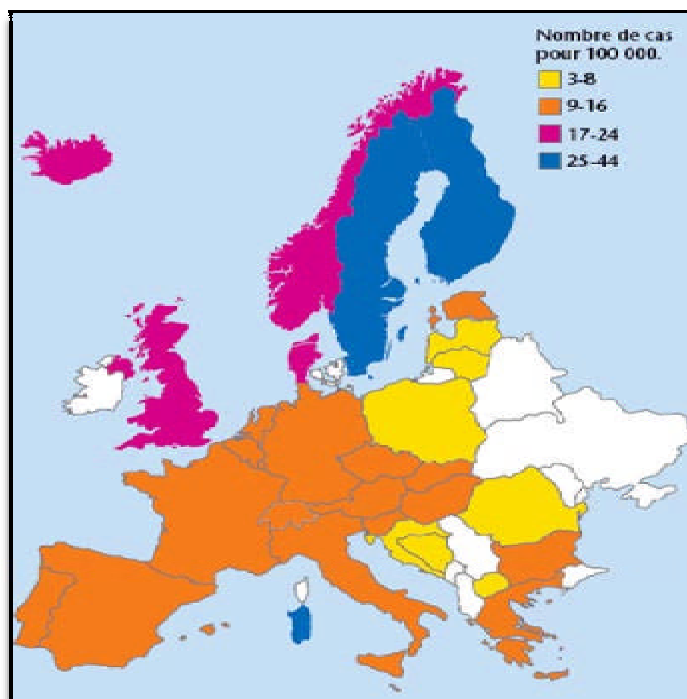


Figure 8 : Incidence du diabète de type 1 de l'enfant en Europe selon Eurobiab.

## B- Les maladies auto-immunes : [26] [30] [43-45] [64-66]

Les maladies auto-immunes sont peu connues du grand public et pourtant elles constituent la troisième cause de morbidité dans les pays développés avec une prévalence de 6 à 7 % de la population générale. Leur fréquence augmente et pourrait atteindre 20 % des consultations. Mais Il faut tenir compte des progrès faits dans le diagnostic précoce, en particulier par la recherche d'auto-anticorps.

Dans le même sens, l'épidémiologie de ces affections reste difficile à déterminer avec précision, car il faut éviter les biais de sélection liés au regroupement des patients dans les grands centres hospitaliers.

Actuellement, plus de 80 maladies auto-immunes ont été individualisées. Parmi les plus fréquentes, on peut citer les pathologies thyroïdiennes auto-immunes, la polyarthrite rhumatoïde, le diabète auto-immun et le syndrome de Gougerot Sjögren.

La répartition géographique de certaines de ces atteintes obéit à un gradient Nord-Sud. C'est le cas par exemple, du diabète de type I et de la sclérose en plaque dont l'incidence diminue du Nord au Sud dans l'hémisphère Nord et du Sud au Nord dans l'hémisphère Sud [65].

Du point de vu influence du sexe, le sex ratio (F/H) des MAI est variable :

- Beaucoup sont plus fréquentes chez les femmes (LED : 10/1, SEP : 10/1, Basedow : 5/1, PR : 3/1).

- Certaines ne sont pas liées au sexe (diabète: 1/1) ou sont au contraire plus fréquentes chez les hommes (SPA : 1/3).

En pédiatrie, parmi les atteintes auto-immune les plus fréquemment rencontrées on peut citer la polyarthrite rhumatoïde, la maladie cœliaque (MC), le DT1, le purpura thrombopénique auto-immun...etc. Parmi les atteintes les plus fréquemment associées au DT1 on cite la maladie cœliaque, la thyroïdite auto-immune et la maladie d'Addison auto-immune.

Dans notre étude sur un total de 116 enfants diabétiques, on a retrouvé 9 malades présentant au moins une affection auto-immune associée au DT1 (5 cas de MC, 2 cas de thyroïdite AI, un cas de MC+thyroïdite AI et un cas d'hépatite AI + thyroïdite AI).

## V- Diagnostic positif du DT1 :

### 1 - Clinique : [2] [6] [62] [67 à 74]

Le tableau le plus typique est celui du syndrome cardinal: polyurie, polydipsie, polyphagie et amaigrissement. Des prises de biberons supplémentaires durant la nuit, des couches particulièrement remplies ou l'apparition d'une énurésie secondaire doivent faire penser au diagnostic chez les enfants de moins de 5 ans. Ce tableau peut être plus trompeur chez le nourrisson devant une déshydratation, anorexie ou une mycose génitale.

Dans le même sens, les adolescents peuvent ne pas rapporter l'existence du syndrome polyuro-polydipsique, ce qui peut conduire à un retard diagnostic.

Selon l'étude Eurobiab les symptômes les plus fréquents en Europe étaient la polyurie (71 %), l'amaigrissement (9 %) et la fatigue (7 %). Les douleurs abdominales étaient présentes dans 3 % des cas et un coma avec altération de la conscience dans 16 % des cas [67].

Dans environ 40 % des cas, le diagnostic est porté plus tardivement devant des symptômes d'acidocétose. Cependant, le diagnostic peut être évoqué fortuitement devant une hyperglycémie retrouvée lors d'un bilan biologique.

A l'interrogatoire, on peut déceler la notion d'une infection ou un geste chirurgical récent qui peut parfois révéler l'hyperglycémie latente. Pourtant, il se peut que l'hyperglycémie soit sévère (hyperglycémie de stress) mais peut être transitoire et nécessiter un traitement, mais ne devrait pas être en elle-même diagnostiquée comme diabète [6].

L'EURODIAB a étudié la prévalence d'un antécédent de diabète de type 1 chez l'un des deux parents lors de la découverte du diabète de l'enfant : 3,4 % des enfants ont leur père diabétique contre 1,8 % leur mère [74].

L'examen clinique permet d'apprécier les signes d'une déshydratation qui peut être globale, Il doit rechercher en urgence la présence de signes d'acidose métabolique et la présence d'acétone dans les urines. Il apprécie également l'état de conscience et le développement staturo-pondéral de l'enfant. L'examen somatique complet recherche un éventuel facteur déclenchant. Cet examen doit également éliminer les causes de diabète secondaire: recherche d'arguments en faveur d'un hypercorticisme, d'une hyperthyroïdie ou d'une acromégalie.

Dans notre série :

- Le diabète est révélé par un syndrome polyuro-polydipsique dans 60% des cas, des signes digestifs dans 28 % des cas, un amaigrissement dans 18% des cas, une polyphagie dans 15,5% et des troubles de conscience également dans 15,5% des cas.
- Dans le groupe des malades DT1-MAI le syndrome polyuro-polydipsique est également retrouvé en tête chez 4 enfants,
- 14 % des enfants diabétiques (dont 2 cas ayant une MAI associée) ont un antécédent familial de diabète de type 1, quel que soit le lien de parenté.

## 2-Par-aclinique : [2] [48]

- Affirmer le diabète :

- « 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.
- « glycémie à jeun supérieure ou égale à 126 mg/dl à deux reprises).
- « Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO): glycémie supérieure ou égale à 200 mg/dl au temps 120 minutes de l'HGPO.

- Affirmer la nature auto-immune du diabète :

Cette origine 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 auto-anticorps permet la confirmation du caractère auto-immun du DT1. En absence de ces Ac, l'origine auto-immune est probable s'il existe des antécédents familiaux de diabète insulino-dépendant, si des anticorps anti-thyroïdiens, anti-surrénales, anti-endomysium et/ou anti-transglutaminase sont présents, si le typage HLA est DR3-DR4.

- Affirmer le caractère insulino-prive du diabète :

En pratique, l'évaluation de l'insulino-sécrétion résiduelle est inutile devant un diabète auto-immun, sauf dans le cadre d'études cliniques, mais est importante si le diabète n'est pas auto-immun. L'insulino-sécrétion peut être appréciée par la mesure du peptide C de base et après stimulation par le glucagon ou un repas test.

Dans notre étude, la recherche des Ac des MAI fréquemment associées au DT1 (MC et thyroïdite) a été effectuée chez 33 malades (28,4%), ce bilan était positif chez 9 malades (24% de ces enfants et 7,7 % de l'ensemble de l'échantillon). Le dosage des auto-anticorps spécifiques du DT1 n'a été réalisé que chez 7 patients dont une seule patiente du groupe DT1-MAI, ce dosage était positif dans tous ces cas.

## V-Diabète et maladies auto-immunes :

### 1) Association DT1-Maladie auto-immune : [4-5] [31] [75 à 83]

Les maladies auto-immunes (MAI) sont habituellement individualisées en deux grands groupes : les MAI spécifiques d'organe et les MAI non spécifiques d'organe ou systémiques. Roitt [75] a classé ces MAI en un éventail allant des plus spécifiques d'organes (ex : thyroïdite de Hashimoto) au moins spécifique (ex : lupus). Un même individu peut présenter plusieurs maladies auto-immunes ; et on constate des chevauchements à chaque extrémité de l'éventail. En revanche, les associations entre deux maladies éloignées sur cet éventail sont relativement peu fréquentes. Par exemple, l'association est exceptionnelle entre une hépatite auto-immune et une sclérodermie systémique (5 cas dans la littérature) [76].

Les études concernant l'association du DT1 aux MAI restent très limitées. Cette association, chez le diabétique de type 1 ou dans sa famille, est plus fréquente que dans la population générale [4-5] justifiant un dépistage systématique, des plus

fréquentes de ces maladies, cliniquement et par des examens para-cliniques (Ac et dosages hormonaux) [77]. Ce dépistage a montré que la fréquence des formes infra-cliniques de ces maladies chez l'enfant diabétique est plus élevée qu'on le pensait antérieurement [82]. Parmi les MAI les plus fréquemment associées au diabète de type 1 on trouve la thyroïdite (90%) et la maladie coéliqua (1à3%). [77] [81-82]

Chez l'adulte, d'après l'étude de E. Bertin et al [83], la prévalence de ces associations était évaluée à 2% des diabètes insulino-dépendants. L'atteinte thyroïdienne arrive en tête suivie par le vitiligo, la maladie coéliqua et la maladie de Biermer.

D'autre part, le diabète peut parfois s'inscrire dans un syndrome de poly-endocrinopathie auto-immune, qui se caractérise par la présence de divers auto-anticorps dans le sérum. Ceux-ci sont spécifiques pour les tissus atteints et leur présence constitue un élément important pour le diagnostic. Trois types de cette association ont été décrits :

Le type I appelé également APECED (Auto-immune Poly Endocrinopathy Candidosis Ectodermal Dystrophy) est rare, monogénique, de transmission autosomique récessive, affectant essentiellement l'enfant en bas âge. Il ne présente pas d'association préférentielle avec certains groupes HLA. Il comporte essentiellement une hypoparathyroïdie (89 % des cas), une insuffisance surrénalienne (60 %), une candidose cutanéomuqueuse chronique (75 %) et une insuffisance gonadique (45 %). Le DT1 apparaît au cours de l'évolution dans 18 % des cas. D'autres manifestations sont possibles (hépatite auto-immune, diarrhée, etc). Ce syndrome est lié à une mutation dans un gène codant un facteur de transcription impliqué dans la tolérance immunitaire, le gène auto-immune regulator (AIRE) situé sur le chromosome 21. Cette endocrinopathie associe au

moins deux éléments de la triade suivante : candidose muco-cutanée, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénalienne. [78-80]

Le type II est plus fréquent, polygénique, avec certains éléments suivant une transmission autosomique dominante ; il est diagnostiqué chez l'adulte jeune, avec une prédominance féminine et est associé au groupe HLA DR-3/DR-4. Il comporte essentiellement une insuffisance surrénale (100 % des cas), une thyroïdite auto-immune (70 %) et un diabète de type 1 (50 %). [78-79]

La polyendocrinopathie auto-immune liée à l'X (déficit immunitaire, diarrhée, [syndrome IPEX : immunodysregulation polyendocrinopathy x-linked]) associe un diabète néonatal et une malabsorption. Elle est de transmission récessive liée à l'X, due à une mutation du gène FOXP3. [78-79]

Tableau 5 : comparaison entre les PEA de type I et de type II [31]

	PEA type I	PEA type II
Date début	Enfance (< 10 ans)	Age adulte (> 30 ans)
Sexe	M = F	F > M
Génétique	Autosomique récessif gène <i>AIRE</i> (21q22.3) (auto-immune regulator)	Polygénique avec antécédents familiaux dans 50 % des cas lié à HLA DR3 DQ2 et/ou DR4 DQ8
Clinique		
Triade	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Candidose cutanéomuqueuse (75-100 %)</li> <li>- Hypoparathyroïdie (80 %)</li> <li>- Insuffisance surrénale (70 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance surrénale</li> <li>- Hypothyroïdie (80 %)</li> <li>- Diabète de type 1</li> </ul>
Autres	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dystrophie ectoderme (35 %)</li> <li>-Malabsorption intestinale (25-30 %)</li> <li>-Hypogonadisme primaire (15 % H/60 % F)</li> <li>- Alopecie (30 %)</li> <li>- Diabète de type 1 (12 %)</li> <li>- Maladie de Biermer (13 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladies cœliaque (5 %)</li> <li>- Maladie Biermer (5 %)</li> <li>- Vitiligo (5 %)</li> <li>- Ménopause précoce (5-10 %)</li> <li>- Alopecie</li> <li>- Hépatites chroniques</li> <li>- Autres</li> </ul>

Dans notre étude sur 116 enfants DT1, la maladie cœliaque arrive en tête dans 6 cas, puis la thyroïdite AI dans 4 cas et l'hépatite AI dans un seul cas. Ces atteintes entrent dans le cadre d'affections AI spécifiques d'organes, aucun cas de maladie AI systémique n'a été retrouvé. De même, aucun cas de PEA n'a été noté.

La moyenne d'âge du groupe DT1-MAI est de  $7,5 \pm 4$  ans (de 2 à 14 ans) comparée à  $7,7 \pm 4,2$  ans (1 à 16 ans) chez les enfants avec un DT1 isolé. (Différence non significative :  $p=0,89$ )

La moyenne d'âge de découverte du diabète est de  $5,6 \pm 4,4$  ans (de 1 à 11,9 ans) contre  $6,7 \pm 3,7$  ans (de 1 à 14 ans) chez les malades sans atteinte AI associée. Cette différence est non significative également :  $p=0,39$ .

Dans tous ces cas le diabète précède la MAI associée. L'intervalle entre la découverte du diabète et le diagnostic d'atteinte auto-immune est variable avec une moyenne de 16,3 mois (de 1 à 48 mois).

## 2) Dépistage des MAI au cours du DT1: [1] [4] [50] [82à 90]

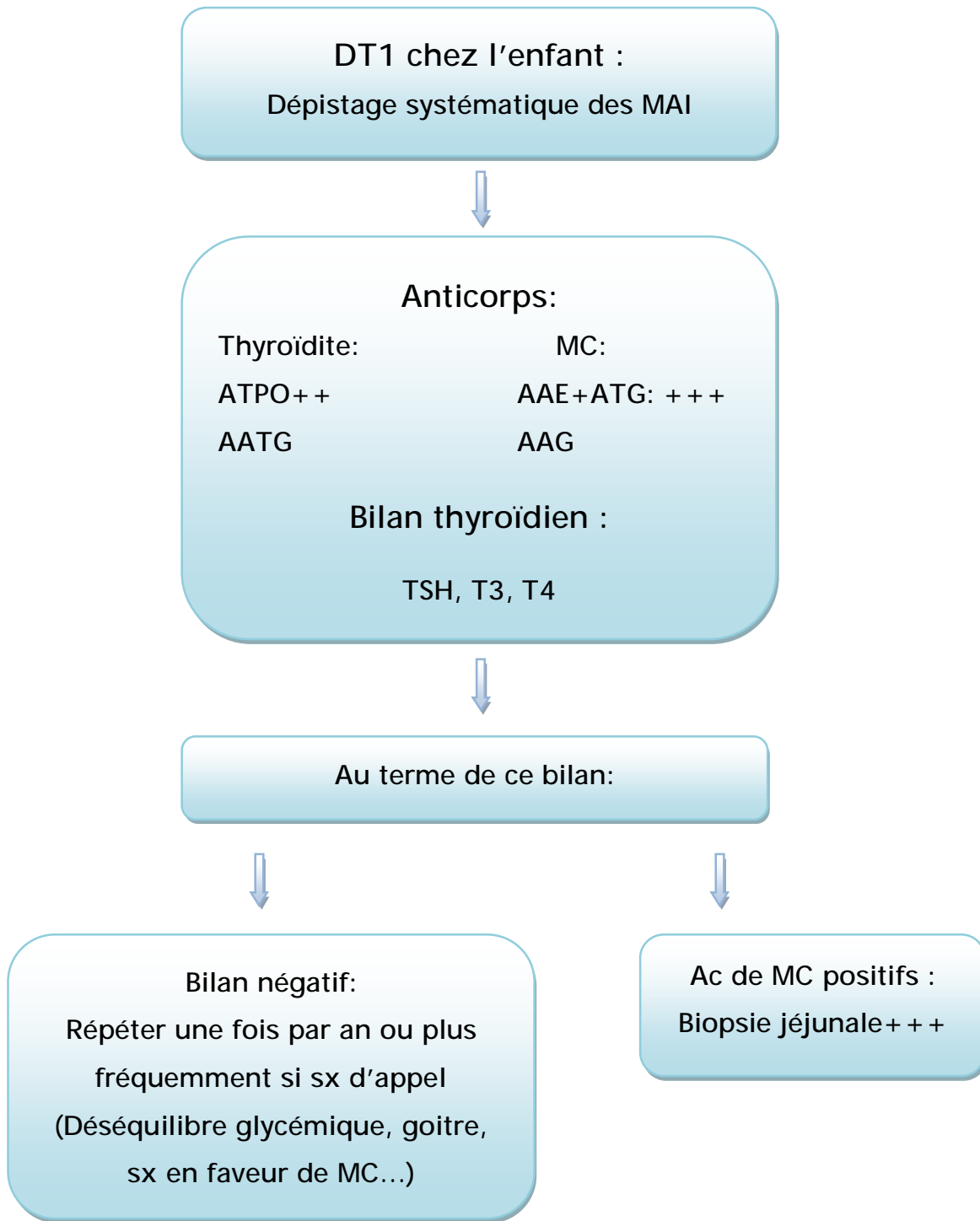
Le dépistage de ces affections pose des problèmes de décision thérapeutique, qui ne font pas encore l'objet d'un consensus, en l'absence de preuves incontestables de leur retentissement sur l'équilibre glycémique et la croissance, quand elles sont encore dans une phase préclinique.

