

ANNEE: 2018

THESE N°: 101

LE DIABETE DE TYPE 2 CHEZ L'ENFANT
(A PROPOS DE 09 CAS ET REVUE DE LITTERATURE)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Sara CHBOURK

Née le 23 Mai 1992 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Diabète type 2 – Puberté – Insulinorésistance – Metformine – Obésité

JURY

Mme. B. S. BENJELLOUN DAKHAMA

Professeur de Pédiatrie

Mme. Z. IMANE

Professeur de Pédiatrie

Mr. S. ETTAIR

Professeur de Pédiatrie

Mr. T. MESKINI

Professeur de Pédiatrie

Mr. R. ABILKASSEM

Professeur de Pédiatrie

Mme. L. KARBOUBI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENTE

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية 31

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najja HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du**
CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**
FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - ***Directeur HMI Med V***
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie



Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*

Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAB Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie

Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*

Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie



(mise en disponibilité)

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie



Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation



Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind

Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques



Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOÛT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

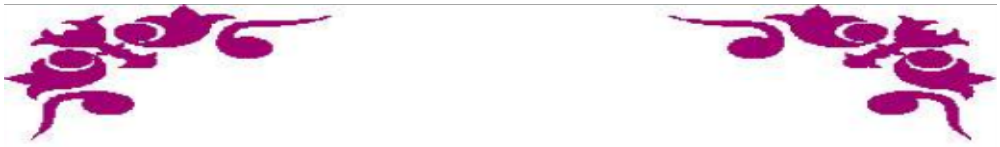
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



A mes chers parents

Quelques soient mes expressions en ce moment, aucun mot ne saurait exprimer l'estime, le respect et le profond amour que je vous porte.

Vous êtes le modèle de la sincérité, d'intégrité et de dévouements.

Vos prières et vos immenses sacrifices m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.

Puisse Dieu tout puissant, vous prêter longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

Que ce travail soit pour vous le gage de ma profonde reconnaissance et de ma tendre affection.

A mes très chers sœurs et frères,

Tarek, Ihsane, Imane, Youssef, Akram

Vous avoir tous à mes côtés est le baume de mon existence..

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude
pour l'épaule inconditionnelle que vous
représentez pour moi.*

*Je ne saurais exprimer mes sentiments fraternels et chers que j'éprouve
pour vous tous.*

Que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A ma sœur Ihsane,

Pour le soutien et le dévouement dont tu m'as fait preuve le long de mes études et au cours de la réalisation de ce travail.

Qu'il soit le témoignage de mon affection et la récompense de tes sacrifices.

Tu as toujours été pour moi l'amie, la sœur sur qui je peux compter.

Je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites.

A mon cher frère Tarek, sa femme Jihane, leur fils Mehdi et la petite fille Chbourk à venir,

Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Que ALLAH vous bénisse et vous protège.

A toute la famille Chbourk et Bensmidi

*J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes cotés, et je vous souhaite
beaucoup de bonheur et de réussite.*

*Veillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour, ma
gratitude et mon grand attachement.*

A la lumière de mes yeux, Amine El-ouizi

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait être à la hauteur pour exprimer
mes sentiments.*

*Merci pour ta patience, ton soutien,, tes sacrifices, ta compréhension et
ton amour.*

Que Dieu nous garde unis pour toujours.

A ma très chère amie, Wyssal

J'aurais toujours à l'esprit le souvenir des agréables années qu'on a mené ensemble, avec l'inoubliable moment de joie et de tristesse qu'on savait adroitement éluder en s'épaulant mutuellement.

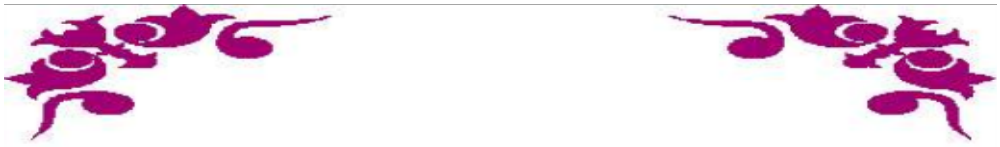
Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de prospérité.

« Aucune route n'est longue aux côtés d'un ami », tu l'étais et tu le seras pour toujours.

A tous mes amis

Asmae, Fatima zahra, sara, sanae, maryam, manal, hala, farah khadija, chaimae ikram, Youssef, Abdelwahed, Amine, Hatim...

En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé



Remerciements



A

Notre Maître et Président de thèse

Madame B.S. BENJELLOUN DAKHAMA

Professeur de Pédiatrie

L'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités humaines.

Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime.

A

Notre Maître et Rapporteur de thèse

Madame Zineb IMANE

Professeur de Pédiatrie

Pour vos propositions judicieuses, inhérentes au choix du sujet de cette thèse. Pour les efforts inlassables que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré.

Pour votre douceur, votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce travail. Veuillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de mon profond respect.

A

Notre Maître et jury de thèse

Monsieur S. ETTAIR

Professeur de Pédiatrie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger notre travail.*

*C'est pour nous l'occasion de vous témoigner de notre estime et notre
profond respect.*

A

Notre Maître et jury de thèse

Monsieur T. MESKINI

Professeur de Pédiatrie

Nous avons été touchés par la grande amabilité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans notre jury. Cet honneur que vous nous faites est pour nous l'occasion de vous témoigner respect et considération.

A

Notre Maître et jury de thèse

Monsieur R. ABILKASSEM

Professeur de Pédiatrie

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles. Veuillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle reconnaissance.

A

Notre Maître et jury de thèse

Madame L. KARBOUBI

Professeur de Pédiatrie

*Permettez-nous de vous remercier pour avoir si gentiment acceptée de
faire partie de nos juges.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre profonde et
sincère reconnaissance et croire en nos sentiments les plus respectueux.*



Liste des illustrations



Liste des abréviations

ADA	: Association Américaine de Diabète
ADM	: (atypical diabetes mellitus) diabète atypique
ADO	: Anti-diabétique oral
AOMI	: Artérite oblitérante des membres inférieurs
ATP	: Adénosine triphosphate
ATCD	: Antécédents
CDC	: Center for Disease Control (Centre de contrôle médical)
DPP	: Programme de Prévention du Diabète
DID	: Diabète insulino-dépendant
EDPG	: European Diabetes Policy Group
FDRCV	: Facteurs de risque cardiovasculaire
GAD	: Acide glutamique décarboxylase
GH	: Hormone de croissance
GLUT	: Transporteur de glucose
HGPO	: Hyperglycémie provoquée par voie orale
HMJ	: Hyperglycémie à jeun
HNF	: Hepatocyte nuclear factor
HTA	: Hypertension artérielle

IA	: Anti-thyrosine phosphatases
IAA	: Anticorps anti-insuline
ICA	: Anticorps anti-cellules d'îlots
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IGF	: Insulin-like growth factor
IL	: Interleukine
IMC	: Indice de masse corporelle
ISPAD	: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
IPF	: Insulin promoting factor
IRS	: Insulin receptor substrate
ITG	: Intélorance au glucose
MODY	: Maturity onset diabetes of the young
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PDAY	: The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth
SOPK	: Syndrome des ovaires polykystiques
TNF	: Tumor necrosis factor
TODAY	: Treatment options for type 2 diabetes in adolescent and young
TPO	: Anti-thyroperoxydase
UKPDS	: United Kingdom Prospective diabetes study

Liste des figures

Figure 1: Variation du nombre de cas de notre série selon l'âge.....	9
Figure 2: Répartition des patients de notre série selon le sexe.	10
Figure 3: Le phénotype des patients de notre série.	10
Figure 4: l'IMC des patients au moment du diagnostic.....	11
Figure 5: Les circonstances de découverte dans notre série.	13
Figure 6: le degré d'obésité chez les cas de notre série.....	14
Figure 7: La valeur du tour de taille des patients de notre série.	15
Figure 8: Taux de l'HbA1c des malades au moment du diagnostic.....	17
Figure 9: Le taux du peptide C chez notre série.....	18
Figure 10: Le traitement pharmacologique reçu chez nos patients.	21
Figure 11: Physiopathologie du diabète de type 2.	33
Figure 12: Effet de la puberté sur le métabolisme du glucose stimulé par l'insuline chez les sujets non diabétiques et diabétiques au cours d'un clamp hyperinsulinémique euglycémique.	37
Figure 13: Variation de l'IGF-1 et de l'insulinorésistance au cours des stades pubertaires de Tanner de T1 (prépubère) à T5 (adulte)	38
Figure 14: La prévalence en 2009 du diabète type 2 chez les enfants selon l'ethnie aux États- Unis. AA: Afro American; AI: Indien American; API: polynésien; H: Hispanique; NHW: blanc non hispanique.	41

Figure 15: Prévalence (par 1,000 habitants) du diabète en fonction du sexe, de l'âge, du groupe ethnique sur une période s'étendant de 2001 à 2009. la P change entre les années: *P, 0.05; **P , 0.01; ***P , 0.001.....	47
Figure 16: a)Incidence du diabète de type 2 détectées par périodes de 5ans, de 1974 à 2004.....	50
Figure 17: Taux des patients ayant un diabète de type 2.....	52
Figure 18: Taux des patients ayant une obésité	52
Figure 19: La prévalence du diabète de type 2 dans l'unité de diabétologie et d'endocrinologie pédiatrique au cours de la période d'étude.....	53
Figure 20: Formules des indices HOMA-B, HOMA-IR et QUICKI.....	63
Figure 21: Arbre décisionnel pour orienter le diagnostic étiologique du diabète en cas de présentation aiguë chez l'enfant	68
Figure 22: Arbre décisionnel pour le diagnostic étiologique du diabète en cas d'apparition insidieuse chez l'enfant	69
Figure 23: Arbre décisionnel pour classer les diabètes avec peu ou pas de symptômes ou avec hyperglycémie sans cétose importante.	70
Figure 24: Prise en charge initiale du diabète chez l'enfant selon l'ISPAD.....	98
Figure 25: Prise en charge thérapeutique globale du diabète type 2 chez l'enfant selon l'ISPAD.	99
Figure 26: Stratégie thérapeutique proposée par l'ADA pour la prise en charge du diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent.	100
Figure 27: Guidelines proposé par l'ADA pour le dépistage du diabète de type 2 chez l'enfant.	103

Liste des tableaux

Tableau I: Les manifestations cliniques des patients de notre série.	13
Tableau II: Les résultats de la bandelette urinaire à l'admission chez nos patients.	17
Tableau III: Les résultats de la biologie dans notre série.	18
Tableau IV: Les résultats du bilan immunologique réalisé chez nos patients.....	19
Tableau V: Le profil évolutif clinico-biologique dans notre série.....	22
Tableau VI: Les manifestations cliniques, paracliniques et l'attitude thérapeutique de notre série.....	23
Tableau VII: Stadification de Tanner de la puberté : du stade 1 au stade 5.....	36
Tableau VIII: La prévalence de l'intolérance glucidique chez des enfants issus de mères diabétiques.	43
Tableau IX: Prévalence du diabète type 1 et 2 chez les individus âgés de moins de 20 ans et estimations pour les années à venir selon l'âge, la race et l'ethnie	48
Tableau X: Evolution des cas de diabète de type 2 entre 1993-98 et 2001-2003 (hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris).....	51
Tableau XI: Classification des diabètes chez l'enfant et l'adolescent	67
Tableau XII: Dépistage des complications et des comorbidités du diabète de type 2 chez l'enfant.....	86



Sommaire



Introduction	1
Patients et méthodes	4
Résultats	8
A. Données épidémiologiques :	9
1. Age :	9
2. Le sexe :	10
3. L'ethnie :	10
B. Données cliniques :	11
1. Les antécédents:	11
1.1. Personnels :	11
1.2. anténataux :	11
1.3. Familiaux :	12
2. Délai moyen de consultation :	12
3. Mode de découverte :	12
4. Symptomatologie clinique :	13
5. Examen physique :	14
5.1. IMC :	14
5.2. Tour de taille :	14
5.3. Etat hémodynamique :	15
5.4. Stade pubertaire :	16
5.5. Examen cutané :	16
5.6. Examen abdominal :	16
5.7. Examen neurologique :	16
C. Données paracliniques :	17
1. Glycémie capillaire :	17
2. La bandelette urinaire :	17
3. HbA1c :	17
4. Biologie :	18
5. Bilan des complications :	19
6. Comorbidités :	20
D. Traitement :	21

E. Evolution :	21
Discussion	24
I. Définition	25
II. Physiopathologie :	26
1. Rappel sur la physiologie de l'insuline :	26
1.1. Sécrétion de l'insuline :	26
1.2. Liaison de l'hormone à son récepteur :	27
1.3. Transport du glucose :	28
1.4. Actions de l'insuline :	28
2. Anomalies de l'insulinosecretion :	28
2.1. Sécrétion à jeun :	28
2.2. Pic précoce d'insulinosécrétion :	29
2.3. La perte de la pulsatilité :	30
2.4. Augmentation de la proinsuline :	30
2.5. Anomalie de la sécrétion du glucagon par le pancréas :	30
3. L'insulinorésistance :	30
III. Facteurs de risque du diabète de type 2 :	34
1. La puberté :	34
2. L'ethnie :	39
3. Le sexe :	41
4. Exposition au diabète in utero :	42
5. Le poids de naissance à terme :	43
6. La sédentarité :	44
7. L'obésité :	44
8. Antécédents familiaux :	46
IV. Epidémiologie :	47
1. Aux Etats-Unis et Canada :	47
2. Au Japon :	49
3. En Europe :	51
4. Au Maroc :	53
V. La présentation clinique du diabète type 2 chez l'enfant :	54

1.	Les circonstances de découvertes :.....	54
1.1.	Découverte fortuite :.....	54
1.2.	Les signes cliniques :.....	54
1.3.	L'acidocétose.....	55
1.4.	Le coma hyperosmolaire :.....	55
1.5.	Le syndrome métabolique :.....	55
2.	Examen physique :.....	57
2.1.	IMC, Tour de taille :.....	57
2.2.	Hypertension artérielle :.....	58
2.3.	Acanthosis nigricans :.....	58
3.	Paraclinique :.....	59
3.1.	La glycémie :.....	59
3.2.	L'hémoglobine glyquée (HbA1c) :.....	60
3.3.	Immunologie :.....	60
3.4.	Dosage peptide C:.....	61
3.5.	Bilan lipidique :.....	62
3.6.	Mesure de l'insulinorésistance :.....	62
VI.	Diagnostic différentiel :.....	65
1.	Le diabète de type 1 :.....	65
2.	Diabète MODY :.....	65
3.	Diabète double :.....	66
4.	Le diabète atypique (ADM) :.....	67
VII.	Les complications du diabète type 2 chez l'enfant :.....	71
1.	La Microangiopathie :.....	72
1.1.	La rétinopathie diabétique :.....	73
1.2.	La néphropathie diabétique :.....	74
1.3.	La neuropathie :.....	78
2.	La Macroangiopathie :.....	79
3.	Comorbidités associées au moment du diagnostic :.....	81
3.1.	Hypertension artérielle :.....	81
3.2.	la dyslipidémie :.....	82

3.3.	L'hépatopathie stéatosique non alcoolique :	84
3.4.	Autres comorbidités :	85
VIII.	Mortalité :	87
IX.	La prise en charge du diabète type 2 chez l'enfant :	88
1.	Objectif du traitement :	88
2.	Education du patient :	88
3.	Mesures hygiéno-diététiques :	89
4.	Traitement pharmacologique :	90
4.1.	Les antidiabétiques oraux :	91
4.1.1.	La metformine (famille des biguanides) :	91
4.1.2.	Les sulfamides hypoglycémiants :	92
4.1.3.	Le repaglinide :	93
4.1.4.	Les thiazolidinediones :	93
4.1.5.	L'acarbose (inhibiteur de l' α -glucosidase) :	95
4.1.6.	Les Incrétines :	95
4.2.	L'insulinothérapie :	96
5.	La chirurgie bariatrique :	97
X.	Prévention :	101
1.	Prévention primaire :	101
2.	Prévention secondaire :	103
2.1.	L'hypertension artérielle :	103
2.2.	La dyslipidémie :	104
2.3.	Le tabagisme :	105
2.4.	L'alcool :	105
XI.	Le suivi :	106
1.	Sur le plan clinique :	106
2.	Sur le plan biologique :	107
	Conclusion :	108
	Annexes :	111
	Résumés :	114
	Bibliographie :	118



Introduction



Le diabète de type 2 est considéré depuis longtemps une maladie d'adulte, mais au cours des deux dernières décennies cette pathologie a fait son émergence chez l'adolescent et l'enfant partout dans le monde.

