



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+052101+ | +015115+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 201/20

DIABÈTE DE TYPE 1 ET AUTO-IMMUNITÉ

(à propos de 61 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/12/2020

PAR

Mme. Meriam Amri

Née le 22 Mai 1995 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Diabète de type 1 - auto-immunité - Thyroïdite - Maladie coéliquie

JURY

Mme. SAFI SOMAYA PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Mme. EL BOUKHRISSI FATIMA.....
Professeur agrégé de Biochimie

M. SBITI MOHAMMED } JUGES
Professeur agrégé en Microbiologie - Virologie

Mme. EL OUAHABI HANANE }
Professeur agrégé d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

REMERCIEMENTS

Ce travail n'aurait pas pu voir le jour sans un bon nombre d'intervenants...

En premier lieu, je tiens à exprimer mon extrême gratitude et mon infinie reconnaissance à ma directrice de thèse Professeur Somaya Safi, pour la confiance qu'elle m'a accordée en me faisant l'honneur d'accepter d'encadrer ce travail doctoral. Je la remercie pour les heures de travail qu'elle m'a consacrées sans compter, et pour m'avoir guidée, épaulée et conseillée aussi humblement et avec autant d'attention. L'alliance de votre rigueur et votre bienveillance fait de vous un exemple et une source d'inspiration pour tout le corps médical.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les membres de l'équipe du service d'Endocrinologie de l'HMMI, qui à l'image de Professeur Somaya Safi ont été à l'écoute, m'ont soutenue et ont eu l'amabilité de m'accorder de leurs temps pour le recueil d'informations de mes patients et leur suivi, notamment Dr Sara Derrou et Dr Yousra Benabdeldil qui m'ont accueillie chaleureusement à chaque fois que j'ai sollicité leur aide.

Je remercie mes très chers parents, mes piliers et mes premiers exemples en médecine et dans la vie en générale, ceux qui m'ont donné envie de faire ce métier, qui ont toujours été à mes côtés et m'ont toujours poussée à donner le meilleur de moi-même.

Je remercie mes sœurs pour leurs encouragements et soutien inconditionnels, qui ont été d'une grand aide, notamment Kenza ma consœur à qui je souhaite une carrière radieuse en médecine.

Je remercie mon beau frère Amine ainsi que ma chère grand-mère et toute ma famille pour ses encouragements.

Enfin, je remercie mes amis, notamment Ismaël qui a toujours été là pour moi.

À tous ces intervenants, ainsi qu'à tous ceux que je n'ai pas pu citer mais qui sont dans mon cœur, j'adresse mes remerciements et mon respect. Ce travail de thèse est loin d'être un travail personnel, mais il s'inscrit véritablement comme l'aboutissement d'efforts de longue haleine, mais surtout de moments de partage, d'enrichissement et d'apprentissage durant les 7 années que j'ai passées à la faculté de médecine, qui vont bien au-delà du domaine professionnel et qui m'ont confortée dans ma passion pour ce métier noble, devenu aujourd'hui ma vocation, et ont forgé l'humain que je suis et le médecin que j'espère devenir.

PLAN

REMERCIEMENTS	1
LISTE DES ABREVIATIONS	4
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES GRAPHIQUES	8
INTRODUCTION	9
PATIENTS ET METHODES	12
1. Type et durée de l'étude	13
2. Population étudiée	13
3. Moyens utilisés	13
4. Recueil des données : fiche d'exploitation	15
5. Analyse statistique	16
RESULTATS	17
A. Données épidémiologiques.....	18
1. Le sexe	18
2. L'âge des patients	19
3. L'âge de découverte du diabète de type 1	20
4. L'ancienneté du DT1	21
5. Le schéma d'insulinothérapie:	22
B. Données cliniques	23
C. Données biologiques:.....	24
1. Bilan d'auto-immunité du DT1	24
2. Prévalence des Ac spécifiques du DT1 selon l'ancienneté du DT1	25
3. Répartition des anticorps anti-pancréatiques en fonction de l'âge au moment du diagnostic du DT1	26
4. Bilan d'auto-immunité à la recherche d'autres maladies auto-immunes en dehors du DT1	28
5. Bilan hormonal	29
DISCUSSION	30
A. Analyse des paramètres épidémiologiques	31
1. Sexe.....	31
2. L'Age	31

2.1. L'âge à l'admission	31
2.2. L'âge de découverte du diabète.....	32
3. L'ancienneté du DT1	33
4. Schéma d'insulinothérapie.....	34
B. Analyse des paramètres cliniques	36
1. Antécédents personnels de pathologies auto-immunes.....	36
2. Antécédents familiaux de pathologies auto-immunes	38
C. Analyse des paramètres immunologiques	39
1. Bilan d'auto-immunité du DT1	39
2. Cinétique des anticorps spécifiques du DT1	43
3. Bilan d'auto-immunité à la recherche des autres maladies auto-immunes....	47
3.1. La thyroïdite auto-immune	47
3.2. La maladie cœliaque	50
3.3. La maladie d'Addison et l'anémie de Biermer	53
3.4. Les polyendocrinopathies	53
D. Mise au point et justification des limites de méthode	56
E. Association DT1 – MAI	57
F. Une origine génétique commune	59
G. Recommandations	60
CONCLUSION	63
RESUME.....	65
BIBLIOGRAPHIE.....	72

LISTE DES ABREVIATIONS :

Ac	: anticorps
Ac anti-21OH	: anticorps anti-21 hydroxylase
Ac anti-CPG	: anticorps anti-cellules pariétales gastriques
Ac anti-FI	: anticorps anti -facteur intrinsèque.
Ac anti-GAD	: Anticorps anti- acide glutamique décarboxylase;
Ac anti-IA2	: Anticorps anti-tyrosine phosphatase;
Ac anti-îlots	: Anticorps anti-îlots de langerhans.
Ac anti-R-TSH	: anticorps anti-récepteur de la thyroid stimulating hormone
Ac anti-Tg	: anticorps anti-thyroglobuline,
Ac anti-TGt	: anticorps anti-Transglutaminase.
Ac anti-TGt IgA	: anticorps anti-Transglutaminase type immunoglobuline A.
Ac anti-TPO	: anticorps anti-thyroperoxydase
Ac anti-ZnT8	: Anticorps anti-transporteurs du zinc 8.
AMPc	: Acide monophosphorique cyclique
ARN	: Acide ribonucléique.
ATCD	: antécédent
CD	: Clusters of Differentiation
CMH	: complexe majeur d'histocompatibilité.'
CTLA-4	: Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4 .
DT1	: diabète type 1
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno- Sorbent Assay
GAD	: Acide glutamique décorboxylase
GEAI	: Groupe d'étude de l'auto-immunité
GLIMA	: Glycosylated Islet Cell Membrane.

GLUT	: Glucose Transporter
HAS	: Haute Autorité de santé.
HbA1c	: hémoglobine A1c
HGPO	: Hyperglycémie provoquée par voie orale.
HLA	: human leukocyte antigen
HSP	: Heat shock proteins.
IA-2	: Insulinoma Antigen-2
ICA	: Islet Cell Antibody
IFH1	: interacts with Fork Head.
Ig	: immunoglobuline
IL	: Interleukine
IL2RA	: Interleukin 2 receptor subunit alpha.
IL7RA	: Interleukin 7 receptor subunit alpha
INF	: Interféron
LADA	: Latent Auto-immune Diabetes in Adults
MA	: maladie d'Addison
MB	: maladie de Biermer
MC	: Maladie coeliaque
MIDD	: Maternally Inherited Diabetes and Deafness
MODY	: Maturity Onset diabetes of the Young
NFS	: numération formule sanguine
NIH	: National Institute of Health.
NK	: Natural Killer
NOD	: Non obese diabetic
PEA	: polyendocrinopathie auto-immune.
PTP-N22	: Protein tyrosine phosphatase, non receptor type 22.

REG	: Réticulum endoplasmique granuleux
R-TSH	: Récepteur de la thyroid stimulating hormone
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
T4L	: tétraiodothyronine
TBAb	: thyroid blocking antibody
TBIAb	: thyroid binding inhibition antibody
Tg	: Thyroglobuline
TGF	: transforming growth factor
TGt	: transglutaminase tissulaire
Th2	: T helper de type 2.
TNF	: Tumor necrosis factors.
TPO	: Thyroid peroxidase
TRAK	: TSH-rezeptor-autoantikörper.
TSAb	: thyroid stimulating antibody
TSH	: thyroid stimulating hormon
VNTR-INS	: variable number tandem repeat- insulin gene.

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1: Comparaison des paramètres cliniques des différentes études

Tableau 2: Méthode de détection des différents anticorps

Tableau 3: Prévalence de la maladie cœliaque chez le DT1 selon les différentes études.

LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Distribution cellulaire des principaux auto-antigènes pancréatiques

Figure 2: Histoire naturelle du DT1

Figure 3 : Pourcentages anticorps en fonction de l'âge au moment du diagnostic dans notre étude

Figure 4: Pourcentage des anticorps en fonction de l'âge au moment du diagnostic (Etude BABY DIAB)

Figure 5: Evolution des anticorps en fonction de l'ancienneté du diabète (Etude BABY DIAB)

Figure 6: Fréquence des anticorps spécifiques d'organes dans l'étude de Taylor

Figure 7: L'hypothèse d'une origine génétique commune

LISTE DES GRAPHIQUES :

Graphique 1: Répartition des cas selon le sexe

Graphique 2: Répartition des malades selon l'âge

Graphique3: Répartition des malades selon l'âge de découverte du DT1

Graphique 4 : Répartition des malades selon l'ancienneté du diabète

Graphique 5: Répartition des malades selon l'insulinothérapie

Graphique 6 : Répartition selon les antécédents

Graphique 7 : Répartition des patients selon la présence d'Ac spécifiques de DT1

Graphique 8 : Prévalence des Ac spécifiques du DT1 selon l'ancienneté du DT1

Graphique 9 : Prévalence des Ac spécifiques du DT1 en fonction de l'âge au moment de la découverte du diabète

Graphique10 : Répartition des patients selon la présence d'Auto-anticorps spécifiques d'organes, en dehors du DT1.

Graphique 11 : Antécédents personnels de pathologies auto-immunes

Graphique 12 : Antécédents familiaux de pathologies auto-immunes

INTRODUCTION

Le diabète de type 1 (DT1) est une pathologie **auto-immune** caractérisée par la destruction sélective des cellules β pancréatiques et par une infiltration lymphocytaire, responsables d'un déficit majeur en insuline. Le DT1 survient dans le cadre d'une susceptibilité génétique, probablement en réaction à des facteurs environnementaux.

Le DT1 est l'une des maladies endocrines et métaboliques les plus fréquentes chez l'enfant. En effet, chaque année 70000 enfants dans le monde font un diabète de type 1¹ avec une incidence d'environ 10/100000 habitants dans les pays du Maghreb².

Dans environ 30 % des cas, le diabète de type 1 est associé à d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organe dont principalement: la thyroïdite auto-immune, la maladie cœliaque, la maladie d'Addison et l'anémie de Biermer¹.

La fréquence de ces associations fait entrer le DT1 dans le cadre des syndromes polyendocriniens auto-immuns (PEA I, PEA II).

Ces affections, en plus de leurs complications, sont susceptibles d'altérer l'équilibre métabolique et donc d'alourdir la prise en charge de cette maladie chronique d'emblée exigeante, avec des répercussions sur la qualité de vie du patient et parfois même sur son pronostic vital.

Devant la fréquence de ces associations et le caractère souvent infra-clinique de ces atteintes auto-immunes, le recours à un dépistage régulier s'impose.

L'objectif de notre travail consiste essentiellement à:

1. Evaluer la nature et le nombre des anticorps spécifiques du DT1

Etudier le lien entre les anticorps spécifiques du DT1 et l'âge au moment du diagnostic ainsi que l'ancienneté du DT1.

2. Déterminer la prévalence sérologique des autres maladies auto-immunes chez le DT1, en particulier:

- La thyroïdite auto-immune
- La maladie cœliaque
- La maladie d'Addison
- L'anémie de Biermer

PATIENTS ET METHODES

1. Type et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective à visée descriptive ayant eu lieu au service d'Endocrinologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail (HMMI) de Meknès, de mai 2016 à mai 2020.

2. Population étudiée :

Nous avons recueilli 61 patients DT1 ayant un bilan auto-immun de DT1 positif, ont été exclus les patients ayant un profil de DT1 mais un bilan d'auto-immunité négatif.

Nos patients étaient soit suivis en consultation de diabétologie, soit hospitalisés pour DT1 inaugural, déséquilibre glycémique, ou prise en charge de complications métaboliques ou dégénératives de DT1.

3. Moyens utilisés :

Notre étude vise à mettre en évidence en premier lieu la nature des anticorps spécifiques du DT1.

Pour cela, le diagnostic de DT1 a tout d'abord été confirmé par un bilan auto-immun comprenant, le dosage par immunofluorescence indirecte (ELISA) des:

- Ac anti-îlots (*islet cell antibody* [ICA])
- Ac anti GADA65 (anticorps antiglutamate 65)
- Ac anti IA2 (anti-insulinoma associated antigen-2)

En 2^{ème} lieu, notre étude vise à déterminer la prévalence sérologique des maladies auto-immunes (MAI) chez nos patients DT1, pour cela, ils ont bénéficié d'un dépistage de ces dernières grâce à la réalisation d'un bilan, comprenant:

- Ac anti TPO (thyroperoxydase), Ac antiTg (thyroglobuline) par technique immunoenzymatique et Ac anti RTSH (récepteur de la TSH) par radio-immunologie (RIA) à la recherche de thyroïdite auto-immune.

- Ac antitranglutaminase de type (Ig A) par méthode immuno-enzymatique à la recherche de maladie cœliaque.
- Ac anti-21 hydroxylase méthode radio-immunologie (RIA) à la recherche de maladie d'Addison.
- Ac anticellule pariétale gastrique et Ac antiFI (facteur intrinsèque) par immunodot, à la recherche de maladie de Biermer.

Le bilan a été traité au sein du laboratoire de biochimie de l'HMMI de Meknès et en collaboration avec le Laboratoire National de Référence de Casablanca.

Par ailleurs tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique comprenant le dosage de l'hémoglobine A1c (HbA1c) par méthode de chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), le dosage de la TSH us, T4 libre et la cortisolémie de 8 heures du matin par méthode d'électrochimiluminescence (ECLIA), ainsi qu'une numération formule sanguine.

Le consentement de tous les patients a été obtenu au préalable.

Après réception des résultats, les malades ont été informés des résultats, avec prise en charge spécifique en cas de positivité du bilan d'auto-immunité.

Pour cela une fiche d'exploitation a été établie afin de recueillir aisément ces différents renseignements.

4. Recueil des données : fiche d'exploitation

FICHE D EXPLOITATION

Nom : N° dossier :

N° téléphone :

Age: Sexe:

Poids : Taille:

Données cliniques :

- Age au moment diagnostic du diabète:
- Poids au moment diagnostic du diabète:
- Schéma d'insulinothérapie:
- Ancienneté du diabète:
- Hérité diabétique famille:
- Atteinte auto-immune clinique:
- Maladie auto-immune familiale:

Bilan biologique

HbA1c : NFS :

TSH us : T4 : Cortisolémie :

Bilan immunologique

Ac anti-ilôts:

Ac GAD65 : Ac IA2:

Ac antiTPO: Ac antiTg:

Ac antiRTSH:

Ac 21 OH (serum -20°):

Ac antitranglutaminase (Ig A):

Ac anticellule pariétale gastrique : Ac antiFI :

5. Analyse statistique :

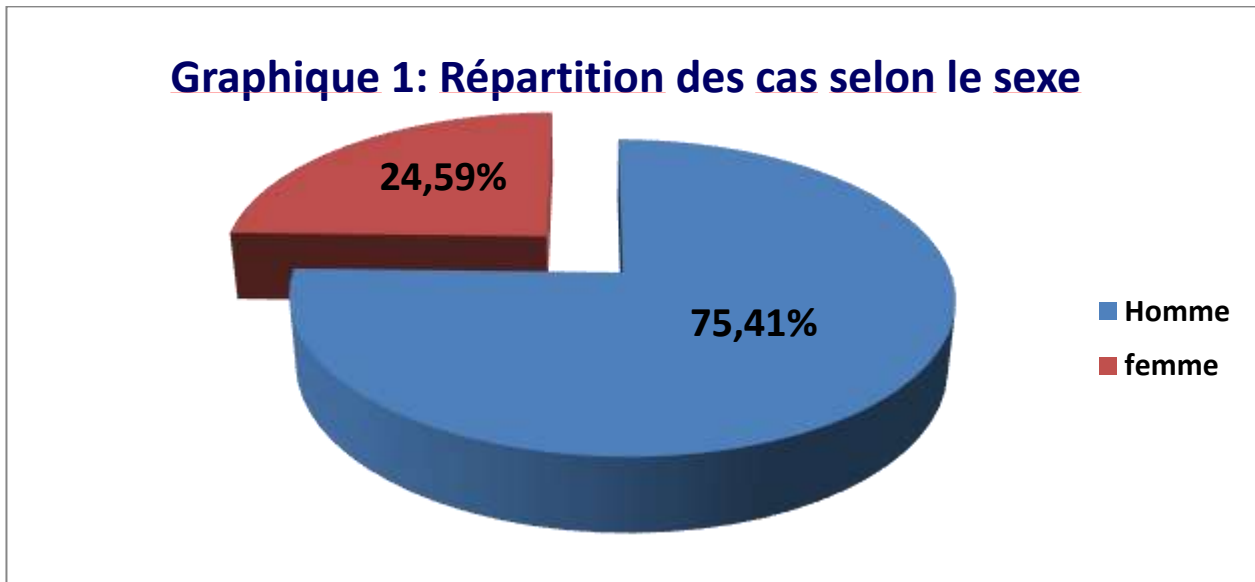
Les données recueillies à partir de la fiche d'exploitation, ont été tracées sur un tableau dans le programme Excel 2010. La version SPSS 23 a été utilisée pour les analyses statistiques (Statistical Package for the Social Sciences). Les résultats sont donnés en pourcentages, en moyenne \pm SE sinon en médiane. Un niveau de probabilité d'une différence aléatoire de $p \leq 0,05$ est considéré comme significatif.