La stratégie de ce dépistage a besoin d'être mieux définie. Dans les Consensus Guidelines de l'ISPAD 2000, les recommandations sont les suivantes : « au moment du diagnostic du diabète, la mesure de la fonction thyroïdienne et la recherche d'anticorps antithyroïde devraient être faites pour dépister une maladie thyroïdienne asymptomatique... De nombreux centres répètent les examens de la fonction thyroïdienne dans le cadre d'un bilan annuel. » « Le dépistage des anticorps de la maladie cœliaque devrait être envisagé au moment du diagnostic du diabète, et

répété si les circonstances cliniques suggèrent la possibilité d'une maladie cœliaque [82].

Au Maroc certaines recommandations élaborées à partir des recommandations de l'ISPAD 2007, de l'HAS et des données de l'ADA, proposent un dosage annuel de la TSH pour dépister l'hypothyroïdie et un dosage des anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase pour le dépistage de la maladie cœliaque. [1]

Des données plus récentes de l'ISPAD (2009) recommandent un dépistage de la fonction thyroïdienne par la mesure de la TSH et des anticorps dès le diagnostic du diabète, puis tous les deux ans chez les malades asymptomatiques (pas de goitre) ou en l'absence d'anticorps anti-thyroïde ; sinon plus fréquemment. Le dépistage de la maladie cœliaque devrait être réalisé au moment du diagnostic, puis annuellement pendant les cinq premières années, puis tous les deux ans. Une évaluation plus fréquente est indiquée en présence de signes d'appels ou si un parent du premier degré est cœliaque. Les enfants qui ont une MC détectée par des Ac positifs devraient avoir une confirmation par biopsie, puis ils devraient avoir l'aide d'un(e) diététicien(ne) expérimenté(e) pour mieux adhérer au RSG [50]. L'examen clinique devrait chercher des signes cliniques d'appel en faveur d'une MAI.



**Figure 9 : Stratégie de dépistage des maladies auto-immunes au cours du DT1**

MAI: maladies auto-immunes

ATPO: Anticorps Anti-thyro-peroxydase

AAE: Anticorps Anti-Endomysium

AAG : Anticorps Anti-Gliadine

MC : Maladie cœliaque

AATG: Anticorps Anti-thyroglobuline

ATG: Anticorps Anti-Transglutaminase

TSH: Thyroestimuline

### 3) Dépistage du DT1 au cours des MAI : [21] [91 à 96]

La positivité des auto-anticorps spécifiques du DT1 à la phase préclinique, rend ce dépistage possible [21] mais son intérêt reste discuté car aucune stratégie de prévention chez les sujets à risque élevé n'a fait jusqu'ici la preuve de son efficacité [91-94]. Dans la majorité des cas, ce sont les familles qui souhaitent connaître le risque de diabète pour les apparentés de premier degré [95].

Si le dépistage d'autres MAI est justifié en cas de DT1, et sachant que ces maladies peuvent précéder le diabète, la question sur la situation inverse se pose : est ce-que le MAI à risque élevé d'association avec ce type de diabète chez l'enfant ?

Selon R. LORINI [96], sur 188 patients atteints de MC suivis auprès de l'Unité de Gastroentérologie Pédiatrique de l'IRCCS G.Gaslini, et respectant bien leur RSG, une recherche des marqueurs sérologiques du DT1 a été effectuée afin d'établir un dépistage périodique. 9 patients (4,8 %) ont révélé des auto-anticorps anti-cellules bêta du pancréas. Chez ces 9 patients et sur 3 années de suivi, aucun patient n'a présenté d'anomalies métaboliques (glycémie à jeune, HbA1c..). Ainsi, chez les patients atteints de MC et suivant un régime sans gluten, le dépistage au titre de l'auto-immunité bêta-cellulaire est recommandé uniquement en présence d'hyperglycémie occasionnelle ou d'une symptomatologie suggérant une hyperglycémie [96].

### 4) Retentissent sur la croissance staturo-pondérale : [7] [50] [97 à 106]

La plupart des résultats de la littérature concernant la croissance staturale chez l'enfant diabétique restent contradictoires et la croissance pondérale est peu abordée.

Selon les études de Caju et al [97], d'Emmerson et al [98] ainsi que l'étude effectuée récemment au sein de l'Hôpital Universitaire des enfants Reine Fabiola en belge [99], il n'a pas été montré, lors de la découverte du diabète, de différence

significative de taille initiale par rapport à la population de référence. Par contre, l'analyse de Price et al [100] rapporte une taille plus grande des enfants diabétiques.

D'autre part, l'obésité augmente dans la population générale mais aussi dans la population diabétique de type 1 [7]. Dans ce sens, Jos et Thon [101] [102] ont décrit une tendance au surpoids chez les adolescents diabétiques. Cette tendance est particulièrement marquée chez les filles [101-103] et suggère une corrélation inverse entre le poids et la vitesse de croissance.

Le ralentissement de la croissance en taille et en poids, l'hépatomégalie et le retard pubertaire (sd de Mauriac) pourraient être observés chez les enfants ayant un mauvais équilibre glycémique persistant. Le manque d'insuline, la maladie cœliaque et d'autres troubles gastro-intestinaux devraient être envisagés dans ces circonstances. [50]

Une fois que l'enfant ou l'adolescent a atteint un poids satisfaisant après le diagnostic, une prise de poids excessive peut être due à un apport calorique élevé, qui peut être lié à un excès d'insuline. Une prise de poids trop importante est plus fréquente pendant et après la puberté [104]. En effet L'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) et d'autres études incriminent le traitement intensif par l'insuline dans cette augmentation [101,105-106]. Or, en raison du risque cardiovasculaire de l'obésité, la surveillance du poids est d'importance cruciale dans la prise en charge du diabète. Dans ce sens et comme la période pubertaire est fortement consommatrice en doses d'insuline, il' est impératif de diminuer les doses à la fin du développement pubertaire [50].

D'autre part, l'altération de la croissance staturo-pondérale est connue au cours de certaines affections AI associées au DT1 (MC : RSP, maladie de Basedow et maladie d'Addison auto-immune : amaigrissement, thyroïdite de Hashimoto :

surpoids). Cependant leur retentissement sur la croissance dans la phase préclinique reste non prouvé.

Notre étude ne trouve pas de retentissement des MAI sur la croissance staturo-pondérale. Ceci n'est pas le cas pour la MC où on trouve une fréquence de RSP significativement supérieure à celle des malades non cœliaques ( $p=0,008$ ).

#### 5) Retentissement sur l'équilibre glycémique : [1] [2] [4] [6] [22] [84 à 90] [107]

L'hémoglobine glyquée (HbA1c) est corrélée à la moyenne des glycémies des 3 mois précédant le prélèvement [107]. Un sujet non diabétique a une HbA1c comprise entre 4 % et 6 % en high performance liquid chromatography. À la découverte du diabète, l'HbA1c est en moyenne de 11 % [22]. L'HbA1c est inférieure à 6,5 % si le diabète est bien équilibré.

L'HbA1c est devenu un moyen classique de grande importance pour surveiller l'équilibre glycémique chez l'enfant diabétique. Elle est inutile pour diagnostiquer le diabète, mais indispensable pour contrôler l'efficacité du traitement.

En outre, la fructosamine reflète la moyenne des glycémies des 2 à 4 dernières semaines. Elle n'est quasiment plus utilisée en pratique, mais reste cependant utile dans certain cas d'anomalie de l'Hb.

D'autre part, il est connu que les MAI associées au DT1 peuvent influencer sur l'équilibre glycémique de l'enfant diabétique mais comme pour la croissance cette relation n'est pas démontrée au cours de la phase préclinique de ces atteintes.

Dans notre étude, la moyenne de l'HbA1c des malades DT1 isolé est de  $8,9 \pm 2,3$  % comparée à  $8,3 \pm 2,4$  % chez les enfants avec atteinte auto-immune associée. Il n'existe pas de différence significative entre ces deux groupes  $p= 0,5$ .

## 6) La maladie cœliaque :

### 6-1) Définition :

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune induite par le gluten alimentaire chez des sujets génétiquement prédisposés, avec une réponse immunitaire muqueuse inappropriée aux prolamines de blé, orge et seigle [34].

### 6-2) Quelques notions sur l'épidémiologie :

La fréquence de la MC a été longtemps sous-estimée, en raison des formes silencieuses, pauci-symptomatiques ou atypiques qui sont actuellement majoritaires [108]. La MC affecte essentiellement les caucasiens. Sa prévalence en Afrique du Nord est proche de celle observée en Europe [109]. Elle peut être révélée soit dans l'enfance ou à l'âge adulte. Dans l'enfance, l'âge de révélation pourrait dépendre de la date d'introduction du gluten. Ainsi, une étude récente rapporte qu'à l'âge de trois ans, la maladie est développée chez environ 80 % des enfants prédisposés et ayant reçu du gluten dès l'âge de six mois mais seulement chez 20 % des enfants prédisposés et ayant reçu le gluten à un an [110]. La majorité des diagnostics se font actuellement à l'âge adulte et les formes à révélation tardive sont en constante augmentation [112,111]. Cette maladie est deux à trois fois plus fréquente chez la femme [112].

### 6-3) Facteurs de risque :

Les antécédents familiaux de la maladie cœliaque sont un argument en faveur du diagnostic puisque la maladie affecte environ un parent de premier degré sur 10 dans une famille où un malade a été diagnostiqué. Il s'agit d'une prédisposition liée à plusieurs gènes dont les plus importants sont les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA DQ2) qui sont aussi impliqué dans la survenue des maladies auto immunes souvent associées à la maladie cœliaque (diabète, thyroïdite...). [113]

Sur cette prédisposition, un événement encore inconnu déclenche le processus immunitaire de la maladie. Parmi les facteurs déclenchants, les infections intestinales virales jouent un rôle (adénovirus, rotavirus...), ainsi que l'âge de l'introduction et la dose de gluten ingérée [33].

#### 6-4) Clinique :

##### a- Les formes classiques :

Les formes classiques sont mieux connues et faciles à diagnostiquer. En revanche elles deviennent de plus en plus minoritaires [114]. La forme typique concerne le nourrisson, dans la semaine ou le mois suivant l'introduction du gluten et comporte une diarrhée fétide, des vomissements et l'enfant devient triste, anorexique, apathique, casse sa courbe de croissance en poids puis en taille. L'abdomen est ballonné, le pannicule adipeux deviendrait inexistant « fesse triste ». Une décompensation sur le mode aigu est possible, avec diarrhée, vomissements, déshydratation « crise cœliaque ». [115,116] Chez le grand enfant les signes digestifs sont souvent au second plan, et de toute façon moins typiques que dans la forme classique.

##### b- Les formes pauci-symptomatiques :

Dernièrement vu le changement du profil clinique de la MC, ces formes trompeuses sont devenu les plus fréquentes. Elles sont prédominantes passé l'âge nourrisson [117], y compris lors de la rechute à distance d'une forme « bruyante ». Elles sont schématiquement les conséquences d'une malabsorption chronique sur différents organes ou fonctions. Le Tableau 6 en dresse la liste. Si chacun de ces éléments doit faire envisager une maladie cœliaque, le manque de spécificité de certains de ces signes, s'ils sont isolés, (douleurs abdominales ou constipation par exemple) n'est pas sans poser problème si l'on veut « cibler » le dépistage sur une

population à risque. Certains auteurs évoquent même l'asthme et le reflux gastro-œsophagien comme point d'appel. [116]

Le risque associé à chacun de ces signes n'est, en général, pas déterminé : par exemple chez l'adulte une maladie cœliaque est diagnostiquée dans 3,4 % des cas d'ostéoporose. Des études séro-épidémiologiques pourraient au fil du temps permettre de déterminer la prévalence de la MC dans chacune de ces situations chez l'enfant [116].

Tableau 6 : Les symptômes de la maladie cœliaque chez l'enfant [116]

Aménorrhée	Hippocratisme digital
Anémie ferriprive	Hypoplasie de l'émail dentaire
Anorexie	Hypotrophie fœtale
Apathie	Invagination
Ballonnement abdominal	Ostéoporose
Constipation	Petite taille
Diarrhée chronique	Retard pubertaire
Dénutrition	Tétanie
Douleurs abdominales	Ulcérations intestinales
Douleurs osseuses, fractures	Vomissements
Grand front	

#### 6-5) Diagnostic :

Le diagnostic est habituellement suspecté devant des signes d'appel cliniques, orienté par un syndrome de malabsorption biologique et un dosage d'anticorps spécifiques et confirmé par la mise en évidence histologique d'une atrophie villositaire du grêle proximal et une réponse au RSG à moins de 2 semaines.

Depuis plus d'une dizaine d'années, le mode d'entrée dans la « maladie » se fait selon deux façons (Fig. 10), soit devant des symptômes plus modestes ou moins typiques qu'auparavant, soit à la suite d'un dépistage systématique [118].

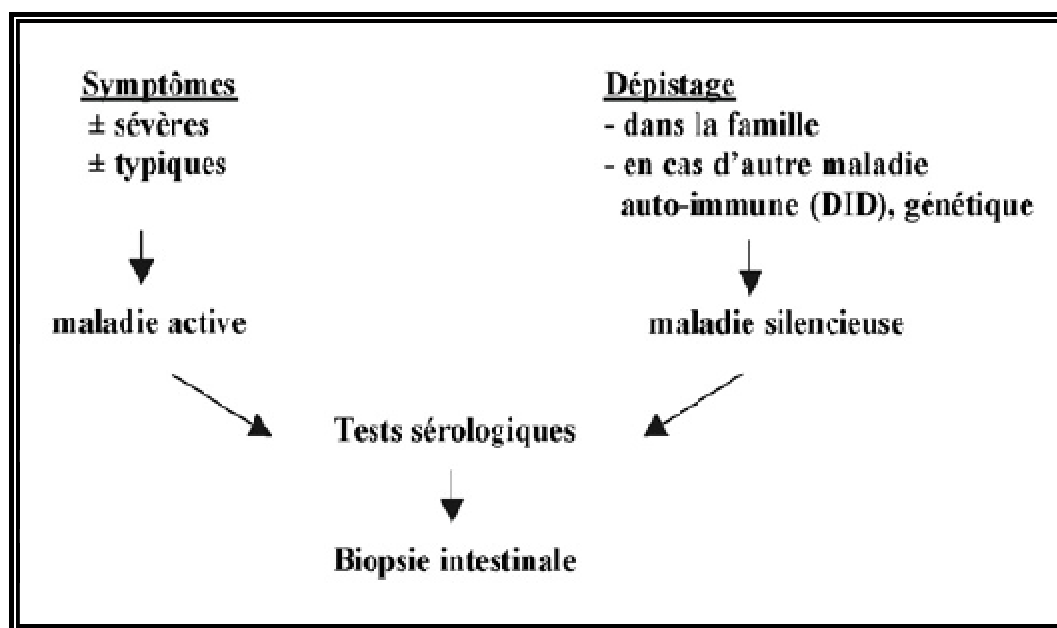


Figure 10 : Modes d'entrée dans la maladie cœliaque. [118]

Les ATG sont devenues le gold standard pour le dépistage de la MC vu une sensibilité très proche de 100% et une spécificité autour de 98% (mais dans tous les cas, elles ne peuvent pas remplacer la biopsie jéjunale). Les AAE quand à eux restent les plus spécifiques mais leur sensibilité n'est pas à 100%. Alors que les AAG ont une pauvre spécificité et donc d'utilisation moins importante [119].

Ce dépistage dans la population générale ne semble pas tout à fait raisonnable vu son éventuel retentissement médico-économique et l'absence de données sur le suivi au long cours des malades ayant bénéficié de ce dépistage. Pourtant, il semble plus logique en cas de maladie fréquemment associée à la MC comme le DT1 et d'autres MAI, et pour les apparentés de premier degré [118] [220].

#### 6-6) Associations morbides de la MC : [33] [116]

La MC est potentiellement pourvoyeuse d'association avec plusieurs maladies comme la dermatite herpétiforme, le DT1, le déficit immunitaire, la thyroïdite auto-

immune, l'hépatite auto-immune, l'insuffisance surrénalienne, le syndrome de Sjögren, le lupus, le psoriasis, la sclérodermie, la cirrhose biliaire primitive, certaines formes d'épilepsie et de neuropathies...etc. La plupart de ces maladies sont de nature auto-immune ou inflammatoire.

Un certain nombre d'explications de cette association a été évoqué dont un terrain génétique commun prédisposant, le caractère ubiquitaire de la transglutaminase, le fait que certaines pathologies sont capables de favoriser la MC...etc.

#### 6-7) Traitement et complications :

Chez l'enfant, classiquement les complications sont surtout nutritionnelles (ostéoporose, retard staturo-pondéral, retard pubertaire), et le plus souvent de découverte concomitante au diagnostic. Elles sont réversibles avec le régime.