Ce type de diabète en pédiatrie est corrélé à la forte augmentation de l'obésité chez l'enfant. Cette association clé résulte d'observations globales réalisées par un grand nombre d'études. (2,5,28,32)

Selon les études de population, le diabète de type 2 en pédiatrie représente 8-45% des nouveaux cas aux États-Unis (1). Cette augmentation a été également retrouvée au Japon (60% des enfants diabétiques type 2), au Taiwan (50%), en Australie, en Lybie et au Royaume-Uni. (2,3)

C'est une maladie multifactorielle ayant une influence génétique, mais pour laquelle l'environnement, et en particulier la sédentarité, le surpoids et une répartition abdominale des graisses sont des facteurs de risque majeurs. Ceux-ci sont particulièrement fréquents au sein des pays industrialisés ce qui explique que le diabète type 2 soit devenu un véritable problème de santé publique. (3)

L'apparition du diabète de type 2 en population pédiatrique suscite des difficultés diagnostiques avec les autres types de diabète notamment le type 1 plus communément retrouvé chez l'enfant, ce qui complique par conséquent les stratégies de prévention, de dépistage et la prise en charge.

Le diabète de type 2 chez le sujet jeune a des conséquences dramatiques car les risques de micro angiopathie et les complications cardiovasculaires vont apparaître précocement et leur traitement, jusqu'alors réservé à l'adulte, n'a été envisagé que partiellement chez l'enfant et s'avère très difficile. L'espérance de vie de ces enfants et adolescents sera donc à coup sûr raccourcie de plusieurs années. (2,52)

La prise en charge thérapeutique consiste à équilibrer l'alimentation et augmenter l'activité physique afin de diminuer le poids. Si ces mesures s'avèrent insuffisantes, un traitement médicamenteux à base d'antidiabétiques oraux et/ou une insulinothérapie est alors introduit. Cependant l'observance et la compliance au traitement restent les plus grandes difficultés en particulier chez l'adolescent.

L'objectif de ce travail est d'une part essayer de comprendre ce nouveau phénomène d'un point de vue physiopathologique et facteurs de risque, et d'autre part dégager à partir de notre série d'étude, les différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, les modalités thérapeutiques ainsi que les modes évolutives de cette pathologie.



Patients et méthodes



Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de 9 patients suivis dans l'Unité de diabétologie et d'endocrinologie pédiatrique de l'hôpital d'enfants Ibn Sina, sur une période de 4 ans s'étendant de Janvier 2014 au mois de Décembre de l'année 2017.

L'étude a été faite sur dossiers de patients présentant des manifestations cliniques d'hyperglycémie (syndrome cardinal, ou une cétose diabétique) ou lors d'un dépistage (cas asymptomatique). Les données initiales ont été notées à partir de leurs dossiers médicaux et reportées sur une grille de recueil standardisée (voir annexe). L'évolution a été notée à travers les données rapportées dans le cadre de leur suivi. Pour chacun des patients, ont été précisées un certain nombre d'items à savoir:

1. Données épidémiologiques : âge, sexe et l'ethnie.

2. Données cliniques regroupant:

- *le motif d'hospitalisation* : les patients accusaient soit :

- d'un syndrome cardinal avec polyurie, polydipsie, amaigrissement.
- d'une complication aiguë du diabète : une cétose diabétique.

- *Les antécédents personnels et familiaux notamment:*

- les antécédents anténataux de diabète gestationnel ainsi que le poids de naissance.
- les antécédents personnels d'obésité.
- les antécédents familiaux de diabète type 2 au 1er et 2ème degré, une histoire d'obésité familiale.

- *Les manifestations cliniques :*

Les patients présentaient souvent un syndrome cardinal isolé ou associé à une symptomatologie digestive, respiratoire dans le cadre d'une décompensation aiguë de leur diabète.

L'examen physique recherchait particulièrement la présence :

- à l'examen général : d'acanthosis nigricans, d'un surpoids(IMC), d'un tour de taille augmenté, la présence d'hirsutisme, d'une hyperglycémie capillaire, d'anomalies à la bandelette urinaire (glycosurie, acétonurie, protéinurie).
- à l'examen cardiovasculaire : d'une HTA associée ou autres FDRCV.
- à l'examen abdominal : une hépatomégalie.
- à l'examen neurologique : les signes de neuropathie diabétique.
- à l'examen génital: le stade pubertaire selon la classification de TANNER.

3. Eléments paracliniques : Nous avons précisé les données paracliniques suivantes :

- la glycémie à jeun.
- la valeur de l'hémoglobine glyquée.
- les valeurs des éléments de l'ionogramme notamment celle des réserves alcalines.
- Dans le cadre du diagnostic différentiel avec un diabète de type 1 : le bilan immunologique comprenant les anti GAD et anti IA2, le bilan d'une dysthyroïdie ou d'une maladie cœliaque éventuellement associés ainsi que le dosage du peptide C.

- le bilan des FDRCV souvent associés notamment le bilan lipidique complet.
- Dans le cadre de la recherche de la néphropathie diabétique un bilan rénal comprenant : une protéinurie, une microalbuminurie des 24 heures et la fonction rénale.
- Pour le dépistage de la rétinopathie diabétique, un fond d'œil a été réalisé chez nos patients.

4. Les traitements prescrits reposaient initialement sur l'insulinothérapie suivie d'un relais par antidiabétiques oraux.

5. L'évolution clinique des patients étaient globalement défavorable avec une stabilisation voir augmentation de l'IMC.

- Les critères d'inclusion sont :

- âge pubertaire.
- surpoids ou obésité.
- ATCD familiaux de 1er et/ou 2eme degré de diabète de type 2.
- Manifestations cliniques ou la découverte fortuite d'une hyperglycémie.
- Peptide C normal ou augmenté.

- les critères d'exclusions :

- bilan immunologique anti insulinique positif.



Résultats



A. Données épidémiologiques :

L'étude a permis de sélectionner 9 dossiers de patients atteints de diabète de type 2 et pris en charge dans l'Unité de diabétologie et d'endocrinologie pédiatrique à l'hôpital universitaire des enfants Ibn Sina durant la période du Janvier 2014 jusqu'à Décembre 2017.

1. Age :

L'âge moyen dans notre étude était de 11,88 ans avec des extrêmes allant de 10ans à 15ans.

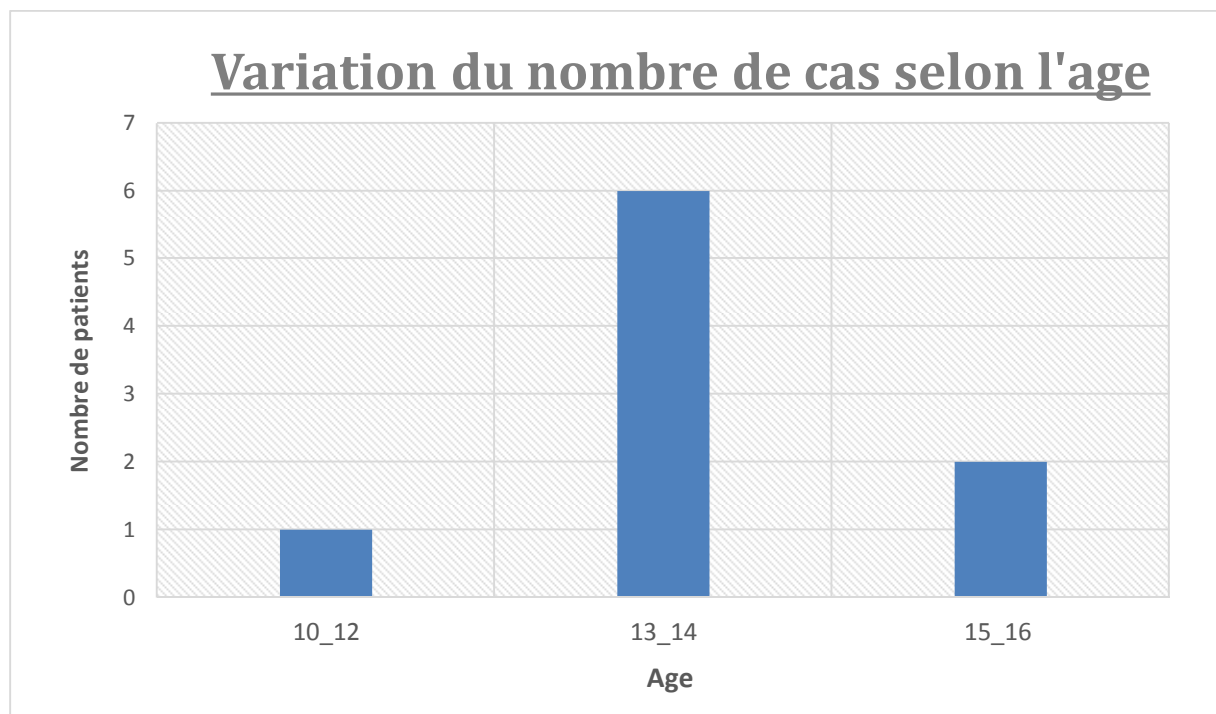


Figure 1: Variation du nombre de cas de notre série selon l'âge.

2. Le sexe :

L'étude comportait 7 filles et 2 garçons avec un sexe ratio (F/H) de 3,5 en faveur du sexe féminin.

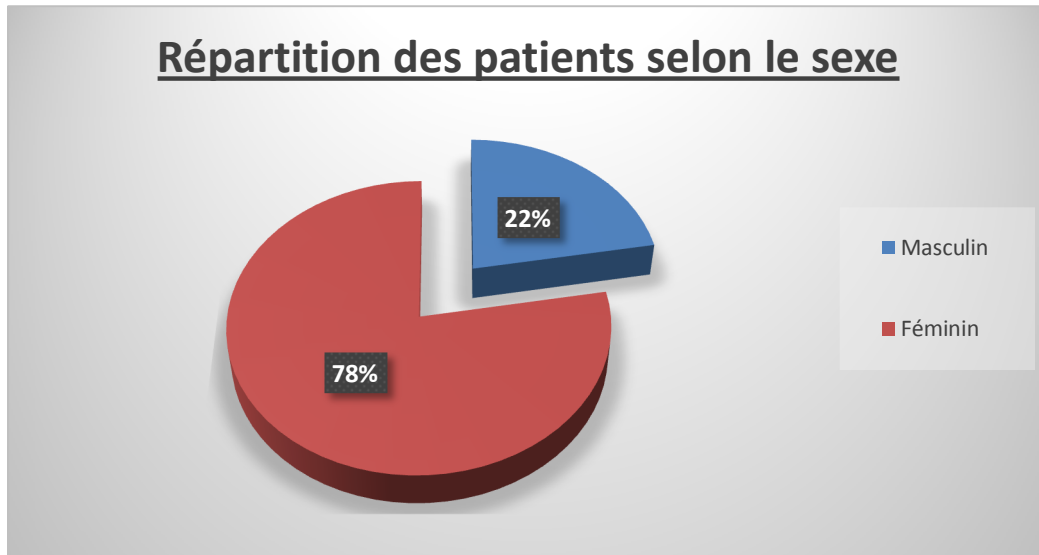


Figure 2: Répartition des patients de notre série selon le sexe.

3. L'ethnie :

7 de nos patients étaient de race africaine et 2 de race caucasienne.

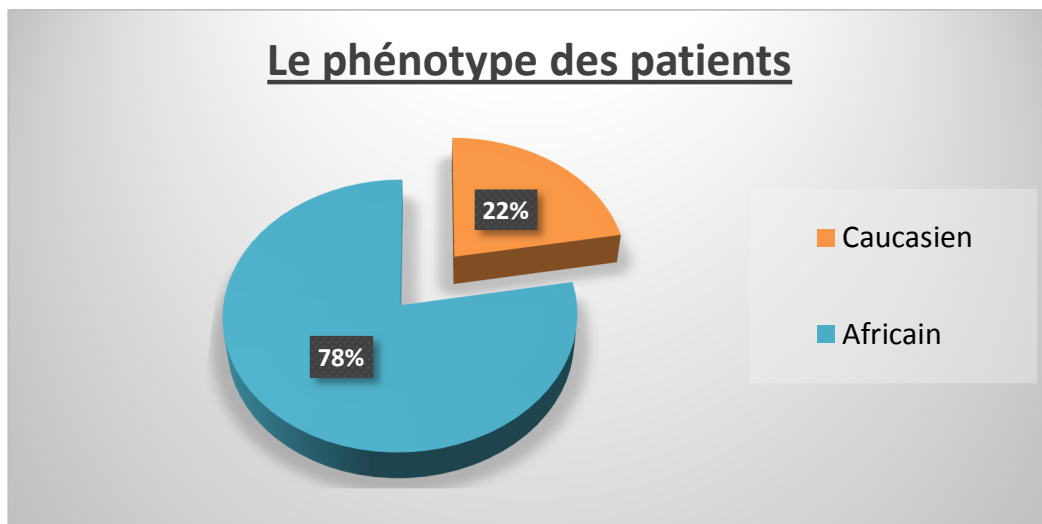


Figure 3: Le phénotype des patients de notre série.

B. Données cliniques :

1. Les antécédents:

1.1. Personnels :

La totalité des patients avaient un ATCD personnel d'obésité soit un pourcentage de 100%.



Figure 4: l'IMC des patients au moment du diagnostic.

1.2. anténataux :

- Diabète gestationnel : pas d'ATCD de diabète gestationnel chez tous les patients de notre étude.
- Poids de naissance :
 - 4 patients avaient un poids de naissance normal (entre 3500g et 4000g).
 - 1 cas était hypotrophe à 2000g.
 - 1 cas était macrosome à 6000g.

On ne disposait pas du poids de naissance des 3 autres patients.

1.3. Familiaux :

- La totalité des patients présentaient des antécédents familiaux de diabète type2 (pourcentage 100%) dont 7 un diabète de type 2 au 1er et au 2ème degré, et 2 cas un diabète de type 2 au 2ème degré.
- 7 cas de notre étude avaient une notion d'obésité familiale.