RESULTATS

A. Données épidémiologiques:

1. Le sexe:

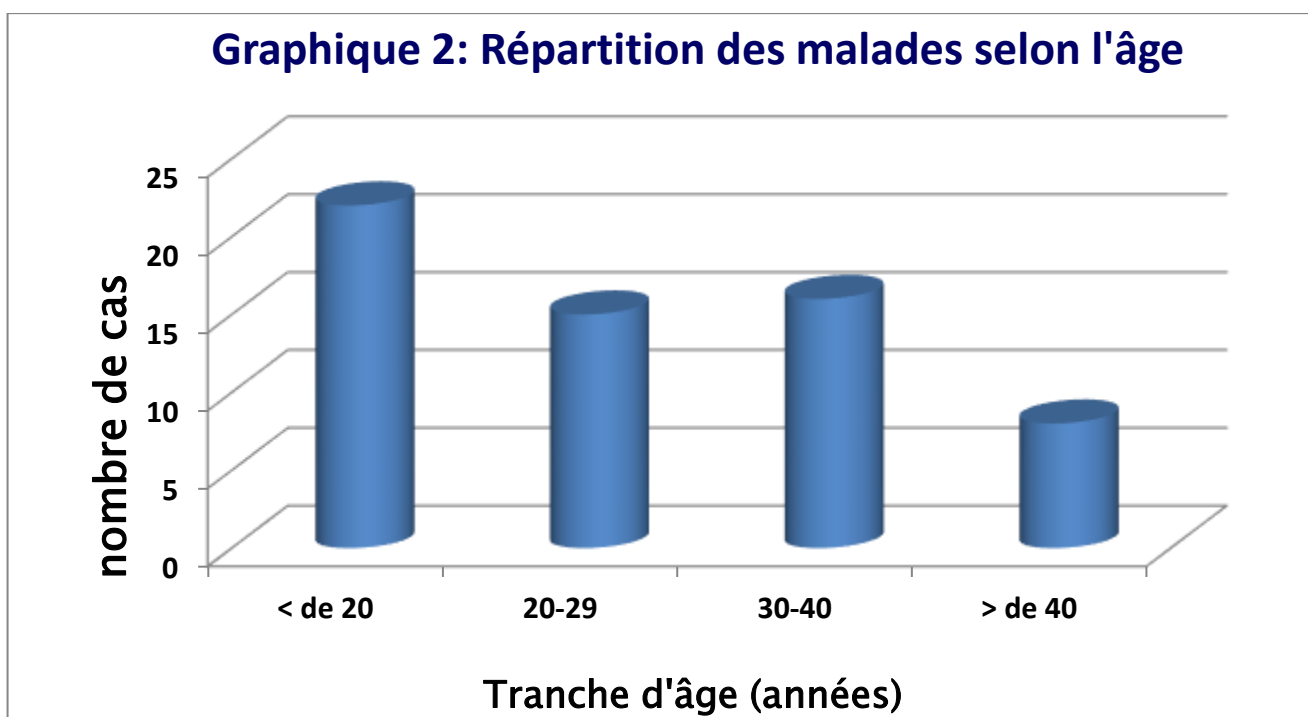
Sur 61 patients inclus, 15 étaient de sexe féminin soit 24.59 % et 46 étaient de sexe masculin soit 75.41 % avec un sexe ratio homme/femme de 3 (graphique1).



2. L'âge des patients:

L'âge des patients, au moment de l'inclusion, variait entre 8 et 55 ans, avec une moyenne de 25.80 ans et un écart type de 10.80 ans.

Nous avons réparti nos patients selon 4 tranches d'âge. 22 patients (36,07%) avaient moins de 20 ans, 15 patients (24,59%) avaient entre 20 ans et 29 ans, 16 (26,23%) étaient âgés entre 30 ans et 40 ans et les 8 patients restants (13,11%) avaient plus de 40 ans (graphique 2).

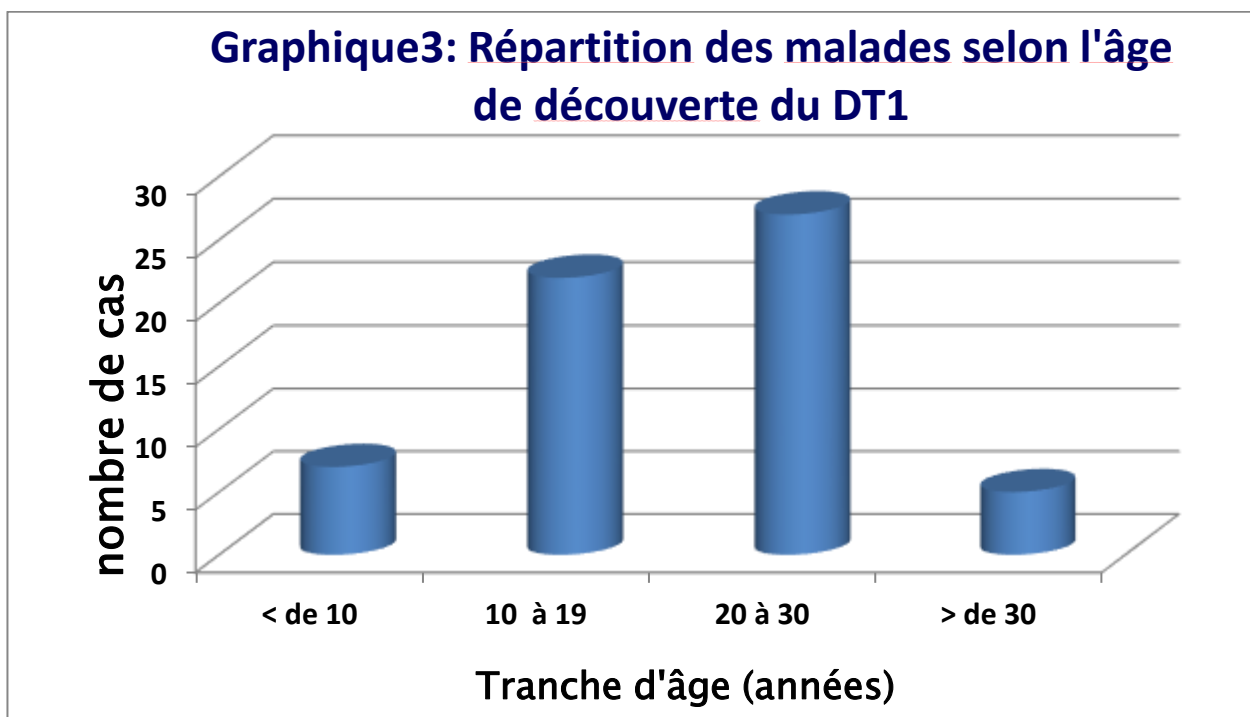


3. L'âge de découverte du diabète de type 1

L'âge de découverte de diabète variait entre 1 et 37 ans, avec une moyenne de 18 ans.

Parmi nos 61 patients, 7 patients (11.48%) avaient moins de 10 ans lors de la découverte de leur diabète, 22 patients (36.06%) avaient entre 10 ans et 19 ans à la découverte du diabète, 27 (44.26%) étaient âgés de 20 ans à 30 ans et 5 patients (8.20%) avaient plus de 30 ans lors de du diagnostic du diabète. (Graphique 3).

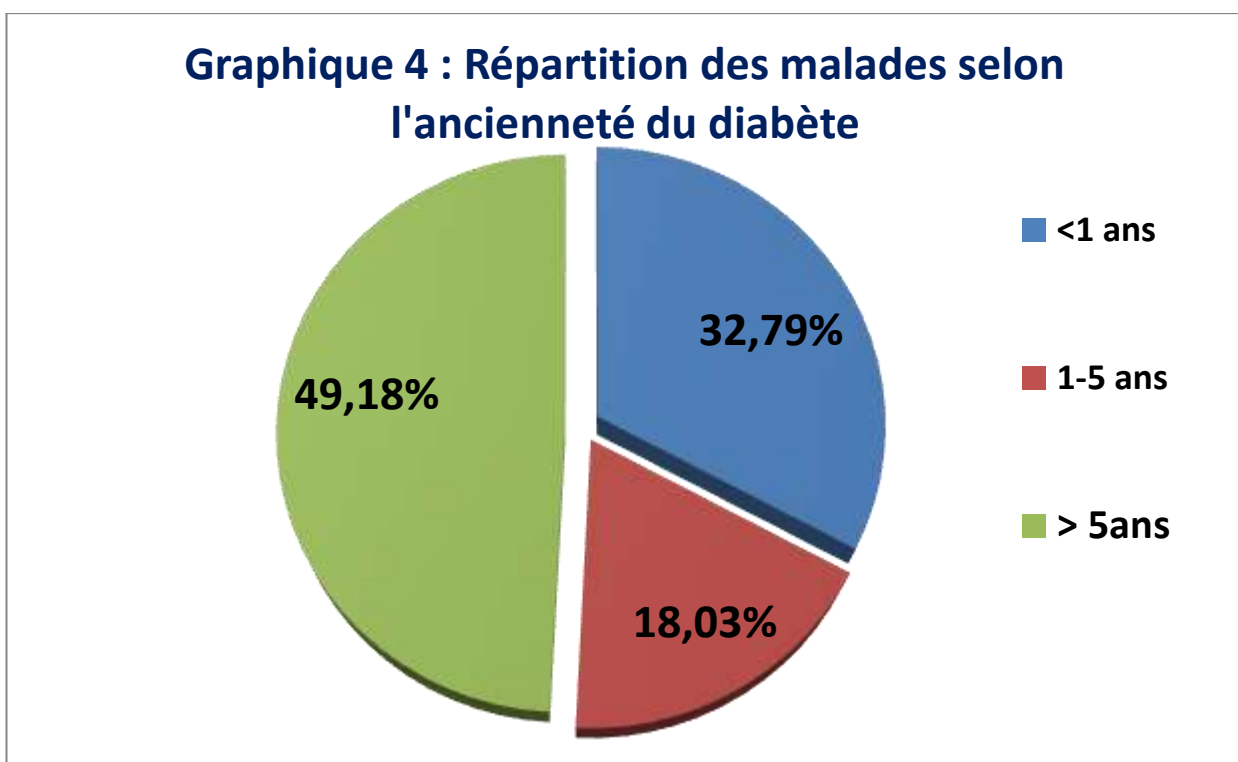
Ainsi plus de la moitié de nos patients avait un âge compris entre 10 et 30 ans au moment de la découverte du diabète.



4. L'ancienneté du DT1:

La durée moyenne du diabète de nos patients lors de l'inclusion dans l'étude était de 7.3 ans avec un écart type de 8 ans et des extrêmes allant de 0 (récent) à 32 ans.

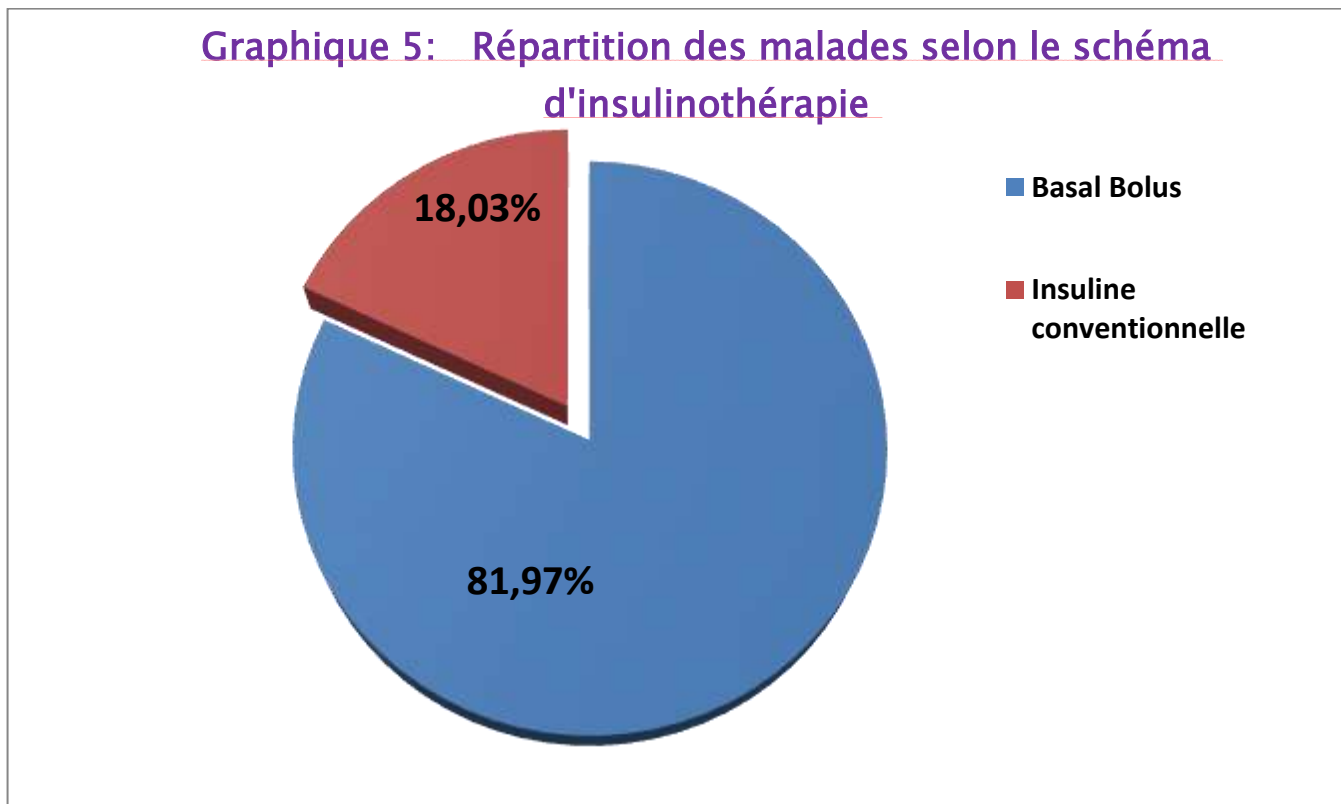
Nous avons réparti nos patients selon 3 tranches d'années de durée de diabète. Un diabète de découverte récente, avec une durée de moins d'1 an concernait 20 patients (32.79%), 11 patients (18.03%) avaient un diabète datant entre 1 et 5 ans, et 30 patients (49.18%) avaient un diabète ancien depuis plus de 5 ans.



5. Le schéma d'insulinothérapie:

50 patients (81.97%) avaient un schéma basal bolus à l'aide d'insuline analogue rapide et lente.

11 patients (18.03%) avaient un schéma à 2 ou 3 injections à l'aide d'insuline humaine conventionnelle.