Le traitement repose sur le régime sans gluten alimentaire (blé, seigle, orge) à vie. Il permet de prévenir les complications néoplasiques telles que les adénocarcinomes et les lymphomes du grêle, et l'ostéopénie. La principale cause de l'échec du régime est sa mauvaise observance. Dans le cas contraire, les complications graves de la maladie cœliaque, sprue réfractaire clonale et lymphome T intestinal, doivent être recherchées.[121]

#### 6-8) L'association Maladie cœliaque-Diabète de type 1 :

L'association entre ces deux affections bien qu'inhabituelle, n'est cependant pas exceptionnelle, en particulier chez l'enfant [122]. Selon la revue de la littérature, l'association de la MC a été significativement démontrée pour 5 maladies : la dermatite herpétiforme, le DT1, le déficit sélectif en IgA, les thyroïdites avec dysthyroïdie et la cirrhose biliaire primitive [123].

La portée clinique de ces associations est double :

- La MC peut ne se révéler que par des symptômes liés à la maladie associée.

- Le régime sans gluten peut améliorer la maladie associée.

Par ailleurs, le DT1, la MC et la thyroïdite de Hashimoto constituent une triade de pathologies auto-immunes que l'on rencontre très fréquemment chez un même patient [124].

Plusieurs études ont montré que le diabète apparaît plus tôt en moyenne (entre 3,2 et 5,7 ans), chez les enfants qui ont un diabète associé à une maladie cœliaque, que chez les autres [4,84,86,125]

La méta-analyse de HOLMES [122] a montré que la fréquence de l'association DT1-MC est de l'ordre de 1,5 à 6,4 % en fonction du type de la population analysée. Cette prévalence tend à être encore plus élevée chez l'enfant.

Ainsi, l'étude tunisienne menée par H. ALOULOU et al [126] publiée en 2007 trouve une prévalence de 3,52 %. De même S. Faesch et al [82] en 2006, trouvent une prévalence proche : 3,2 % (sur 281 enfants testés).

D'une façon globale, d'après la revue de la littérature, la prévalence de la MC dans le DID est 20 fois plus fréquente que dans la population générale [127]. Cette prévalence varie de 0,97 à 16,4 % (Tableau 7) [128 à 131].

Tableau 7 : Prévalence de la MC chez les DID selon différentes séries.

Référence	DID	DID-MC	Prévalence
Shahbazkhani B. [127]	250	6	2,4 %
Boudraa G. [128]	116	19	16,4 %
KoLetzko S. [129]	1032	10	0,97 %
Tanure MG. [130]	236	6	2,6 %
Barbato M. [131]	175	21	12 %
Ashabani A. [132]	234	24	10,3 %
Mahrezi A. [133]	80	6	7,5 %
Mankai A. [134]	205	11	5,3 %
Thain ME. [135]	400	6	1,5 %
Visakorpi JK. [136]	500	5	1 %
Vitoria JC. [137]	93	6	6,45 %
Fraser-Reynolds KA. [138]	236	12	5,2 %
Sigurs N. [139]	459	21	4,6 %
Peretti N. [140]	284	11	3,9 %
Valletta E. [141]	387	27	6,9 %
Hansen D. [142]	269	28	12,3 %
Goh C. [143]	113	5	4,4 %
Spiekerkoetter U. [144]	205	7	3,4 %

Cette variation de fréquence est expliquée par la multitude des formes cliniques de la MC, par la variabilité des méthodes de dépistage, par le type de l'étude (rétrospective ou prospective) et par les différences des facteurs génétiques et environnementaux liées à chaque population [126]. Dans les pays maghrébins, la prévalence est significativement plus élevée, liée à une fréquence élevée de la MC dans ces régions [128] [132-134].

Du point de vue génétique, il a été démontré que les antigènes HLAB8 et HLADR3 sont présents chez 85 % des patients ayant l'association DID—MC contre 41 % des DID non cœliaques [145-148]. Plus récemment, il a été affirmé que les deux maladies sont associées aux hétérodimères DQ $\alpha\beta$ . D'autre part, le risque de MC parmi les enfants diabétiques est augmenté par la présence de HLADQB1\*02-DQA1\*05 [149].

Selon des études récentes concernant la MC faisant appel au dépistage systématique, les formes pauci- ou asymptomatiques deviennent plus fréquentes au profit des formes symptomatiques [136,137]. Ainsi, quatre patients sur dix de la série de H. ALOULOU et al [126] étaient totalement asymptomatiques, et la prévalence de la MC est plus importante dans le groupe des enfants dont le DT1 est plus ancien.

Ainsi, selon T. SAUKKONEN et al [28], le diabète précède souvent de plusieurs années le diagnostic de la maladie intestinale. Plusieurs études convergent dans ce sens, par exemple dans une étude italienne, la prévalence de la MC était de 3,6 % au moment du diagnostic du DID ; cette prévalence a augmenté à 6,2 % après une durée d'évolution de six ans [150].

Pour d'autres, le diagnostic de la MC se fait généralement en même temps ou peu après celui du diabète [82]. Cependant selon d'autres auteurs [88,140,151], la MC commence souvent avant le DID puisqu'elle a été retrouvée au moment de la découverte du DID.

Du point de vue clinique, l'association DT1-MC se manifeste [152] par une grande labilité glycémique, avec entre autres, hypoglycémies fréquentes et ce malgré une diminution progressive de la dose d'insuline et/ou [153] des signes digestifs, tantôt classiques, tantôt plus bâtarde [122] [154,155]. La MC peut cependant aussi être d'évolution plus insidieuse, voire silencieuse et asymptomatique (surtout en cas de diagnostic par dépistage systématique) rendant l'approche diagnostique plus aléatoire [156,157]. Les causes de ces différences reflètent probablement l'altération limitée de la muqueuse intestinale chez les patients pauci- ou asymptomatiques [129].

Le dépistage d'une MC chez le sujet diabétique repose surtout sur la présence d'anticorps particulièrement fidèles. Il s'agit des anticorps anti-transglutaminases

(ATG), IgA anti-endomysium (AAE) et plus ou moins des anti-gliadine (AAG) [158] [138]. Il est à mentionner également la présence chez des sujets atteints de MC et non diabétiques, d'autres auto-anticorps qui sont habituellement présents au diagnostic d'un DT1. Ainsi dans une série de Galli-Tsinopoulou et al [159] il' y avait chez 23% de malades cœliaques non diabétiques, des auto-anticorps anti-GAD et/ou anti-Ia2, rendant ces sujets à risque de développer ultérieurement une insulinopénie.

En pratique, en présence d'auto-anticorps, la biopsie jéjunale est indispensable pour confirmer le diagnostic et évaluer l'ampleur des lésions [122].

Du point de vu thérapeutique, l'effet du régime sans gluten sur l'équilibre du DID n'a pas été démontré par la plupart des auteurs [142-144]. Pour d'autres, ceci n'est cependant pas le cas lorsqu'il y a un retard de diagnostic, ce qui est encore fréquemment rapporté [160]. Il y a alors inévitablement instabilité glycémique «inexpliquée» mais aussi, à terme, d'autres complications comme une ostéopénie [161] et/ou le développement d'un lymphome [162].

Dans ce sens, certains auteurs défendent l'introduction de ce régime chez le cœliaque asymptomatique puisque à leur point de vu la MC silencieuse est une étape préclinique d'une MC potentiellement sévère et que le RSG prévient le risque de survenue d'autres maladies auto-immunes [143,144]. Le risque de complications de la MC représente en fait l'indication principale de la mise sous RSG de ces patients. Ces complications sont représentées par le risque de développer des maladies auto-immunes, des lymphomes intestinaux ainsi qu'une ostéopénie, et il semble que ce risque est proportionnel au temps d'exposition au gluten [126].

Or, les lymphomes et l'ostéoporose peuvent compliquer la MC que ce soit dans sans forme symptomatique ou asymptomatique, d'où l'effet bénéfique

préssumé du RSG chez ces enfants [163,164], mais la compliance à ce régime, même lorsque le suivi médical est strict, n'est que de 27 à 47 % [141].

Afin d'évaluer le risque de complications en cas d'association DT1-MC surtout en cas de MC asymptomatique, il semble nécessaire de réaliser plus d'études concernant ce sujet [126].

Enfin, tenant compte de la prévalence relativement élevée de cette association et le risque de complications en cas de retard ou de méconnaissance de ce diagnostic, nous envisageons comme d'autres auteurs [122,165] un dépistage systématique de la MC chez l'enfant diabétique de type 1 dès le diagnostic du diabète.

Tableau 8 : Comparaison des données concernant la prévalence de la MC chez les enfants DT1 de notre étude avec 2 études précédentes.

	H. ALOULOU [126]	S. FAESCH [82]	Notre série
Taille de l'échantillon	284	370	116
Moyens de dépistage et/ou du diagnostic	AAG, ATG, AAE BJ	AAG ± AAE BJ	ATG, AAE, ±AAG BJ
Nombre des enfants testés	284	281	33
Nombre de cas cœliaques	10	9	6
Prévalence de la MC	3,52 %	3,2%	5,2% *

\* dans notre série seulement 33 enfant ont été testés, ce qui correspond donc a une prévalence d'environ 18,2%, ce résultat est certainement lié un biais de sélection vu qu'on ne faisait pas le bilan immunologique de dépistage de façon systématique avant 2011. On a donc rapporté le nombre des cas cœliaques sur l'ensemble de l'échantillon.

Tableau 9 : Comparaison des données concernant l'âge de découverte du DT1 et de la MC, et la durée d'évolution du DT1 chez les cas cœliaques avec 2 travaux antérieurs.

Série	L'âge moyen au dg de la MC	Durée moyenne du DT1	L'âge au début du DT1
H. ALOULOU [126]	8,66 ans (3 à 14 ans)	5,25 ans	-
S. FAESCH [82]	7,8 ± 5,4 ans (1,3 à 17,4 ans)	1,8 ± 2,9 ans (0 à 9 ans)	5,9 ± 4,2 ans (1,1 à 11,7 ans)
Notre série	7,3 ± 3,5 ans (3,25 à 12 ans)	1,9 ± 1,8 ans (1 mois à 5 ans)	5,7 ± 4,8 ans (1 à 11,9 ans)

On constate que nos résultats ne diffèrent pas beaucoup de celles de ces deux études.

Dans notre série : (voir tableau 8 et 9)

- On a estimé la fréquence de la MC à 5,2 %.
- L'âge moyen au début du diabète est de 5,7 ± 4,8 ans comparé à 6,7 ± 3,7 ans chez les malades non cœliaques (p=0,51).
- L'âge moyen du diagnostic de la MC est de 7,3 ± 3,5 ans (3,25 ans à 12 ans).
- La découverte du diabète précède le Dg de la MC chez nos 6 patients avec un intervalle moyen entre le diagnostic du DT1 et la MC est de 19,4 mois (1 mois à 4 ans).
- 5 enfants avaient d'emblé un tableau évocateur de MC.
- Une tendance à l'hypoglycémie a été observée pour un seul malade.
- Tous ces enfants avaient des lésions histologiques avancées (AVT et AVST).

## 7) Les thyroïdites auto-immunes :

### a-Généralités :

La pathologie auto-immune thyroïdienne comprend essentiellement 2 affections : la thyroïdite chronique auto-immune (maladie de Hashimoto), et la maladie de Basedow. Ces 2 maladies surviennent moins fréquemment en pédiatrie que chez l'adulte [30].

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 [166,167].

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 [6].

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 [30].

D'autre part, chez l'enfant 2 maladies monogéniques sont décrites mais s'observent exceptionnellement :

- Le syndrome APECED (PEA de type I) : Une maladie thyroïdienne AI n'est présente que dans 2 à 4% des cas.

- Le syndrome IPEX (ou PEA liée à l'X) : surtout en cas de diabète néonatal. [2] [30] [80].

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) [80].

b- 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 % [168] ou 0,9 % patients-années [169] 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 [170-172] [85]. 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 [85].

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 [50].

- L'Hyperthyroïdie :

L'hyperthyroïdie est moins souvent associée au diabète que l'hypothyroïdie [89], 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 [50].

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 [50].

c- 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 [173,174].

L'hypothyroïdie franche ou compensée est une complication qui pourrait, dans certains cas, compromettre le pronostic statural chez l'enfant [175,176].

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 [30].

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 [177-179]. Par conséquent, l'évaluation d'un pronostic à long terme reste difficile [173].

- 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 [30]. Sa fréquence chez le diabétique de type 1 est estimée à 3% environ dans une série tunisienne. [180]

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 [30].

d- 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 [4] [84-90].

Des données récentes de la littérature apportent des précisions concernant l'histoire naturelle de l'apparition des anticorps dans la thyroïdite [85], 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 anti-thyroïde ; sinon plus fréquemment [50].

Deux types d'anticorps anti-thyroïdiens 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 [181]. Ils n'ont pas d'intérêt diagnostique au cours de cette maladie mais à des titres élevés, ils peuvent orienter vers une hashitoxicose [182]. 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 [183]. 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 [182] [184-186]. Ces auto-anticorps sont plus spécifiques puisque aucun patient n'avait d'AATG en l'absence d'AATPO dans l'étude de Baker [187].

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 [187].

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 [82].

De même, le choix du premier test de dépistage (Ac ou dosage de la TSH) est encore discuté [82]. 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 [82]. Dans ce sens, une étude a montré un ralentissement de la croissance staturale lorsque la TSH dépasse un certain seuil (10 mU/l) [82].

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 % [85,168,170,188]. Elle est plus élevée chez les filles [170,172] et elle augmente avec l'âge [85,188]. Une prévalence encore plus élevée a été rapportée chez l'adulte [171].

Selon une série tunisienne, le diabète de type 1 s'associe à la thyroïdite chronique de Hashimoto dans 8% des cas. Les anticorps anti-thyroperoxydase sont positifs chez 37% des diabétiques de type1 [180].

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 sur les maladies auto-immunes [187].

Récemment, S. Faesch et al [82] retrouvent sur une série de 370 enfants et adolescent, 42 cas d'AAT positifs (11,4%). La fréquence cumulée des anticorps anti-thyroïde augmentait régulièrement avec l'âge et était significativement plus élevée chez les filles, atteignant vers l'âge de 18 ans 28 % chez les filles et 12 % chez les garçons. Conséquence de cette évolution, les anticorps anti-thyroïde étaient fréquemment trouvés au moment du diagnostic de diabète quand celui-ci apparaissait après 10 ans, alors qu'ils se positivaient souvent secondairement quand le diabète débutait avant 10 ans. L'équipe conclut que le rythme du dépistage doit être adapté cette évolution des anticorps en fonction de l'âge [82].

Tableau 10 : Comparaison de nos résultats avec ceux de S. Faesch et al [82]

Série	Rythme de dépistage (en moyenne)	Fréquence des AAT+	Age moyen	Durée moyenne du diabète	l'âge moyen de début du diabète	Intervalle moyen début du diabète- découverte des AAT
S. Faesch et al [82]	1 tous les 2 ans	11,4%	14,7 ± 3,5 ans	7,5 ± 4,3 ans	7,4 ± 3,7 ans	3,4 ± 3,8 ans
Notre série	1 par an	3,4%	8,1 ± 5,3 ans	1,3 ± 1,8 ans	6,8 ± 4,6 ans	1,2 ± 1,3 ans

Dans notre étude le dépistage systématique était basé sur la recherche d'AAT (AATPO et AATG) et le bilan thyroïdien (TSH, T3, T4) dès la découverte du diabète, puis annuellement.

Sur 116 enfants diabétiques on a décelé 4 cas ayant une thyroïdite auto-immune infra-clinique (AAT positifs) : 3,4 %. Mais seulement 33 malades était testés

vu que le dépistage n'était pas systématique au début des années de l'étude. Donc cette valeur reste sous estimée.

Ces malades étaient asymptomatiques sur le plan thyroïdien et la thyroïdite était isolée dans 2 cas, associée à une MC chez un cas et à une HAI chez le 4<sup>ème</sup> enfant.

Les dosages réalisés montrent des ATPO positifs dans les 4 cas et un seul cas d'AATG positif. La moyenne d'âge au diagnostic était de  $8 \pm 4,9$  ans et il s'agit de 3 filles et un garçon.

L'âge moyen au début du diabète est de  $6,8 \pm 4,6$  ans comparé à celui du groupe DT1 isolé :  $6,7 \pm 3,7$  ans (différence non significative :  $p=0,95$ ).

Les Ac ont été détectés dans les quatre cas après la découverte du diabète avec un intervalle moyen de 14,3 mois.

## 8) Les hépatites auto-immunes (HAI) :

### 8-1) Vue d'ensemble :

Les hépatites auto-immunes constituent un groupe de maladies hétérogènes de cause indéterminé. Il s'agit d'affections hépatiques à progression rapide vers la cirrhose, dont le diagnostic n'est pas toujours facile (absence de signes pathognomoniques) et dont la classification reste un sujet de plusieurs débats [189].

L'HAI est définie par une inflammation non résolutive du foie caractérisée par la présence de lésions hépatiques typiques « hépatite d'interface », associée à une hypérgammaglobulinémie (IgG), la présence d'auto-anticorps et une grande sensibilité aux corticoïdes [190].

Décrite initialement dans les années 1950, l'association à d'autres maladies auto-immunes a été rapidement reconnue et on parlait de notion « d'hépatite lupoïde » en raison de la présence d'anticorps antinucléaires. [191-192].

Les HAI sont observées chez les enfants et les adultes des deux sexes et affectent toutes les races. Il existe cependant une nette prédominance du sexe féminin et des sujets jeunes. La fréquence du sexe féminin est de 70% dans l'HAI de type 1 et de 90% dans l'HAI de type 2. Cette maladie est diagnostiquée surtout à l'âge pédiatrique; dans le cas de l'HAI de type 1, 40% à 50% des patients commencent leur maladie avant l'âge de 20 ans, et dans le cas de l'HAI de type 2, 90% des patients sont diagnostiqués à ce moment de leur vie. Par ailleurs, l'âge moyen du diagnostic de l'HAI de type 1 en pédiatrie est de 10 ans 6 mois et pour l'HAI de type 2, de 6 ans et demi [193].