2. Délai moyen de consultation :

Entre le début des symptômes et la première consultation était Inférieure à 6 mois : 06 cas répartis comme suit :

- 2 cas où l'installation a eu lieu 03 mois avant la consultation.
- 1 cas où l'installation a eu lieu 2 mois avant la consultation.
- 1 cas où l'installation a eu lieu 1 mois avant la consultation.
- 2 cas où l'installation a eu lieu entre 10 à 15j avant la consultation.

Les 3 autres cas non précisés.

3. Mode de découverte :

Les 2 principaux modes de découverte dans notre étude étaient :

- le syndrome cardinal retrouvé chez 4 cas soit un pourcentage de 44,44%.
- la cétose diabétique retrouvée chez 4 cas soit un pourcentage de 44,44%.

Un seul cas était asymptomatique, et la découverte a été faite par une glycémie capillaire dans le cadre d'un bilan étiologique réalisé devant une obésité.

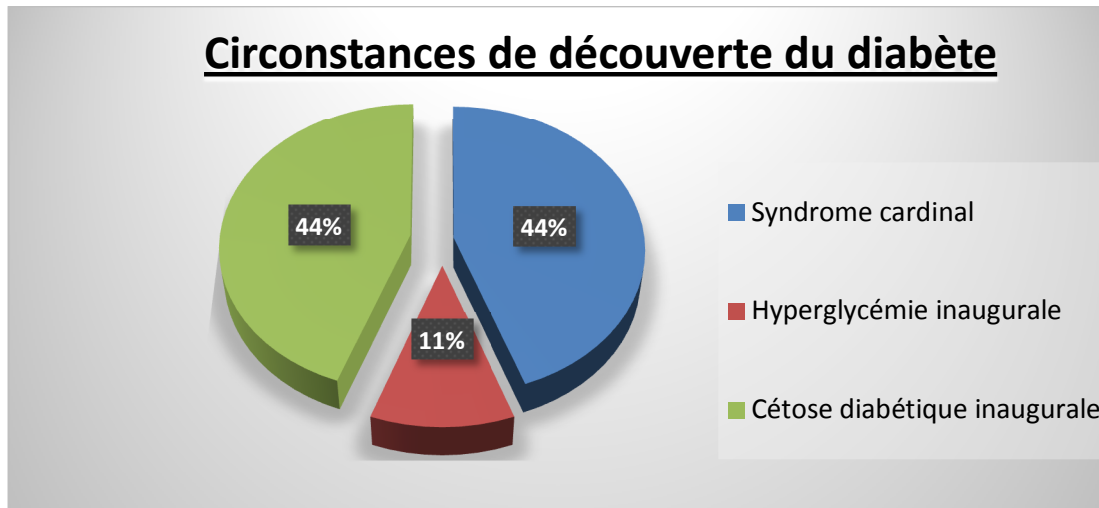


Figure 5: Les circonstances de découverte dans notre série.

4. Symptomatologie clinique :

Le syndrome polyuro-polydypsique est en tête de la symptomatologie clinique à raison de 88,88%, suivi d'amaigrissement chez 4 patients d'une moyenne de 5kg sur une durée moyenne de 1 mois et demi.

2 cas présentaient une polyphagie, dont 1 cas rapportait une notion de prise de poids non chiffrée.

Les troubles digestifs à type de vomissement + douleur abdominale et une dyspnée étaient présents chez un seul cas.

Tableau I: Les manifestations cliniques des patients de notre série.

Les manifestations cliniques :	Nombre de cas :	Pourcentage :
Syndrome polyuro-polydypsique.	8 cas.	88,88%
Amaigrissement.	6 cas.	66,67%
Polyphagie.	2 cas.	22,22%
Troubles digestifs (vomissement+ douleur abdominale), dyspnée.	1 cas.	11,11%

5. Examen physique :

5.1. IMC :

La totalité des patients étaient obèses (100%) répartis comme ceci :

- 6 cas avaient une obésité de 1^{er} degré.
- 2 cas avaient une obésité de 2^{eme} degré.
- 1 cas présentait une obésité de 3^{eme} degré.

La valeur moyenne d'IMC dans notre étude est de 26,10 kg/m² avec comme valeurs extrêmes allant de 24kg/m² à 29,2kg/m².

L'IMC a été mesuré selon les courbes IMC spécifiques aux enfants.

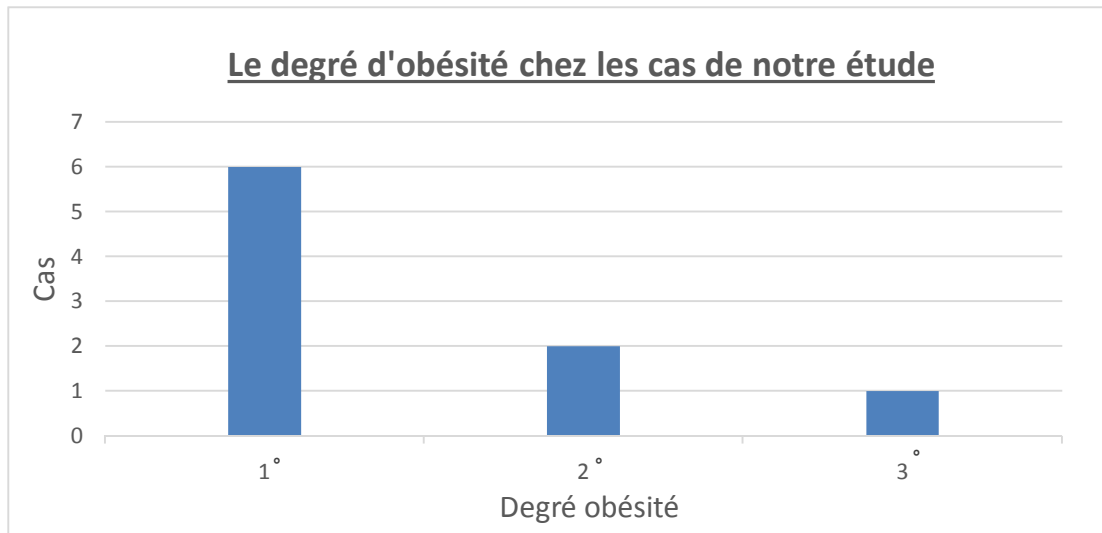


Figure 6: Le degré d'obésité chez les cas de notre série.

5.2. Tour de taille :

- 6 patients avaient un tour de taille supérieur à 80cm avec une valeur moyenne de 94,07cm avec des extrêmes allant de 86,5cm à 104cm.
- On ne disposait pas de la valeur du tour de taille des deux autres patients.

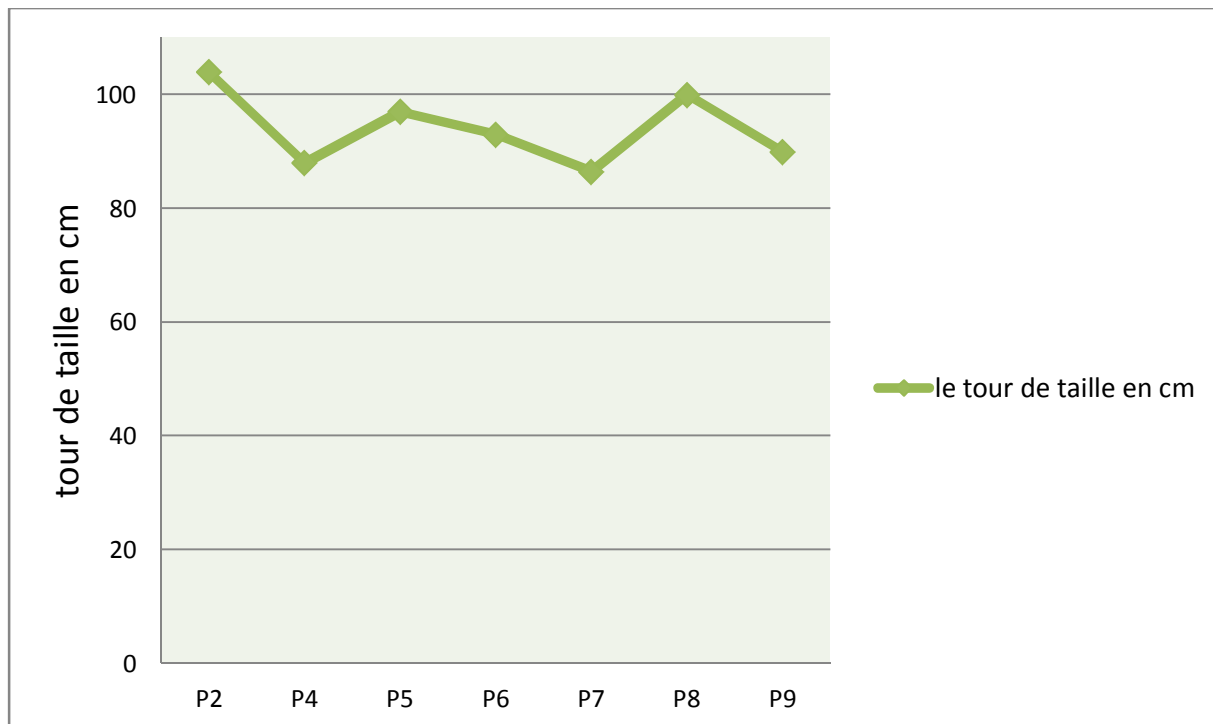


Figure 7: La valeur du tour de taille des patients de notre série.

-La totalité des patients avaient un rapport de tour de taille/taille supérieur à 0,5 (100%) avec comme valeur extrêmes allant de 0,52 à 0,63 ; ce qui est en faveur d'une obésité de type androïde.

5.3. Etat hémodynamique :

Tous les patients de notre étude avaient à l'admission des chiffres tensionnels corrects par rapport à leurs tailles (pourcentage 88,88%) sauf un seul cas (11,11%) qui présentait une hypertension artérielle à 150 /71 mmHg.

Le pouls était normal chez 8 patients, 1 cas présentait une tachycardie à 120 batt/min avec une FR à 26 cycle /min.

5.4. Stade pubertaire :

- La totalité des patients étaient en période pubertaire au moment du diagnostic (pourcentage de 100%) classé comme suit selon la classification de Tanner :
 - 1 cas classé G3P2.
 - 1 cas classé S4P4.
 - 1 cas classé S3P3.
 - 6 cas étaient pubères.
- Les patientes pubères ne rapportaient pas une spanioménorrhée.

5.5. Examen cutané :

- L'acanthosis nigricans a été retrouvé chez 7 patients soit un pourcentage de 77,78%.
- Chez les cas de sexe féminin, aucune patiente (0%) ne présentait des signes d'hyperandrogénie (acné, hirsutisme).

5.6. Examen abdominal :

- Aucun cas de notre étude n'avait une hépatomégalie à l'admission.

5.7. Examen neurologique :

- Aucun patient (0%) de notre étude ne présentait des signes de neuropathie diabétique.

C. Données paracliniques :

1. Glycémie capillaire :

La glycémie capillaire moyenne chez nos patients à l'admission est de 3,09g/dl avec des valeurs extrêmes allant de 2,35g/dl à 4,22g/dl.

2. La bandelette urinaire :

Tous les patients ont bénéficié à l'admission d'un examen par bandelette urinaire à la recherche d'acétonurie et de glycosurie.

Tableau II: Les résultats de la bandelette urinaire à l'admission chez nos patients.

Nombre des croix	Glycosurie		acétonurie	
	Nb cas	pourcentage	Nb cas	pourcentage
0 croix	0 cas	0%	5 cas	55,55%
1 croix	2 cas	22,22%	0 cas	0%
2 croix	5 cas	55,55%	0 cas	0%
3 croix	2 cas	22,22%	4 cas	44,44%
4 croix	0 cas	0 %	0 cas	0 %

3. HbA1c :

La valeur moyenne de l'HbA1c à l'admission est de 9,69% avec des valeurs extrêmes allant de 6,9% à 12,8%.

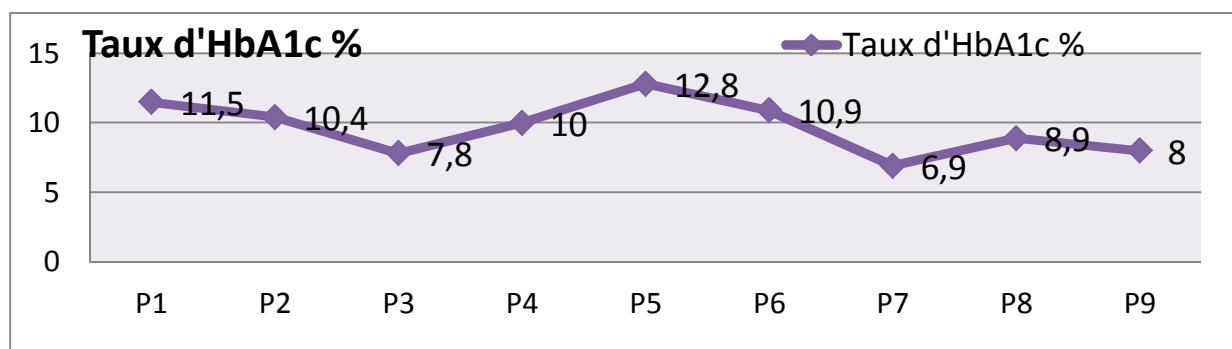


Figure 8: Taux de l'HbA1c des malades au moment du diagnostic.

4. Biologie :

Tableau III: Les résultats de la biologie dans notre série.

Les réserves alcalines :	-Normal chez tous les patients.
La natrémie : La kaliémie :	-Normaux chez tous les patients.
Urée : Créatinine :	-Dans les normes chez la totalité des patients.
TSH : T3 : T4 :	-Normaux chez tous les patients.

- dosage du peptide C :

Le dosage du peptide C réalisé à jeûn, est revenu normal chez les 9 cas soit un pourcentage de 100% et avec comme valeur moyenne 1,95ng/ml et des extrêmes allant de 1,24 ng/ml à 2,84 ng/ml. (pour une norme entre 1ng/ml-4,2ng/ml)

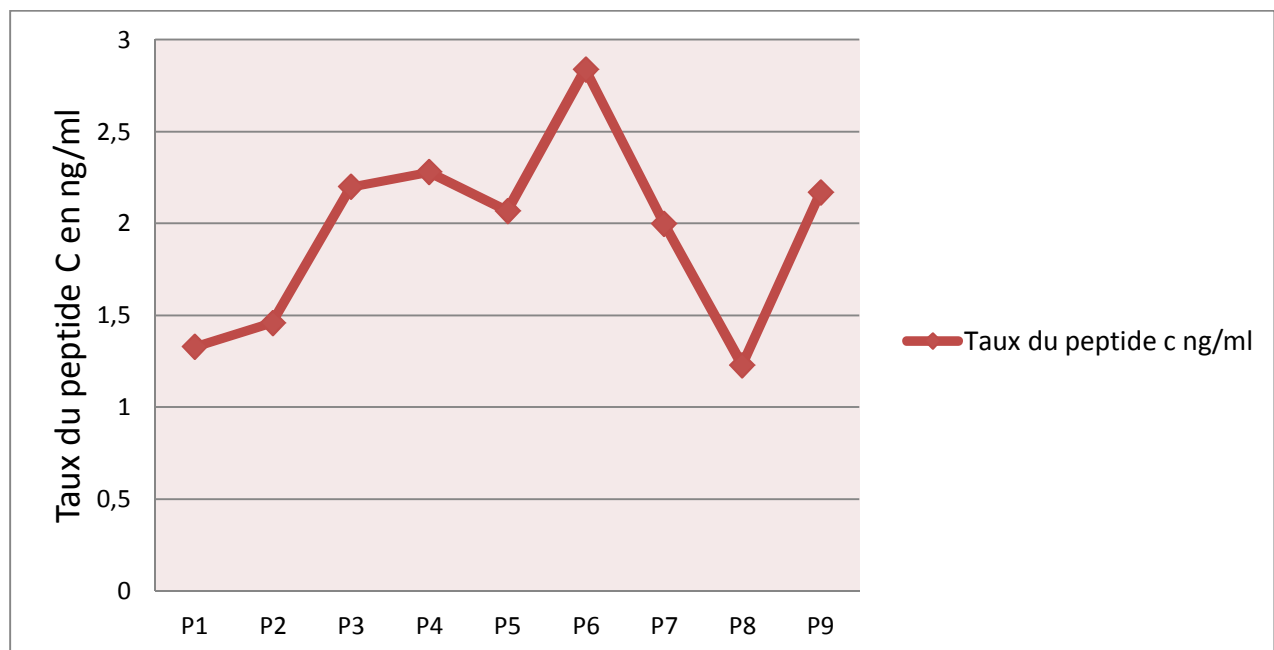


Figure 9: Le taux du peptide C chez notre série.