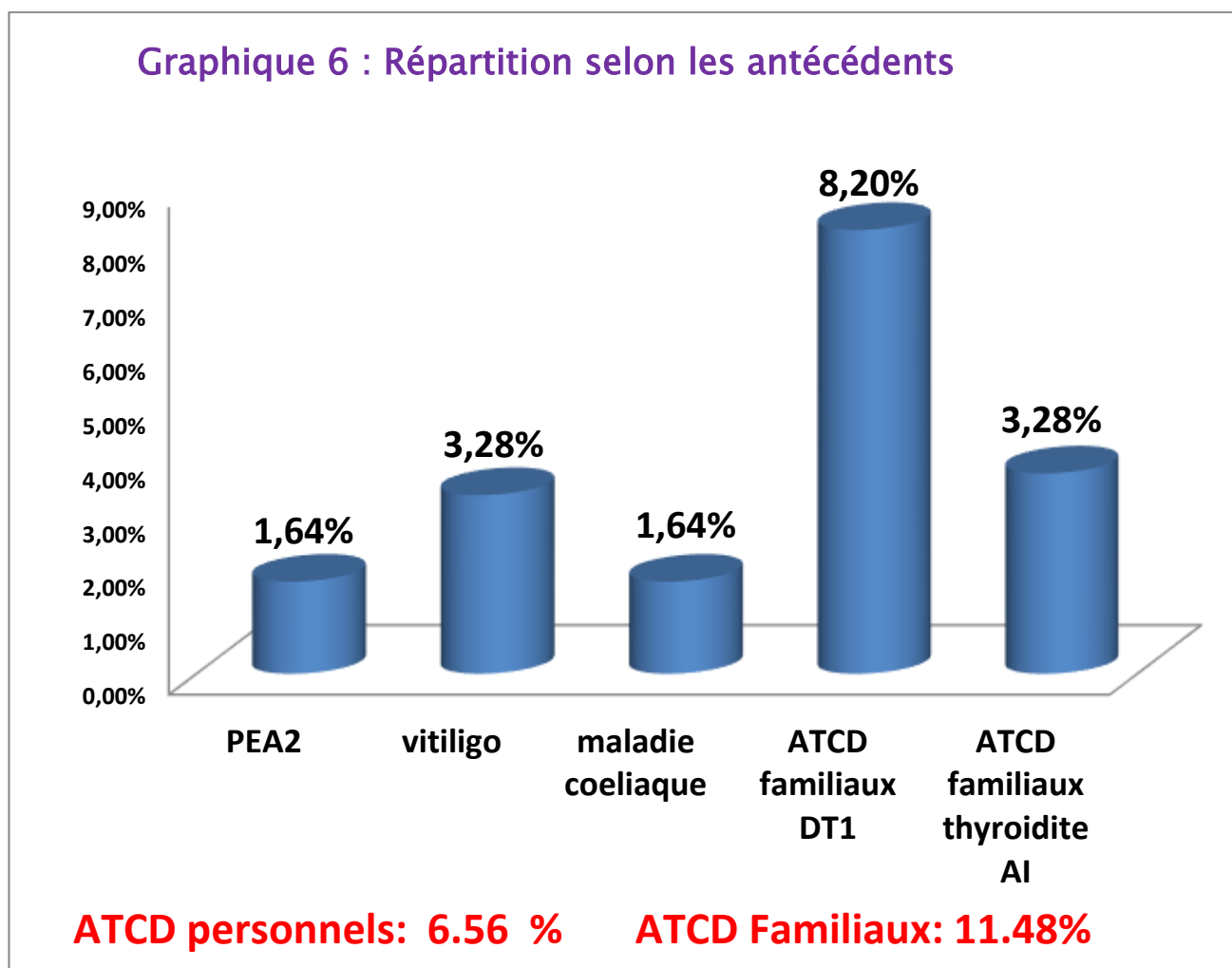


B. Données cliniques:

4 de nos patients (6,56 %) avaient des antécédents personnels connus de maladies auto-immunes dont:

- Vitiligo chez 2 patients (3.28%)
- Polyendocrinopathie auto-immune de type 2 (PEA II) associant un DT1, une insuffisance surrénalienne, et une hypothyroïdie chez 1 patient (1.64%).
- Maladie cœliaque chez 1 patient (1.64 %)

Concernant les antécédents familiaux, 8.20% de nos patients avaient une hérédité diabétique de type 1 et 3.28% avaient des antécédents familiaux de thyroïdite auto-immune, soit un total de 11.48%.



C. Données biologiques:

1. Bilan d'auto-immunité du DT1:

Le bilan d'auto-immunité du DT1, a révélé une positivité des:

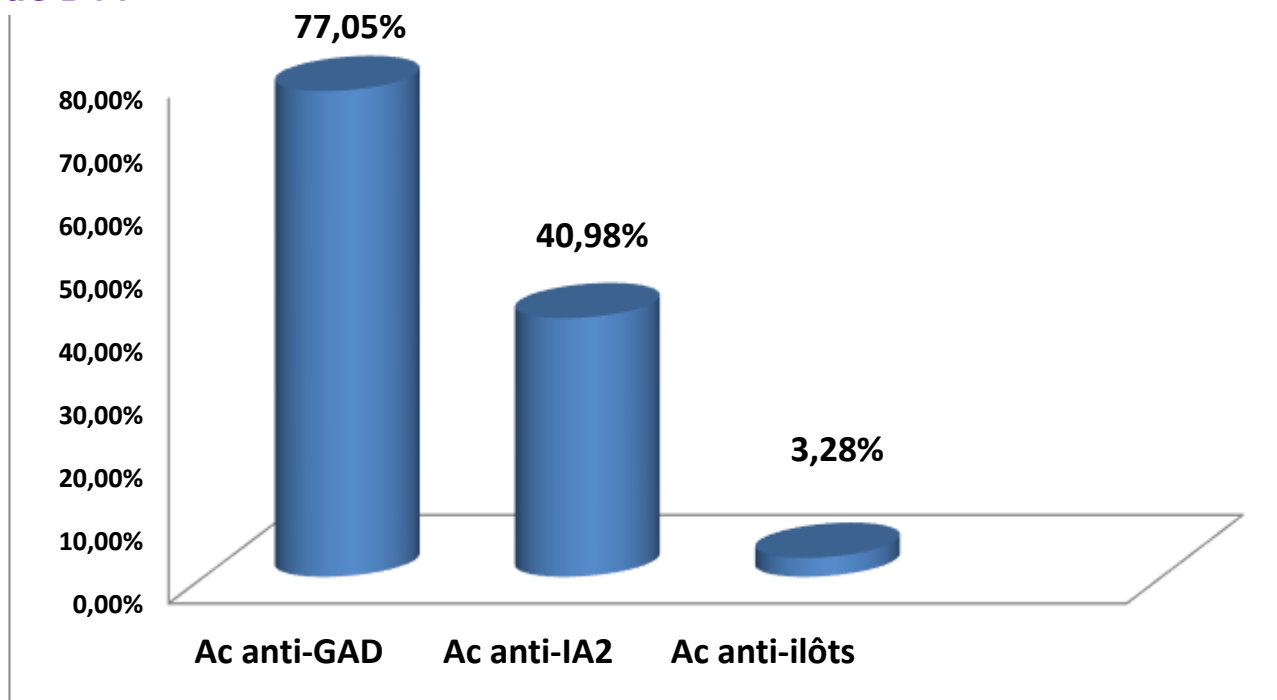
- Ac anti-GAD dans 77,05% des cas: 47 patients
- Ac anti-IA2 dans 40,98 % des cas: 25 patients
- Ac anti-îlots de langherans dans 3,28% des cas: 2 patients

La présence de l'un des deux Ac, Ac anti-GAD et/ou Ac anti-IA2 a été signalée chez tous les patients (100%).

La présence de 2 Ac concomitant a été notée chez 11 patients (18.03%) : dont 10 patients (16.39%) avaient à la fois des Ac anti- GAD et anti-IA2 et 1 seul patient (1.64%) avait à la fois des Ac anti-GAD et des Ac anti-îlots.

La présence de 3 Ac concomitant : Ac anti-GAD, anti-IA2 et anti îlot n'a été notée que chez 1 patient (1.64%).

Graphique 7 : Répartition des patients selon la présence d'Ac spécifiques de DT1



2. Prévalence des Ac spécifiques du DT1 selon l'ancienneté du DT1

Nous avons étudié la répartition des Ac anti-pancréatiques selon 3 tranches de durée de diabète:

a. Durée de diabète <1 an:

Parmi les 20 patients ayant un diabète récent (<1 an), 18 patients (90.00%) avaient des Ac anti-GAD positifs, 8 patients (40.00%) avaient des Ac anti-IA2 positifs, cependant les Ac anti-îlots n'étaient présents que chez 1 seul patient (5.00%).

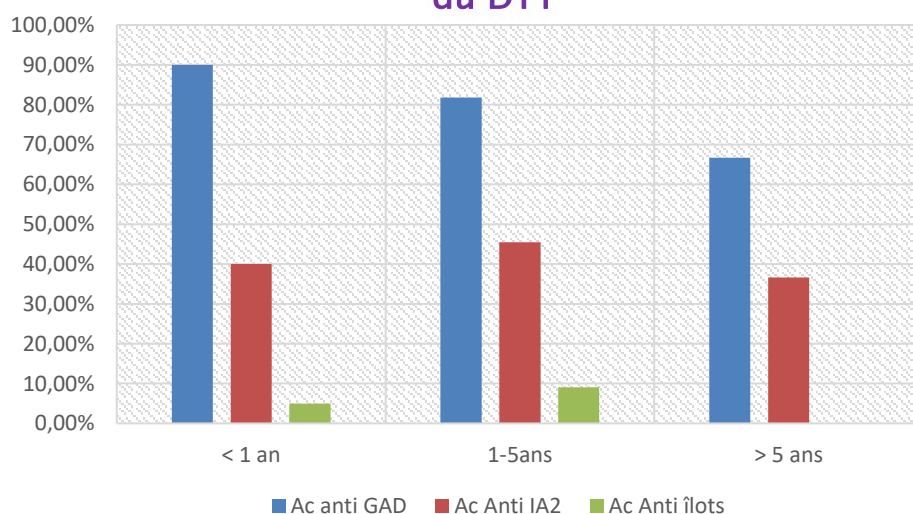
b. Durée de diabète 1-5 ans :

La répartition des Ac anti-pancréatiques chez les 11 patients dont la durée de diabète est entre 1 et 5 ans, était comme suit: les Ac anti-GAD étaient positifs chez 9 patients (81.81%), 5 patients (45.45%) avaient des Ac anti-IA2 positifs et 1 seul patient (9.09%) avait des Ac anti-îlots positifs.

c. Durée de diabète > 5 ans :

Parmi les 30 patients ayant un diabète ancien depuis plus de 5 ans la répartition des auto-anticorps était comme suit: 20 patients avaient des AC anti- GAD (66.67%), 11 patients avaient des Ac anti-IA2 (36.67%), les Ac anti îlots étaient absents.

Graphique 8 : Prévalence des Ac spécifiques du DT1 selon l'ancienneté du DT1



3. Répartition des anticorps anti-pancréatiques en fonction de l'âge au moment du diagnostic du DT1

Nous avons étudié la prévalence des Ac anti-pancréatiques en fonction de l'âge au moment du diagnostic de DT1, réparti en 4 tranches :

a. Age <10ans :

Parmi les 7 patients de ce rang: 3 avaient des Ac anti GAD (42.86%), 1 seul avait des Ac anti IA2 (14.28%) et 3 patients avaient à la fois des anti GAD et anti IA2 (42.86%).

b. Age entre 10 et 19 ans :

Parmi les 22 patients de ce rang: 11 avaient des Ac anti GAD (50.00%), 6 avaient des Ac anti IA2 (27.27%), 4 patients avaient à la fois des Ac anti GAD et Ac anti IA2 (18.18%) et 1 patient avait à la fois les Ac anti GAD, les Ac anti IA2 et les Ac anti îlots (4.55%).

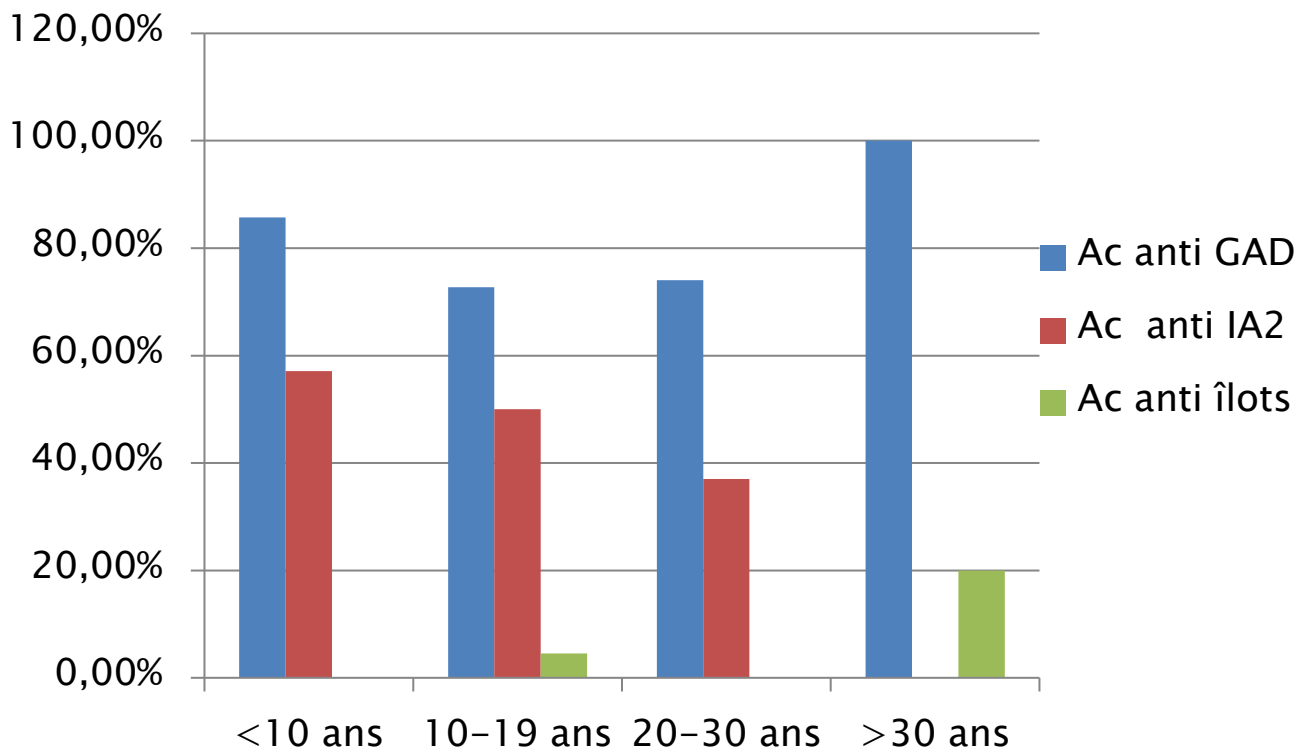
c. Age entre 20 et 30 ans :

Parmi les 27 patients de ce rang : 17 avaient des Ac anti GAD (62.96%), 7 avaient des Ac anti IA2 (25.93%), 3 patients avaient à la fois des Ac anti GAD et Ac anti IA2 (11.11%).

d. Age > 30 ans :

Parmi les 5 patients de ce rang : 4 avaient des Ac anti GAD (80.00%) et 1 patient avait à la fois des Ac anti GAD et Ac anti îlot (20.00%). Les Ac anti IA2 étaient absents.

Graphique 9 : Prévalence des Ac spécifiques du DT1 en fonction de l'âge au moment de la découverte du diabète

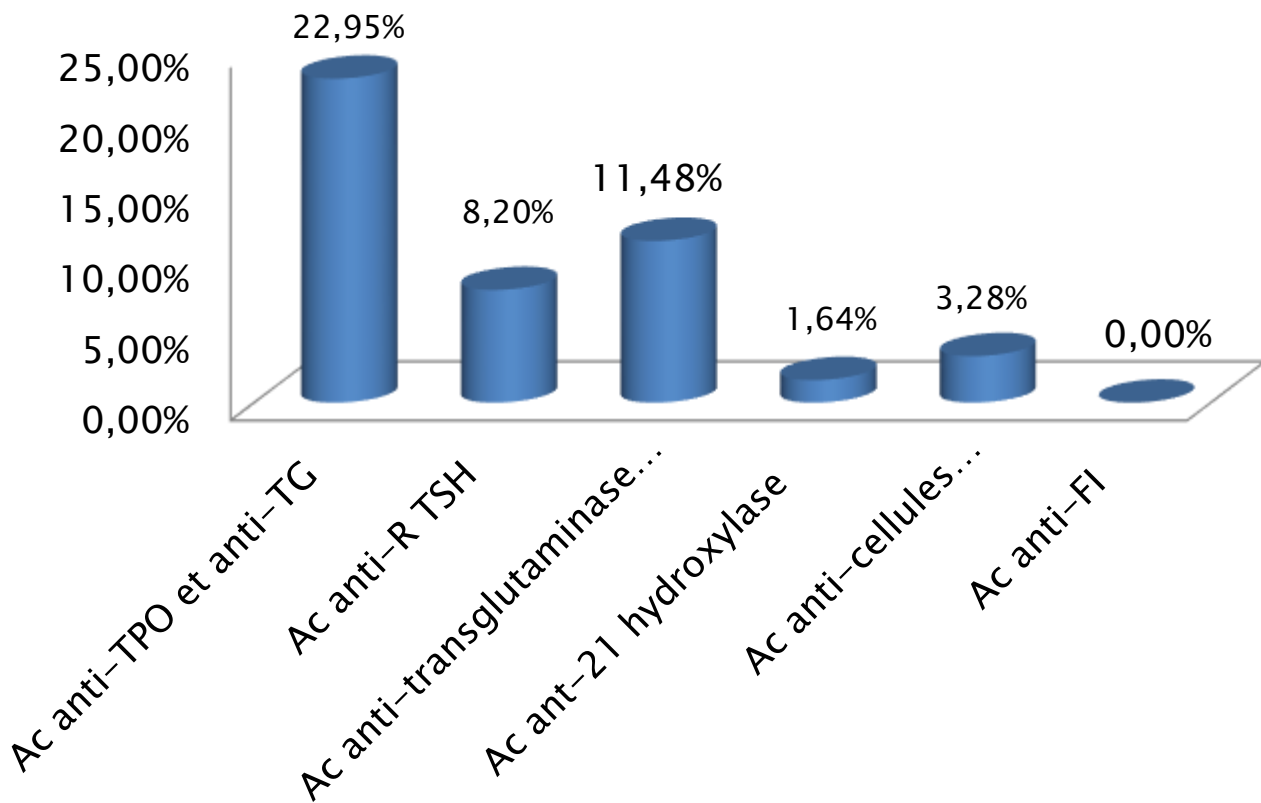


4. Bilan d'auto-immunité à la recherche d'autres maladies auto-immunes en dehors du DT1:

Les résultats étaient comme suit:

- Positivité des Ac anti TPO et anti-TG dans 22,95%des cas. (14 patients)
- Positivité des Ac anti-RTSH dans 8,20% des cas. (5 patients)
- Positivité des Ac anti transglutaminase (IgA), dans 11.48 % des cas. (7patients)
- Positivité des Ac anti 21 hydroxylase dans seulement 1.64% des cas (1 patient)
- Positivité des Ac anti-cellules pariétales gastrique dans seulement 3.28% des cas (2patients)
- Aucun patient ne présentait des Ac anti -Fl.