Les données épidémiologiques sur l'HAI restent limitées, la prévalence est estimée entre cinq et 20/100000 chez les Caucasiens d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord [1,4]. En Afrique peu de travaux ont été consacré à cette pathologie [191] [194-195].

La présentation clinique est polymorphe et l'évolution est caractérisée par la fluctuation de l'activité de la maladie rendant compte de la variabilité des manifestations cliniques allant de l'absence de symptômes à l'insuffisance hépatique aiguë (Fig.11).

Souvent le tableau clinique simule une hépatite chronique pouvant se manifester par des symptômes non spécifiques tels une fatigue ou des arthralgies et plus rarement par un ictère. Le diagnostic peut être plus tardif au stade de la cirrhose voir au stade des complications de la cirrhose [196].

Dans 15 à 50 % des cas, des manifestations extra-hépatiques de nature auto-immune sont associées et l'HAI peut être diagnostiquée dans le cadre du bilan d'un syndrome dysimmunitaire alors que la maladie de foie est asymptomatique [196].

•Une autre maladie auto immune peut précéder / révéler une HAI

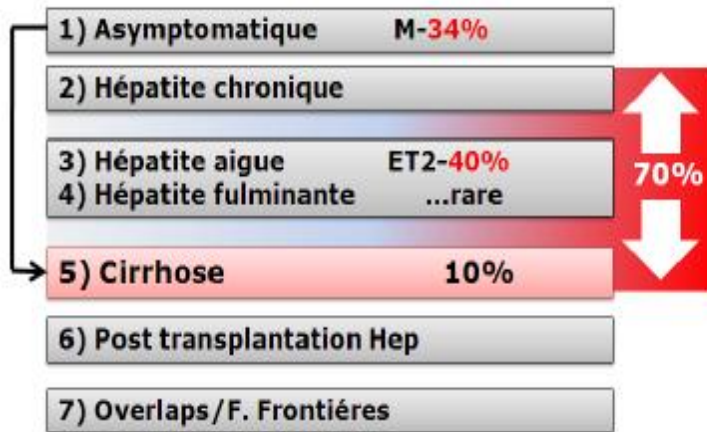


Figure 11 : Les modes de révélation des hépatites auto-immunes [197].

Chez l'enfant le début est brutal ou progressif, la présentation clinique est également variable et il peut s'agir d'un tableau d'hépatite aiguë, ou celui d'une hépatopathie chronique voir même une découverte fortuite [193]. (Figure 12)

**Formes de présentation:**

- Hépatite aiguë
- Hépatopathie chronique:
  - Hépatomégalie ferme ou dure
  - Splénomégalie
  - Angiome stellaire
  - Érythème palmaire
- Symptômes non-spécifiques
  - Fatigue intense
  - Arrêt des menstruations
- Découverte fortuite:
  - Augmentation des transaminases
  - Hépatomégalie (± splénomégalie)
- Maladie auto-immune extra hépatique

Figure 12 : Modes de présentation de l'HAI chez l'enfant [193]

Du point de vue biologique, on assiste à une augmentation des transaminases d'intensité variable (5 à 10 fois voir exceptionnellement > à 20 fois la normale) et parfois associée à une hyperbilirubinémie. Un élément plus précis d'orientation est

l'augmentation (très fréquente mais non constante) de la concentration sérique des gammaglobulines, en particulier de type IgG. Toutefois, le signe biologique essentiel reste la présence d'auto-anticorps [198] qui, elle non plus, n'est cependant pas absolument constante.

Chez l'enfant, les anticorps les plus souvent retrouvés sont les Ac anti-LKM1 (anti-microsomes de type 1). Pourtant d'autres types d'Ac existent et sont plus fréquents chez l'adulte, il s'agit essentiellement des anticorps anti-noyaux (AAN), anti-muscles lisses (AML) et moins souvent anti-LKM1 et anti-cytosol (anti-LC1). Les AAN et les AML sont souvent associés. Ces Ac nécessitent des techniques de recherche spécifiques [196].

Le titre de ces auto-anticorps varie très largement au cours de l'évolution et il faut souligner qu'ils n'ont aucun rôle pathogène. Ils ne sont utilisés que comme des marqueurs diagnostiques commodes mais imparfaits [40].

La biopsie hépatique (BH) est importante dans le diagnostic des HAI, mais les signes histologiques restent non spécifiques. En fait, les différentes HAI ne peuvent être différenciées des hépatites chroniques actives. L'atteinte la plus caractéristique est l'hépatite d'interface avec présence d'un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire périportal agressant la lame bordante (interface) entre l'espace porte (mésenchyme) et le lobule hépatique (parenchyme). Il s'agit de lésions nécrotico-inflammatoires d'intensité souvent marquée. Cette nécrose peut être en pont ou panlobulaire. Dans un tableau d'hépatite d'intensité moyenne à sévère, la présence de plasmocytes au sein de l'infiltrat est très évocatrice d'HAI [196]. Par définition, dans la forme pure, il n'y a pas d'atteinte des canaux biliaires. Plus la maladie est active et plus l'infiltrat déborde dans le lobule. On a décrit des formes de début où la zone centro-lobulaire est seule atteinte alors que l'inflammation portale caractéristique est minime ou absente. Dans les formes inactives, l'infiltrat

reste cantonné à l'espace porte. L'examen histologique vérifie la présence d'une cirrhose (présente dès la première biopsie dans environ 25 % des cas) et contribue à éliminer d'autres causes ou, au contraire, à suggérer l'existence d'une autre hépatopathie [40].

Le diagnostic d'hépatite auto-immune repose sur 4 critères essentiels: [40] [196]

- Une hépatite d'interface (une biopsie hépatique est donc requise).
- Une augmentation des gammaglobulines sériques (IgG > 1,5N).
- La détection d'auto-anticorps à titre "significatif" (c'est-à-dire supérieur à un seuil fixé habituellement à 1/40 ou 1/80).
- L'absence d'autres causes d'hépatopathie.

L'absence de critères totalement spécifiques rend ce diagnostic en grande partie un diagnostic d'exclusion [191] [199]. De ce fait, l'élimination des diagnostics différentiels est d'importance cruciale (tableau 11).

Les critères en faveur d'une HAI, considérés collectivement, ont une très forte valeur prédictive positive pour le diagnostic. Ces critères sont le sexe féminin qui est très prédominant, une élévation des IgG dépassant deux fois la limite supérieure de la normale, la présence d'auto-anticorps et l'existence d'une hépatite histologique d'intensité marquée avec un infiltrat lympho-plasmocytaire. Un haplotype HLA B8 DR3 ou DR4, l'association à d'autres manifestations auto-immunes et des antécédents familiaux de maladie auto-immune renforcent la suspicion diagnostique [196].

Pour uniformiser les critères diagnostiques dans les futures études contrôlées plusieurs scores diagnostics ont été publiés (score de l'IAIHG : International Autoimmune Hepatitis Group) [200-202].

(Voir annexe 2 et 3)

Tableau 11 : Principaux diagnostics différentiels de l’HAI de l’enfant [193,196]

Hépatites virales (A, B, C, D, E, EBV, CMV)

Maladie de Wilson

Hémochromatose

Déficit en alpha-1 antitrypsine

Hépatite médicamenteuse

Cirrhose biliaire primitive

Cholangite sclérosante primitive

D’autre part, une classification des HAI à été fondée sur des bases purement sérologiques, ainsi on distingue deux classes principales [40]:

- HAI de type 1 : définie essentiellement par la mise en évidence des Ac anti-nucléaires de type homogène ou moucheté, les anticorps anti-muscle lisse.
- HAI de type 2 : définie surtout par la présence des Ac anti-LKM1 (Liver Kidney Microsome de type 1) et anti-cytosol hépatique (ou anti-LC1).

Cependant, Cette classification n’a pas de réel intérêt clinique, pronostique ou thérapeutique [40].

Il reste à noter que des HAI séronégatives (Ac négatifs) ont été décrites dans environ 10 % (selon les séries) [191] [199]. Généralement ces formes ont une bonne réponse thérapeutique [196].

En pratique, la recherche des auto-anticorps occupe une place importante mais non exclusive et il n’est pas nécessaire de recourir systématiquement au score de l’IAIHG. Devant une augmentation de l’activité des transaminases, les quatre éléments essentiels en faveur du diagnostic d’HAI sont cités ci-dessus. Si les éléments recueillis n’emportent pas la conviction (formes atypiques), le score de l’IAIHG doit être utilisé sauf en cas de suspicion d’association à une cirrhose biliaire primitive (CBP) ou une cholangite sclérosante primitive (CSP) [196].

L'évolution de la maladie est fluctuante et imprévisible. Certains patients ont des formes peu actives. D'autres ont des formes actives (transaminases > 4 N) évoluant rapidement vers des lésions de fibrose extensive et une cirrhose. D'autres patients encore, ont des formes sévères évoluant de façon subaiguë vers une insuffisance hépatique grave. Dans tous les cas, une rémission spontanée est possible. Cependant, elle reste imprévisible et souvent incomplète. Globalement, l'évolution vers une cirrhose au cours de l'HAI paraît beaucoup plus fréquente et plus rapide qu'au cours des autres hépatopathies chroniques. Lorsque la cirrhose reste active, toutes les complications de celle-ci sont possibles [40].

#### 8-2) Association des HAI au DT1 et aux autres affections auto-immunes :

L'association de l'HAI à d'autres maladies auto-immunes est connue et constitue un élément en faveur du diagnostic. Parmi les plus fréquentes de ces maladies, on peut citer les thyroïdites auto-immunes, la colite ulcéreuse, le syndrome sec et les arthrites. Plus rarement on retrouve la polyarthrite rhumatoïde, le diabète, le purpura thrombopénique AI, et l'anémie hémolytique auto-immune...etc. [191] Le diabète, la thyroïdite, le vitiligo et l'alopecie s'associent plus fréquemment à l'HAI de type 2 [193].

D'autre part, dans ses formes dites mixtes (ou sd de chevauchement) l'HAI s'associe à des maladies cholestatiques auto-immunes. En effet, une HAI peut précéder, accompagner ou compliquer l'évolution d'une cirrhose biliaire primitive (CBP) ou d'une cholangite sclérosante primitive (CSP). Le diagnostic en est particulièrement difficile [196].

Il semble que l'association DT1-HAI est rare et il n'existe pas d'études consacrées à cette association de façon stricte surtout chez l'enfant.

Dans la série de N. Maamouri et al [203], parmi 26 cas d'HAI adultes il y'avait un seul cas de DT1. Et d'après le travail de L. Golli et al [204] réalisé entre 2000 et

2005 étudiant l'association des différentes hépatopathies auto-immunes (CBP, HAI, CBP-HAI (syndrome de chevauchement)) avec d'autres auto anticorps et à d'autres maladies auto-immunes, il y'avait essentiellement le lupus érythémateux systémique (LES), le diabète de type I, le syndrome de Gougerot Sjögren et la thyroïdite AI [204] .

- Dans notre étude on a retrouvé une seule patiente ayant une HAI associée au DT1.  
- Le diabète était découvert à l'âge de 10 ans et l'HAI dans environ six mois après. Des ATPO ont été révélés positif trois ans après la découverte du diabète.

- Le diagnostic d'HAI a été porté au stade de cirrhose en décompensation ascitique. L'HTP s'est compliqué après par des varices œsophagiennes.

Cliniquement on a noté durant cinq hospitalisations, une ascite, hépatosplénomégalie, une prise de poids, un syndrome de Cushing iatrogène, une hypoglycémie sévère, et enfin un retard statural, un ballonnement abdominal et un prurit.

- Sur le plan biologique, au début il y avait une importante cytolyse, (10 à 14 fois la normale) et un TP bas. Au cours de la dernière hospitalisation il y avait un syndrome inflammatoire et des transaminases à 2 fois la normale.

Le diagnostic d'HAI était fait sur des critères cliniques biologiques et évolutifs.

## 9) Autres maladies auto-immunes pouvant s'associer au DT1 :

a-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 [170,205]. 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 inexplicquée des besoins en insuline, une augmentation de la

pigmentation de la peau, une lassitude, une perte de poids, une hyponatrémie et une hyperkaliémie [50].

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 [81].

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 [50].

b-Autres maladies auto-immunes : [2] [50] [180] [206]

Le DT1 s'intègre dans 10% des cas dans une polyendocrinopathie auto-immune (PEA) surtout dans la PEA de type II puis dans les PEA de type I, IIIa et le syndrome IPEX. D'autre part, le vitiligo est fréquemment associée au diabète de type 1. Il est retrouvé chez environ 6 % des enfants qui ont un diabète. D'autres associations sont possibles telles que l'anémie de Biermer, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Gougerot-Sjögren, ...etc. Pourtant, la prévalence des maladies auto-immunes systémiques n'est pas augmentée chez les patients diabétiques de type 1.

## VII- Prise en charge:

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 : [1] [50] [105] [207 à 211]

### 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 microalbuminurie de 35 %. [207] Ces bénéfices persistent plusieurs années après le traitement intensif [208]. Mais ceci n'est pas le cas s'il y avait un contrôle glycémique médiocre durant les premières années du diabète. [209] 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 [105] [207].

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 [210].

### 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 [50]. 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 ces 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.

Chez nos enfants, le schéma utilisé est celui à 2 injections avec utilisation d'insuline d'action rapide et d'insuline intermédiaire.

## 2) Diététique : [50] [124] [210] [212,213]

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 : [214,215] [124]

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 : [81] [210]

- 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 para-cliniques, 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
    - Microalbuminurie.
    - 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.

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

a) Maladie cœliaque : [50] [90] [124] [141-144] [163-164] [216-217]

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 [141] et prévient la survenue de complications et d'autres affections auto-immunes [143-144] [163-164].

Mais, fréquemment les enfants qui ont un diabète associé à une MC n'adhèrent pas au RSG [90]. Dans ce cas, il semble que certaines suppléments (acide folique, vitamines, fer...) aient un rôle bénéfique [126].

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 [50]. En plus des conseils sur les aliments à autoriser ou à éviter, il faudrait insister sur la qualité nutritionnelle de ce régime, en particulier en ce qui concerne le fer, le calcium, les fibres et la vitamine B.

#### b) Les thyroïdites auto-immunes : [30] [82] [218 à 222]

Une étude a montré un ralentissement de la croissance staturale lorsque la TSH dépasse 10 mU/l [218]. 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 (Néomercazole) 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 T4L et les titres élevés d'anticorps anti-R-TSH [221-222].

c) L'hépatite auto-immune : [193] [196] [223]

Le traitement habituel de l'hépatite auto-immune consiste en l'administration d'un corticoïde de première génération (Ex :Prednisone (2mg/kg/j, jusqu'à 60mg/jour) associée à l'Azathioprine (1,5-2mg/kg/j). Ce traitement permet la rémission complète (normalisation des transaminases) chez plus de 85% des patients. Malheureusement, les effets secondaires des corticostéroïdes, surtout chez les jeunes filles (la majorité des patients) sont responsables de l'abandon du traitement avec des conséquences néfastes pour les patients. De ce fait, l'instauration précoce de l'Azathioprine est fortement recommandée afin de limiter le retard de croissance et les effets à long terme des corticoïdes.

La Ciclosporine est une alternative thérapeutique possible dans des situations de résistance ou d'intolérance au traitement de référence, en particulier chez l'enfant avec retard de croissance.

L'HAI constitue 4% de toutes les transplantations hépatiques réalisées en pédiatrie. Le recours à ce choix se fait fréquemment en cas d'une insuffisance hépatique chez des enfants avec une cirrhose.

En cas de traitement par corticothérapie chez le diabétique de type 1, Il ne faudra pas sous-estimer le risque d'acidocétose, évitable par une augmentation des doses d'insuline et l'optimisation du schéma d'administration avec intensification de l'autocontrôle glycémique. Le schéma choisi devra lutter contre les hyperglycémies sans engendrer d'hypoglycémies, en particulier nocturnes. Ainsi, 3 injections quotidiennes seront les plus adaptées.

## VIII- Complications :

### 1)-Aigues :

A) Hypoglycémies : [2] [105] [207] [224-227]

L'hypoglycémie est habituellement définie par une glycémie plasmatique inférieure à 60-70 mg/dl [224].

Les analogues de l'insuline ont permis d'améliorer le contrôle glycémique tout en diminuant la fréquence de ce type de complication.

On distingue 2 types d'hypoglycémies : les hypoglycémies mineures perçues et corrigées par le sujet lui-même et les hypoglycémies majeures nécessitant une intervention extérieure. Ces dernières sont deux fois plus fréquentes chez l'adolescent que chez l'adulte [207] [105] et trois fois plus fréquentes chez le jeune enfant (moins de 5 ans) que chez l'adolescent.

Plusieurs facteurs peuvent causer l'hypoglycémie dont les doses excessives d'insuline, certaines endocrinopathies (insuffisance antéhypophysaire, déficit en hormone de croissance), erreur de régime...etc. Ces facteurs sont en réalité rarement à l'origine d'hypoglycémies majeures répétées dont les principales causes sont l'ancienneté du diabète, les antécédents d'hypoglycémie majeure [227], une baisse rapide de l'HbA1c ou une augmentation trop rapide des doses d'insuline.

Les symptômes de l'hypoglycémie résultent de la réaction neurologique (adrénergique et cholinergique) et de la neuroglycopénie.

Dans notre série, neuf cas d'hypoglycémie ont été retrouvés dont 3 cas du groupe DT1-MAI.

B) Décompensation acido cétosique : [2] [228] [229]

Il s'agit d'une complication aiguë grave du diabète, soit révélatrice de celui-ci, soit par arrêt de l'insuline, associant une acidose métabolique, une déshydratation et des troubles hydro-électrolytiques.

Les signes cliniques comprennent, outre les signes cardinaux du diabète, des douleurs abdominales, des vomissements, une haleine cétonique, une soif intense, les signes de déshydratation extracellulaire, une dyspnée de Kussmaul, voire des troubles de la conscience.