- Bilan immunologique :

Les autoanticorps anti insuliniques: 100% des patients avaient des Anticorps anti-IA2 négatifs, et trois patients avaient des anti-GAD positifs (33,33%).

Tableau IV: Les résultats du bilan immunologique réalisé chez nos patients.

<i>Les auto anticorps :</i>		<i>positifs</i>	<i>négatifs</i>
Les auto anticorps du diabète type 1 :	-Anti-GAD :	-3 cas positifs. (33,33%)	-5 cas négatifs.
	-Anti IA2 :	-0 cas positifs	-9 cas négatifs (100%)
Les autres maladies auto-immunes :	-Anti-endomesium :		
	-Anti-transglutaminase :	-0 cas positifs.	-9 cas négatifs.
	-Anti-TPO :		

-les patients dont le taux de l'un des autoanticorps anti insuliniques est revenu positif ont été exclus de l'étude. (Les 3 cas ont été exclus de l'étude)

5. Bilan des complications :

✓ **La néphropathie diabétique :**

Chez tous les patients de notre série un bilan rénal a été réalisé dès le diagnostic de la maladie fait de :

- urée et créatinine sanguines.
- microalbuminurie de 24h.
- protéinurie de 24h.

Aucune anomalie biologique du bilan rénal n'a été décelée chez nos patients.

✓ **La rétinopathie diabétique :**

Tous les patients ont bénéficié un examen ophtalmologique + un fond d'œil qui est revenu normal (absence de signe de rétinopathie diabétique) chez la totalité des patients.

✓ **Stéatose hépatique :**

Un bilan biologique hépatique (ASAT, ALAT) et une échographie abdominale ont été réalisés chez tous les patients et ne révélant aucune anomalie.

6. Comorbidités :

Le bilan lipidique réalisé chez tous les patients est revenu sans anomalie chez la majorité des patients sauf quelque cas :

- 3 cas présentaient des taux bas de HDL cholestérol soit $0,4 \pm 0,12$ g/l.
(norme $>0,35$ g/l)
- 3 cas présentaient une hypertriglycémie soit $1,5 \pm 0,46$ g/l.
(norme $<1,5$ g/l)

D. Traitement :

-Les mesures hygiéno-diététiques et l'activité physique ont été instauré chez l'ensemble des patients. Une prise en charge diététique spécifique et individualisée a été délivrée par une diététicienne spécialisée.

- Les modalités du traitement pharmacologique ont été les suivantes :

- 1 patient a reçu la metformine seule.
- 2 patients ont reçu de l'insuline basale et la metformine.
- 3 patients ont reçu un basal bolus et la metformine.

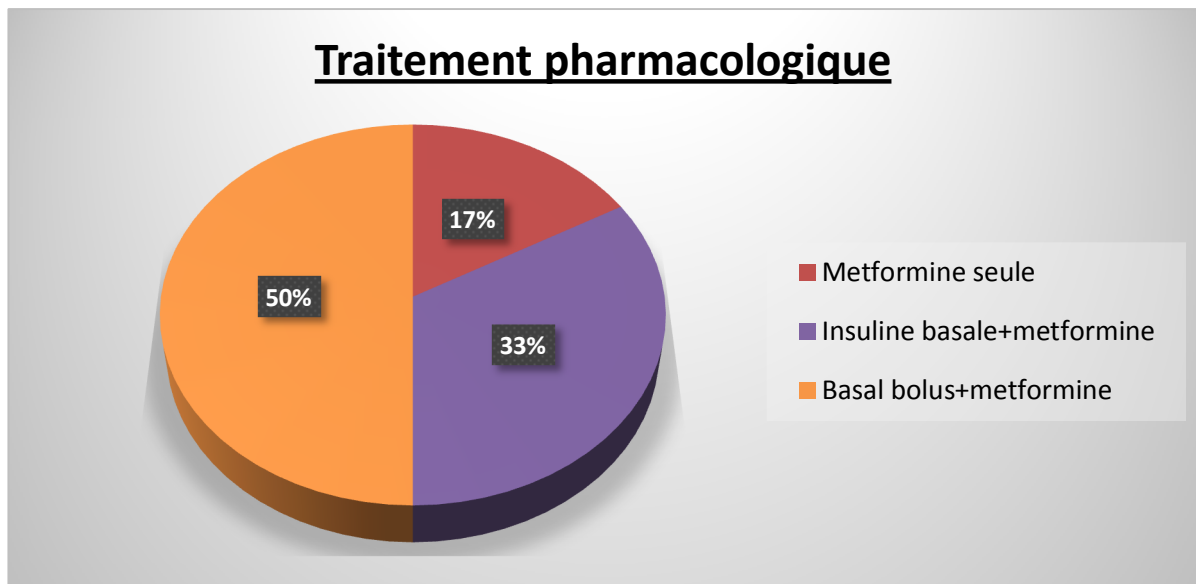


Figure 10: Le traitement pharmacologique reçu chez nos patients.

E. Evolution :

Différents paramètres clinico-biologiques ont été surveillés chez nos patients dont principalement les valeurs de l'IMC et l'HbA1c. Nous rapportons entre l'admission et un intervalle d'une année les différentes valeurs de ces deux paramètres :

➤ **HbA1c :**

Une élévation des chiffres de l'HbA1c a été notée chez 2 patientes passant respectivement de 6,9% à 7,3% et de 8,9% à 9%. En opposition, une amélioration des chiffres avec baisse des valeurs chez deux autres patientes de respectivement 3,2% et 4,3%.

➤ **IMC :**

- une stabilisation de l'IMC a été observée chez 3 patientes ; qui gardaient comme même des chiffres d'IMC par rapport à la norme.
- une aggravation de l'IMC a été retrouvée chez une seule patiente, passant de 28,22kg/m² à 30,43kg/m².
- Cette évolution globalement défavorable, est probablement liée à la mauvaise adhésion du patient et de l'entourage aux différentes mesures hygiéno-diététiques.
- 2 patients ont été perdus de vue.

Tableau V: Le profil évolutif clinico-biologique dans notre série.

	IMC		Tour de taille		HbA1c	
	A l'admission	Après un an	A l'admission	Après un an	A l'admission	Après un an
Patient N1	24,2kg/m ²	24,16kg/m ²	86,5cm	89cm	6,9%	7,3%
Patient N2	29,04kg/m ²	29,29kg/m ²	100cm	101cm	8,9%	9%
Patient N3	28,22kg/m ²	30,43kg/m ²	104cm	105cm	10,4%	7,2%
Patient N4	27,54kg/m ²	27,27kg/m ²	?	?	11,5%	9,6%

Tableau VI: Les manifestations cliniques, paracliniques et l'attitude thérapeutique de notre série.

au diagnostic	Patient N1	Patient N2	Patient N3	Patient N4	Patient N5	Patient N6	Patient N7	Patient N8	Patient N9
Age	13 ans	10 ans	15 ans	14 ans	14 ans	14 ans	13ans	15 ans	13 ans
Sexe	féminin	féminin	Féminin	féminin	masculin	masculin	féminin	féminin	féminin
phénotype	africaine	africaine	africaine	africaine	africain	africain	caucasienne	caucasienne	africaine
Poids de naissance	?	6kg	2kg	?	3kg500	4kg	?	3kg	4kg
Diabète au cours de la grossesse	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ATCD Familiaux du diabète type 2	-Grands-parents maternels -Grand-mère et 4 tantes paternelles	-Mère + tantes + grand-père maternel -grand-mère paternel	-Mère+ frère + famille maternel diabétique -père + oncles et tantes paternels	Oncles + tantes paternelles	Mère + grands parents	Mère + grand-père maternel	Mère +grand-mère +tantes maternelles	Mère + tante maternel	Mère +grand-mère +tantes et oncles maternels
Obésité familiale	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Stade pubertaire	pubère	S3P3	pubère	S4P4	pubère	G3P2	pubère	pubère	pubère
IMC kg/m2	27,54kg/m2 Obésité 2 ^{ème} degré	28,22kg/m2 Obésité 2 ^{ème} degré	25kg/m2 Obésité 1 ^{er} degré	26kg/m2 Obésité 1 ^{er} degré	25kg/m2 Obésité 1 ^{er} degré	25,8kg/m2 Obésité 1 ^{er} degré	24,2kg/m2 Obésité 1 ^{er} degré	29,2kg/m2 Obésité 3 ^{ème} degré	24kg/m2 Obésité 1 ^{er} degré
Tour de taille	?	104cm	?	88cm	97cm	93cm	86,5cm	100cm	90cm
Manifestations cliniques	Syndrome cardinal	Syndrome cardinal	Cétose diabétique	Syndrome cardinal	Cétose diabétique	Cétose diabétique	Découverte fortuite	Cétose diabétique	Syndrome cardinal
Ancanthosis nigricans	présent	présent	présent	présent	présent	présent	présent	-	-
HbA1c	11,5%	10,4%	7,8%	10%	12,8%	10,9%	6,9%	8,9%	8%
Peptide c	1,33ng/ml	1,46ng/ml	2,20ng/ml	2,28ng/ml	2,07ng/ml	2,84ng/ml	2ng/ml	1,23ng/ml	2,17ng/ml
Marqueurs auto-immuns du DT1	-	-	-	-	-anti GAD : + -anti IA2 :-	-	-	-	-
Traitement	MHD+ Bolus basal+ metformine	MHD+ Insuline basale+ metformine	MHD+ Bolus basal+ metformine	-	Exclus de l'étude	-	MHD+ Insuline basale+ metformine	MHD+ Basal bolus +metformine	MHD+ metformine



Discussion



I. Définition

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le terme « diabète » comme étant un trouble métabolique à étiologie multiple, caractérisé par une hyperglycémie chronique accompagnée de perturbations du métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des protéines dues à une insulino-carence et/ou une insulino-résistance. (4)

Le diabète de type 2, non insulino-dépendant, résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline produite par le pancréas. Elle entraîne sur le long terme des lésions, des dysfonctionnements et des insuffisances de divers organes.(4)

De point de vue biologique, les critères proposés par la Société américaine de diabétologie (ADA) et reconnus par l'OMS pour diagnostiquer le diabète sont : (5)

- une glycémie $\geq 1,26$ g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- ou une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (HGPO).
- ou un taux d' HbA1c ("hémoglobine glyquée") $\geq 6,5\%$ (11,1 mmol/l) quantifié selon des méthodes étalonnées sur des références internationales. Ce paramètre traduit la glycémie moyenne des trois derniers mois.

II. Physiopathologie : (6)

L'homéostasie glucidique est sous la dépendance de la sécrétion d'insuline et de l'action de l'insuline. Pour que survienne l'hyperglycémie et donc le diabète, il faut un défaut d'action de l'insuline : L'insulinorésistance, insuffisamment compensée par l'hypersecretion d'insuline du fait d'une déficience relative de la cellule β du pancréas.

L'insulinorésistance initiale peut être génétique ou acquise ; dans un premier temps elle est compensée par une hyperinsulinémie, la tolérance au glucose reste alors normale, la réponse du pancréas est adaptée et permet le maintien d'une glycémie normale (7, 8, 9, 1).

Dans un second temps, l'évolution se fait vers une aggravation de l'insulinorésistance, et alors qu'un pancréas sain aurait une capacité quasi illimitée d'insulinosécrétion, on observe ici une incapacité des cellules β à assurer l'hyperinsulinémie compensatrice. Il en découle donc une hyperglycémie, d'abord après une charge en glucose, puis même à jeun, c'est le stade de diabète. (figure 11)

1. Rappel sur la physiologie de l'insuline :

1.1. Sécrétion de l'insuline :

L'insuline est sécrétée par les cellules β , situées au centre des îlots de Langerhans du pancréas. Elle est initialement synthétisée sous forme de pré proinsuline, clivée en proinsuline dans la lumière du réticulum endoplasmique granuleux.

La proinsuline est ensuite transportée vers l'appareil de Golgi d'où elle sort dans des granules où elle est clivée en insuline et peptide C. Lors de l'exocytose,

il y a libération d'insuline et de peptide C en quantité équimolaire, ainsi qu'une petite quantité de proinsuline (moins de 10%) ayant échappé au clivage enzymatique.

La libération d'insuline par la cellule β est rapidement adaptée aux variations glycémiques : l'augmentation de la glycémie entraîne une augmentation du glucose intracellulaire, augmentant la quantité d'ATP cellulaire, entraînant la fermeture des canaux potassiques. Cette fermeture est à l'origine de la dépolarisation membranaire responsable de l'ouverture des canaux calciques. L'augmentation du calcium cytoplasmique déclenche l'exocytose (10).

1.2. Liaison de l'hormone à son récepteur :

Au niveau des tissus cibles, l'insuline se lie à un récepteur membranaire spécifique, formé de sous-unités glycoprotéiques α et β . La sous-unité α extracellulaire possède le domaine de liaison de l'insuline et cette liaison de l'hormone à son récepteur entraîne la phosphorylation de la sous-unité β transmembranaire. Cette phosphorylation confère à la sous-unité β une activité tyrosine kinase permettant la transmission du message hormonal par des phosphorylations en cascade.

Le complexe insuline-récepteur est ensuite internalisé, permettant la diminution du nombre de récepteurs disponibles à la surface cellulaire en réponse à des concentrations élevées d'insuline. Une partie des récepteurs est ensuite recyclée vers la surface cellulaire alors que l'insuline est dégradée dans les lysosomes.

1.3. Transport du glucose :

Dans le muscle et dans le tissu adipeux, le glucose est transporté par diffusion facilitée dont la vitesse est augmentée par l'insuline. Celle-ci augmente le nombre de transporteurs à la surface de la cellule et aussi la quantité de glucose transporté par chaque transporteur.