Graphique 10 : Répartition des patients selon la présence d'Auto-anticorps spécifiques d'organes, en dehors du DT1.



5. Bilan hormonal

Parmi les 19 patients ayant des Ac antithyroïdiens positifs, 8 avaient une dysfonction thyroïdienne concomitante : une hypothyroïdie chez 6 patients (9.84 %) et une hyperthyroïdie chez 2 patients (4.92%). Soit une concordance entre la dysfonction thyroïdienne et l'auto-immunité thyroïdienne de 42.11%.

La cortisolémie de 8h était effondrée chez un patient. Ce dernier présentait des Ac anti 21 OHase positives.

A noter par ailleurs, que l'hémogramme n'a pas retrouvé d'anémie chez nos malades.

DISCUSSION

A. Analyse des paramètres épidémiologiques :

1. Sexe:

Dans notre série, il y avait une nette prédominance masculine avec un sexe ratio homme/femme de 3.

En comparant les différentes études, nous avons trouvé une discordance.

En effet, certaines études notaient une prédominance féminine: S. Graja³ (sexe ratio H/F 0.5), S. Porandala⁴ (sexe ratio H/F 0.2) tandis que d'autres notaient une légère prédominance masculine peu significative : Taylor⁵ (sexe ratio H/F 1.14), Sunil Kota (sexe ratio H/F 1.2), M Bennour⁶ (sexe ratio H/F 1.4).

Selon l'étude des données européennes entre 1988 et 1998 effectuées par l'Eurobiab⁷, le sexe ratio était globalement de 1,06 et non significativement différent de la population générale considérée.

Ainsi dans notre série, la prédominance masculine était principalement liée au mode de recrutement des patients qui sont des militaires.

2. L'Age :

2.1. L'âge à l'admission :

Dans notre étude la moyenne d'âge des patients était de 25.80 ans, avec des extrêmes allant de 8 à 55 ans.

Cette moyenne d'âge, se rapproche de l'étude rétrospective de Graja³ en Tunisie incluant 150 patients DT1, suivis aux services d'endocrinologie et de médecine interne et qui avait retrouvé une moyenne d'âge de 28 ans. Une autre étude rétrospective menée récemment en 2017 par M. Bennour⁶ au service d'endocrinologie de Tunis avait retrouvé une moyenne d'âge de $29,4 \pm 11,09$ ans.

Dans une étude rétrospective faite en Inde⁸ (Sunil K Kota), la moyenne d'âge était de 20.8 ± 9.8 ans (extrêmes 3-23ans).

Les autres études ont été faites essentiellement dans des services de pédiatrie et n'incluaient donc que des enfants.

2.2. L'âge de découverte du diabète:

Dans notre étude, l'âge de découverte de diabète était entre 1 et 37 ans, avec une moyenne de 18 ans, et près de la moitié de nos patients avaient découvert leur diabète entre l'âge de 10 et 30ans.

Ceci est en accord avec les données de la littérature: le DT1 survient en majorité avant l'âge de 30 ans, avec un pic à l'adolescence. Il peut toutefois, survenir à un âge plus avancé définissant le DT1 lent.

D'après l'OMS, plus de la moitié des patients DT1 sont diagnostiqués avant l'âge de 20ans avec une augmentation particulière de la prévalence, ces dernières années entre l'âge de 0 à 4 ans témoignant d'un abaissement de l'âge du début et d'une interaction génétique–environnement¹.

Dans l'étude de Sunsil K KOTA⁸, on a noté des extrêmes d'âge de découverte qui se rapprochaient des nôtres (3 – 23 ans), avec cependant une moyenne plus basse de 10.5 ± 7.5 ans.

De même dans l'étude de M. Taylor (Colorado)⁵; la moyenne d'âge de découverte du DT1 était plus basse: 9.6 ± 4.4 ans.

Selon l'étude des données européennes entre 1989 et 1998 effectuée par l'Eurodiab, on a noté une augmentation de l'incidence du DT1 majoritairement entre 0 et 4 ans⁷.

L'étude suédoise de Pundziute–Lyckå⁹ menée sur une période de 16 ans (1983–1998) a montré que l'incidence du diabète de type I n'a pas augmenté dans le groupe d'âge des 0 à 34 ans en Suède, tandis que l'âge médian au moment du diagnostic a diminué.

En Algérie¹⁰, une étude rétrospective de 2017 (S. Chaa) a montré que la plus forte exposition au diabète type 1 se situait entre 4 et 14ans, avec un pourcentage tout de même de 13% entre 0 et 4 ans.

Enfin le Maroc ne fait pas exception à cette tendance d'augmentation du DT1 dans la tranche d'âge 0-5 ans. Comme l'a montré l'étude effectuée à l'Hôpital d'enfant de Rabat¹¹ entre 1990 et 2005, avec une incidence multipliée par 3 au cours de ces 15 ans chez les moins de 5 ans.

Ce passage de l'âge de découverte, vers un âge plus précoce, n'est pas sans conséquences. En effet, la vulnérabilité de cette tranche d'âge (variabilité glycémique, risque accru d'hypoglycémies sévères, immaturité de l'enfant, fréquence des infections...etc.) rend la prise en charge plus lourde.

Il serait, entre autres, du aux facteurs environnementaux : l'hypothèse hygiéniste étant la plus incriminée. Cette hypothèse suggère que les conditions de vie (soins d'hygiène et vaccinations) ont conduit à une diminution substantielle de l'exposition des individus dans leur jeune âge à de nombreux agents pathogènes, virus, microbes et parasites. Cette protection peut altérer l'éducation du système immunitaire qui a besoin de ces multiples challenges pour formater et contrôler ses modes de réponse.

3. L'ancienneté du DT1:

Dans notre étude, la durée moyenne du diabète était de 7.3 ans avec un écart type de 8 ans et des extrêmes allant de 0 (récent) à 32 ans.

Celle-ci se rapproche des études faites en Tunisie par S. Graja³, où l'ancienneté du diabète était entre 0 et 26 ans avec une moyenne de 7,35 années, ou plus récemment l'étude de M. Bennour⁶ avec une moyenne d'évolution du diabète de 10.7 ± 9.2 ans.

L'ancienneté du diabète constitue pour plusieurs raisons une donnée importante dans notre étude.

Tout d'abord dans le bilan d'auto-immunité du DT1, comme nous le verrons dans la suite de notre discussion les auto-anticorps disparaissent progressivement avec l'ancienneté du diabète, d'où l'intérêt de réaliser le bilan d'auto-immunité le plus précocement possible dans l'histoire évolutive du diabète sucré.

Ensuite, nous savons d'ores et déjà que les complications du diabète notamment la micro angiopathie diabétique, sont étroitement liées à l'ancienneté du diabète, l'intérêt serait alors de voir si la survenue des maladies auto-immunes en dehors du diabète est également liée à cette ancienneté¹².

4. Schéma d'insulinothérapie:

Dans notre série près de 81.97% des patients étaient sous schéma basal bolus en utilisant des insulines analogues, contre 18.03% sous schéma à 2 ou 3 injections en utilisant des insulines humaines conventionnelles.

Dans la revue rétrospective effectuée à Tlemcen en 2017¹⁰, tous les patients étaient sous schéma basal bolus.

Ce dernier permet en effet de rapprocher le plus le traitement de la physiologie, en mimant le fonctionnement d'un pancréas normal avec : une insuline qui couvre les 24 heures dite « basal » et des insulines rapides dites « bolus » au moment des repas.

Dans l'étude d'Axel Dost (Allemagne)¹³, portant sur le DT1 au département de pédiatrie, 10.1% étaient sous schéma conventionnel d'insulinothérapie, 61.3% sous insulinothérapie intensifiée, et 28.6 % sous pompe à insuline.

Le schéma d'insulinothérapie diffère ainsi en fonction de la population concernée.

Tableau 1 : Comparaison des paramètres cliniques des différentes études

Etude	Nombre de patients	Age (ans)	Sexe	Age de découverte du DT1 (ans)	Ancienneté du DT1 (ans)
Notre étude	61	25.80± 10.80 (8 à 55)	15 F 46 M	18 ± 7.08 (1 à 37)	7.3 (0 à 32)
S. Porandala India	24	9.1±4.25 (3 à 18)	20 F 4 M	3.1± 1.26 (2mois à 5)	
M. Taylor Colorado	461	Enfants	229 F 262 M	9.6 ± 4.4	
Lara Levin USA	48			<15	
S. Graja Tunisie	150	28.04± 8.5	100 F 50 M		7.35 (0 à 26)
SunilK,kota India	260	20.8 (3à23)	117 F 143 M	10.5± 7.5 (3 à 23)	(0 à 32)

B. Analyse des paramètres cliniques :

1. Antécédents personnels de pathologies auto-immunes:

Dans notre étude, 6,56 % des patients avaient un terrain d'auto-immunité, ou des antécédents personnels de maladies auto-immunes.

Parmi eux, le vitiligo était le principal signe clinique retrouvé (3.28%). C'est un désordre pigmentaire acquis caractérisé par une perte de mélanocytes, il en résulte des tâches blanches cutanées (dépigmentées).

La maladie cœliaque (intolérance au gluten) a été retrouvée dans 1.64% des cas. C'est une maladie auto-immune caractérisée par une atrophie villositaire.

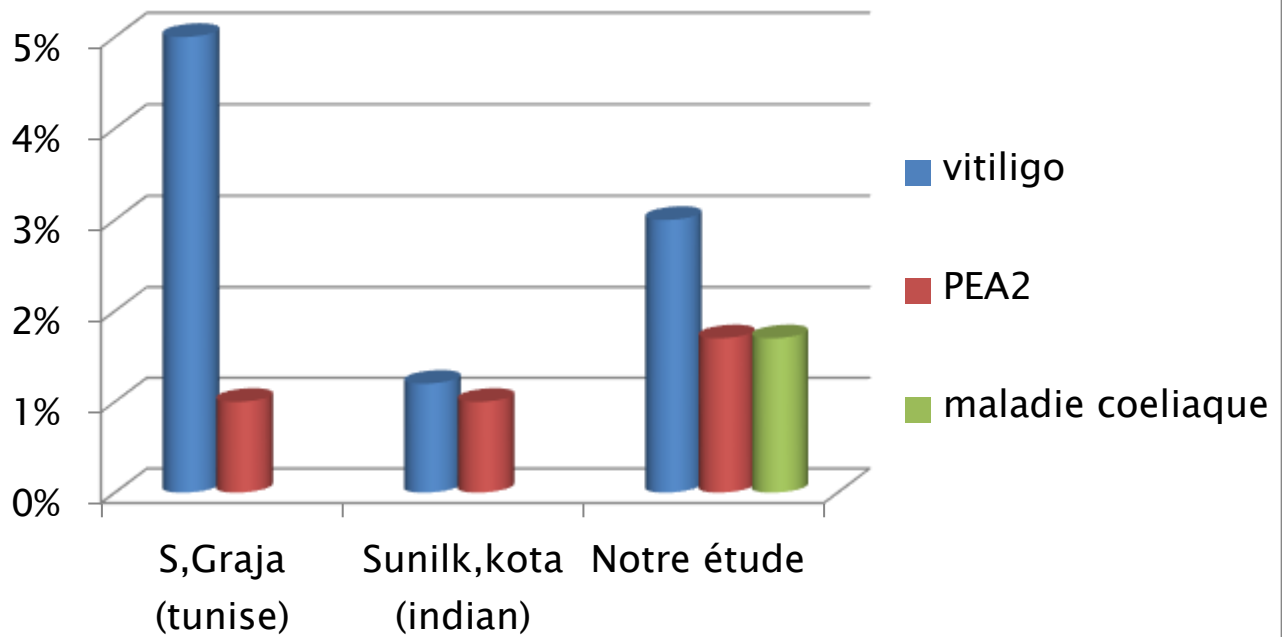
La PEAll quant à elle a été notée dans 1.64% cas. Elle associe une maladie d'Addison et une maladie thyroïdienne auto-immune (syndrome de Schmidt) et/ou un diabète de type1 (syndrome de Carpenter).

En comparaison avec les autres études, tunisiennes³ et indiennes⁸, on se rend compte que parmi les antécédents personnels, le vitiligo garde la première place. Ceci, malgré des taux variables 5% (S.Graja)³ et 1.2% (Sunil Kota)⁸. (Graphique 10)

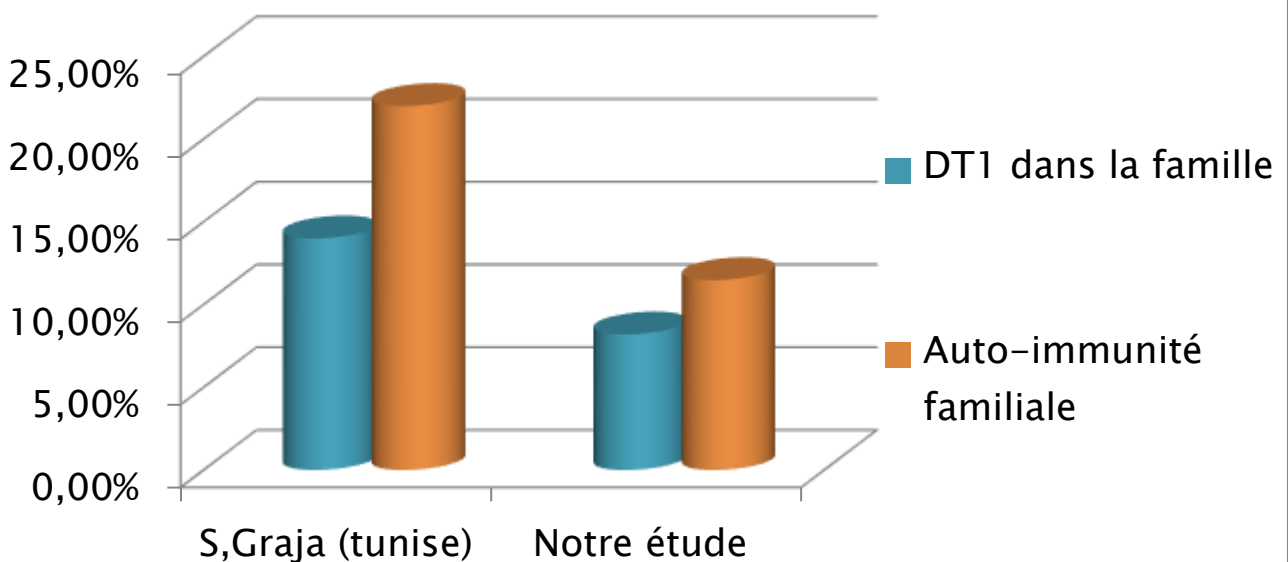
En 2019, un groupe néerlandais¹⁴ a réalisé une revue systématique avec une méta-analyse de tous les articles traitant la prévalence des maladies auto-immunes chez le diabétique de type 1. Ils ont repris 188 articles pour un total de 293 889 patients DT1.

Ainsi le vitiligo atteignait 2.4% des diabétiques de type 1 dans 14 études, et arrivait à la 3^{ème} place des maladies auto-immunes associées au diabète, derrière la thyroïdite auto-immune et la maladie cœliaque et devant l'insuffisance surrénale.

Graphique 11 : Antécédents personnels de pathologies auto-immunes



Graphique 12 : Antécédents familiaux de pathologies auto-immunes



2. Antécédents familiaux de pathologies auto-immunes:

11.48 % de nos patients avaient un terrain d'auto-immunité familiale, dont 8.20% un DT1 et 3.28 % une thyroïdite auto-immune.