Biologiquement, on trouve entre autres un taux de bicarbonates inférieur à 15 mmol/l, glycémie plasmatique supérieure à 2,5 g/l, présence d'une cétonémie supérieure à 3 mmol/l et/ou cétonurie supérieure à + +.

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.

Dans notre série 44% des enfants étaient admis dans un tableau de DAC.

## 2)-Chroniques :

a- Néphropathie diabétique : [1] [2] [225]

La néphropathie diabétique comporte plusieurs stades : tout d'abord infra-clinique, une microalbuminurie (définie par une albuminurie entre 20 et 100 µg/j), elle peut ensuite évoluer vers une macroalbuminurie (albuminurie supérieure à 200 µg/j), puis vers une insuffisance rénale chronique [225].

La microalbuminurie est parfois observée dès l'adolescence et la probabilité de survenue d'une microalbuminurie persistante est corrélée à la durée du diabète.

Le dosage de la microalbuminurie doit être réalisé une fois par an (après 5 ans d'évolution du diabète et à la puberté) et à chaque consultation, si le résultat s'avère pathologique.

b- Rétinopathie diabétique : [2] [230-232]

Selon une étude réalisée en France La prévalence de la rétinopathie augmentait de manière exponentielle avec l'âge. Mais les adolescents ont un risque plus élevé d'évolution vers une rétinopathie qui menace la vision, comparés aux adultes qui ont un diabète. L'ISPAD recommande le dépistage de la rétinopathie annuellement à partir de l'âge de 11 ans et 2 ans d'évolution du diabète, ou à partir de 9 ans et 5 ans de diabète, au moyen d'un fond d'œil. Le risque de microangiopathie oculaire dépend de l'HbA1c moyenne et de facteurs génétiques (agrégation familiale).

c- Neuropathie diabétique : [50] [233]

La neuropathie clinique est rarement décrite chez l'enfant. Cependant selon F. MOHSIN et al [233], les anomalies des examens de la fonction nerveuse n'ont pas baissé chez les adolescents, et les anomalies nerveuses périphériques ont même augmenté, ce qui est probablement dû à l'augmentation de l'index de masse corporelle.

d- Dyslipidémie et HTA : [1] [50] [234]

La dyslipidémie et l'HTA en cas de DT1 chez l'enfant sont peu abordés dans la littérature.

Selon certaines recommandations, le dépistage de la dyslipidémie ne doit être effectué que chez les enfants et les adolescents atteints DT1 qui présentent d'autres facteurs de risque, tels qu'une obésité sévère et/ou des antécédents familiaux d'hyperlipidémie ou de coronaropathie précoce, ou chez ceux dont le contrôle métabolique est médiocre.

En outre, selon les recommandations de l'ISPAD 2009, le bilan lipidique devrait être réalisé peu après le diagnostic chez tous les enfants de plus de 12 ans qui ont un DT1. S'il est normal, le dépistage devrait être répété tous les 5 ans. S'il y a des facteurs de risque il devrait commencer à l'âge de 2 ans [234]. La pression artérielle devrait être contrôlée au moins une fois par an.

### 3)-Complications liées aux maladies auto-immunes associées :

#### 3-1) Maladie cœliaque : [84] [86] [90] [121] [126] [160-162]

La MC est pourvoyeuse de plusieurs complications (ostéoporose, dénutrition, retard pubertaire, néoplasies, sprue réfractaire...). De même, l'effet de la MC sur la croissance est bien établi et le retard staturo-pondéral est un critère clinique en faveur de cette maladie.

D'autre part, l'association DT1-MC expose à une grande labilité glycémique avec risque d'hypoglycémie. Et en cas de retard diagnostique, la MC peut engendrer d'autres complications comme l'ostéopénie, l'apparition d'autres MAI, voir le développement d'un lymphome. Il semble que l'apparition de ces complications dépend du temps d'exposition au gluten.

#### 3-2) Les thyroïdites : [235] [30]

- La maladie de Basedow est une affection rare chez l'enfant mais elle reste la première cause de l'hyperthyroïdie en pédiatrie. Elle peut être responsable une accélération de la vitesse de croissance et une avance de maturation osseuse. Le poids aussi peut être touché avec un déficit pondéral. La prise en charge thérapeutique peut poser d'énormes problèmes du fait du coût des médicaments et de leur toxicité et les risque des traitements radicaux.

- La thyroïdite chronique auto-immune peut engendrer un ralentissement de la vitesse de croissance ou un retard pubertaire. L'évolution à long terme nécessite d'être mieux étudiée chez l'enfant.

### 3-3) L'hépatite auto-immune : [196] [236]

L'HAI peut être responsable d'insuffisance hépatique aigue, de cirrhose et de ces complications (HTP, ascite, varices œsophagiennes...). La présentation sous forme d'hépatite fulminante ou subfulminante est de connaissance récente et est estimée à environ 5 % des cas.

## CONCLUSION

L'association du diabète de type 1 à d'autres maladies auto-immunes ne doit pas être négligée chez l'enfant.

Dans les pays maghrébins, la prévalence de la maladie cœliaque devient de plus en plus importante. De même, les thyroïdites auto-immunes paraissent plus fréquentes qu'on ne l'avait d'abord estimé. Cet accroissement explique en partie l'augmentation de la fréquence de l'association du diabète de type 1 à ces maladies.

Ces associations sont expliquées par un terrain génétique commun entre ces affections, cette relation peut être renforcée par l'importance relative des antécédents familiaux de maladies auto-immunes (MAI) et de la consanguinité chez ces patients (2 cas d'ATCD de MAI, 3 cas de consanguinité de premier degré, et 3 cas de diabète familial dans notre série).

Le profil clinique de ces associations est polymorphe, ainsi on retrouve des associations communes comme l'association thyroïdite auto-immune-DT1 et maladie cœliaque-DT1, et d'autres associations plus rares telles que l'association avec une hépatite auto-immune.

Ces associations sont caractérisées entre autres par : la fréquence des formes infra-cliniques (4 cas de thyroïdite dans notre série), l'absence de preuves du retentissement de ces maladies sur l'équilibre glycémique et la croissance lors de la phase préclinique, l'altération de la croissance staturo-pondérale dans certaines de ces MAI (MC surtout), et un dépistage non codifié (absence de consensus), mais qui reste systématique dans notre contexte (réalisé ou non en fonction des moyens).

## RECOMMANDATIONS

- L'association des MAI au DT1 expose à un certain nombre de complications qui peuvent encore alourdir la prise en charge. De ce fait, leur dépistage doit être systématique dès le diagnostic du DT1.

- Les recommandations concernant ce dépistage doivent être affinées. Ainsi, l'évolution du profil sérologique en fonction de l'âge et par rapport au début du DT1, doit être bien étudiée afin d'adapter le dépistage à cette évolution.

- Pour mieux évaluer l'évolution et le risque de complications lors de ces associations, notamment lorsque la maladie associée est asymptomatique, il semble nécessaire de réaliser plus d'études concernant ce sujet, surtout dans notre contexte où les facteurs génétiques sont intriqués dans un milieu de consanguinité.

## RESUME

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune qui représente plus de 90% des diabètes de l'enfant et de l'adolescent. Il constitue une pathologie chronique aux répercussions lourdes sur la qualité de vie de l'enfant et de sa famille.

Cette maladie peut s'associer à d'autres maladies auto-immunes surtout celles spécifiques d'organe telles que les thyroïdites auto-immunes, la maladie coéliqua et la maladie d'Addison auto-immune. Ces associations viennent alourdir la prise en charge de cette affection qui, elle-même, n'est pas facile à gérer chez l'enfant, d'où l'intérêt d'un dépistage régulier de ces atteintes. Pourtant, peu d'études sont consacrées à ce sujet.

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période s'étalant de Janvier 2009 à Mars 2012. Parmi nos principaux objectifs, c'est de décrire l'association du diabète de type 1 aux autres affections auto-immunes et de détailler les particularités de ces associations.

Cette série concerne 116 enfants diabétiques de type 1 (53% des garçons / 47% des filles). 9 patients (7,7%) présentent une maladie auto-immune (MAI) associée, dont 2 patients présentent deux types de ces affections. La Maladie coéliqua (MC) est retrouvée dans 6 cas, la thyroïdite auto-immune dans 4 cas et l'hépatite auto-immune dans un seul cas. Ces affections entrent dans le cadre de MAI spécifiques d'organes. Il s'agit de 5 filles et 4 garçons. Les antécédents familiaux sont relativement fréquents chez ces malades : la consanguinité de 1<sup>er</sup> degré chez 3 enfants, le diabète familial dans 3 cas, des antécédents familiaux de pathologie auto-immune sont notés dans 2 cas. Le diabète est révélé par un syndrome polyuro-polydipsique chez 4 enfants.

L'âge moyen des enfants DT1-MAI est de  $7,5 \pm 4$  ans (de 2 à 14 ans), il ne diffère pas significativement de celui des enfants DT1 isolé :  $7,7 \pm 4,2$  ans (1 à 16 ans) ( $p=0,89$ ). La moyenne d'âge de découverte du diabète est de  $5,6 \pm 4,4$  ans comparée à  $6,7 \pm 3,7$  ans dans le groupe DT1 isolé (non significative également,  $p=0,39$ ).

Dans tous ces cas le diabète précède la MAI associée. L'intervalle entre la découverte du diabète et le diagnostic de la MAI est variable avec une moyenne de 16,3 mois (de 1 à 48 mois).

La MAI n'affecte pas la croissance staturo-pondérale. Pourtant, ceci n'est pas le cas pour la MC où on trouve une fréquence de RSP significativement supérieure à celle des malades non cœliaques ( $p=0,008$ ). De même, la moyenne de l'HbA1c des malades DT1 isolé ( $8,9 \pm 2,3$  %) ne diffère pas de façon significative de celle chez les enfants DT1-MAI ( $8,3 \pm 2,4$  %) ( $p= 0,5$ ).

La durée d'hospitalisation moyenne des enfants DT1-MAI était de 17 jours (4 jours à 2 mois) avec des hospitalisations à plusieurs reprises chez une patiente.

Notre série confirme le polymorphisme de ces associations qui viennent handicaper encore plus l'enfant atteint de DT1, d'où l'intérêt d'une prise en charge optimale.

## ABSTRACT

Type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune disease which accounts for over 90% of diabetes in children and adolescents. It is a chronic disease with severe impact on the quality of life of the child and his family.

This disease may be associated with other autoimmune diseases especially organ-specific ones such as autoimmune thyroiditis, celiac disease and autoimmune Addison's disease. These associations have clogged the management of this condition which, itself, is not easy to manage in children, hence the importance of regular screening for such impairments. However, few studies have been devoted to this subject.

This is a retrospective study over a period ranging from January 2009 to March 2012. One of our main objectives is to describe the association of type 1 diabetes with other autoimmune diseases and detailing the specifics of these associations.

This series involve 116 children with type 1 diabetes (53% boys / 47% girls). 9 patients (7.7%) have an autoimmune disease (AID) associated with, 2 of them have two types of these diseases. The Celiac Disease (CD) is found in 6 cases, autoimmune thyroiditis in 4 cases and autoimmune hepatitis in one case. These affections are part of organ-specific autoimmune diseases. There are 5 girls and 4 boys. the family antecedents are relatively frequents in these patients: first degree of consanguinity in 3 children, family diabetes in 3 cases, a family antecedent of autoimmune disease were noted in 2 cases. Diabetes is revealed by polyuria-polydipsia syndrome in 4 children.

The average age DT1-AID was  $7.5 \pm 4$  years (range 2-14 years), it does not differ significantly from that of children isolated T1D:  $7.7 \pm 4.2$  years (1-16 years) ( $p = 0.89$ ). The average age of discovery of diabetes was  $5.6 \pm 4.4$  years compared with  $6.7 \pm 3.7$  years in group isolated T1D (also not significant,  $p=0.39$ ).

In all these cases diabetes precedes the associated AID. The interval between the discovery of diabetes and diagnosis of AID is variable with an average from 16.3 months (1-48 months).

AID does not affect growth in height and weight. However, this is not the case for the CD where there is a frequency of growth failure significantly higher than that of non-celiac patients ( $p = 0.008$ ). Similarly, the average HbA1c in isolated T1D patients ( $8.9 \pm 2.3\%$ ) did not differ significantly from that in children T1D-AID ( $8.3 \pm 2.4\%$ ) ( $p = 0.5$ ).

The average length of hospital stay of children T1D-AID was 17 days (4 days to 2 months) with many hospitalisations in one patient.

Our series confirms the polymorphism of these associations with handicap more than it is the child with T1D, thing that impose an optimal care.

## ملخص

يعتبر مرض السكري نوع 1 أحد أمراض المناعة الذاتية التي تمثل أكثر من 90% من مرض السكري لدى الأطفال والمراهقين. وهو مرض مزمن ذو تأثير شديد على جودة حياة الطفل وأسرته. قد تتشارك مع هذا المرض أمراض مناعية ذاتية أخرى و بالأخص منها تلك الخاصة بالأعضاء مثل التهاب الدرقية ذاتي المناعة، الداء البطني وداء أديسون ذاتي المناعة. هذه التشاركات تأتي لنتقل التدبير العلاجي لهذا الداء الذي، في حد ذاته، يصعب التحكم فيه لدى الأطفال، ومن هنا تأتي أهمية التحري المنتظم لمثل هذه الإصابات. ومع ذلك، هناك دراسات قليلة تم تكريسها لهذا الموضوع. يتعلق الأمر بدراسة استيعادية على مدى فترة تتراوح من يناير 2009 إلى مارس 2012. من بين أهدافنا الرئيسية وصف ترافق داء السكري نوع 1 مع أمراض المناعة الذاتية الأخرى وتفصيل خصوصيات هاته التشاركات. هذه السلسلة تتعلق ب 116 طفل يعانون من مرض السكري من النوع 1 (53% بنين / 47% فتيات). 9 مرضى لديهم أحد أمراض المناعة الذاتية مقترنة، من بينهم مريضان لديهما نوعان من هاته التشاركات. تم العثور على الداء البطني في 6 حالات، التهاب الدرقية ذاتي المناعة في 4 حالات والتهاب الكبد ذاتي المناعة في حالة واحدة. هذه الإصابات تدخل في إطار أمراض المناعة الذاتية الخاصة بالأعضاء. هناك 5 فتيات و 4 فتيان. نجد السوابق المرضية العائلية متواترة نسبيا لدى هؤلاء المرضى: الدرجة الأولى من القربى عند 3 أطفال، داء السكري العائلي في 3 حالات، سوابق عائلية لأمراض المناعة الذاتية في حالتين. كما تم كشف داء السكري عن طريق متلازمة بوال - عطاش لدى 4 أطفال. متوسط عمر الأطفال المصابين بالسكري نوع 1 مشترك مع مرض مناعة ذاتية يبلغ  $4 \pm 7,5$  سنوات (من 2 إلى 14 سنة)، (1 إلى  $p=0,89$  وهو لا يختلف كثيرا عن نضيره لدى الأطفال المصابين بالسكري نوع 1 لوحده ( $4,2 \pm 7,7$  سنوات) . (16 سنة) )

كان متوسط عمر اكتشاف مرض السكري  $4,4 \pm 5,6$  سنوات مقارنة مع  $3,7 \pm 6,7$  سنوات في مجموعة السكري نوع 1 منعزلا. (أيضا هنا الفرق غير مهم،  $p = 0.39$ ).

في جميع هذه الحالات يسبق مرض السكري داء المناعة الذاتية المترافق معه. كما تتفاوت الفترة الزمنية الفاصلة بين اكتشاف السكري وتشخيص مرض المناعة الذاتية مع معدل 16,3 شهرا (من 1 إلى 48 شهرا).

داء المناعة الذاتية لا يؤثر على النمو في الطول والوزن. ومع ذلك، ليس هذا هو الحال بالنسبة للداء البطني حيث هناك تردد التأخير في النمو في الطول والوزن أعلى بكثير مما هو عليه عند المرضى الغير المصابين بالداء البطني ( $P = 0.008$ ).