Les transporteurs de glucose (GLUT) sont au nombre de 7 dont la distribution tissulaire et les fonctions physiologiques varient. Au niveau du tissu adipeux et du muscle c'est le GLUT4 qui assure la captation insulino-dépendante du glucose (11).

1.4. Actions de l'insuline :

Chez un sujet à jeun, l'effet périphérique de l'insuline est très faible, elle agit quasi exclusivement au niveau du foie en contrôlant le débit de la production hépatique de glucose en limitant la néoglucogenèse.

A l'état nourri, elle a 3 fonctions principales : bloquer la production hépatique de glucose (inhibition de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse), capter le glucose dans les tissus périphériques et le stocker. Elle permet donc la synthèse du glycogène au niveau du foie et du muscle, et au niveau du tissu adipeux elle inhibe la lipolyse et favorise la synthèse des triglycérides.

2. Anomalies de l'insulino-sécrétion :

2.1. Sécrétion à jeun :

La sécrétion basale d'insuline en fonction de la glycémie à jeun évolue en deux phases. Tant que la glycémie à jeun n'excède pas 1,40g/l, la sécrétion d'insuline augmente progressivement pour atteindre un plateau où l'insulinémie est 2 fois supérieure à l'insulinémie basale des sujets normo glycémiques. La cellule β essaie de compenser l'hyperglycémie en atteignant ses capacités sécrétoires maximales.

Dans une seconde phase, lorsque la glycémie à jeun dépasse 1,40g/l, les capacités sécrétoires de la cellule β sont dépassées et l'insulinémie basale décline d'autant plus rapidement que l'hyperglycémie s'aggrave. Ce déclin de l'insulinémie entraîne par ailleurs une augmentation de la production hépatique de glucose, accentuant l'hyperglycémie (12,10).

2.2. Pic précoce d'insulinosécrétion :

Chez l'homme, en réponse au glucose, l'insuline est sécrétée de manière biphasique avec un pic précoce après 10 minutes suivi d'une deuxième phase progressive et persistante tant que le stimulus « glucose » persiste. La disparition de la phase précoce d'insulinosécrétion en réponse au glucose est l'anomalie la plus précoce retrouvée chez les sujets présentant une intolérance au glucose, prédisposés à développer un diabète de type 2.

Le pic précoce d'insuline inhibe en principe la production hépatique de glucose et sa disparition entraîne donc une augmentation de la glycémie postprandiale (12). Cette anomalie du pic précoce ne survient pas tant que la glycémie à jeun ne dépasse pas 1,20g/l et est améliorée par un contrôle métabolique strict, suggérant le caractère acquis de ce défaut d'insulinosécrétion (9), c'est la glucotoxicité. L'hyperglycémie n'est donc pas qu'un symptôme du diabète de type 2 mais aussi un facteur aggravant.

De même, l'accumulation de lipides résultant d'une augmentation de la lipolyse au cours du diabète de type 2 et donc d'une augmentation des acides gras libres, est une composante importante du dysfonctionnement β insulaire, c'est la lipotoxicité (12, 13).

2.3. La perte de la pulsatilité :

Chez le sujet normal, l'insuline est sécrétée de façon pulsatile et cette pulsatilité la rend plus efficace sur l'utilisation du glucose que ne l'est l'insuline perfusée de façon continue (35). Chez les diabétiques de type 2, on constate une diminution de la pulsatilité. Ce défaut d'insulinosécrétion serait lié à un défaut de reconnaissance du glucose comme signal déclenchant par la cellule β résultant d'une lésion intrinsèque de la cellule β d'origine primaire (génétique) ou acquis secondaire à un mauvais contrôle métabolique (35,12).

2.4. Augmentation de la proinsuline :

Chez le sujet normal, la quantité de proinsuline sécrétée ne représente pas plus de 10% de la quantité totale d'insuline. Chez le diabétique de type 2, il existe une proportion importante de proinsuline.

Cette hyper proinsulinémie est un marqueur de souffrance de la cellule exposée à l'hyperglycémie (défaut de clivage) (12).

2.5. Anomalie de la sécrétion du glucagon par le pancréas :

Chez le diabétique de type 2 la sécrétion du glucagon est supérieure à celle du sujet normal pour une même stimulation. Parallèlement, le frein de la sécrétion du glucagon par l'hyperglycémie est moindre par rapport au sujet normal. Cette dysfonction des cellules α du pancréas endocrine est précoce car déjà présente au stade d'intolérance au glucose (9).

3. L'insulinoresistance :

Chez le diabétique de type 2, les concentrations plasmatiques en insuline sont supérieures ou égales à celles du sujet sain. Le diabète de type 2 n'est donc pas la conséquence d'une carence en insuline mais on parle d'insulinopénie

relative, les concentrations observées étant insuffisantes pour diminuer la glycémie de manière efficace. Il s'agit donc d'un défaut d'action de l'insuline appelé insulino-résistance.

Chez le diabétique de type 2, obèse ou de poids normal, on constate une diminution du nombre de récepteurs aptes à être phosphorylés, conséquence directe de l'hyperinsulinisme qui entraîne une régulation négative (down-regulation) (12).

Dans le diabète de type 2, il existe également une diminution de la réponse maximale à l'hormone en plus de la diminution de la sensibilité à l'hormone, témoignant d'une altération en post-récepteur. En effet, l'activité tyrosine kinase est diminuée dans le muscle, le foie et l'adipocyte du diabétique de type 2, et la phosphorylation de l'IRS1 (principal substrat endogène du récepteur de l'insuline) est diminuée dans les adipocytes des diabétiques de type 2. Le contrôle métabolique améliore aussi cette étape post-récepteur, évoquant là aussi le caractère acquis de cette anomalie.

Le foie du diabétique est à l'origine d'une production augmentée de glucose, par augmentation de la néoglucogenèse. Cette néoglucogenèse exagérée serait le fruit d'une part de l'hyperglucagonémie permanente qui la stimule, et d'autre part de la non-inhibition par l'insuline chez le diabétique par insulino-résistance (9, 8,14).

Compte tenu de l'émergence récente du diabète de type 2 chez dans la population pédiatrique, les données physiopathologiques utilisées chez celle-ci sont issues des connaissances acquises chez l'adulte.

En conclusion, le diabète de type 2, aussi bien chez l'adulte que récemment chez le sujet jeune, est une maladie bipolaire dans laquelle l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité sont toutes les deux affectées. Le déclin de la fonction β insulaire peut être primitif : génétiquement déterminé ou lié à l'environnement (rôle de la malnutrition fœtale dans le développement du pancréas) ou secondaire aux perturbations métaboliques : glucotoxicité et lipotoxicité.

L'insulinorésistance est un facteur révélateur des anomalies de la cellule β .

En effet dans un environnement défavorable (obésité, sédentarité) l'insulinorésistance s'installe et la cellule β doit s'adapter à cette insulinorésistance en augmentant ses capacités sécrétoires. Une cellule β génétiquement déficiente ou ayant acquis cette déficience pendant la vie prénatale n'aura pas la capacité nécessaire pour s'adapter. De plus, l'hyperglycémie permanente aggrave l'insulinorésistance par effet toxique du glucose sur les tissus cibles et diminue la capacité des cellules β à réagir de manière appropriée.

De ce fait, plusieurs facteurs peuvent influencer l'insulinosensibilité chez le diabétique non insulino-dépendant comme chez le sujet sain notamment chez l'enfant. Certains facteurs sont physiologiques (la puberté), d'autres génétiques (origine ethnique et sexe), voir anténataux (poids de naissance et exposition au diabète in utero) ou encore acquis après la naissance (sédentarité, obésité, ...) (15, 1).

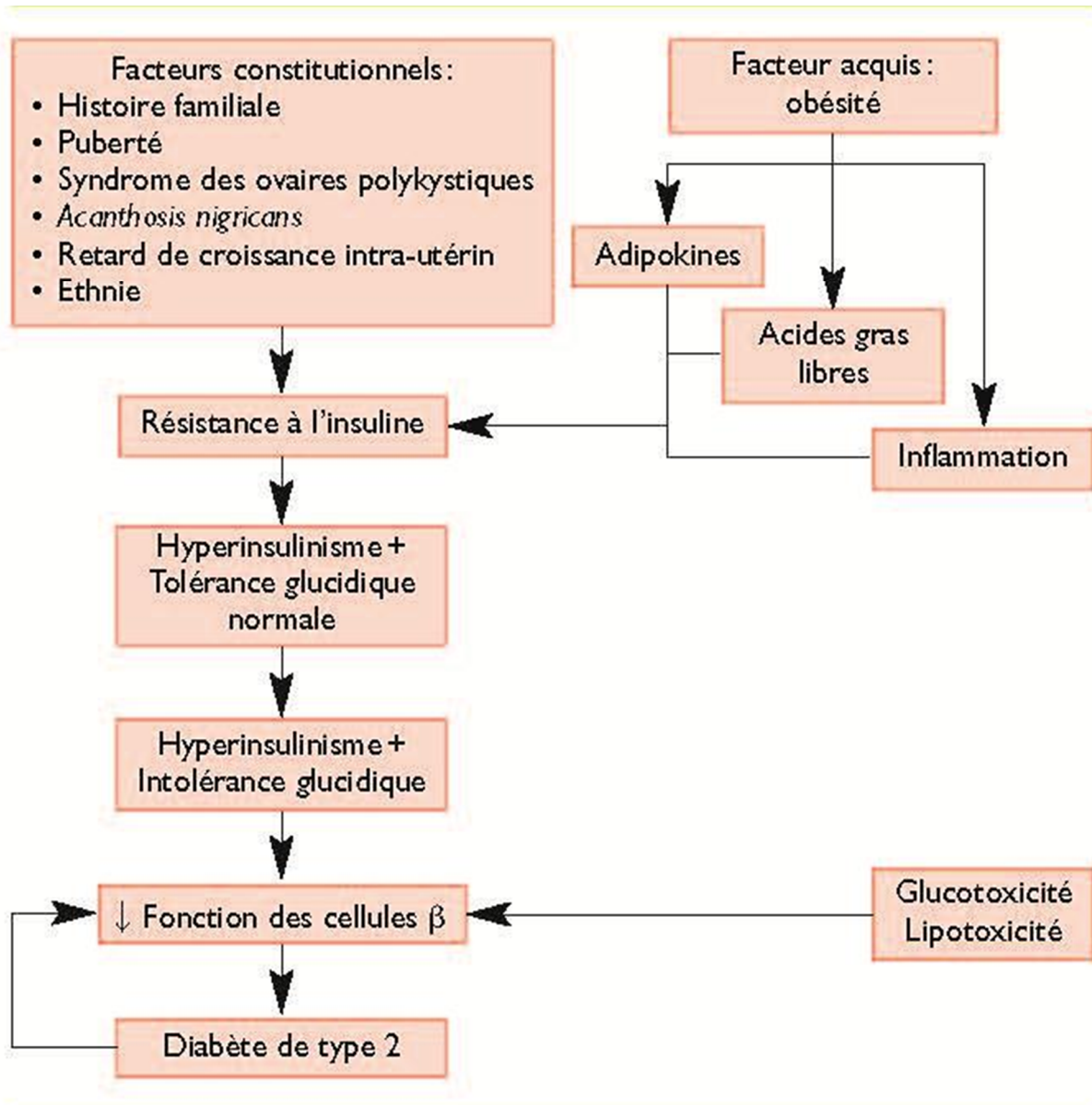


Figure 11: Physiopathologie du diabète de type 2. (87)

III. Facteurs de risque du diabète de type 2 :

1. La puberté :

L'insulinorésistance augmente à la puberté chez le diabétique insulinodépendant comme chez le sujet sain. L'insulinosensibilité diminue de 30 à 32% chez les adolescents aux stades 2 à 4 de Tanner comparativement au stade 1 ou à l'adulte jeune. La baisse maximale de l'insulinosensibilité semble se situer au stade 3 de Tanner alors qu'elle est restaurée au stade 5 (16,17) (Figure 12).

Cette chute de l'insulinosensibilité s'accompagne d'une augmentation de 30% du pic insulinémique en réponse au glucose, augmentation moindre que celle attendue, témoignant d'une épargne de cellules β ou d'un dysfonctionnement de celles-ci.

Cette diminution de l'insulinosensibilité aux stades 2 à 4 de Tanner est similaires quels que soient l'ethnie, le sexe et en présence ou non d'obésité (17).

Le mécanisme de cet accroissement rapide de l'insulinorésistance est imparfaitement compris. Les hormones sexuelles, œstrogènes et testostérone, semblent hors de cause car elles augmentent fortement à la puberté mais restent élevées chez l'adulte alors que l'insulinosensibilité, elle, se normalise au stade 5 de Tanner (17). Par ailleurs les cycles menstruels n'influencent pas l'insulinosensibilité chez la femme et l'administration de testostérone chez les enfants souffrant d'un retard pubertaire ne diminue pas l'insulinosensibilité (16, 17).

En revanche, l'hypothèse selon laquelle l'insulinorésistance de la puberté serait corrélée à l'augmentation de GH et d'IGF1 est plus communément admise. En effet, l'évolution du taux de GH au cours de la puberté est superposable à celle de l'insulinorésistance qui est en pic au milieu de la période pubertaire (stade 3 de Tanner) et se normalise à la fin de celle-ci (stade 5). Par ailleurs, les enfants qui souffrent d'un déficit en hormone de croissance ont une sensibilité supérieure (Figure 13).

L'augmentation de GH et d'IGF1 pendant la puberté contribuerait à l'insulinorésistance par augmentation de la lipolyse, augmentation des acides gras libres et augmentation de l'oxydation des lipides. Cette augmentation des acides gras libres à oxyder entraîne une diminution de l'utilisation du glucose par compétition (18).

La sécrétion de GH et d'IGF1 augmenterait donc l'oxydation lipidique pendant la puberté et serait responsable de la diminution du catabolisme du glucose, d'où insulinorésistance.

Dans notre série, la totalité des patients étaient en période pubertaire.

Tableau VII: Stadification de Tanner de la puberté : du stade 1 au stade 5.

Stade de Tanner	Pilosité pubienne masculine	Pilosité pubienne féminine	Testicules et pénis	Seins
I	Absence de pilosité pubienne, un fin duvet couvre la zone génitale.	Absence de pilosité pubienne.	Testicules, scrotum et pénis de taille prépubère.	Mamelon et aréole petits et plats.
II	Quelques poils légèrement pigmentés, droits, allongés, en général à la base du pénis.	Quelques poils long, pigmentés, apparaissant sur le pourtour des grandes lèvres.	Croissance du scrotum et des testicules, peau scrotale plus rouge et augmentation du volume du pénis.	Apparition du bourgeon mammaire. Le mamelon et l'aréole augmentent de diamètre et sont légèrement bombés.
III	Poils pubiens bien visibles, pigmentés, bouclés et étalés latéralement.	Augmentation de la pigmentation des poils pubiens qui commencent à friser et n'occupent qu'une partie du pubis.	Croissance du pénis en longueur, allongement du scrotum et augmentation du volume testiculaire.	Les bourgeons mammaires et l'aréole continuent de s'élargir, le contour des seins ne se dessine pas encore.
IV	Pilosité de type adulte, plus drue.	Les poils pubiens continuent de friser et de deviennent plus drus, pilosité plus dense.	Le volume testiculaire et le scrotum continuent d'augmenter, pigmentation plus marquée du scrotum, le pénis continue de grandir et le contour du gland devient visible.	Projection antérieure de l'aréole et du mamelon pour former une seconde protubérance.
V	Pilosité qui s'étend à la face interne des cuisses.	Pilosité de type adulte, en triangle, qui s'étend à la face interne des cuisses.	Les testicules, le scrotum et le pénis atteignent leur taille et leur forme adultes.	La protubérance aréolaire a disparu, le mamelon continue de saillir, anatomie de type adulte.