En Algérie (S. Chaa)¹⁰, les taux s'approchaient des nôtres avec 6.25% de DT1 dans la famille.

L'étude tunisienne de S.Graja3 a par contre enregistré des taux plus élevés: un terrain d'auto-immunité familiale a été retrouvé dans 22% des cas dont 14% de DT1. (Graphique 11)

Ces données se rapprochaient de celles recueillies par l'Hôpital militaire de Tunis (N. Hebaili)¹⁵ où 23 % des cas avaient un terrain d'auto-immunité familiale.

Dans l'étude américaine de Lara Levin¹⁶, la présence d'au moins un parent de premier degré DT1 faisait partie des critères d'inclusion des patients.

D'une part, l'étude Eurodiab⁷ a confirmé que le risque de développer un DT1 dans une fratrie était supérieur à celui de la population générale. Il existait en effet une association positive forte entre le taux d'incidence dans la population générale et la prévalence du DT1 dans la fratrie.

Des études finlandaises¹⁷ ont également montré que les apparentés au premier degré avaient 15 à 20 % plus de risque de développer un DT1 par rapport à la population générale. Mais ce risque reste relativement faible en raison de la multiplicité des gènes en cause et de l'intervention des facteurs environnementaux. Ceci explique les pourcentages de DT1 retrouvés dans les familles de nos patients.

D'autre part, les membres de la famille des DT1 ont plus de risque d'avoir des auto-anticorps et d'autres maladies auto-immunes que l'ensemble de la population.

C'est ce qu'a montré une étude allemande (Jaeger C.)¹⁸ qui a mené une analyse comparative de la présence d'auto-anticorps spécifiques d'organes chez des DT1, leurs apparentés de premier degré et des sujets sains.

En république Tchèque (Sumnik Z)¹⁹, une étude menée sur la prévalence de la maladie cœliaque chez les apparentés au diabétique de type 1 a également montré un taux de prévalence bien supérieur à celui de la population générale. D'où les pourcentages de pathologies auto-immunes retrouvés dans nos familles.

Enfin, certaines maladies auto-immunes ont une composante héréditaire. Dans la maladie cœliaque, les antécédents familiaux constituent un facteur de risque 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 impliqués dans la survenue des maladies auto immunes souvent associées à la maladie cœliaque (diabète, thyroïdite...).

C. Analyse des paramètres immunologiques:

1. Bilan d'auto-immunité du DT1:

Tout d'abord, dans notre étude, les anticorps les plus positifs, étaient les anticorps anti-GAD (77.05%) suivis des anticorps anti-IA2 (40.98%), et enfin les anticorps anti-ilots (3.28%).

Ceci est conforme aux résultats de ceux de S. Chaa¹⁰ en Algérie: Anticorps anti GAD (66% des cas), anticorps anti- IA2 (33%) et anticorps anti-ilots (8.33%).

De même que ceux de l'étude de Kawasaki²⁰ menée chez des enfants au Japon: Anticorps anti GAD (83 %) anticorps anti-IA2 (78%) et anticorps anti-îlots (49%).

Ainsi que ceux de l'étude coréenne de Eui Seok Jung²¹ avec les anticorps anti GAD à 74%, les anticorps anti- IA2 à 24.7% et les anticorps anti-îlots à 20.5%.

Ensuite, dans notre série on a noté la présence concomitante des anticorps anti GAD et anticorps anti IA2 à seulement 16.39 %, comparé à 23% dans l'étude de H. Wilmot ²²(Paris).

L'apparition des auto-anticorps est le premier signe détectable de l'auto-immunité diabétique chez l'homme. Actuellement, cinq auto-anticorps sont identifiés:

- Les auto-anticorps anti-insuline (insulin antibodies: IAA) dirigés contre les antigènes de l'insuline et de la pro-insuline. La pro insuline est en effet considérée comme un autoantigène spécifique primaire, d'autant plus qu'elle est unique aux cellules β . L'IAA réagit à la fois avec l'insuline et la proinsuline, ce qui indique qu'il possède des épitopes partagés.
- Les anticorps anti-GAD (décarboxylase de l'acide glutamique) dirigés contre le glutamate décarboxylase qui est une enzyme présente dans des microvésicules des cellules neuroendocrines. Les GAD sont présents dans 70 à 80 % des sérums de nouveaux diabétiques de type 1.
- Les anticorps contre la tyrosine phosphatase membranaire (antiIA2) concernent l'antigène IA2 d'origine neuroendocrine correspondant à une forme inactive de la famille de la tyrosine phosphatase, enzyme impliquée dans la régulation de la sécrétion d'insuline. La protéine IA2 et sa portion transmembranaire, appelée phogrine sont localisées préférentiellement dans les granules de sécrétion d'insuline. Les IA2 sont présents chez 60 à 80 % des diabétiques de type 1;
- Les anticorps anti-îlots (islet cell antibodies: ICA) concernent un ganglioside dans les cellules des îlots en partie inconnue;
- Les anticorps anti-Znt8 (Znt8A) : la famille des transporteurs de zinc est fortement exprimée dans la cellule bêta et joue un rôle physiologique important, du fait de l'implication du zinc dans le stockage de l'insuline. Les Znt8A sont retrouvés chez 60 % des patients DT1 à la découverte.

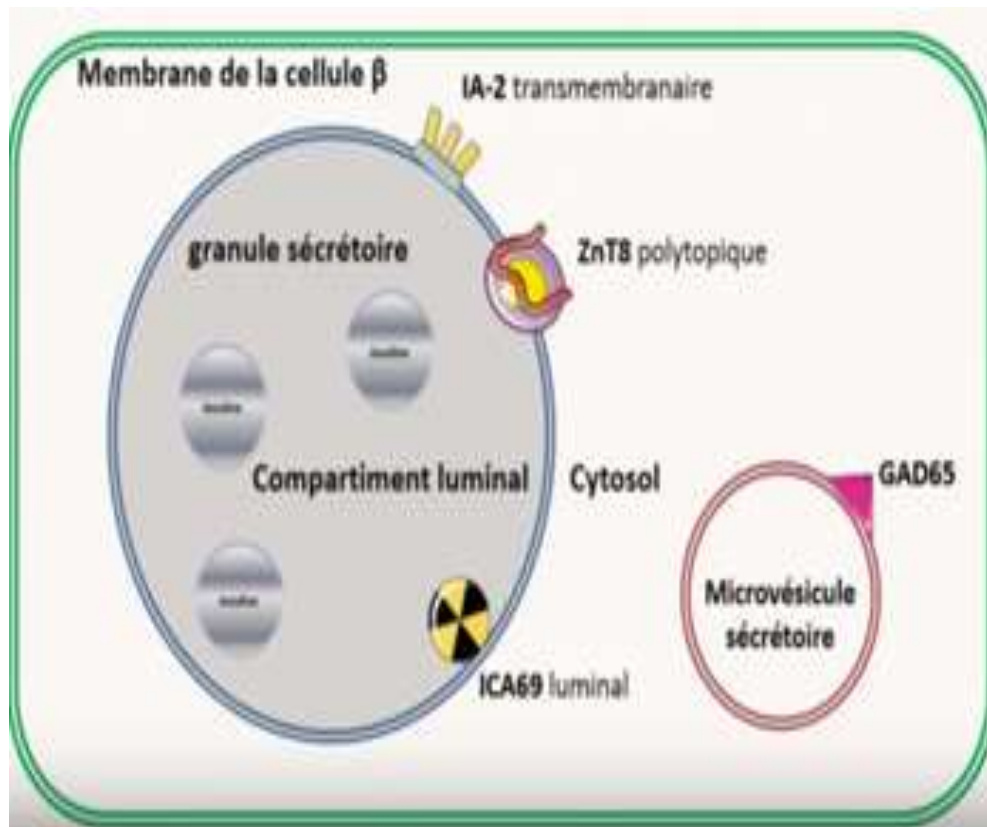


Figure 1 : Distribution cellulaire des principaux auto-antigènes pancréatiques

Il faut voir dans ces anticorps les témoins d'une réaction auto-immune générale, humorale et cellulaire à tropisme pancréatique. Ils sont considérés pour cette raison comme les meilleurs marqueurs diagnostiques du DT1 quels que soient le stade évolutif, la phase infra clinique qui précède l'émergence du diabète, le moment du diagnostic clinique et même après plusieurs années d'évolution dans le cas du diabète LADA.

La recherche de ces auto-anticorps est ainsi à la base du dépistage du diabète auto-immun de type 1. En effet, ces auto-anticorps sont présents avant les manifestations cliniques du diabète au stade de pré-diabète et sont des indicateurs de la réaction auto-immune dirigée contre le pancréas: «insulite»²³.

Les études de famille²⁴ ont montré que les marqueurs immunologiques et métaboliques, quand ils étaient associés chez un même individu, lui conféraient un risque extrêmement fort de développer un diabète dans les 5 ans. Le risque passe ainsi

de moins de 5 % en l'absence d'anticorps à plus de 90 % en présence de trois anticorps.

Cependant même si le risque d'évolution vers le DT1 devient de plus en plus important au fur et à mesure que plusieurs auto-anticorps font leur apparition, ce risque reste dilué sur plusieurs années.

Cela pose des problèmes lorsqu'on doit choisir le meilleur moment pour mettre en place des essais cliniques de prévention ; d'où les recherches actuelles sur les biomarqueurs du DT1, notamment l'approche métabolomique et le microbiote intestinal.

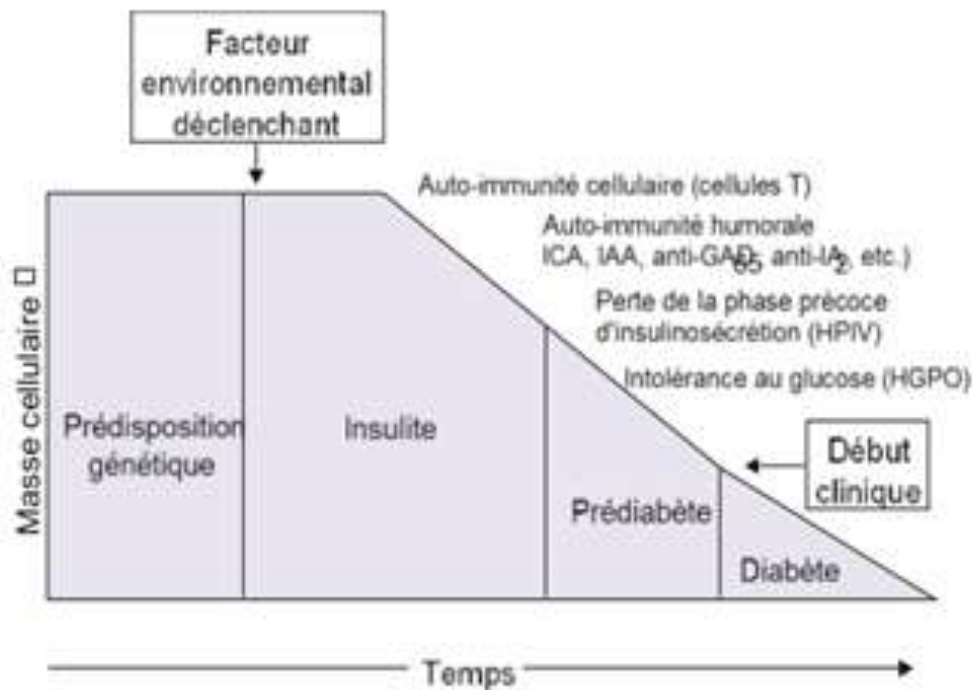


Figure 2 : Histoire naturelle du DT1

Tableau 2 : Méthode de détection des différents anticorps²⁵

Preparation	Method of Detection		Autoantibody Abbreviation	References
	RBA	ELISA		
Human recombinant glutamic acid decarboxylase	+	+	GAD-65Ab	Törn ²⁵
Human recombinant insulin	+	To be developed	IAA	Verge ¹⁷⁷
Human recombinant IA-2A	+	+	IA-2Ab	Greenbaum ¹⁷⁸ Törn ²⁵
Human recombinant phogrin	+	To be developed	IA-2βAb	Kawasaki ¹⁸⁷
Human recombinant zinc transporter ZnT8 (SLC30A8)	+	To be developed	ZnT8Ab	Wenzlau ²⁴¹
Other Non-Autoantigen-Specific Assays				
Frozen sections of human pancreas	Indirect immunofluorescence		ICA, ICC	Bottazzo ¹⁶
Dispersed rat islet cells	Indirect immunofluorescence		ICSA	Atkinson ⁸⁹ Lernmark ¹⁷
Monolayers of rat islet cells	⁵¹ Cr release		C'AMC	Dobersten ^{18,153}
Purified rat islet β cells	Indirect immunofluorescence		β cell-specific ICSA	Van de Winkel ¹⁵²

2. Cinétique des anticorps spécifiques du DT1:

La présence et la cinétique de chaque anticorps du DT1 dépend non seulement de l'âge du patient diabétique au moment du diagnostic, mais aussi de l'ancienneté du diabète.

Concernant l'âge du patient diabétique au moment du diagnostic, selon des études prospectives chez les enfants de mères diabétiques, les IAA sont les premières autos anticorps spécifiques à se positiver ; Il a également été proposé que l'IAA prédisait mieux le DT1 chez les enfants que chez les adultes.²⁵

Selon les perspectives actuelles, les études des enfants suivis depuis la naissance (DiPP, DAISY, BABYDIAB et TEDDY) suggèrent que:

Dans un groupe d'enfants, l'IAA est le premier auto-anticorps à apparaître à environ 1 à 3 ans. À cet âge, les IAA sont fortement associés à DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302. Le deuxième auto-anticorps à apparaître dans ce groupe d'enfants a tendance à être l'anti GAD.

Dans un autre groupe d'enfants, l'anti GAD est le premier auto-anticorps à apparaître. Ces enfants sont âgés de 3 à 5 ans. Ce groupe d'enfants est fortement associé à DRB1*03-DQA1*0501-DQB1* 0201. Le deuxième auto-anticorps à apparaître dans ce groupe d'enfants a tendance à être IAA ou l'anti IA2.

Ces études ont également montré que les anti IA2 sont moins fréquents avec l'augmentation de l'âge, ils permettraient donc de mieux prédire le jeune âge au début du DT1.

Dans notre étude, les IAA n'ont pas pu être analysés car nos malades pour la plupart étaient déjà sous insulinothérapie, ce qui interfère avec le dosage de ces anticorps.

En revanche, à l'âge jeune de découverte (<10ans), les Ac anti GAD sont les plus fréquents à 85.72% contre 57.14% d'Ac anti IA2. Les Ac anti GAD sont donc les premiers à apparaître ce qui est en accord avec le deuxième groupe de l'étude Baby Diab.

D'autre part, en comparaison avec les autres tranches d'âges, on remarque que les Ac anti IA2 sont plus fréquents à la tranche d'âge jeune (57.14%) et qu'ils diminuent avec l'âge (50% entre 10-19ans puis 37.04% entre 20-30ans) jusqu'à disparaître après 30ans ; les anti GAD quant à eux étaient présents à 100 % à l'âge adulte >30 ans. Les anti IA2 prédisent ainsi mieux le DT1 chez les plus jeunes, alors que les Ac anti GAD sont de meilleurs marqueurs du DT1 chez l'adulte.