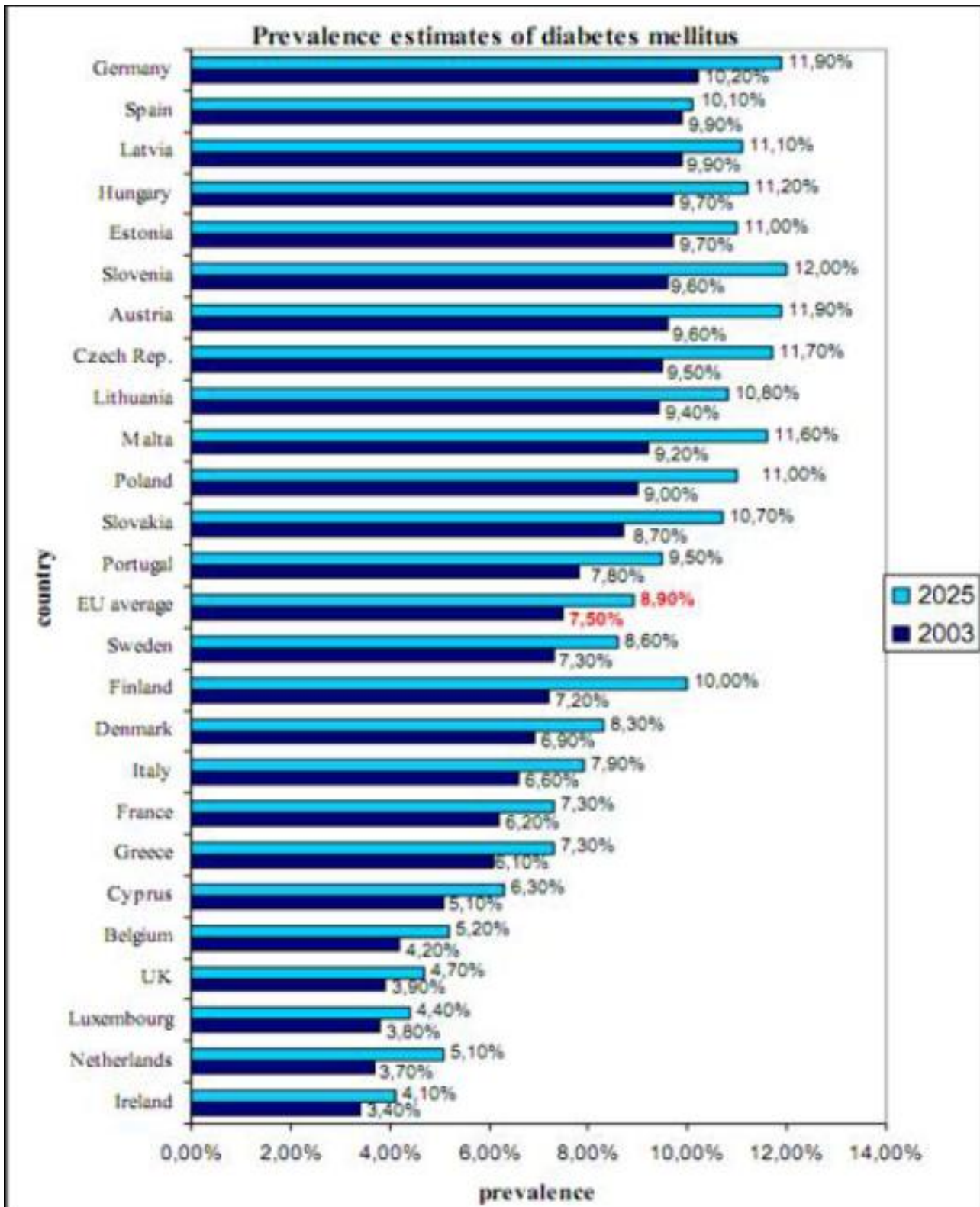
وبالمثل، فإن متوسط نسبة الهيموغلوبين A1c عند مرضى السكري المنعزل ( $8.9 \pm 2.3\%$ ) لا يختلف كثيرا عن نضيره عند الأطفال ذوي السكري المترافق مع أحد أمراض المناعة الذاتية ( $8.3 \pm 4.2\%$ ) ( $p = 0.5$ ).

كان متوسط مدة الإقامة بالمستشفى عند الأطفال ذوي السكري المشترك مع أمراض المناعة الذاتية 17 يوما (4 أيام إلى شهرين) مع إقامة بالمستشفى لعدة مرات بالنسبة لإحدى المريعات.

تأكد سلسلتنا تعدد أشكال هذه التشاركات التي تأتي لتعوق أكثر الطفل المصاب بداء السكري من النوع 1. من هنا تأتي أهمية تدبير علاجي أمثل لهاته الحالات.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Les prévisions européennes concernant la prévalence du diabète



Source : Diabetes Atlas, International Diabetes Federation, Generated table, Prevalence DM 2003-2025.

**Annexe 2 : Score simplifié de l'HAI (2008 de l'IAIHG) [199].**

Variable	Seuil	Points
AAN ou AML	$\geq 1/40$	1
AAN ou AML	$\geq 1/80$	2 <sup>1</sup>
Ou anti-LKM	$\geq 1/40$	
Ou anti-SLA	Positif	1
IgG	> N	
	> 1,1N	2
Histologie hépatique (nécessité de la présence d'une hépatite)	Compatible avec une HAI	1
	Typique d'HAI	2
Absence d'hépatite virale	Oui	2
		$\geq 6$ : AIH probable
	$\geq 7$ : AIH certaine	

AAN : anticorps anti-nucléaires ; AML : anticorps antimuscle lisse ; LKM : liver-kidney microsome ; SLA : soluble liver antigen ; HAI : hépatite auto-immune.

<sup>1</sup> Addition des points pour tous les auto-anticorps ; maximum 2 points.

Annexe 3 : Score 1999 de l'IAIHG [237].

Sexe	
Masculin	0
Féminin	+2
Maladie auto-immune associée <sup>a</sup>	+2
Prise de médicament <sup>b</sup>	
Oui	-4
Non	+1
Alcool	
> 60 g/j	-2
< 25 g/j	+2
Marqueurs viraux <sup>c</sup>	
Absents	+3
Positifs	-3
$\gamma$ -globulines	
> 20 g/l	+3
15-20 g/l	+2
10-15 g/l	+1
< 10 g/l	0
Pal/ALAT ou ASAT <sup>d</sup>	
<1,5 N	+2
1,5-3 N	0
> 3 N	-2
Auto-Ac (AAN, ML, LKM1) <sup>e</sup>	
> 1/80	+3
1/80	+2
1/40	+1
< 1/40	0
Anticorps antimitochondries + Histologie	-4
Nécrose parcellaire	+3
Infiltration lymphoplasmocytaire	+1
Rosettes	+1
Aucun de ces signes	-5
Signes biliaires <sup>f</sup>	-3
Autres signes <sup>g</sup>	-3
Autres marqueurs <sup>h</sup>	
Autre auto-anticorps	+2
HLA DR3 ou DR4	+1
Diagnostic	
Certain : > 15	
Probable : 10 à 15	
Traitement <sup>i</sup>	
Réponse complète	+2
Rechute à l'arrêt	+3
Diagnostic	
Certain : > 17	
Probable : 12 à 17	

a Présence d'une autre maladie auto-immune chez le patient ou chez un parent du premier degré.

b Prise récente ou en cours d'un médicament connu comme étant hépatotoxique.

c Marqueurs des virus A, B, et C ; en cas de doute, les marqueurs des virus EBV et CMV doivent être réalisés.

d PAL et transaminases (ALAT ou ASAT) exprimées en multiples de la valeur supérieure de la normale.

e Titres déterminés par immunofluorescence indirecte sur coupes tissulaires de rongeurs, ou sur cellules Hep-2 pour les anticorps antinucléaires (AAN) ; ML : muscles lisses ; LKM1: « liver-kidney microsome 1 » ; Auto-Ac : auto-anticorps.

f « Signes biliaires » : signes évidents de cholangite sclérosante primitive ou de cirrhose biliaire primitive, prolifération néoductulaire, cholangiolite ou dépôts de cuivre.

g Autre marqueur histologique évoquant une autre étiologie que l’HAI.

h Les points pour la présence d’un autre auto-anticorps connu pour être associé à l’HAI (deux points) ou celle du marqueur HLA-DR3 ou -DR4 (si ce marqueur est disponible) (un point) ne sont attribués qu’en cas de négativité des auto-anticorps conventionnels.

Ces anticorps comportent les p-ANCA, anti-LC1, anti-SLA, anti-asialo-glycoprotéines, anti-LP et antisulfatide. Un point peut être attribué pour un autre groupe HLA de classe II connu comme étant associé à l’HAI dans des ethnies particulières.

i Réponse au traitement : complète : l’un ou les deux paramètres suivants : amélioration des signes cliniques et normalisation des transaminases, des  $\gamma$ -globulines et de la bilirubine, dans l’année suivant la mise en route du traitement, et durant au moins six mois sous traitement, ou biopsie hépatique montrant, pendant cette période, une activité histologique minimale ou l’un ou les deux paramètres suivants : amélioration des signes cliniques et amélioration d’au moins 50 % des marqueurs biologiques, avec des transaminases continuant à baisser au-dessous de deux fois la limite supérieure de la normale dans les six mois, ou biopsie hépatique montrant, dans l’année, une activité histologique minimale ; rechute : l’un ou les deux paramètres suivants : augmentation des transaminases au-dessus de deux fois la limite supérieure de la normale ou biopsie hépatique montrant des signes d’activité histologique, avec ou sans réapparition de signes cliniques, après une réponse complète définie comme ci-dessus, ou réapparition des signes cliniques suffisante pour obliger à réintroduire le traitement, accompagnée d’une réaugmentation quelconque des transaminases, après une réponse complète définie comme ci-dessus.

## FICHE D'EXPLOITATION :

Nom et prénom..... Adresse.....

Période d'hospitalisation..... Tel.....

### IDENTITE :

Age..... Sexe M  F

Origine..... U  R

Scolarité Oui  Non  Abandon scolaire

Mutuelle Oui  CNOPS  CNSS  FAR  Autre  Non

NSE Bas  Moyen  Haut

### MOTIF D'ADMISSION

Diabète inaugural  Rechute  Date de diagnostic :.....

DAC Oui  Non

Clinique :.....

### ATCD

#### *Personnels*

Grossesse : Normale  Pathologique  Accouchement : N  P

Allaitement : Maternel Durée : ..... Artificiel âge d'introduction : .....

Age de diversification alimentaire : .....

ATCD médicaux : .....

ATCD chirurgicaux : .....

Pathologies associées personnelles.....

#### *Familiaux :*

Consanguinité : Oui  Non  Degré : .....

Diabète familial : Oui  Non  Type : 1 2 Chez : .....

Pathologie auto-immune familiale : Oui  Non  Type : .....

Autres : .....

### HISTOIRE DE LA MALADIE :

.....

ADD : ..... Saison : .....

Symptomatologie révélatrice du DT1 : .....

Facteurs déclenchant : .....

Tableau d'admission : .....

Signes fonctionnels : .....

### L'EXAMEN CLINIQUE :

État hémodynamique : ..... Hydratation : .....

Conscience : ..... Signes d'acidose : .....

Température : ..... Foyer infectieux : .....

MENSURATIONS :

P(Kg) : ..... T(cm): ..... BMI:.....

PARA-CLINIQUE :

Glycémie à jeune : ..... HbA1c : .....

Glucosurie : ++                     +++

Acétonurie : +                     ++                     +++

Hb : ..... VGM : ..... CCMH : ..... GB : ..... PLQ : .....

CRP : ..... Urée : ..... Creat: ..... Na+:..... K+:.....

Cl- : ..... ECBU : .....

Bilan immunologique :

AAG: ..... ATG:..... AAE:.....

ATPO:..... AATG : .....

TSH :..... T3 :..... T4 :.....

Auto-Ac du DT1 :

Ac anti insuline :..... Anti-GAD:..... AIA2:.....

Anti îlots : ..... Peptide C:.....

Bilan radiologique :

Rx thoracique : ..... Echographie : .....

Autre : .....

SCHEMAS THERAPEUTIQUE :

Lestradet                     ISC                     Autres :.....

REGIME ET EDUCATION .....

COMPLICATIONS :                    Aiguës : ..... Chroniques : .....

DIABETE + MALADIE AUTO-IMMUNE :

DIABETE + MALADIE CŒLIAQUE :

SIGNES D'APPEL CLINIQUES DE LA MC :

Vomissements :                                        Troubles de transit :                   

Stagnation pondérale :                                        Retard staturo-pondéral :                   

Cassure de la courbe pondérale :                                        Pâleur cutanéomuqueuse :                   

Ralentissement de la vitesse croissance SP :

ATCD :

Personnels :

Allaitement maternel: Oui                     Non                     Exclusif : Oui                     Non

Durée :.....

L'âge d'introduction de la farine : ..... Âge de dentition :.....

Anomalies squelettiques:..... Diarrhée chronique :.....

Syndrome hémorragique :..... Retard psychomoteur : .....

Parasitose intestinale : ..... Stomatite aphteuse : .....

Familiaux :

Cas similaire dans la fratrie : Oui :  Non :

Cas similaire dans la famille Oui :  Non :

HISTOIRE DE LA MALADIE :

CLINIQUE :

Troubles de transit :		Diarrhée :	<input type="checkbox"/>
		Alternance diarrhée-constipation :	<input type="checkbox"/>
		Constipation :	<input type="checkbox"/>
		Selles pâteuse :	<input type="checkbox"/>
Ballonnement abdominal :	<input type="checkbox"/>	Douleurs abdominales :	<input type="checkbox"/>
Vomissements :	<input type="checkbox"/>	Perte de poids :	<input type="checkbox"/>
Œdème :	<input type="checkbox"/>	Pâleur cutanéomuqueuse :	<input type="checkbox"/>
Anorexie :	<input type="checkbox"/>	Asthénie :	<input type="checkbox"/>
Troubles de l'humeur :	<input type="checkbox"/>	Apathie :	<input type="checkbox"/>
Prurit :	<input type="checkbox"/>	Autres : .....	

EXAMEN CLINIQUE :

Distension abdominale :	<input type="checkbox"/>	Membres grêles :	<input type="checkbox"/>
OMI :	<input type="checkbox"/>	Dénutrition :	<input type="checkbox"/>
Déshydratation.	<input type="checkbox"/>	Signes cutanés :	<input type="checkbox"/>
Trouble des phanères :	<input type="checkbox"/>	Signes articulaires :	<input type="checkbox"/>
Troubles neurologiques :	<input type="checkbox"/>	Etat bucco-dentaire :	<input type="checkbox"/>
Retard pubertaire :	<input type="checkbox"/>	Autres : .....	

PATHOLOGIES ASSOCIEES :

Dermatite herpétiforme :	<input type="checkbox"/>
Epilepsie :	<input type="checkbox"/>
Maladie de berger :	<input type="checkbox"/>
Trisomie 21 :	<input type="checkbox"/>
Turner :	<input type="checkbox"/>
Autres maladies (AI) : .....	

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Protidémie : .....	Albumine : .....	Lipidémie : .....
Ferretinémie : .....	Calcémie : .....	Phosphorémie : .....
TP : .....	TCK : .....	
AAG : .....	IgA : .....	IgG : .....
ATG : .....	IgA : .....	IgG : .....
Anticorps anti-réticuline :	IgA : .....	IgG : .....
AAE : .....		
Âge osseux : .....		
Examen endoscopique : .....		

Biopsie jéjunale : Date :..... Histologie :.....

Radiographie du thorax : .....

Échographie abdominale :.....

Coproculture :.....

Test de régime sans gluten:.....

Test régime-réintroduction de gluten :.....

**TRAITEMENT :**

Régime sans gluten depuis:.....

Transfusion :.....Fer : .....Autres :.....

**ÉVOLUTION :**

Normalisation du transit :  Amélioration du comportement :

Rattrapage staturo-pondéral.  Réparation histologique :

Rechute :

**DIABETE + THYROÏDITE AUTO-IMMUNE :**

**HISTOIRE DE LA MALADIE :**.....

**SIGNES D'APPEL CLINIQUES :**

Goitre : Oui :.....Non :.....Description :.....

Signes d'hypothyroïdie :

Discordance poids-taille:

Ralentissement statural avec prise de poids :

Fatigue

Léthargie

Intolérance au froid

Ictère

Troubles digestifs :

Macrosomie :

Fontanelle antérieure large :

Raucité du cri :

Hypotonie :

Retard pubertaire

Signe d'hyperthyroïdie :

Souffle thyroïdien :

Nervosité :

Agitation

Hyperréactivité :

Tremblements :

Tachycardie-Palpitation :

- Exophtalmie :
- Intolérance à la chaleur
- Accélération de la vitesse de croissance
- Amaigrissement

Aucun signe :

EXAMEN CLINIQUE :

TA : ..... Pouls : .....

FA : ..... Tonus : .....

Goitre : .....

Examen neurologique : .....

Examen cutanéomuqueux : .....

PARACLINIQUE :

NFS : .....

TSHus : ..... T3 : ..... T4 : .....

AAT : ATPO: .....

AATG: .....

Age osseux : .....

Echographie : .....

Radio thorax : .....

TRAITEMENT :

.....

EVOLUTION :

.....

.....

DIABETE + HEPATITE AUTO-IMMUNE :

HISTOIRE DE LA MALADIE :

.....

SIGNES D'APPEL :

Aucun signe clinique :  Fatigue-Asthénie :

Arthralgie :  Ictère :

Sx de MAI associée

EXAMEN CLINIQUE :

HMG : Oui  Non

Signes d'insuffisance hépato-cellulaire : .....

Signes d'HTP : SMG  CVC  Ascite

Signes neurologiques : .....

Signes hématologiques : .....

Sd œdémateux : Oui  Non

Autres :.....

SCORE DIAGNOSTIQUE COTATION:.....

BIOLOGIE :

ALAT :.....ASAT : .....PAL : .....TP : .....

Bilirubine : Totale :.....Directe :.....Indirecte :.....

Gammaglobulines sériques (IgG) :.....

Sérologies hépatiques :                   Positives :                    Négatives :

Anticorps :

AAN :..... AML :.....p ANCA :.....

LKM1:..... Ac anti LC1 :.....

BIOPSIE HEPATIQUE:

.....

ECHOGRAPHIE:.....

TRAITEMENT :

Corticothérapie :.....

Traitement immuno-suppresseur :.....

Autres :.....

EVOLUTION :

.....

.....

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. BELKHADIR et al, Diabète de type 1, Recommandations de Bonnes Pratiques Médicales, ALD 9, 2011.
- [2] Nouet N, Coutant R. Aspects cliniques et diagnostiques du diabète de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-106-A-20, 2011.
- [3] Z. Imane, S. Amhager, A. Bennani, A. Balafrej. Épidémiologie du diabète de l'enfant de moins de 5 ans : expérience du service de diabétologie pédiatrique. Diabetes & métabolisme. Elsevier Masson 2010.p28.
- [4] Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, et al. High prevalence of celiac disease in Danish children with type 1 diabetes mellitus. Acta Paediatr 2001;90:1238-43.
- [5] Jaeger C, Hatziagelaki E, Petzoldt R, et al. Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and celiac disease-associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first-degree relatives, and healthy control subjects. Diabetes Care 2001;24:27-32.
- [6] Stuart J. et al en collaboration avec l'International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), Le diabète de l'enfant et de l'adolescent, 1ère édition 2011.
- [7] Bouhours Nouet N, Coutant R. Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. EMC Pédiatrie. 2005, Vol. 2 (3), pp. 22042.
- [8] The Eurodiab Substudy 2 Study Group. Infections and vaccinations as risk factors for childhood type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a multicenter case-control investigation. Diabetologia 2000;43: 47-53.
- [9] Ziegler A, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. JAMA 2003;290:1721-8.
- [10] Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. JAMA 2003;290:1713-20.
- [11] Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. N Engl J Med 2004;350:1398-404.
- [12] Oresic M, Simell S, Sysi-Aho M, Nanto-Salonen K, Seppanen-Laakso T, Parikka V, et al. Dysregulation of lipid and amino acid metabolism precedes islet autoimmunity in children who later progress to type 1 diabetes. J Exp Med 2008;205:2975-84.