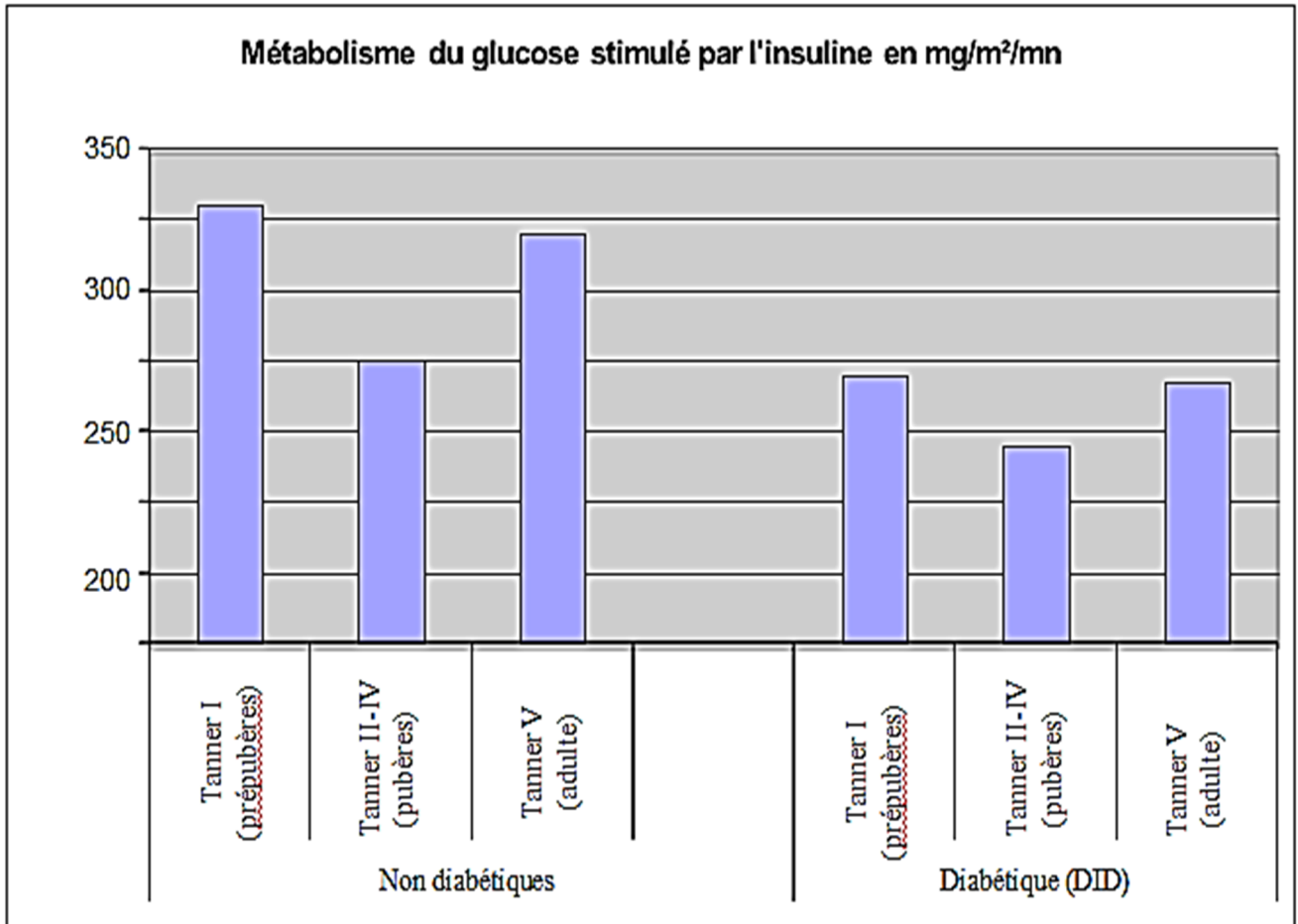


Figure 12: Effet de la puberté sur le métabolisme du glucose stimulé par l'insuline chez les sujets non diabétiques et diabétiques au cours d'un clamp hyperinsulinémique euglycémique. (17)

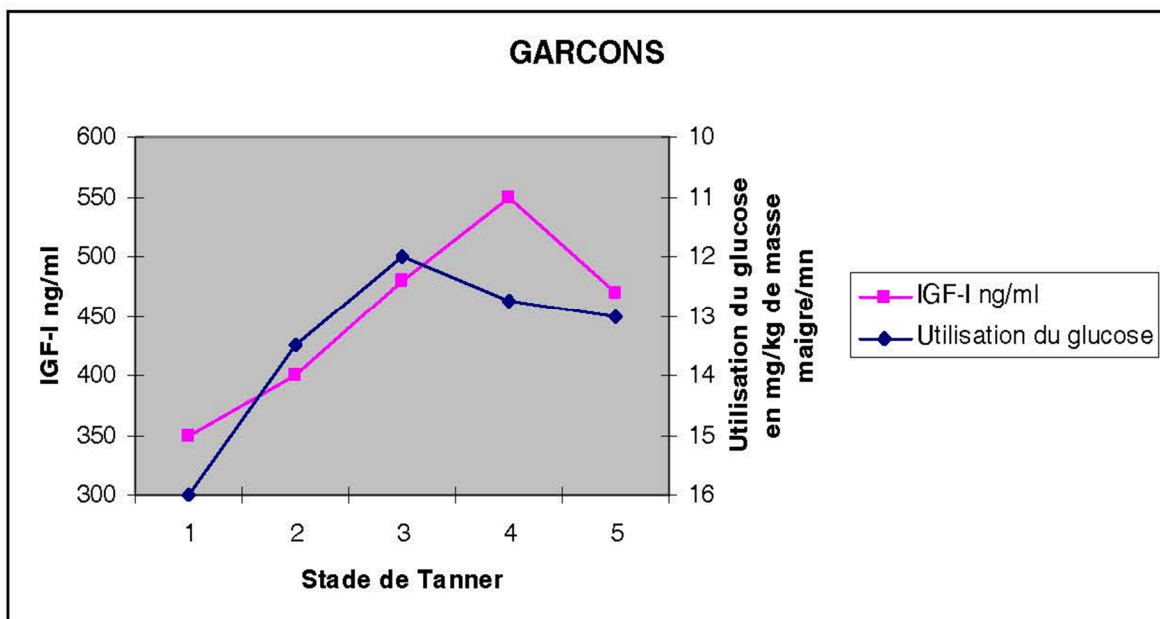
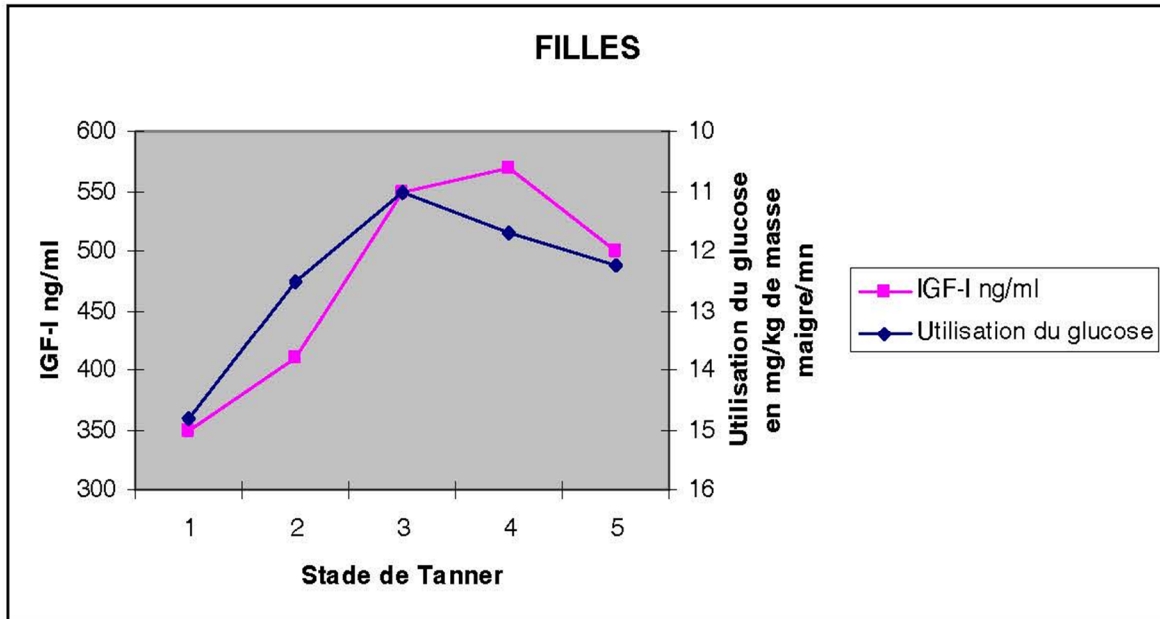


Figure 13: Variation de l'IGF-1 et de l'insulinorésistance au cours des stades pubertaires de Tanner de T1 (prépubère) à T5 (adulte) (19).

2. L'ethnie :

Les minorités ethniques, au sein desquelles la prévalence du diabète non insulino-dépendant chez l'adulte est plus importante, subissent la plus forte prévalence de diabète chez l'enfant, même si tous les groupes ethniques sont aujourd'hui touchés.

Les premiers cas de diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent ont été rapportés il y a une quinzaine d'années chez les Américains : Pimas d'Arizona, Ojibways du Manitoba et de l'Ontario. Puis des cas recensés dans différents groupes ethniques d'Amérique(20) : Afro-américains, Hispaniques et même Caucasiens. Récemment, une augmentation rapide de la prévalence du diabète de type 2 chez l'enfant a été rapportée chez les Aborigènes d'Australie, les Maoris de Nouvelle Zélande, en Asie (Japon, Inde, Taiwan, Hong-Kong), et en Europe. Au Royaume-Uni, le risque de DT2 était 13,5 fois plus élevé chez les Asiatiques que chez les enfants caucasiens. En Autriche, il s'agissait avant tout d'enfants de familles immigrées. En revanche, en France, la plupart des enfants diagnostiqués avec un DT2 étaient d'origine caucasienne (3). Dans notre étude, 2 cas étaient d'origine caucasienne (28,57%) et 5 cas d'origine africaine (71,42%).

Les indiens Pimas ont la prévalence de diabète la plus élevée au monde et l'insulinorésistance est présente dès le plus jeune âge. En effet, les jeunes Pimas ont des taux d'insuline à jeun bien plus élevés que les enfants de population blanche, pour des glycémies normales, et cette différence persiste après ajustement des variables âge, sexe, poids et IMC.

De ces différences ethniques est née la « thrifty genotype theory », théorie du génotype « économe ». En 1962 le généticien James V Neel, considérant que le patrimoine génétique humain n'a que très peu évolué au cours des derniers 10000 ans, a proposé une hypothèse selon laquelle les allèles actuels de susceptibilité pour l'obésité, le diabète et leurs anomalies associées sont des gènes anciens ayant permis à l'espèce humaine de survivre face aux restrictions alimentaires qui ont constamment émaillé son évolution. Ces « gènes économes » favorisaient le stockage de l'énergie dans les adipocytes en période de disponibilité alimentaire et contribuaient à la survie en période de manque. Le mécanisme suggéré implique l'insulinorésistance qui autorise une meilleure disponibilité pour les organes consommateurs du glucose pendant les périodes de pénurie alimentaire. Les famines répétées ou les disettes ont exercé une puissante pression de sélection des allèles permettant la survie en cas de malnutrition. Elles ont abouti au cours de l'évolution de l'espèce à la sélection des individus les plus résistants: ceux qui survivent en se contentant de peu d'aliments grâce à leurs allèles économes. Cet avantage sélectif reposant sur l'insulinorésistance devient un désavantage en période de pléthore alimentaire permanente. Ce scénario du génotype économe pourrait expliquer les fortes disparités observées dans la prévalence des maladies chroniques: obésité, diabète de type 2. (21)

Il semble donc y avoir une base génétique d'insulinosensibilité constatées dans les différentes populations tel que le démontre les études récentes (22).

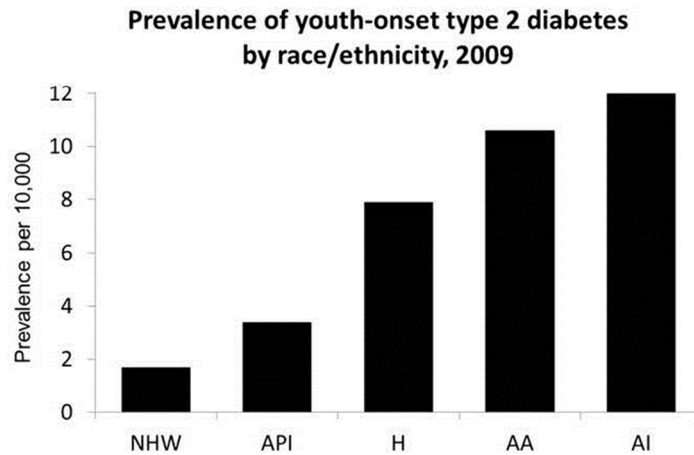


Figure 14: La prévalence en 2009 du diabète type 2 chez les enfants selon l’ethnie aux États-Unis. AA: Afro American; AI: Indien American; API: polynésien; H: Hispanique; NHW: blanc non hispanique. (93)

3. Le sexe :

Une autre variable génétiquement déterminée et influençant l’insulinosensibilité est le sexe. En effet, les adolescentes ont une insulinosensibilité diminuée comparativement aux adolescents et compensent par une production accrue d’insuline. La production hépatique de glucose est identique quel que soit le sexe; la différence d’insulinosensibilité est donc limitée à l’action périphérique de l’insuline (23).

Il apparaît que dès l’âge de 5 ans, les fillettes ont un IMC, un tour de taille et une quantité de graisse sous-cutanée supérieurs à leurs camarades masculins. Après corrections de ces paramètres il persiste une majoration de 33% de l’insulinorésistance chez les filles comparativement aux garçons (24). En effet, le plus jeune cas du diabète de type 2 dans le monde était de sexe féminin, âgée de 3 ans et demi, d’origine hispanique (Etats-Unis) avec un poids de 35kg (>95 percentile) au moment du diagnostic. La patiente a été mise sous régime

diététique et metformine à raison de 500mg par jour. L'évolution était impressionnante ; au bout de 6 mois de traitement la patiente a normalisé ses chiffres glycémiques et a perdu 20% de son poids initial. (94)

Cette insulino-résistance serait donc génétiquement liée au chromosome X, et expliquerait la prépondérance féminine du diabète de type 2 chez l'enfant (23).

Dans notre série, 78% des cas étaient de sexe féminin avec un sexe ratio de (F/H) de 3,5 en faveur du sexe féminin.

4. Exposition au diabète in utero :

L'exposition au diabète maternel in utero entraîne chez les descendants une sécrétion d'insuline défectueuse.