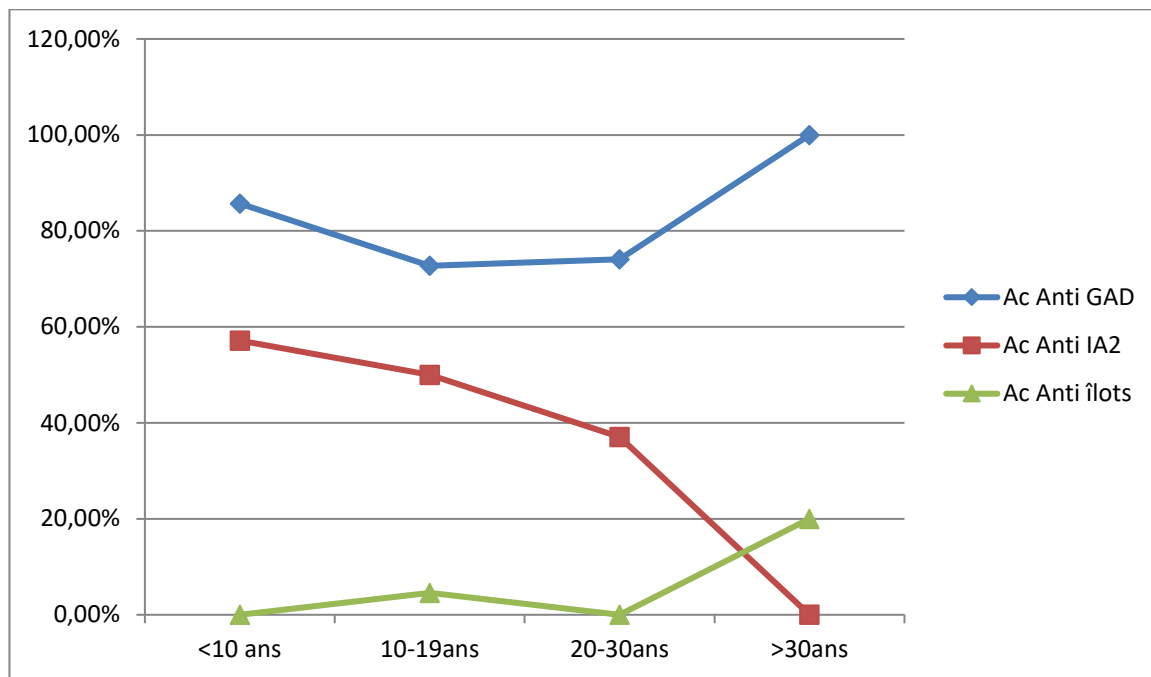


Figure 3 : Pourcentage des anticorps en fonction de l'âge au moment du diagnostic dans notre étude :

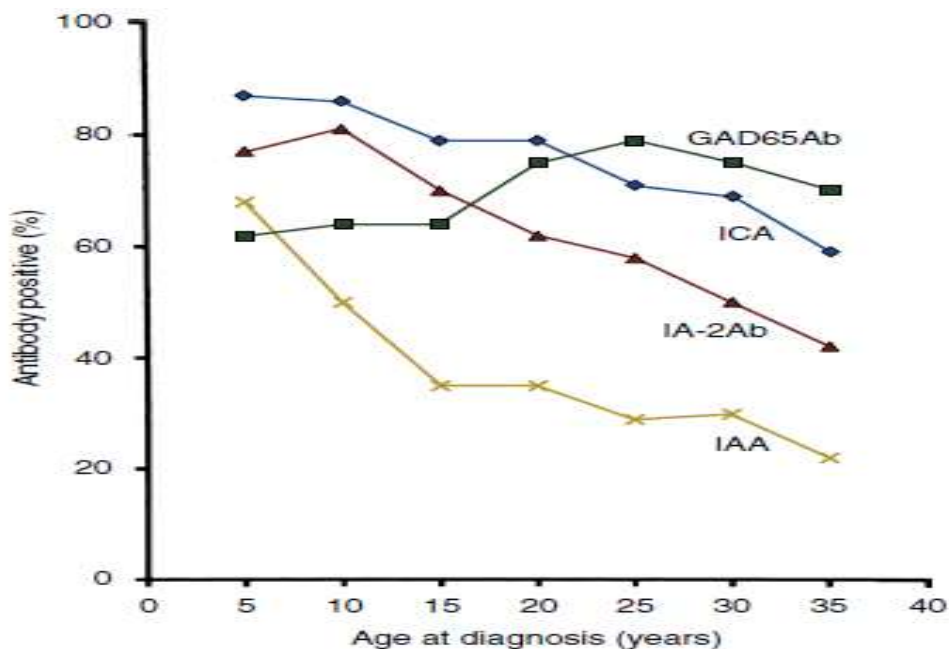


Figure 4 : Pourcentage des anticorps en fonction de l'âge au moment du diagnostic (Etude BABY DIAB)²⁵

Concernant l'ancienneté du diabète, le pourcentage des auto-anticorps est inversement proportionnel à l'évolution de la maladie diabétique, en effet, le nombre d'auto-anticorps diminue avec la durée du diabète.

Le GAD65Ab a tendance à être le plus répandu par rapport à d'autres auto-antigènes et à persister plus longtemps après le diagnostic de DT1. Près de 50% des patients avec une durée de maladie de 10 ans peuvent toujours être positifs pour GAD65Ab.²⁵

L'étude de H. Wilmot²², menée à Paris sur la persistance à long terme des anticorps anti-GAD et anti-IA2 au cours DT1, appuie ces résultats. Dans cette dernière, la persistance des anticorps était en effet inversement associée à la durée d'évolution du DT1 (10-14 ans: 82 % ; 15-19 ans : 68 % ; 20-24 ans: 58 %; 25 ans et plus : 35 %. De plus la persistance des anti GAD était plus fréquente (46 %) que celle des anti IA2 (37 %).

Ceci est en accord avec les résultats de notre étude, où les anticorps anti-GAD ont la plus grande prévalence chez les DT1 quelque soit l'ancienneté du diabète (<1 an ; entre 1 et 5 ans et plus de 5 ans), leur prévalence diminue néanmoins avec l'évolution de la maladie.

D'autre part, cette étude a aussi montré que la prévalence des auto-anticorps était plus élevée en cas d'auto-immunité extra-pancréatique associée au DT1, ce que nous discuterons dans le volet suivant.

Enfin, il est intéressant de noter que certaines études ont montré que les auto-anticorps anti-îlots apparaissant pendant l'état pré-diabétique suivaient des variations saisonnières similaires, étant plus fréquents pendant les mois les plus froids et rares en été et au printemps. Ces observations suggèrent que le déclenchement de marqueurs immunologiques peut être lié à des facteurs environnementaux (virus très probablement).⁷

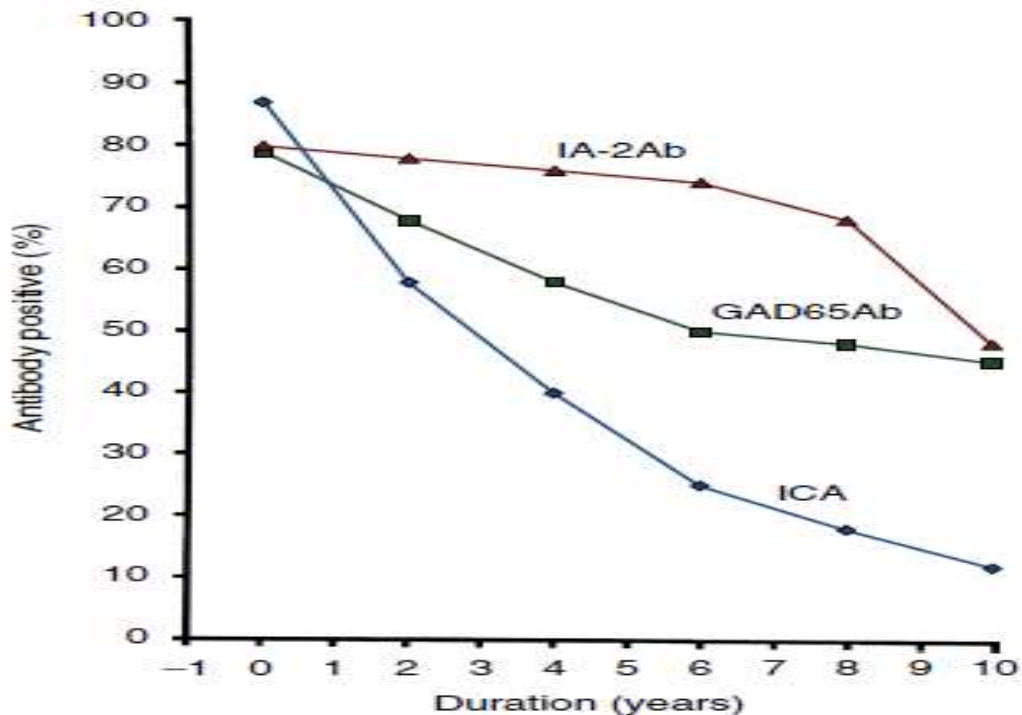


Figure 5: Evolution des anticorps en fonction de l'ancienneté du diabète (Etude BABY DIAB)²⁵

3. Bilan d'auto-immunité à la recherche des autres maladies auto-immunes:

3.1. La thyroïdite auto-immune :

Dans notre étude, parmi les maladies auto-immunes, l'atteinte thyroïdienne représentait la pathologie la plus fréquemment associée au DT1. 31,15% des patients avaient au moins un anticorps spécifique de la thyroïdite, dont 22,95% des anticorps anti TPO et anti TG, et 8,20% des anticorps anti récepteur de TSH.

Ces résultats sont similaires à ceux de l'étude rétrospective menée à l'hôpital militaire de Rabat²⁶ avec 31.5 % des diabétiques de type 1 ayant des anticorps antithyroïdiens positifs. La majorité de ces patients (28,6 %) avaient aussi des anticorps anti GAD positifs.

Ceci est également en accord avec les différentes études menées dans le monde où l'association DT1 – thyroïdite auto-immune occupe la première place mais avec une prévalence variable allant de 10 à 35%.

Ainsi, dans les pays du Maghreb :

En Algérie (S. Chaa)¹⁰, les anticorps antithyroïdiens étaient présents à 9.09%, alors qu'en Tunisie (S. Graja)³, ils étaient positifs à 15.33%,

En Asie: Les résultats étaient similaires à 16.6% pour l'Inde (S. Porandola)⁴ et 26% en Corée²¹.

En Allemagne et en Autriche¹³, les anticorps antithyroïdiens étaient les plus hauts d'Europe à 20% comparé à 11.42% en France²⁹.

Enfin dans l'étude de Taylor au Colorado, la thyroïdite auto-immune était aussi la plus fréquente avec un pourcentage d'anti TPO similaire au notre à 26%.

Par ailleurs, il a été noté dans plusieurs études que la prévalence des anticorps anti-thyroïdiens était plus élevée chez les filles²⁷, mais aussi qu'elle augmentait avec l'âge.²⁸.

A Paris, l'étude de S. Faesh²⁹ a montré que la fréquence cumulée des anticorps antithyroïdiens 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-thyroïdiens 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. D'où l'importance de l'ancienneté du diabète dans les antécédents. L'équipe a alors conclu que le rythme du dépistage doit être adapté à cette évolution des anticorps en fonction de l'âge.

Ceci a été contesté dans l'étude tunisienne (S. Graja)³ affirmant qu'il n'y a pas de corrélation entre la présence des autres MAI et la positivité des anti-GAD ni l'ancienneté du diabète.

L'étude allemande d'O. Korondouri²⁸ a quant à elle également montré que les filles avaient plus fréquemment des anticorps antithyroïdiens positifs. Les patients avec des anticorps thyroïdiens étaient aussi significativement plus âgés et avaient un diabète plus ancien. La prévalence de titres significatifs d'anticorps thyroïdiens augmentait avec l'âge; la prévalence la plus élevée se situait dans la tranche d'âge des 15 à 20 ans (anti-TPO: 16,9%, anti-TG: 12,8%,). L'équipe a donc conclu que ces anticorps étaient particulièrement positifs durant la 2^{ème} décennie chez le sexe féminin et que pour une détection précoce de la thyroïdite auto-immune chez les DT1, il était alors recommandé de mesurer les anti-TPO et la TSH au début du diabète et à des intervalles annuels après l'âge de 12 ans.

D'autre part, nous savons que la pathologie auto-immune thyroïdienne comprend essentiellement 2 affections : la thyroïdite de Hashimoto, où la fonction thyroïdienne est normale ou insuffisante, et la maladie de Basedow qui s'accompagne toujours d'une hyperthyroïdie.

Dans ce sens, plusieurs études ayant montré la prédominance de l'association DT1-thyroïdite auto-immune ont également montré que l'hypothyroïdie arrivait bien en tête devant la maladie de Basedow.

Dans l'étude rétrospective réalisée au niveau de l'hôpital Necker enfants-Malades en 2006 à Paris²⁹, sur 367 DT1, 42 avaient des anticorps antithyroïdiens positifs (11.42%) ; dont 9 étaient traités pour une hypothyroïdie (21%) et un pour une maladie de Basedow.

En Inde, l'étude de Sunil K Kota⁸, 8.5 % des cas avaient une hypothyroïdie, contre 1.5% ayant une hyperthyroïdie.

Enfin, la méta-analyse du groupe néerlandais¹⁴ concernant 188 articles pour un total de 293 889 DT1 a conclu que l'hypothyroïdie (analysée dans 65 études) est présente chez 9.8% des patients DT1, contre seulement 1.3% pour l'hyperthyroïdie (analysée dans 45 études) des DT1. De plus, la méta-régression a montré qu'à chaque décennie supplémentaire, la prévalence de l'hypothyroïdie augmentait de 4.6%. La prévalence pondérée de la maladie cœliaque était quant à elle de 4.5% (analysée dans 87 études) et occupait ainsi la seconde place, comme nous le verrons dans le volet suivant.

3.2. La maladie cœliaque :

Dans notre étude, la maladie cœliaque représentait la 2^{ème} maladie auto-immune associée au DT1 avec une fréquence de 11,48% des antis transglutaminases (TGA) de type IgA.

En 2016, une étude réalisée à L'hôpital d'Enfant de Rabat³⁰ a montré que ces anticorps étaient positifs chez 10% des DT1.

Ceci est similaire aux études réalisées dans le monde où la prévalence variait de 0,97 à 16,4%.

En Tunisie (S Graja)³, la maladie cœliaque arrivait en 2^{ème} position avec une prévalence de 6.4%.

Au Colorado (Taylor), la maladie cœliaque avait un pourcentage proche du notre: 11.6% des DT1.

De même au Danemark (D Hansen)³¹ 10.4% des DT1 avaient des IgA TGA positifs.

En Inde (Sunil K Kota)⁸, 6.9% des DT1 étaient concernés.

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.

En effet, les formes trompeuses et pauci-symptomatiques deviennent de plus en plus nombreuses, d'où la difficulté du diagnostic entraînant souvent son retard. Dans la série de H. ALOULOU et al³², quatre patients sur dix étaient totalement asymptomatiques, et la prévalence de la maladie cœliaque était plus importante dans le groupe des enfants dont le DT1 est plus ancien. Ainsi, même les patients considérés comme asymptomatiques peuvent avoir des plaintes subtiles comme des troubles gastro-intestinaux si un interrogatoire minutieux est fait. Dans certains cas, on ne se rendra compte de ces troubles que rétrospectivement à la suite des avantages conférés par un régime sans gluten. D'où l'intérêt d'un dépistage précoce.

D'autre part, il existe une divergence sur le moment de la survenue des anticorps de la maladie cœliaque par rapport au diabète. Si dans la série d'H Aloulou et al³², le diabète précède souvent de plusieurs années le diagnostic de la maladie intestinale, plusieurs études contestent cette hypothèse. Ainsi l'étude de S. Faesh²⁹ affirme que contrairement à la thyroïdite auto-immune, les anticorps de la maladie cœliaque apparaissent beaucoup plus tôt et sont présents au moment du diagnostic de diabète. De même dans l'étude menée par N. Peretti³³ à Lyon sur la relation temporelle entre la survenue du DT1 et la maladie cœliaque: 2 cas de maladie cœliaque ont été diagnostiqués avant l'apparition du diabète et chez 8 patients, les diagnostics de maladie cœliaque et de diabète étaient concomitants, suggérant ainsi que la maladie cœliaque était présente avant l'apparition du diabète.

Plusieurs études comme la série danoise de D. Hansen³¹ et l'étude italienne de G. Barera³⁴ ont également montré que les diabétiques atteints de la maladie cœliaque étaient significativement plus jeunes et avaient une apparition plus précoce du diabète que les autres. L'étude iranienne de Shahbazkhani.B³⁵ a quant à elle réfuté cette hypothèse en démontrant que les patients atteints de maladie cœliaque et de diabète étaient plus âgés que les patients atteints de diabète seul (âge moyen: 29,5 ans contre

18,4 ans), et qu'ils avaient aussi un diabète plus ancien (âge moyen: 17,3 ans contre 12,5 ans).

Quoi qu'il en soit et d'une façon globale, la prévalence de la maladie cœliaque dans le DT1 est plus fréquente que dans la population générale. Cette association pourrait s'expliquer par le partage d'un matériel génétique commun.

Ainsi dans l'étude de Sumnik. Z¹⁹, non seulement la fréquence de la maladie cœliaque chez les frères et sœurs d'enfants diabétiques était nettement plus élevée que le taux dans la population d'enfants en bonne santé, mais le polymorphisme HLA-DQ2 était aussi plus fréquent chez les frères et sœurs ayant une sérologie positive pour la maladie cœliaque que ceux ayant une sérologie négative.

Dans l'étude de A. De Percin³⁶ faite à Toulouse, la prévalence de la maladie cœliaque chez les DT1 était de 3,3%. 94% de ces sujets étaient également HLA DQ2/DQ8 positifs soit 2,3 fois plus nombreux que dans la population générale.

Tableau 3 : Prévalence de la maladie cœliaque chez le DT1 selon les différentes études.

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 %

3.3. La maladie d'Addison et l'anémie de Biermer

Dans notre étude comme dans celles retrouvées dans la littérature l'association DT1-maladie d'Addison ou anémie de Biermer est minime ne dépassant pas les 3%.

Ainsi, dans l'étude de Taylors 1 % des DT1 avaient des Anticorps 21-OH positifs.

Dans l'étude de Sunil K Kota⁸ la maladie d'Addison a été retrouvée à 0.8%.

Enfin, dans l'étude de Kawasaki³⁷ la maladie d'Addison et l'anémie de Biermer avaient une prévalence de 2% chacune.