- [13] Gorodezky C, Alaez C, Murguia A, Rodriguez A, Balladares S, Vazquez M, Flores H, Robles C. HLA and autoimmune diseases : Type 1 diabetes (T1D) as a example. *Autoimmunity Reviews*. 2006, Vol. 5, pp. 18794.
- [14] Nielsen LB, Mortensen HB, Chiarelli F, Holl R, Swift P, de Beaufort C, Pociot F, Hougaard P, Gammeltoft S, Knip M, Hansen L. Impact of iddm2 on disease pathogenesis and progression in children with newly diagnosed type 1 diabetes: Reduced insulin antibody titres and preserved beta cell function. *Diabetologia* 2006;49:71-4.
- [15] Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Veijola R, Vahasalo P, Karjalainen J, Akerblom HK, Knip M. Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. The childhood diabetes in Finland study group. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1534-9.
- [16] Levy-Marchal C, Dubois F, Noel M, Tichet J, Czernichow P. Immunogenetic determinants and prediction of IDDM in French schoolchildren. *Diabetes* 1995;44:1029-32.
- [17] Bingley PJ, Douek IF, Rogers CA, Gale EA. Influence of maternal age at delivery and birth order on risk of type 1 diabetes in childhood: Prospective population based family study. Bart's-oxford family study group. *BMJ* 2000;321:420-4.
- [18] Stene LC, Magnus P, Lie RT, Sovik O, Joner G. Maternal and paternal age at delivery, birth order, and risk of childhood onset type 1 diabetes: Population based cohort study. *BMJ* 2001;323:369.
- [19] Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in europe. The EURODIAB substudy 2 study group. *Diabetes Care* 1999;22:1698-702.
- [20] G. A. Spinass, R. Lehmann, Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogenèse, *Forum Med Suisse* No 20, Abteilung Endokrinologie und Diabetologie Universitätsspital Zürich.2011.pp 521,522.
- [21] Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler A. Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54(suppl2):S25-S31.
- [22] Sabbah E, Savola K, Ebeling T, Kulmala P, Vahasalo P, Ilonen J, et al. Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood- and adult onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1326-32.

- [23] Ferré P, Girard J. Homéostasie glucidique. In: Bougnères P, Jos J, Chaussain J, editors. Le diabète de l'enfant. Paris: Médecines- Sciences-Flammarion; 1990. p. 30-8.
- [24] Spinas GA. Pathogenese des Typ 1 Diabetes. In: Böhm BO, Palitzsch K D, Rosak C, Spinas GA, Hrsg. Klinische Diabetologie. Berlin: Springer; 2000, S.13-24.
- [25] B. Bonnotte, Mise au point : Physiopathologie des maladies auto immunes, La revue de médecine interne 25 (2004) 648-658.
- [26] Causes et conséquences de l'activation de l'interféron de type I dans les maladies auto-immunes. Étude dans le modèle du syndrome de Sjögren. Thèse de doctorat en immunologie de l'Université de Paris XI.2012.
- [27] Pearce E, Farwell A, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med 2003; 348:2646-55.
- [28] Saukkonen T, Savilahti E, Reijonen H, et al. Coeliac disease: frequent occurrence after clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus. Childhood diabetes in Finland study group. Diabet Med 1996;13:464-70.
- [29] Weetmann AP. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;61:405-13.
- [30] J. Léger, Pathologie auto-immune thyroïdienne. Elsevier Masson SAS. Archives de Pédiatrie 2010;17:595-596.
- [31] Mayer A et Orgiazzi J. Auto-immunité et thyroïde. Encycl Méd Chir Elsevier SAS, Paris, Endocrinologie-Nutrition, 10-002-G-10, 2000, 13p.
- [32] Craig D, Robins G, Howdle PD. Advances in celiac disease. Curr Opin Gastroenterol 2007;23:142-8.
- [33] Mouterde O, Ben Hariz M, Dumant C. Le nouveau visage de la maladie coéliquaue. Arch Pediatr 2008;15:501-3.
- [34] Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2007;37:86-105.
- [35] HOENIG E., HIRANO A., LEVINE S. The early development and fine structure of allergic adrenalitis. Lab. Invest., 1970, 22, 3, 198-205.
- [36] ANDERSON JR, GOUDIE RB, GRAY K, STUART-SMITH DA. Immunological features of idiopathic Addison's disease: an antibody to cells producing steroid hormones. Clin Exp Immunol 1968 ; 3:107-17.
- [37] MOULIAS R., GOUST J.-M., BERTHAUX P. - Auto-immunité et endocrinologie. Rev. franç. Allergol., 1974, -14 (n ° 5), 259-268.

- [38] MEDINA J., GARCIA-BUEY L., MORENO-OTERO R. Review article : immunopathogenetic and therapeutic aspects of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 17 : 1-16.
- [39] CZAJA A.J. Understanding the pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 1224-1231.
- [40] BEDOSSA A, Valla D-C et al. Maladies auto-immunes du foie. *Cahier de formation biologie médicale N° 37.Bioforma*. 2006. 11-12, 132 140.
- [41] FRANCO A, BARNABA V, RUBERTI G, BENVENUTO R, BABANO C, MUSCA A. Liver derived T cell clones in autoimmune chronic active hepatitis : accessory function of hepatocytes expressing class II major histocompatibility molecule. *Clin Immunol Immunopathol* 1990 ; 54 : 382 – 394.
- [42] GERVAIS A., HABERSETZER F., UHL G., DOFFOËL M. et VETTER D. Hépatites auto-immunes. *Encycl. Méd. Chir. (Paris-France),hépatologie*, 7 015-A 50, 1994, 5p.
- [43] Miossec P. Pathologies auto-immunes : Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. *La revue du praticien* 2004 ;54 : 2289-2290.
- [44] HUMBEL R-L. Maladies auto-immunes des glandes endocrines. *GEA l'info*. N° 5. 2002 : 1-3.
- [45] B Zantour, MH Sfar, W Alaya, W Chebbi, L Chouchene. Diabète sucré de type 1 et syndromes auto-immuns multiples : À propos de 11 observations. *Diabetes Metab* 2010, 36, A40-A109.
- [46] SILVERSTEIN J, KLINGENSMITH G, COPELAND K, PLOTNICK L, KAUFMAN F, LAFFEL L, DEEB L, GREY M, ANDERSON B, HOLZMEISTER LA, CLARK N. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 186–212.
- [47] The International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, second edition . 2003.
- [48] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009;32(suppl1):S62-S67.
- [49] World Health Organisation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2. Geneva. Ref Type: Report. 1999.
- [50] ROBERT J-J. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009.

- [51] R Coutant, J-C Carel, P-F Bougnères. Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. EMC. 4-059-K-10.1997
- [52] Green A, Patterson CC. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 2001;44 Suppl 3:B3-8.
- [53] The EURODIAB-ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. Eurodiab ace study group. *Lancet* 2000;355:873-6.
- [54] Lévy-Marchal C. Que nous a appris la mesure du diabète de l'enfant ? *BEH* 13 novembre 2007 ; 44-45 : 374-7.
- [55] Lévy-Marchal C, Fagot-Campagna A, Daniel M. Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. Institut de Veille Sanitaire, novembre 2007.
- [56] C. LAMBERT. Diabète de type 1 de l'enfant : les causes d'une « épidémie ». *J pédiatrie pratique* 1 Sep 2010.
- [57] C. Lévy-Marchal, L'augmentation d'incidence du diabète de type 1 : la réalité du diabète de l'enfant ? *Médecine des maladies Métaboliques* Mai 2010 - Vol. 4 - N°3.
- [58] A. Balafrej. Prise en charge de l'enfant diabétique à Rabat. Communication APF Fès le 7.03.09.
- [59] Bouguerra R, Alberti H, Salem LB, Rayana CB, Atti JE, Gaigi S, Slama CB, Zouari B, Alberti K. The global diabetes pandemic: the Tunisian experience. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:160-5.
- [60] S. Ben Becher, M. Chéour, L. Essaddam, N. Matoussi, Z. Fitouri. Prise en charge du diabète de type 1 de l'enfant à Tunis : constat actuel et perspectives. Elsevier Masson SAS. *Archives de Pédiatrie* 2009;16:866-867.
- [61] Fosse S, Fagot-Campagna A. Prévalence du diabète et recours aux soins en fonction du niveau socio-économique et du pays d'origine en France métropolitaine. Enquête décennale santé 2002-2003 et enquêtes santé et protection sociale 2002 et 2004. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 78 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>
- [62] Patterson CC et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-2020: a multicenter prospective registration study. *Lancet* 2009 ; 373 : 2027-33.

- [63] Charkaluk M, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Incidence data of childhood-onset type 1 diabetes in France during 1988-1997: the case for a shift toward younger age at onset. *Pediatr Res* 2002;52:859-62.
- [64] N. BOISSEL, B. RANQUE, Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. La Collection Hippocrate. Institut la Conférence Hippocrate. 2005. I-8-116. [www.laconferencehippocrate.com](http://www.laconferencehippocrate.com)
- [65] Kurtzke J. F. Multiple sclerosis in time and space--geographic clues to cause. *J Neurovirol* 6 Suppl 2. 2000. S134-40.
- [66] J. Sibilia, Nouveaux concepts et nouveaux traitements dans les maladies auto-immunes : les dix points d'actualité. Elsevier SAS. *Revue du Rhumatisme* 71 (2004) 1114-1121.
- [67] Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: The EURODIAB study. *Diabetologia* 2001;44 Suppl 3:B75-80.
- [68] Karjalainen J, Samela P, Ilonen J, Surcel H, Knip M. A comparison of childhood and adult type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;320: 881-6.
- [69] Chaïeb M, Boisson C, Castano L, Chaussain J, Bougnères P. Données cliniques et biologiques caractérisant en France le diabète insulino-dépendant de l'enfant au moment de son diagnostic. *Arch Fr Pediatr* 1989;46:107-12.
- [70] Roche E, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005;6:75-8.
- [71] BOBER E, DUNDAR B, BUYUKGEBIZ A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 435-441.
- [72] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on residual beta cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 517-523.
- [73] KESKINEN PK. First-phase insulin response in young healthy children at genetic and immunological risk for Type 1 diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 1639-1648.
- [74] The EURODIAB ACE STUDY GROUP. Familial risk of type 1 diabetes in European Children. *Diabetologia*. 1998, Vol. 41, pp. 1151-1156.

- [75] ROITT IVAN M., BROSTOFF J., MALE D. Immunologie, 4<sup>e</sup> édition Paris, De Boeck Université, 2002, 406 p.
- [76] H. Ben Fredj, et al, À propos d'une exceptionnelle association : sclérodémie systémique, hépatite auto-immune, polymyosite, syndrome de Sjögren et psoriasis cutané. Abstracts / Revue du Rhumatisme 76 (2009) 1048-1211
- [77] Riley WJ, Maclaren NK, Lezotte DC, et al. Thyroid autoimmunity in insulin-dependent diabetes mellitus: the case for routine screening. J Pediatr 1981;99:350-4.
- [78] Eisenbarth G, Polonsky K, Buse J. Type 1 diabetes mellitus. In: Larsen P, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, editors. Williams textbook of Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 1485-505.
- [79] Eisenbarth G, Gottlieb P. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2004;350:2068-79.
- [80] The Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. Nat Genet 1997 ; 17 : 399-403
- [81] Mise au point diabète et adolescence. Le pédiatre tome XXXV n°172
- [82] S. Faesch et al, Thyroïdite et intolérance au gluten : Maladies auto immunes extrapancréatiques associées au diabète de type 1. Elsevier Masson SAS. Archives de pédiatrie 14 (2007) 24-30.
- [83] E. Bertin et al. Diabète insulino-dépendant (DID) et maladies auto immunes spécifiques d'organe (MAIS) "une étude clinique et immunogénétique rétrospective de 165 cas consécutifs. La Revue de Médecine Interne Volume 14, Issue 10, 1993, p 992.
- [84] Barera G, Bianchi C, Calisti L, et al. Screening of diabetic children for celiac disease with antigliadin antibodies and HLA typing. Arch Dis Child 1991;66:491-4.
- [85] Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, et al. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. Arch Dis Child 2005;90:411-4.
- [86] Kaspers S, Kordonouri O, Schober E, et al. Anthropometry, metabolic control, and thyroid autoimmunity in type 1 diabetes with celiac disease: A multicenter survey. J Pediatr 2004;145:790-5.

- [87] Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, et al. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002;19:70-3.
- [88] Holmes GK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 2002;87:495-9.
- [89] Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care* 2003; 26:1181-5.
- [90] Amin R, Murphy N, Edge J, et al. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2002;25:1117-22.
- [91] Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002;346:1685-91.
- [92] European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004;363:925-31.
- [93] Skyler J, Krisher J, Wolfsdorf J, Cowie C, Palmer J, Greenbaum C, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes. The Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 2005;28:1068-76.
- [94] Nanto-Salonen K, Kupila A, Simell S, Siljander H, Salonsaari T, Hekkala A, et al. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372: 1746-55.
- [95] Lucidarme N, Domingues-Muriel E, Castro D, Czernichow P, Levy Marchal C. Appraisal and implications of predictive testing for insulin-independent diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 1998;24:550-3.
- [96] R. LORINI : MALADIE COELIAQUE ET DIABÈTE TYPE 1. – COELIAC FORUM ÉDITION N° 3/2010
- [97] Du Caju M, Rooman RP, Op De Beeck L : Longitudinal data on growth and final height in diabetic children. *Pediatr Res* 1995 ; 38 : 607-11
- [98] Emmerson A, Savage D : height at diagnosis in diabetes. *Eur J Pediatr* 1988; 147 : 319-20
- [99] Messaaoui A, Dorchy H : Bone age corresponds to chronological age at onset of type 1 diabetes in youth. *Diabetes care* 2009 ; 32 : 802-3

- [100] Price D, Burden A : growth of children before onset of diabetes. *Diabetes Care* 1992 ; 15 : 1393-5
- [101] Thon A, Heinze E, Feilen KD et al, Development of height and weight in children with diabetes mellitus: report on two prospective multicentre studies, one cross-sectional, one longitudinal. *Eur J Pediatr* 1992;151:258-62.
- [102] J Jos, I Meteyer, D Farkas, B Oberkampf B. Croissance des enfants atteints de diabète insulino-dépendant *Arch Pediatr* 1996 ; 3 :218-226 Elsevier, Paris
- [103] Evans N, Robinson VP, Lister J. growth and bone age of juvenile diabetics. *Arch Dis child* 1972;47:589-93
- [104] HOLL RW, HEINZE E, SEIFERT M, GRABERT M, TELLER WM. Longitudinal analysis of somatic development in paediatric patients with IDDM: genetic influences on height and weight. *Diabetologia* 1994; 37: 925-929.
- [105] DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- [106] HOLL RW, GRABERT M, SORGO W, HEINZE E, DEBATIN KM. Contributions of age, gender and insulin administration to weight gain in subjects with IDDM. *Diabetologia* 1998; 41: 542-547.
- [107] Nathan D, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine R. A1c Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473-8.
- [108] Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43.
- [109] Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999;354:647-8.
- [110] Catassi C. Age at gluten introduction and risk of Celiac disease (CD): a prospective, multicentre, nutritional intervention study on infants at family CD risk *Gastroenterology* 2008;134:A211.
- [111] Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006;119:355e9-14.
- [112] Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-8.
- [113] Jacques SCHMITZ : La maladie Cœliaque - Association Française Des Intolérants Au Gluten (A.F.D.I.A.G.) (2010).

- [114] Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton 3rd LJ. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950–2001. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:19–27.
- [115] Olives JP. Maladie coeliaque : nouvelles perspectives. *Med Ther Pediatr* 2006;9:87–98.
- [116] Mouterde O, et al. Les manifestations de la maladie coeliaque chez l'enfant. *Pathol Biol (Paris)* (2011), PATBIO-2951; pp. 3
- [117] Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez M, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J, et al. Age-related clinical, serological and histopathological features of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2360–5.
- [118] J. Schmitz , H. Garnier-Lengline. Diagnostic de la maladie coeliaque en 2008. Elsevier Masson SAS. *Archives de pédiatrie* 15 (2008) 456–461
- [119] S.GUANDATINI : Celiac disease. In *Essentiel Pediatric Gastroenterologie Hepatologie and Nutrition*, Edition 2005 P : 221–230.
- [120] Georgia MALAMUT, Christophe CELLIER. Maladie coeliaque : dépistage de masse ou diagnostic dans des populations ciblées ? Masson. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:863–867.
- [121] G. Malamut, C. Cellier. Maladie cœliaque. SNFMI. Elsevier Masson SAS/ *La Revue de médecine interne* 31 (2010) 428–433.
- [122] HOLMES G.K.T. – Coeliac disease and type 1 diabetes mellitus – the case for screening. *Diabet Med* 18: 169–177, 2001.
- [123] Rambaud J.C. *Traité de gastro-entérologie*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000 ; chapitre 34 : 415–431 105
- [124] A. CUTRONA. : MALADIE COELIAQUE ET DIABÈTE TYPE 1. – COELIAC FORUM ÉDITION N° 3/2010.
- [125] Vondra K, Vrbikova J, Sterzl I, et al. Thyroid autoantibodies and their clinical relevance in young adults with type 1 diabetes during the first 12 yr after diabetes onset. *J Endocrinol Invest* 2004;27:728–32.
- [126] H. Aloulou, T. Kammoun, M. Ben Ayed, H. Masmoudi, M. Hachicha. , Association diabète de type 1 et maladie cœliaque chez l'enfant. Elsevier Masson SAS. *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2008) 21, 37—43
- [127] Shahbazkhani B, Faezi T, Akbari MR, Mohamadnejad M, Sotoudeh M, Rajab A, et al. Coeliac disease in Iranian type I diabetic patients. *Dig Liver disease* 2004;36:191—4.