Il a été montré chez les Indiens Pimas d'Amérique que le risque d'être atteint de DT2 pour un enfant né d'une mère diabétique, alors que cette mère était déjà diabétique, était trois fois supérieur à celui de son frère ou de sa sœur né(e) d'une même mère avant l'apparition du diabète. (3)

Un travail mené en France a montré que cet environnement intra-utérin influence la future sécrétion de l'insuline, qui diminue plutôt que de générer une insulino-résistance. (3)

Dans une étude américaine dont le but était l'appréciation du retentissement d'un diabète au cours de la grossesse sur les cellules bêta du fœtus à long terme, 88 grossesses étaient suivies avec une réalisation chez les enfants du test d'hyperglycémie provoquée par voie orale chaque année à partir de l'âge de 18 mois; les résultats étaient les suivants (tableau VIII) : IGT a été retrouvée chez 1,2 % des enfants âgés de moins de 5 ans, chez 5,4 % âgés de 5 à 9 ans et chez 19,3 % de 10 à 16 ans ;concluant que l'environnement intra utérin affecte l'activité des cellules bêta et la glycorégulation à long terme. (86)

Tableau VIII: La prévalence de l'intolérance glucidique chez des enfants issus de mères diabétiques.

Tranche d'âge	Moins de 5 ans	Entre 5 - 9 ans	Entre 10 – 16 ans
la prévalence de l'IGT	1,2%	5,4%	19,3%

5. Le poids de naissance à terme :

L'impact de l'environnement métabolique pendant la vie fœtale se retrouve également chez les enfants de faible poids de naissance. En effet, indépendamment du poids actuel, le faible poids de naissance est associé au développement précoce d'une insulino-résistance sans détérioration de l'insulinosécrétion, les enfants de faible poids de naissance ayant des insuliniémies plus hautes (24).

Trois hypothèses sont évoquées pour expliquer cette insulino-résistance : la dénutrition in utero aurait des effets sur la croissance fœtale et sur le développement du pancréas endocrine ; l'insulino-résistance des fœtus de faibles poids moléculaires leur permettrait de mieux surmonter les carences d'apport (hypothèse du phénotype d'épargne) ; ou encore l'existence de gènes influençant le poids de naissance et la survenue ultérieure d'anomalies d'insulinosécrétion ou d'insulinosensibilité (25).

Une étude (26) a démontré que la prématurité est aussi un facteur de risque du diabète de type 2, indépendamment du poids de naissance. En effet, de la même manière que les enfants nés à terme avec un petit poids de naissance, les prématurés, quel que soit leur poids de naissance en fonction du terme, ont une insulinosensibilité diminuée et compensent par une augmentation du pic précoce d'insuline.

6. La sédentarité :

L'activité physique augmente la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques chez les sujets jeunes comme chez les adultes. Elle diminue les anomalies de la glycorégulation en améliorant la tolérance au glucose, retardant ainsi l'apparition d'un diabète de type 2 chez les sujets intolérants au glucose. L'inactivité reste étroitement liée à l'obésité. De même que le manque d'éducation parentale, le temps passé devant la télévision et donc la qualité de la nourriture non équilibrée, et le tabac représentent des facteurs de risques de la sédentarité et par la même occasion de l'obésité.

Aux Etats-Unis, les séances d'activité physique dans les écoles sont passées de 41,6% en 1991 à 24,5% en 1995. Et une récente étude auprès des jeunes filles de 16-17 ans vivant aux Etats-Unis, a révélé que 56% des jeunes filles noires, et 31% des filles blanches ne pratiquaient aucune activité physique en tant que loisir.

L'inclusion des sujets diabétiques dans des programmes d'activité physique permet une perte de poids et une diminution de la glycémie à jeun. Cet effet bénéfique semble similaire aussi bien chez l'adulte diabétique que chez le sujet jeune (27).

7. L'obésité :

Dans la population adulte, on parle d'obésité quand l'IMC est supérieur à 30kg/m² et de surpoids à partir d'un IMC supérieur à 25 kg/m².

En ce qui concerne la population pédiatrique, l'obésité se définit en France par un IMC supérieur au 97ème percentile pour l'âge et le sexe.

Aux Etats-Unis, selon le Center for Disease Control (CDC), on parle d'obésité pour un IMC supérieur au 95ème percentile pour l'âge et le sexe, et un enfant est en surpoids quand l'IMC est compris entre le 85ème et le 95^{ème} percentile.

La prévalence de l'obésité est en augmentation dans le monde entier. Selon l'OMS, la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les enfants et les adolescents âgés de 5 à 19 ans a augmenté de façon spectaculaire, passant d'à peine 4% en 1975 à un peu plus de 18% en 2016(340 millions). L'augmentation a été la même chez les garçons que chez les filles: en 2016, 18% des filles et 19% des garçons étaient en surpoids. Le nombre de nourrissons et de jeunes enfants (de 0 à 5 ans) en surpoids ou obèses dans le monde s'est accru, passant de 32 millions en 1990 à 41 millions en 2016. Rien que dans la Région africaine, le nombre d'enfants en surpoids ou obèses est passé de 4 à 9 millions au cours de la même période. Si la tendance actuelle se poursuit, le nombre de nourrissons et de jeunes enfants en surpoids atteindra 70 millions à l'horizon 2025. (28)

Cette épidémie d'obésité est en partie responsable de l'apparition et l'augmentation du diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent par l'intermédiaire de l'insulinorésistance qu'elle engendre. En effet, Des études ont montré que plus de 85% des enfants avec un diabète type 2 sont en surpoids ou obèses au moment du diagnostic. Dans une comparaison entre des jeunes diabétiques de type 1 et type 2, 96% des ceux atteints de diabète type 2 étaient en surpoids ou obèses contre 24% des enfants atteints de diabète de type 1.(3)

L'insulinosensibilité diminue de 30 à 40% quand un individu passe à 30 à 40% au-dessus de son poids idéal. On peut donc parler d'insulinorésistance acquise, et dans la population obèse diabétique de type 2, l'anomalie initiale est cette insulinorésistance, précédant le déficit d'insulinosécrétion (29).

L'obésité et l'excès de tissu adipeux influencent l'insulinosensibilité par plusieurs mécanismes. L'excès de graisse viscérale, très sensible à la lipolyse, augmente la quantité d'acides gras et de glycérol en abondance et augmente ainsi la production hépatique de glucose par le biais de la néoglucogenèse, le glycérol étant le principal substrat. L'excès d'acides gras circulants diminue par ailleurs la clairance hépatique de l'insuline entraînant une hyperinsulinémie à jeun. Cette hyperinsulinémie par régulation négative diminue le nombre de récepteurs membranaires de l'insuline. L'excès d'acides gras joue un rôle délétère également dans le tissu musculaire où l'oxydation des acides gras entraîne une diminution de l'oxydation glucidique à l'origine d'une hyperglycémie (30).

Les études ont constaté l'augmentation des concentrations circulantes de marqueurs de l'inflammation et de cytokines pro inflammatoires, tels que l'interleukine 6 (IL6), le TNF α , et plus récemment l'adiponectine et la résistine. Cet état inflammatoire chronique à minima pourrait favoriser l'insulinorésistance et le risque de complications cardio-vasculaires qui lui est associé (30) (2).

8. Antécédents familiaux :

Ils ont un rôle important dans la survenue du diabète de type 2 à cet âge. Les enfants ayant un DT2 ont en général des antécédents familiaux de DT2. Aux Etats-Unis, plus des 2/3 des enfants diabétiques de type 2 avaient au moins un parent diabétique de type 2. Des observations similaires ont été faites en Europe(3)(31). Dans notre série, 100% des cas avaient des ATCD familiaux du diabète de type 2.

IV. Epidémiologie :

1. Aux Etats-Unis et Canada :

Dans l'étude SEARCH (étude rétrospective de 2001 à 2009) s'intéressant au diabète chez les jeunes américains, la prévalence des diabètes de type 1 et 2 a augmenté respectivement de 21,1 % et de 30,5 %. Par ailleurs, on retrouve au cours du diabète de type 2, une nette prédominance féminine, particulièrement chez les enfants d'origine hispaniques et afro américaines. Contrairement au diabète de type 1 où l'ethnie la plus touchée est l'ethnie non hispanique de race blanche avec un sexe ratio à 1.(32) (figure 15)

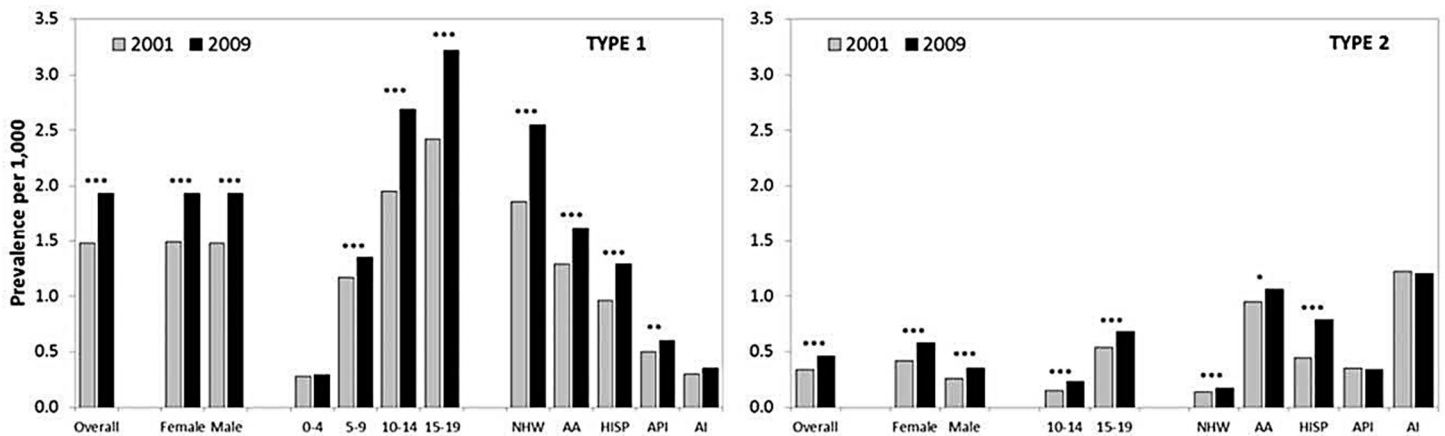


Figure 15: Prévalence (par 1,000 habitant) du diabète en fonction du sexe, de l'âge, du groupe ethnique sur une période s'étendant de 2001 à 2009. la P change entre les années: *P, 0.05; **P, 0.01; *P, 0.001.**

AA: afro-américain ; AI: Amérindien ; API :Polynésien ; HISP: Hispanique ; NHW: Les non-Hispanique de race blanche.

Une autre étude américaine prospective, a montré qu'aux États-Unis en 2010, plus de 20 000 personnes en dessous de 20 ans ont eu un diabète de type 2. En outre, l'étude prédit que ce nombre pourrait augmenter jusqu'à 30 000 en 2020 et jusqu'à 84 000 d'ici 2050. (33) (tableau IX)

Tableau IX: Prévalence du diabète type 1 et 2 chez les individus âgés de moins de 20 ans et estimations pour les années à venir selon l'âge, la race et l'ethnie (33). NHB: Les non-Hispaniques de race noire; AIAN: Amérindien; API : Polynésien; Hispanic: Hispanique; NHW: Les non- Hispanique de race blanche.

année	NHW	NHB	Hispanic	API	AIAN	Total
T1DM						
2010	126,910 (2.65)	21,174 (1.72)	27,745 (1.47)	3,048 (0.76)	511 (0.50)	179,388 (2.13)
2020	156,537 (3.28)	26,164 (2.08)	47,336 (1.94)	4,915 (1.01)	775 (0.67)	235,727 (2.60)
2030	201,914 (4.26)	35,705 (2.71)	74,840 (2.48)	7,232 (1.28)	1,141 (0.89)	320,832 (3.28)
2040	252,478 (5.47)	46,928 (3.48)	118,527 (3.21)	10,922 (1.64)	1,558 (1.13)	430,413 (4.11)
2050	322,214 (7.04)	63,232 (4.48)	183,212 (4.18)	16,598 (2.14)	2,232 (1.46)	587,488 (5.20)
T2DM						
2010	5,756 (0.12)	8,680 (0.71)	6,965 (0.37)	853 (0.21)	566 (0.56)	22,820 (0.27)
2020	6,798 (0.14)	10,179 (0.81)	11,693 (0.48)	1,320 (0.27)	723 (0.62)	30,713 (0.34)
2030	8,698 (0.18)	13,816 (1.05)	18,135 (0.60)	1,918 (0.34)	1,083 (0.84)	43,650 (0.45)
2040	10,670 (0.23)	17,766 (1.32)	27,919 (0.76)	2,782 (0.42)	1,441 (1.04)	60,578 (0.58)
2050	13,009 (0.28)	22,932 (1.63)	42,121 (0.96)	4,118 (0.53)	1,951 (1.28)	84,131 (0.75)

Au Canada, une étude réalisée au niveau national a révélé une incidence annuelle du diabète de type 2 chez les moins de 18 ans a au moins 1,54 enfant ou adolescent sur 100 000 habitants. Des variations significatives ont été observées entre les régions : l'incidence annuelle minimum la plus élevée de 12,45 enfants sur 100 000 a été enregistrée au Manitoba. Parmi les enfants ayant participé à cette étude et chez qui un diabète de type 2 venait d'être diagnostiqué, 44 % étaient d'ascendance autochtone, 25 % de race blanche, 10,1 % d'ascendance asiatique et 10,1 % d'ascendance africaine ou caribéenne, le reste étant d'origine ethnique autre ou mixte (34).

2. Au Japon :

Une étude rétrospective menée au Japon (35) depuis 1974 et s'étendant sur une période de 30 ans avait pour but l'évaluation de l'incidence annuelle du diabète de type 2 chez les sujets jeunes. C'était une enquête qui visait initialement le dépistage de complications rénales par l'examen des urines au sein des écoles. Entre 1974 et 2004, un nombre de 236 élèves ont été diagnostiqués comme étant diabétiques de type 2, soit une incidence de 2,55 pour 100 000, dont 83,9% étaient obèses. Les élèves du lycée avaient une incidence un peu plus élevée par rapport aux élèves des écoles primaires (0,75 vs 6,27 pour 100 000 respectivement). L'incidence annuelle durant les cinq périodes couvrant chacune cinq ans entre 1974 et 2004 était respectivement de 1.73, 3.23, 3.05, 2.09, 2.70 et 1.41 pour 100 000. (Figure 16)

Cette étude rapporte une diminution de l'incidence du diabète de type 2 chez le sujet jeune durant les périodes allant de 1974-1980 et 2001-2004, comparativement aux périodes allant de 1981-1985, 1986-1990 et 1991-1995. Probablement ceci pourrait être expliqué par le changement depuis ces quelques dernières années, du mode de vie et de l'alimentation devenus plus sains et plus équilibrés des enfants Japonais.