L'étude de S. Graja³ est la seule à faire l'exception avec une prévalence de 4.6%.

Après analyse de 14 études, la métaanalyse néerlandaise¹⁴ a quant à elle conclu que la prévalence de l'insuffisance surrénalienne était en revanche beaucoup plus basse à 0.2%.

3.4. Les polyendocrinopathies:

D'autre part, les études ont montré que parfois on peut aussi retrouver différents anticorps spécifiques d'organes dans le sérum d'un même patient diabétique, ce qui montre une atteinte auto-immune concomitante de plusieurs de ces pathologies, inscrivant alors le diabète dans le syndrome des polyendocrinopathies.

Par exemple, dans l'étude de Taylors⁵, 3.9 % des DT1 avaient à la fois une thyroïdite auto-immune et la maladie coéliquaue.

Trois types de polyendocrinopathies (PEA) on été décrits³⁸ :

- 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 associe au moins deux éléments de la triade suivante: candidose muco-cutanée, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénalienne. En général aux pourcentages suivants: 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.

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.

- Le type II est plus fréquent, polygénique, à transmission autosomique dominante et pénétrance incomplète; 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 %). C'est la plus fréquente des PEA et se définit classiquement par l'association de la maladie d'Addison, avec une autre affection auto-immune, notamment thyroïdienne. Actuellement la définition « élargie » de la PEA II ne fait plus de la présence d'une maladie d'Addison une condition indispensable au diagnostic : la présence de deux endocrinopathies auto-immunes suffit.³⁹
- La polyendocrinopathie auto-immune liée à l'X [syndrome IPEX : immunodysregulation polyendocrinopathy x-linked]) est encore plus rare. Ce syndrome se révèle chez le nouveau-né ou dans la jeune enfance, il associe un DT1, une entéropathie sévère et d'autres atteintes auto-immunes. Il est rapidement mortel. Cette maladie à transmission récessive liée à l'X est causée par des mutations sur le gène *FOXP3* conduisant à la perte de la fonction des lymphocytes T régulateurs.

Une étude rétrospective portant sur les DT1 suivis au service d'endocrinologie du CHU Hassan II de Fès entre janvier 2009 et décembre 2015⁴⁰, et présentant des polyendocrinopathies auto-immunes, a conclu que la PEA de type 2 était la plus fréquente et la thyroïdite auto-immune l'endocrinopathie la plus couramment associée au DT1.

Dans notre étude, il y avait un seul cas de PEA, associant une insuffisance surrénalienne et une hypothyroïdie, appartenant donc au type 2.

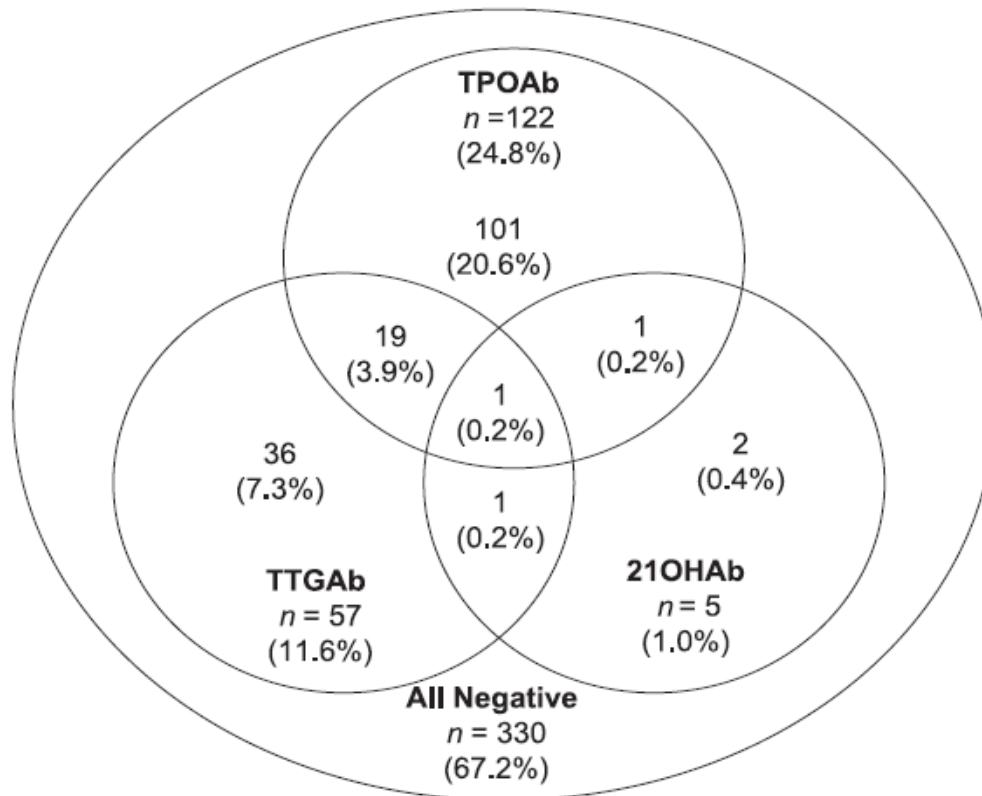


Figure 6 : Fréquence des anticorps spécifiques d'organes dans l'étude de Taylor

D. Mise au point et justification des limites de méthode :

Notre travail a été limité par un certain nombre de paramètres, parmi lesquels:

- Tout d'abord le type d'étude transversale, ne prenant pas en compte la chronologie d'apparition des MAI par rapport au DT1 et limitant donc notre discussion à l'âge des patients et à l'ancienneté de leur diabète sans connaître la date précise du début de ces MAI.
- Le bilan auto-immun des anticorps du DT1 n'incluait ni les IAA ni les Znt8a.
 - L'absence de dosage des IAA était un choix de notre part, car la majorité de nos patients étaient déjà sous insulinothérapie, ce qui aurait faussé nos résultats et induit des erreurs de jugement quant à leur moment d'apparition.
 - Le dosage des Znt8a n'était par contre pas disponible.
- D'autre part, le recueil des cas ayant une MAI associée s'est basé essentiellement sur des critères cliniques (vitiligo) et/ou sérologiques (Ac positifs), sans autres examens para cliniques intéressants tels que la biopsie jéjunale...
- Enfin l'arrivée imprévisible de la pandémie en mars 2020 a fait que nous avons malheureusement dû limiter notre nombre de cas à 61 à la place de 70. En effet, les hospitalisations s'étant arrêtées pendant plusieurs mois dans notre service par soucis de protection et pour limiter la propagation du virus, rappelant encore une fois la vulnérabilité des patients DT1.

E. Association DT1 – MAI :

Notre étude confirme la fréquence des maladies auto-immunes associées au DT1, avec en premier lieu l'association à la thyroïdite auto-immune.

Ces affections, en plus de leurs complications, sont susceptibles d'altérer l'équilibre métabolique et donc d'alourdir la prise en charge de cette maladie chronique d'emblée exigeante, avec des répercussions sur la qualité de vie du patient et parfois même sur son pronostic vital.

Ainsi, une hyperthyroïdie associée au diabète favorise l'instabilité glycémique et a un retentissement cardiovasculaire péjoratif chez les sujets à risque. À signaler une plus forte prévalence de thyroïdites du post-partum (25 %) au cours du DT1, qui nécessite un dépistage systématique après la grossesse. Il est démontré également que l'hypothyroïdie subclinique est associée à une diminution de la vitesse de croissance linéaire et à un risque accru d'hypoglycémie symptomatique.

La mise en place d'un régime sans gluten dans la maladie cœliaque s'avère nécessaire pour maintenir une croissance physiologique et favoriser l'équilibre glycémique. Un fait néanmoins remis en question par l'EASD en 2019 dans une étude incluant 22 centres canadiens⁴¹ ayant conclu que l'éviction du gluten dans le cadre d'une maladie cœliaque **asymptomatique** n'apporte aucun bénéfice en termes d'équilibre glycémique chez le DT1.

La maladie d'Addison se révèle quant à elle par la fréquence et la sévérité des hypoglycémies (dues à la carence en cortisol).

Devant la fréquence de ces associations et le caractère souvent infra clinique de ces autres atteintes auto-immunes, un dépistage de ces affections doit se faire à la découverte du DT1 par la recherche des autos anticorps spécifiques, en particulier chez l'enfant.

Par ailleurs, certaines anomalies clinico-biologiques peuvent orienter vers une maladie auto-immune associée :

- Hypoglycémies : insuffisance surrénalienne
- Instabilité glycémique, avec ou sans signes digestifs et/ou retard de croissance : maladie cœliaque
- Anémie ferriprive : maladie cœliaque, gastrite atrophique
- Macrocytose/anémie macrocytaire : maladie de Biermer
- Anomalies du bilan hépatique : hépatite auto-immune, maladie cœliaque

Dans notre étude nous n'avons pas retrouvé ces anomalies clinico-biologiques.

D'autre part, le dépistage systématique au diagnostic et ultérieurement (à une fréquence non consensuelle) de certaines pathologies peut se justifier par un risque oncologique spécifique à ces dernières (risque de lymphome associé à la maladie cœliaque, risque de cancer digestif pour la maladie de Biermer).⁴²

Ainsi autant la présence d'une autre maladie auto-immune chez un patient avec une découverte d'un diabète oriente vers une étiologie auto-immune au diabète, à l'inverse l'apparition ultérieure d'une maladie auto-immune chez un patient avec un diabète étiqueté de type 2 ou de nosologie indéterminée permet dans certains cas de reclasser le diagnostic.

F. Une origine génétique commune :

La fréquence de ces associations ne peut être due qu'à une prédisposition génétique commune.

En effet, 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. Quatre gènes sont communs aux deux maladies : HLA-DR3/DR4, CTLA-4, PTPN22, et FOXP3.⁴³

Concernant la maladie cœliaque, 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. Plus récemment, il a été affirmé que les deux maladies sont associées aux hétérodimères DQ $\alpha\beta$ ⁴⁴. D'autre part, le risque de MC parmi les enfants diabétiques est augmenté par la présence de HLADQB1*02-DQA1*05.⁴⁵

FACTEURS GENETIQUES COMMUNS: Y'A-T-IL UNE PREDISPOSITION GENETIQUE?

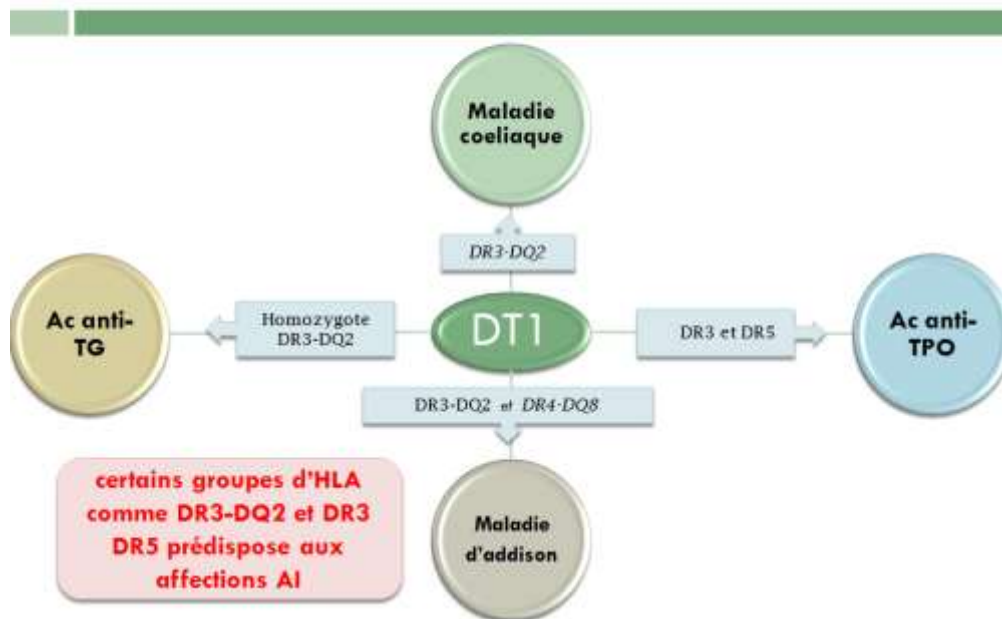


Figure 7 : L'hypothèse d'une origine génétique commune

G. Recommandations :

1. Dosage des auto-anticorps associés au diabète 1 en pratique:

- ◆ Devant un tableau clinique typique de DT1 du sujet jeune, il n'est pas toujours nécessaire de réaliser le bilan d'auto immunité du DT1, en tout cas La recherche d'une positivité des anti-GAD65, IA-2, ZnT8 ne doit pas retarder la mise sous insuline;
- ◆ Le bilan d'auto immunité est par contre très utile devant la découverte d'un diabète du sujet jeune avec formes atypiques (obésité, absence de cétose, absence d'insulinorequérance initiale, hyperglycémie modérée et stable dans le temps...). La négativité des auto anticorps doit faire rechercher un diabète monogénique notamment chez le très jeune enfant, ou dans le cas d'antécédents familiaux de diabète.
- ◆ Chez le sujet diabétique plus âgé, le bilan d'auto immunité est demandé en cas de suspicion d'un diabète LADA. Les éléments pouvant orienter vers un diabète auto immun de l'adulte sont:
 - La survenue d'un diabète chez un sujet de <50 ans
 - BMI <25kg/m²
 - Devant une symptomatologie clinique aigue
 - Existence des ATCD personnels ou familiaux d'autres maladies auto-immunes. La positivité des auto anticorps spécifiques augmente le risque de diabète notamment pour ceux qui ont au moins deux spécificités (notamment auto immunité thyroïdienne).
- ◆ Dans les familles d'un diabétique de type 1: la recherche des auto-anticorps dirigés contre le pancréas n'est pas systématique. En cas de positivité et d'altération de la sécrétion d'insuline, elle permet d'éviter l'acidocétose par

un suivi rapproché; Cette recherche doit s'intégrer dans le cadre d'une stratégie coordonnée dans des centres spécialisés habilités à gérer les impacts psychologiques d'un test positif et à permettre l'inclusion dans des protocoles de prévention.

2. Dépistages des autres MAI :

Environ 20% des personnes atteintes de DT1 souffrent d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie, ce qui fait de la maladie thyroïdienne le trouble auto-immun le plus courant associé au DT1.

L'ADA et l'ISPAD recommandent de mesurer les anticorps thyroïdiens et les niveaux d'hormone thyroïdienne stimulante (TSH) dès le diagnostic de DT1. Les tests de la fonction thyroïdienne peuvent être légèrement anormaux au moment du diagnostic de DT1 en raison d'un syndrome euthyroïdien malade ; si tel est le cas, les tests de la fonction thyroïdienne doivent être réévalués une fois le contrôle glycémique amélioré. Si les anticorps sont négatifs et que les taux de TSH sont normaux chez un patient asymptomatique (sans goitre), une mesure régulière des concentrations de TSH est recommandée tous les 1 à 2 ans. Sinon, plus fréquemment si le patient développe de nouveaux symptômes ou signes de dysfonction thyroïdienne, y compris la thyromégalie, ainsi qu'un trouble de croissance ou une fluctuation inexplicée de la glycémie.

La maladie cœliaque est le deuxième trouble auto-immun coexistant le plus courant chez les patients atteints de DT1, elle est diagnostiquée chez 2% à 8% des jeunes atteints de DT1. L'ADA et l'ISPAD recommandent de dépister la maladie cœliaque chez les enfants atteints de DT1 dès le 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 atteint de maladie cœliaque. Les tests de dépistage comprennent des anticorps de la transglutaminase

tissulaire de l'immunoglobuline A (IgA), avec une documentation des taux d'IgA sériques totaux; si un individu présente un déficit en IgA, il faut envoyer des tests anticorps spécifiques à l'immunoglobuline G. Si les tests de dépistage sont positifs, il est recommandé de recourir à la gastroentérologie avant de prescrire un régime sans gluten. En règle générale, une biopsie est effectuée pour confirmer le diagnostic de maladie cœliaque, en particulier chez les patients asymptomatiques. Chez les personnes symptomatiques avec des titres élevés en anticorps, certains prestataires peuvent prescrire des changements alimentaires sans biopsie confirmatoire. Une fois le diagnostic confirmé, les enfants atteints de la maladie cœliaque doivent suivre un régime sans gluten et être référés à un diététiste expérimenté dans la gestion du diabète et de la maladie cœliaque, car la gestion nutritionnelle d'une personne atteinte à la fois de DT1 et de maladie cœliaque peut être complexe et contraignante. Un régime sans gluten peut réduire les plaintes gastro-intestinales, les symptômes métaboliques et l'hypoglycémie.

CONCLUSION

Notre étude sur l'auto-immunité humorale du diabète de type 1, a permis de conclure que:

L'Ac anti-GAD est le marqueur idéal en raison de sa prévalence élevée et de sa persistance malgré l'ancienneté du diabète.

Les Ac anti IA2 ont leur importance en seconde intention.

Nos résultats seront tout de même rediscutés en ajoutant les Ac anti-Znt8 dans la plateforme des dosages, qui est supposé plus sensible que les Ac anti-IA2.