- [128] Boudraa G, Hachelaf W, Benbouabdellah M, Belkadi M, Benmansour FZ, Touhami M. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and their first-degree relatives in west Algeria: screening with serological markers. *Acta Paediatr* 1996;412:58—60.
- [129] Koletzko S, Bürgin-Wolff A, Koletzko B, Knapp M, Burger W, Grünekle D, et al. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and adolescent. A multicenter study. *Eur J Pediatr* 1988;148:113—7.
- [130] Tanure MG, Silva IN, Bahia M, Penna FJ. Prevalence of celiac disease in Brazilian children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:155—9.
- [131] Barbato M, Viola F, Miglietta MR, Argo G, Iulianella VR, Di Giuseppe S, et al. Association between insulin dependent diabetes mellitus and coeliac disease. A study on 175 diabetes patients. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1998;44:1—5.
- [132] Ashabani A, Abushofa U, Abusrewill S, Abdelazez M, Tucková L, Tlaskalová-Hogenová H. The prevalence of coeliac disease in Libyan children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:69—75.
- [133] Maherzi A, Ben Becher S, Ben Hassine L, et al. Association entre la maladie coeliaque et le diabète insulino-dépendant chez l'enfant en milieu hospitalier tunisien. *Rev Pediatr* 1997;7:299—306.
- [134] Mankai A, Ben Hamouda H, Amri F, Ghedira-Besbes L, Harbi A, Tahar Sfar M, et al. Screening by anti-endomysium antibodies for celiac disease in Tunisian children with type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:462—6.
- [135] Thain ME, Hamilton JR, Ehrlich RM. Coexistence of diabete mellitus and coeliac disease. *J Pediatr* 1974;85:527—9.
- [136] Visakorpi JK. Diabetes and coeliac disease. *Lancet* 1969;2:1192.
- [137] Vitoria JC, Castaño L, Rica I, Bilbao JR, Arrieta A, García- Masdevall MD. Association of insulin-independent diabetes mellitus and coeliac disease: a study based on serologic markers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:47-52.
- [138] Fraser-Reynolds KA, Butzner JD, Stephure DK, Trussell RA, Scott RB. Use of immunoglobulin A-antiendomysial antibody to screen for celiac disease in North American children with type 1 diabetes. *Diabetes care* 1998;21:1985-9.
- [139] Sigurs N, Johansson C, Elfstrand PO, Viander M, Lanner A. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and adolescents in Sweden. *Acta paediatr* 1993;82:748—51.

- [140] Peretti N, Bienvenu F, Bouvet C, Fabien N, Tixier F, Thivolet C, et al. The temporal relationship between the onset of type 1 diabetes and celiac disease: a study based on immunoglobulin a antitransglutaminase screening. *Pediatrics* 2004;113:e418—22.
- [141] Valletta E, Ulmi D, Mabboni I, Tomasselli F, Pinelli L. Early diagnosis and treatment of celiac disease in type 1 diabetes. A longitudinal, case control study. *Pediatr Med Chir* 2007;29:99—104.
- [142] Hansen D, Brock-Jacobsen B, Lund E, Bjørn C, Hansen LP, Nielsen C, et al. Clinical benefit of a gluten-free diet in type 1 diabetic children with screening-detected celiac disease: a population-based screening study with two years' follow-up. *Diabetes Care* 2006;29:2452—6.
- [143] Goh C, Banerjee K. Prevalence of celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in a clinic based population. *Postgrad Med J* 2007;83:132—6.
- [144] Spiekerkoetter U, Seissler J, Wendel U. General screening for celiac disease is advisable in children with type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2002;34:192—5.
- [145] Petronzelli F, Multari G, Ferrante P, Bonamico M, Rabuffo G, Campea L, et al. Different dose effect of HLA-DQ alpha beta heterodimers in insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease susceptibility. *Human Immunol* 1993;36:156—62.
- [146] Shahanan F, Mckenna R, McCarty CF, et al. Coeliac disease and diabetes mellitus, a study of 24 patients with HLA typing. *Q J Med* 1982;203:329—35.
- [147] Vogelsang H, Genser D, Wyatt J, Lochs H, Ferenci P, Granditsch G, et al. Screening for coeliac disease: a prospective study on the value of non invasive tests. *Am J Gastroenterol* 1995;90:394—8.
- [148] Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993;105:910—22.
- [149] Sumnik Z, Cinek O, Bratanic N, Kordonouri O, Kulich M, Roszai B, et al. Risk of celiac disease in children with type 1 diabetes is modified by positivity for HLA-DQB1\*02-DQA1\*05 and TNF -308A. *Diabetes Care* 2006;29:858—63.
- [150] Catassi C, Natalini G, Räscht IM, Gabrielli O, Coppa GV, Giorgi PL. Documented latent coeliac disease in a child with insulindependant diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1991;150:832—4.

- [151] Di Mario U, Anastasi E, Mariani P, Ballati G, Perfetti R, Triglione P, et al. Diabetes-related auto-antibodies do appear in children with coeliac disease. *Acta Paediatr* 1992;81:593—7.
- [152] BUYSSCHAERT M. – Diabétologie clinique. De Boeck Université, 2<sup>e</sup> édition, Louvain-la-Neuve, Paris, 19-27, 2001.
- [153] MAKI M., COLLIN P. – Coeliac disease. *Lancet* 349: 1755-1759, 1997.
- [154] IAFUSCO D, REA F. PRISCO F. – Hypoglycaemia and reduction of insulin requirement as a sign of coeliac disease in children with IDDM. *Diabetes Care* 21: 1379-1380, 1998.
- [155] Andreelli F, Plotton I, Riou J.P, Thivolet C. Diabetic instability and coeliac disease. *Diabetes Care* 21: 2192-2193, 1998.
- [156] Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. – Clinical and pathological spectrum of coeliac disease – active, silent, latent, potential. *Gut* 34: 150-151, 1993.
- [157] BOTTARO G., CATALDO F., ROTOLO N., SPINA M., CORAZZA G. – The clinical pattern of subclinical/silent coeliac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 94: 691-696, 1999.
- [158] CALERO P., RIBES-KONINCKX C., ALBIACH C., CARLES C., FERRER J. – IgA antigliadin antibodies as a screening method for nonovert coeliac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 23: 29-33, 1996.
- [159] GALLI-TSINOPOULOU A., NOUSIA-ARVANITAKIS S., DRACOU LACOS D., XEFTERI M., KARAMOUZIS M. –Autoantibodies predicting diabetes mellitus type 1 in coeliac disease. *Horm Res* 52: 119-124, 1999
- [160] FAURE G., GRUNENBERGER F., WURTZ E., VINZIO S., ANDRES E., GOICHOT B., SCHLIENGER J. – Adult coeliac disease: importance of delay to diagnosis. *Presse Med* 29: 1973-1977, 2000.
- [161] FORST T., PFLUTZNER A., KANN P., SCHEHLER B., LOBMANN R., SCHAFFER H. – Peripheral osteopenia in adult patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 12: 874-879, 1995.
- [162] O'CONNOR T.M., CRONIN C.C., LOANE J.F., O'MEARA N.M., FIRTH R.G., SHANAHAN F., O' HALLORAN D.J. – Type 1 diabetes mellitus, coeliac disease and lymphoma: a report of four cases. *Diabet Med* 16: 614-617, 1999.

- [163] Silano M, Volta U, Mecchia AM, Dessì M, Di Benedetto R, De Vincenzi M, et al. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterology* 2007;7:8.
- [164] Cellier C, Flobert C, Cormier C, Roux C, Schmitz J. Severe osteopenia in symptom free — adult with a childhood diagnosis of coeliac disease. *Lancet* 2000;355:806.
- [165] P. Katuta kandolo et M. Buysschaert. Association d'un diabète de type 1 et d'une maladie coeliaque. *Louvain med.* 121: 26-30, 2002.
- [166] SOUGIOULTZOGLOU F, FALORNI A, KASSI G, BROZZETTI A, KARAMITSOS D, KOLIAKOS GG. Coincidence of high antiislet and antithyroid autoantibody titres in first-degree relatives of patients with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 85-89.
- [167] SUMNIK Z, KOLOUSKOVA S, MALCOVA H et al. High prevalence of celiac disease in siblings of children with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 9-12.
- [168] HANSEN D, BENNEDBAEK FN, HOIER-MADSEN M, HEGEDUS L, JACOBSEN BB. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 245-251.
- [169] GLASTRAS SJ, CRAIG ME, VERGE CF, CHAN AK, CUSUMANO JM, DONAGHUE KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care* 2005 ; 28: 2170-2175.
- [170] DE BLOCK CE, DE LEEUW IH, VERTOMMEN JJ et al, THE BELGIAN DR. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and celiac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2001; 126: 236-241.
- [171] HOLL RW, BOHM B, LOOS U, GRABERT M, HEINZE E, HOMOKI J. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Effect of age, gender and HLA type. *Horm Res* 1999; 52: 113-118.
- [172] KORDONOURI O, KLINGHAMMER A, LANG EB, GRUTERSKIESLICH A, GRABERT M, HOLL RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care* 2002; 25: 1346-1350.
- [173] Marinovic D, Léger J, Garel C, et al. Thyroïdite chronique auto-immune chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2000;7:1284-92.

- [174] De Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child* 2009;94:33-7.
- [175] Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Long term growth in juvenile acquired hypothyroidism : the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 599-602.
- [176] Pantiotou S, Stanhope R, Uruena M, Preece MA, Grant DB. Growth prognosis and growth after menarche in primary hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1991 ; 66 : 838-40.
- [177] Moore DC. Natural course of subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996 ; 150 : 293-7.
- [178] Mäenpää J, Raatikka M, Räsänen J, Taskinen E, Wäger O. Natural course of juvenile autoimmune thyroiditis. *J Pediatr* 1985 ;107 : 898-904.
- [179] Mussa GC, Corrias A., Mostert M, Pellegrino D, Silvestro L. Patients with Hashimoto's disease treated with L-thyroxine and followed for three years. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998 ; 11 : 59-62.
- [180] M. HACHICHA et al. Consensus Tunisien de la prise en charge du diabète de type 1 de l'enfant, l'adolescent et de l'adulte. Novembre 2011. 1ère édition. pp 66-67.
- [181] Portmann L, Scazziga BR. Anticorps anti thyroïdiens. Aspects récents et pratiques. *Med Hyg* 1989 ; 47 : 351-7.
- [182] Guillausseau C, Eyouem A, Vincens A, Laurent MF, Leger AR, Savoie JC. Intérêts de la détection des anticorps anti-thyroïdiens en pathologie thyroïdiennes. *Sem Hop Paris* 1985 ; 60 : 62-6.
- [183] Cartolano GL, Dubel L, Ocwieja T, Fareau B, Johanet C. Anticorps antithyroïdie au cours des thyroïdites auto-immunes. *Ann Biol Clin* 1997 ; 55 : 614-8.
- [184] Chaieb L. Les anticorps antithyroïdiens. *Annales d'endocrinologie* 1991 ; 52 : 331-3.
- [185] Clerc J, Dagousset F, Chevalier A, Izembart M. Diagnostic d'une hyperthyroïdie. *Med Thérapeutique Endocrinol* 2000 ; 2 ; 111-21.
- [186] Gaches F, Delaire L, Nadalon S, Loustaud-Ratti V, Vidal E. Fréquence des maladies auto-immunes chez 218 patients atteints de pathologies thyroïdiennes auto-immunes. *Rev Med Interne* 1998 ; 19 : 173-9.

- [187] G. Chabchoub et al. Étude épidémiologique des maladies autoimmunes thyroïdiennes dans le sud tunisien. Elsevier Masson SAS. Ann. Endocrinol., 2006 ; 67, 6 : 591-595
- [188] Kordonouri O, Deiss D, Danne T, et al. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with Type 1 diabetes. Diabet Med 2002;19:518-21.
- [189] Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, et al. Autoimmune features as determinants of prognosis in steroid-treated chronic active hepatitis of uncertain etiology. Gastroenterology 1983;85:713-7.
- [190] N. Drid, A. Boutaleb. Classification des hépatites auto-immunes. Séminaire atelier d' hépato-gastroentérologie, février 2009.
- [191] Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. Gastroenterology 2001;120:1502-17.
- [192] Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 2006;354:54-66.
- [193] Alvarez F. L'hépatite autoimmune. Paediatrica, 2005 : 16, 6 : 20-24.
- [194] Schramm C, Kanzler S, zum Buschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. Am J Gastroenterol 2001;96:1587-91.
- [195] Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. Scand J Gastroenterol 1998;33:99-103.
- [196] C. Corpechot, O. Chazouillères. Hépatites auto-immunes : actualités diagnostiques et thérapeutiques. Elsevier Masson SAS. La Revue de médecine interne 31 (2010) 606-614.
- [197] AJ. Czaja. Expert Viewpoint May 2005, Hot Topics in Autoimmune Hepatitis.
- [198] Meda F, Zuin M, Invernizzi P, Vergani D, Selmi C. Serum autoantibodies: a road map for the clinical hepatologist. Autoimmunity 2008;41:27-34.
- [199] Ben-Ari Z, Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. Gut 2001;49:589-94.
- [200] Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 1993;18:998-1005.
- [201] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999;31:929-38.

- [202] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–76.
- [203] N. Maamouri et al. Maladies auto-immunes associées à l'hépatite auto-immune. Résultats d'une étude rétrospective. *REVMED* 3372 1–125.
- [204] L. Golli et al. Association des différentes hépatopathies auto-immunes à d'autres maladies autoimmunes. *GASTROENTEROL CLIN BIOL*, 2009, 33.
- [205] PETERSON P, SALMI H, HYOTY H et al. Steroid 21-hydroxylase autoantibodies in insulin-dependent diabetes mellitus. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 82: 37–42.
- [206] VERROTTI A, CHIARELLI F, AMERIO PL, MORGESE G. Skin diseases in children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 1995; 4: 41–43.
- [207] The DCCT Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994;125:177–88.
- [208] The DCCT/EDIC Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001;139:804–12.
- [209] The DCCT/EDIC Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287:2563–9.
- [210] Boileau P, Merle B, Bougnères P-F. Traitement du diabète de l'enfant et de l'adolescent. EMC (Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie, 4-059-K-20, 2005.
- [211] *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 88–102. H. Dorchy, Insulin regimens and insulin adjustments in diabetic children, adolescents and young adults: personal experience, *Diabetes Metab.* 26 (2000), pp. 500–507
- [212] NICE. Type 1 diabetes diagnosis and treatment of type 1 diabetes in children and young people, 2004 ([www.nice.org.uk/pdf/type1diabetes](http://www.nice.org.uk/pdf/type1diabetes))
- [213] American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): S36–S46.

- [214] Coffen RD, Dahlquist LM. Magnitude of type 1 diabetes selfmanagement in youth: health care needs diabetes educators. *Diabetes Educ.* 2009 Mar-Apr;35(2):302-8. Epub 2009 Feb 13.
- [215] Schilling LS, Grey M, Knafl KA. The concept of self-management of type 1 diabetes in children and adolescents: an evolutionary concept analysis. *J Adv Nurs.* 2002 Jan;37(1):87-99.
- [216] THOMPSON T. Oats and the gluten-free diet. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 376-379.
- [217] THOMPSON T, DENNIS M, HIGGINS LA et al. Gluten free diet survey: are Americans with celiac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *J Hum Nutr Diet* 2005; 18: 163-169.
- [218] Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, et al. Prevalence of IgAantiendomysium and IgA-antigliadin autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children and adolescents. *Pediatrics* 1999;103:1248-52.
- [219] Toublanc J.-E. Pathologie thyroïdienne de l'enfant (hypothyroïdie, hyperthyroïdie et cancer). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-105-A-10, 2008.
- [220] Kaguelidou F, Carel JC, Léger J. Grave's disease in childhood. Advances in the management with antithyroid drug therapy. *Horm Res* 2009;71:310-7.
- [221] Glaser NS, Styne DM; Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics* 2008;121:e481-8.
- [222] Kagueligou F, Alberti C, Castanet M, et al. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3817-26.
- [223] M. F. Jannot -Lamotte, D. Raccah. Prise en charge du diabète lors d'une corticothérapie. Mise au point. Masson, Pa r i s. *Presse Med* 2000;29 : 263-6
- [224] Cryer P, Fisher J, Shamoon H. Hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994;17: 734-55.
- [225] Daneman D. Type 1 Diabetes. *Lancet* 2006;367:847-58.
- [226] Mortensen H, Hougaard P. Comparaison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:714-20.
- [227] The Diabetes Control and Complications Trial. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997;46:271-86.

- [228] Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001;344:264-9.
- [229] Clements R, Vourganti B. Fatal diabetic ketoacidosis: major cause and approaches to their prevention. *Diabetes Care* 1978;1:314-25.
- [230] Massin P, Erginay A, Mercat-Caudal I, Vol S, Robert N, Reach G, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes attending summer camps in France. *Diabetes Metab* 2007;33:284-9.
- [231] MAGUIRE A, CHAN A, CUSUMANO J et al. The case for biennial retinopathy screening in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2005; 28(3): 509-13.
- [232] SOFFER B, ZHANGZ, MILLER K, VOGT BA, SHAHINFAR S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2003; 16(10): 795-800.
- [233] MOHSIN F, CRAIG ME, CUSUMANO J et al. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1974-80.
- [234] American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2194-2197.
- [235] H. Aitouamar et al. Maladie de basedow a propos d'une nouvelle observation. *Médecine du Maghreb* 2000 n°81. pp 25-26.
- [236] Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo PY. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:625-31.
- [237] Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.