Les Ac anti-insuline et les Ac anti-ilôts seront rarement demandés.

D'autre part, l'association du diabète de type 1 à d'autres maladies auto-immunes ne doit pas être négligée.

La recherche de l'auto-immunité extra-pancréatique n'est suggérée que pour les Ac antithyroïdiens (Ac anti-TPO et Ac anti-Tg) et les anticorps de la maladie cœliaque (Ac anti-TGt) d'autant plus que le patient DT1 est jeune, de sexe féminin avec un diabète ancien.

Les autres atteintes auto-immunes doivent être recherchées en présence d'autres indicateurs cliniques, comme la présence d'ATCD familiaux pertinents de vitiligo à l'examen clinique ou en présence d'autres endocrinopathies auto-immunes chez l'enfant.

Ces associations sont expliquées par un terrain génétique commun entre ces affections et sont caractérisées entre autres par la fréquence des formes infra-cliniques.

RESUME

RESUME

Introduction

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune, causée par la destruction des cellules β pancréatiques. Les anticorps anti-pancréatiques sont ainsi considérés témoins d'une destruction des cellules β et leurs dosages sont principalement utilisés pour le typage du diabète de type 1. Les patients atteints de diabète de type 1 présentent un risque accru de développer d'autres affections auto-immunes, les plus fréquemment rencontrées sont les thyroïdites auto-immunes et la maladie cœliaque.

Objectifs

Notre étude a pour objectif de déterminer le ou les marqueurs idéaux de typage de diabète type 1, la prévalence de l'auto-immunité extra-pancréatique et les facteurs influençant cette prévalence.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective menée au département d'endocrinologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès de Mai 2016 à Mai 2020. Tous les patients diabétiques de type 1 consultants au cours de la période d'étude ont été inclus. Toutes les données cliniques et biologiques ont été collectées lors de leurs premières consultations, y compris les anticorps anti-pancréatiques (anticorps anti-acide glutamique décarboxylase, anticorps anti-tyrosine phosphatase et anticorps anti-cellules d'îlots) et les anticorps spécifiques aux organes: la thyroïde (anticorps anti-péroxydase thyroïdienne, anticorps anti-thyroglobuline, anticorps anti-récepteur des hormones stimulant la thyroïde), l'intestin (anticorps anti-transglutaminase IgA), la glande surrénale (anticorps anti-21 hydroxylase) et l'estomac (anticorps anti-cellules pariétales gastriques et anticorps anti-facteur intrinsèque). En présence de l'auto-immunité extra-pancréatique, des marqueurs de fonction ont été demandés:

cortisolémie de 08h, TSH, T4L et numération formule sanguine.

Résultats

Au total, 61 patients ont été inclus, avec un âge moyen de 25.80 ans; l'âge moyen de découverte du diabète de type 1 était de 18 ans. Les anticorps anti- acide glutamique décarboxylase, anticorps anti-IA2 et anticorps anti-cellules d'îlots ont été détectés dans 77.05%,40.98% et 3.28% des cas respectivement. La prévalence de l'auto-immunité extra-pancréatique était de 47.55%, et l'auto-immunité la plus fréquemment retrouvée était celle de la thyroïde et de la maladie cœliaque.

Conclusion

Les Ac anti- acide glutamique décarboxylase sont les marqueurs idéaux de dépistage de diabète type 1.

Nos résultats confirment la prévalence élevée des associations entre le diabète de type 1 et les thyroïdites auto-immunes et/ou la maladie cœliaque, d'où l'intérêt d'un dépistage systématique afin d'assurer une prise en charge précoce.

Mots clés

Diabète de type 1, auto-immunité, thyroïdite, maladie cœliaque.

ABSTRACT

Introduction

Type 1 diabetes is an autoimmune disease caused by the destruction of pancreatic β cells. Anti-pancreatic antibodies are thus considered to be witnesses to destruction of β cells and their assays are mainly used for the typing of type 1 diabetes. Patients with type 1 diabetes have an increased risk of developing other autoimmune disorders. The most frequently encountered are autoimmune thyroiditis and celiac disease.

Goals

Our study aims to determine the ideal marker (s) for type 1 diabetes typing, the prevalence of extra-pancreatic autoimmunity and the factors influencing this prevalence.

Patients and methods

This is a prospective study carried out at the endocrinology department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes from May 2016 to May 2020. All type 1 diabetic patients consulting during the study period were included. All clinical and laboratory data were collected during their initial consultations, including anti-pancreatic antibodies (anti-glutamic acid decarboxylase antibodies, anti-tyrosine phosphatase antibodies and anti-islet cell antibodies) and organ-specific antibodies : thyroid (anti-thyroid peroxidase antibody, anti-thyroglobulin antibody, anti-thyroid-stimulating hormone receptor antibody), intestine (anti-transglutaminase IgA antibody), adrenal gland (anti-21 hydroxylase antibody) and stomach (anti-gastric parietal cell antibodies and anti-intrinsic factor antibodies). In the presence of extra-pancreatic autoimmunity, function markers were requested: 08h cortisolemia, TSH, T4L and complete blood count.

Results

A total of 61 patients were included, with a mean age of 25.80 years; the average age of discovery of type 1 diabetes was 18 years. Anti-glutamic acid decarboxylase antibodies, anti-IA2 antibodies and anti-islet cell antibodies were detected in 77.05%, 40.98% and 3.28% of cases, respectively. The prevalence of extra-pancreatic autoimmunity was 47.55%, and the most frequently found autoimmunity was that of the thyroid and celiac disease.

Conclusion

Anti-glutamic acid decarboxylase antibodies are ideal markers for screening for type 1 diabetes.

Our results confirm the high prevalence of associations between type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis and / or celiac disease, hence the value of systematic screening in order to ensure early management.

Keywords

Type 1 diabetes, autoimmunity, thyroiditis, celiac disease.

ملخص

المقدمة

داء السكري من النوع الأول هو مرض مناعي ذاتي ناتج عن تدمير خلايا بطنى (beta) البنكرياس. وبالتالي تعتبر الأجسام المضادة للبنكرياس شاهدة على تدمير خلايا(beta) ويتم استخدام فحوصاتهم و قياسهم بشكل أساسي في تصنيف النوع الأول من داء السكري. المرضى الذين يعانون من مرض السكري من النوع 1 لديهم مخاطر متزايدة لتطوير تأثيرات ذاتية أخرى. الأكثر شيوعا هما التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي والداء الزلاقي.

الأهداف

تهدف دراستنا إلى تحديد العلامة أو العلامات المثالية لكتابة النوع الأول من داء السكري، وانتشار المناعة الذاتية خارج البنكرياس والعوامل التي تؤثر على هذا الانتشار.

مرضى وطرق

هذه دراسة استطلاعية أجريت في قسم الغدد الصماء في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس من مايو 2016 إلى مايو 2020. تم تضمين جميع مرضى السكري من النوع الأول الذين تم استشارتهم خلال فترة الدراسة.. تم جمع جميع البيانات السريرية والمخبرية خلال استشارتهم الأولية ، بما في ذلك الأجسام المضادة للبنكرياس (الأجسام المضادة ديكاربوكسيلاز حمض الجلوتاميك والأجسام المضادة للتيروزين الفوسفاتيز والأجسام المضادة لخلايا الجزر) والأجسام المضادة الخاصة بالأعضاء. : الغدة الدرقية (الجسم المضاد لبيروكسيداز الغدة الدرقية ، الجسم المضاد للثيروجلوبولين ، الأجسام المضادة لمستقبلات هرمون الغدة الدرقية) ، الأمعاء (الأجسام المضادة IgA المضادة لترانسجلوتاميناز) ، الغدة الكظرية (الأجسام المضادة لـ 21 هيدروكسيلاز) و المعدة (الأجسام المضادة للخلايا الجدارية المعيدية والأجسام المضادة للعامل الداخلي). في ظل وجود المناعة الذاتية خارج البنكرياس، تم طلب علامات وظيفية: كورتيزوليميا 08 ساعة، L4T، TSH وتعداد الدم الكامل.

النتائج

تم تضمين ما مجموعه 61 مريضا ، بمتوسط عمر 25.80 سنة ؛ كان متوسط عمر اكتشاف داء السكري من النوع الأول 18 عامًا. تم اكتشاف الأجسام المضادة ديكاربوكسيلاز حمض الجلوتاميك المضاد والأجسام المضادة لـ IA2 والأجسام المضادة لخلايا الجزر في 77.05% و 40.98% و 3.28% من الحالات على التوالي. كان معدل انتشار المناعة الذاتية خارج البنكرياس 47.55% ، وكانت المناعة الذاتية الأكثر شيوعًا هي أمراض الغدة الدرقية والداء الزلاقي استنتاج

تعد الأجسام المضادة ديكاربوكسيلاز حمض الجلوتاميك علامات مثالية لتشخيص مرض السكري من النوع الأول.

تؤكد نتائجنا الانتشار الكبير للارتباطات بين داء السكري من النوع 1 والتهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي و / أو الداء الزلاقي ، ومن هنا تأتي قيمة التشخيص المنهجي لضمان التكفل المبكر .

الكلمات الدالة

مرض السكري من النوع الأول ، المناعة الذاتية ، التهاب الغدة الدرقية ، الداء الزلاقي .

BIBLIOGRAPHIE

-
- [1]. Réf ANAM : 0.3.112.01 Diabète de type 1. Recommandations de bonnes pratiques médicales
 - [2]. J. BELKHADIR et al, Diabète de type 1, Recommandations de Bonnes Pratiques Médicales, ALD 9, 2011.
 - [3]. Diabète de type 1 et auto-immunité S. Graja, M. Jemel, Y. Hasni, H. Marmouch, H. Sayedi, I. Khochtali, S. Mahjoub Département endocrinologie et médecine interne, CHU Fattouma Bouguiba, Monastir, Tunisie 2013
 - [4]. Autoimmune Thyroid Disease in type 1 Diabetes Mellitns SHYAMSUNDER PORANDALA], Sridhar Chitturi I, Bipin Kumar Sethi Endocrinology, Osmania MedicalCollege, Hyderabad, Andhra Pradesh, India 2000
 - [5]. Additional Autoimmune Disease Found in 33% of Patients at Type 1 Diabetes TAYLOR M. TRIOLO, BS 2011
 - [6]. Fréquence des pathologies auto-immunes au cours du diabète type 1 Dr M.Bennour 34ème Congrès de la Société Française d'Endocrinologie SFE Poitiers 2017
 - [7]. 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
 - [8]. Clinical profile of coexisting conditions in type 1 diabetes mellitus patients Sunil K. Kota Department of Endocrinology, Medwin hospital, India 2012
 - [9]. Pundziute-Lycka A, Dahlquist G, Nystrom L, Arnqvist H, Bjork E, Blohme G, et al. The incidence of Type I diabetes has not increased but shifted to a younger age at diagnosis in the 0–34 years group in Sweden 1983–1998. Diabetologia 2002 ; 45(6):783–91.

-
- [10]. Diabète de type 1 et maladies auto immunes chez l'enfant, Thèse de Dr Chaa Sarra Sous la direction : Dr.Bouriche TLEMCEN 2016-2017
- [11]. Imane Z, Amhager S N, Bennani N A, Balafrej A. Épidémiologie du diabète chez l'enfant de moins de 5 ans : expérience du service de diabétologie pédiatrique. Médecine des maladies métabolique 2010; 36(1): A46.
- [12]. Hanaire H. Diabète de type 1 : les leçons du DCCT et d'EDIC (20 ans après). Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète 2015; 74 :1-6.
- [13]. Karges B, Neu A, Hofer SE, Rosenbauer J, Kiess W, Rutschle H, Dost A, Kentrup H, Holl RW: [Frequency and influencing factors of ketoacidosis at diabetes onset in children and adolescents--a long-term study between 1995 and 2009]. Klin Padiatr 2011, 223:70-73
- [14]. Associated auto-immune disease in type 1 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis C Nederstigt , B S Uitbeijerse , L G M Janssen, E P M Corssmit, E J P de Koning , O M Dekkers
- [15]. Les polyendocrinopathies auto immunes au cours du diabète de type 1 N.HebailiA.JaidaneH.OuertaniC.ZouaouiA.DouraiB.Zidi, Tunis mars 2014
- [16]. Analysis of HLA Genes in Families With Autoimmune Diabetes and Thyroiditis Lara Levin, Yoshiyuki Ban, Erlinda Concepcion, Terry F. Davies, David A. Greenberg, and Yaron Tomer 2004
- [17]. Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. The Finnish childhood diabetes registry group. Diabetes Care 1999

- [18]. Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and celiac disease associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first-degree relatives, and healthy control subjects C Jaeger 1, E Hatziagelaki, R Petzoldt, R G Bretzel
Janvier 2001
- [19]. Rami B, Sumnik Z, Schober E, et al. Screening detected celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus: effect on the clinical course (étude castémoin). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005
- [20]. Clinic Pediatric Endocrinology Type 1 Diabetes and Autoimmunity
Eiji Kawasaki, Octobre 2014
- [21]. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus Eui Seok Jung 2014
- [22]. Persistance à long terme des anticorps anti-GAD et anti-IA-2 au cours du diabète de type 1 (DT1), March 2010, Diabetes & Metabolism , H. Wilmot-Roussel
- [23]. 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.
- [24]. Levy-Marchal C, Dubois F, Noel M, Tichet J, Czernichow P. Immunogenetic determinants and prediction of IDDM in French schoolchildren. Diabetes 1995
- [25]. Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus: Etiology, Pathogenesis, Prediction, and Prevention* Ahmed J. Delli and Åke Lernmark 2019
- [26]. Diabète de type 1 et thyroïdite auto-immune : histoire et facteurs de risque – 10/04/13 F. Kabbaj, I. El Wadeh, N. Sbaitri, G. Belmejdoub Hôpital militaire, Rabat, Maroc

- [27]. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type 1 Diabetes mellitus, Effect of age, gender and HLA type, 1999 Holl R.W. · Bohm B. · Loos U. · Grabert M. · Heinze E. · Homoki J.
- [28]. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty
O Kordonouri, R Hartmann, D Deiss, M Wilms, and A Gruters–Kieslich 2005
- [29]. Thyroïdite et intolérance au gluten: maladies auto-immunes extrapancréatiques associées au diabète de type 1 S. Faesch, F. Jennane, I. Izembart, L. Chatenoud, P. Taupin, D. Martin, M. Polak, J.-J. Robert 2006
- [30]. Depistage serologique de la maladie coeliaque chez des patients marocains atteints de diabète de type 1 Asmaa Drissi Bourhanbour, Sanae Ouadghiri, Nadia Benseffaj, et Malika Essakalli 2016
- [31]. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes
D Hansen, F N Bennedbæk¹, M Høier–Madsen², L Hegedu and B Jacobsen 2003
- [32]. 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
- [33]. The temporal relationship between the onset of type 1 diabetes and celiac disease: a study based on immunoglobulin a antitransglutaminase screening
Noel Peretti¹, Françoise Bienvenu, Charlotte Bouvet, Nicole Fabien, Frédérique Tixier, Charles Thivolet, Emile Levy, Pierre G Chatelain, Alain Lachaux, Marc Nicolino 2004

- [34]. Screening of diabetic children for coeliac disease with antigliadin antibodies and HLA typing G Barera, C Bianchi, L Calisti, F Cerutti, F Dammacco, E Frezza, M T Illeni, L Mistura, M Pocecco, F Prisco, C Sacchetti, G Saggese, G Stoppoloni, G Tonini, G Chiumello 1999
- [35]. Coeliac disease in Iranian type I diabetic patients
B Shahbazkhani 1, T Faezi, M R Akbari, M Mohamadnejad, M Sotoudeh, A Rajab, S Tahaghoghi, R Malekzadeh 2004
- [36]. Étude de la prévalence de la maladie cœliaque dans une population d'enfants ayant un diabète de type 1 : dépistage systématique selon les nouvelles recommandations européennes
A.DePercinC.MorinM.TalvardZ.Ajaltounij.OlivesC.Le Tallec 2016
- [37]. Type 1 diabetes and autoimmunity, Eiji Kawasaki
Department of Diabetes and Metabolism Nagasaki Harbor Medical Center City Hospital Nagasaky Japan 2014
- [38]. 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.
- [39]. Eisenbarth G, Gottlieb P. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2004;350:2068–79
- [40]. Les Poly-endocrinopathies auto-immunes : Quelles associations fréquentes : A propos de 50 cas T.BOUZIANE ; N.BOUFAIDA ; H.EL OUAHABI Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition CHU Hassan II Fès, MAROC
- [41]. Maladie cœliaque asymptomatique et DT1 : intérêt d'un dépistage systématique ? D'après Mahmud FH EASD 2019
- [42]. G. Malamut, C. Cellier. Maladie cœliaque. SNFMI. Elsevier Masson SAS/ La Revue de médecine interne 31 (2010) 428–433.

-
- [43]. 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
- [44]. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993;105:910—22.
- [45]. 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—6