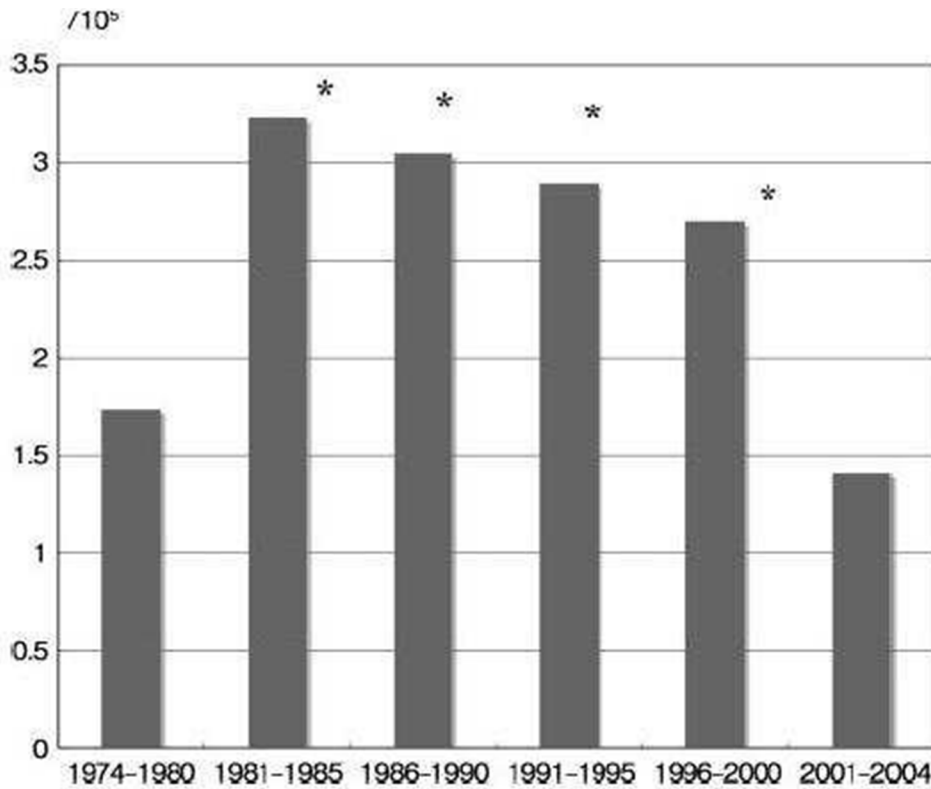


Figure 16: Incidence du diabète de type 2 détectées par périodes de 5ans, de 1974 à 2004.(35)

La prévalence du diabète type 2 chez l'enfant croît de façon parallèle à la prévalence de l'obésité. Cette liaison a été démontré dans une autre étude japonaise : Chez 100 000 enfants de 6 à 15 ans, le pourcentage d'obèses dans les années 1975, 1980, 1990 et 1995 était respectivement de 1, 2, 3, 4 % et parallèlement celui des diabétiques de type 2 de 2, 3, 5 et 8 %.(36)

3. En Europe :

L'Europe connaît de son côté également l'émergence du diabète de type 2 au sein de la population pédiatrique mais avec un décalage de quelques années par rapport aux États-Unis.

Plusieurs études ont eu lieu dans différents pays européens, mais la prévalence reste moindre par rapport aux États-Unis ou au Japon. Par exemple au Royaume uni, The National Paediatric Diabetes Audit a révélé qu'environ 500 (2%) enfants sont atteints de diabète de type 2 comparativement à plus de 26 000 diabétiques de type 1 sur une période de 2 ans (2013-2014).(49)

Une étude(37) menée à l'hôpital Robert-Debré (AP-HP) Paris, a montré une augmentation significative de l'incidence du DT2 au cours de deux périodes d'étude successivement différentes (tableau X). Le nombre de nouveaux cas de DT2 a été multiplié par 2,4.

Tableau X: Evolution des cas de diabète de type 2 entre 1993-98 et 2001-2003 (hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris).(37)

Années	1993 - 1998	2001-2003
Période	6 ans	3 ans
Nombre de nouveaux cas de diabète (toutes étiologies)	370	271
Diabète de type 2		
- Nombre de patients	8	14
- Pourcentage	2,2	5,2 (p = 0,04)

Au Royaume-Uni, une étude a été menée depuis 1996 jusqu'à 2003 par le HES (Hospital Episode Statistics) afin d'étudier la prévalence du diabète de type 2 et de l'obésité chez les jeunes de moins de 18 ans (38). On en ressort que le taux du diabète de type 2 et de l'obésité en milieu pédiatrique a augmenté respectivement de 18 et 52 pour 1 000 000 en 1996 à 26 et 85 pour 1 000 000 en 2003 (Figure 17 et 18).

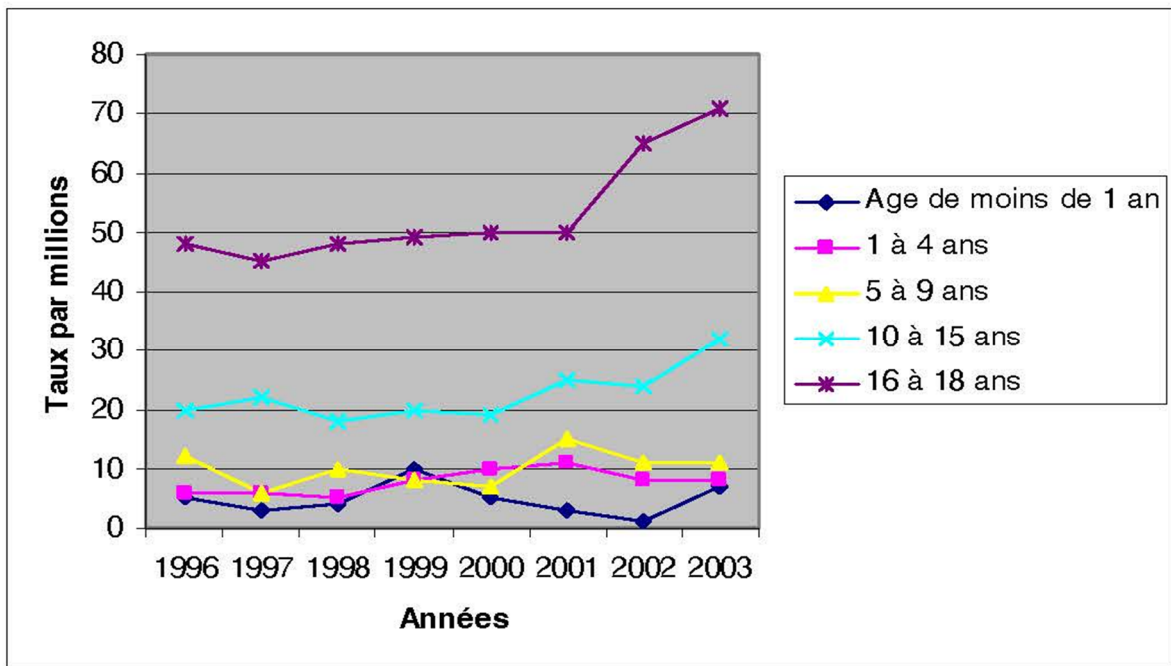


Figure 17: Taux des patients ayant un diabète de type 2.

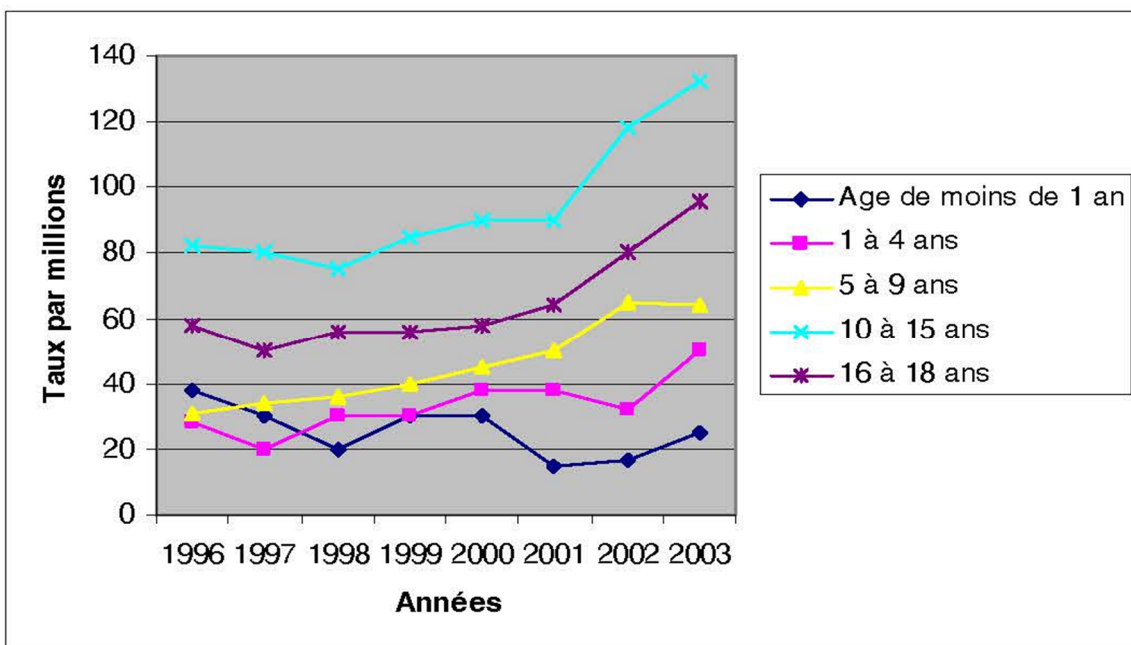


Figure 18: Taux des patients ayant une obésité

De même, au Royaume-Uni, une autre étude menée en 2000 chez une population âgée de 0 à 30 ans (39), a démontré que le diabète de type 2 représente 5% de l'ensemble des diabètes alors que le type 1 en représente 92%. Et en isolant une sous-population originaire d'Asie du sud-est, on obtient un pourcentage de diabète de type 2 de 24,3%.

4. Au Maroc :

La prévalence de cette pathologie dans la population pédiatrique est inconnue vue l'absence d'études épidémiologiques.

Concernant notre étude : De l'année 2014 à 2017, 6 cas de diabète de type 2 ont été enregistré contre 630 cas diabétique type 1.

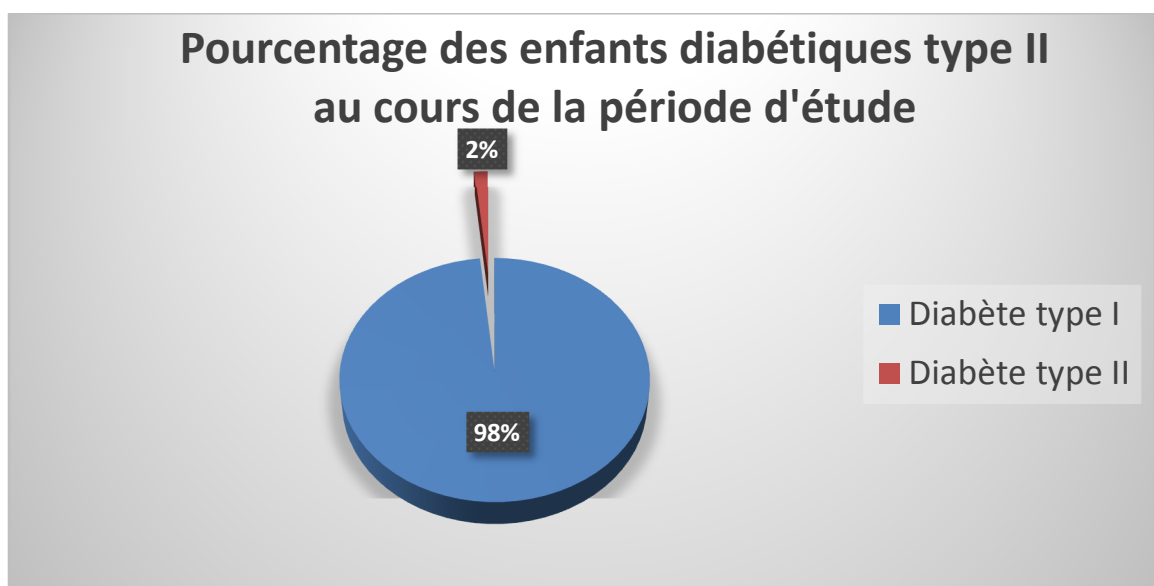


Figure 19: La prévalence du diabète de type 2 dans l'unité de diabétologie et d'endocrinologie pédiatrique au cours de la période d'étude.

V. La présentation clinique du diabète type 2 chez l'enfant :

L'âge moyen de découverte dans la littérature est entre 12 à 14 ans, soit autour de la puberté avec un pic au stade 3 de la classification de Tanner et une nette prédominance du sexe féminin par rapport au sexe masculin (31, 34, 2, 47).

Dans notre série, en concordance aux données de la littérature, l'âge moyen retrouvé était de 11,88 ans, 100% des cas était en période pubertaire avec une prédominance féminine exclusive.

1. Les circonstances de découvertes :

1.1. Découverte fortuite :

Le diagnostic peut être fait chez un enfant asymptomatique lors d'un dépistage ou lors d'un examen médical de routine par détection de glycosurie. 50 % sont découverts après l'exploration d'une glycosurie, (31)

Dans notre étude, un seul cas a été dépisté par son médecin lors d'une exploration d'une obésité androïde et ceci sur une glycémie capillaire.

1.2. Les signes cliniques :

Présent dans 30 % des cas (31), on retrouve :

- une polyurie et une polydipsie et plus rarement un discret amaigrissement rapporté.
- Parfois, chez les jeunes filles, il existe une candidose révélatrice.
- signes d'hyper androgénie dans le cadre du syndrome des ovaires polykystiques : acné, hirsutisme, une irrégularité menstruelle. Dans une étude, 12.1 % des adolescents présentaient un syndrome des ovaires polykystiques au moment du diagnostic. (85)

44,44% des patients de notre série (4 cas) présentaient des manifestations cliniques type syndrome cardinal, cependant aucune patiente ne présentait des signes d'hyper androgénie.

1.3. L'acidocétose

Les différentes séries, en particulier nord-américaines, rapportent qu'environ 3/4 des enfants ont une cétonurie au moment du diagnostic et qu'environ 1 sur 2 est en réelle acidocétose. Ce mode d'entrée brutal dans la maladie semble d'avantage toucher certaines ethnies à savoir les afro-américains par rapport aux caucasiens et aux européens où seulement quelques rares cas d'acidocétose ont été décrits dans différentes études.(31)

En France 33 % des diabètes de type 2 du sujet jeune sont cétoniques au moment du diagnostic, 5 à 20 % peuvent évoluer vers une acidocétose.(31)

Dans notre série, 4 cas soit 44,44% présentaient une cétose diabétique inaugurale et aucun d'eux n'a évolué vers l'acidocétose.

1.4. Le coma hyperosmolaire :

Le coma hyperosmolaire est un mode d'entrée rare dans le diabète de type 2. Il a été retrouvé de façon épisodique dans les grands centres hospitaliers nord-américains chez des adolescents à la découverte du diabète de type 2. (34)

1.5. Le syndrome métabolique : (34)

Le diabète de type2 peut être précédé, chez les adultes par le syndrome métabolique ou syndrome x, cette entité clinico-biologique, dont le principal mécanisme physiopathologique est l'insulinoresistance, est un important facteur de risque cardio-vasculaire et de survenue de diabète de type 2.

Le syndrome métabolique a été défini chez l'adulte selon au moins cinq définitions légèrement différentes. Les deux définitions chez l'adulte les plus fréquemment citées sont celles du National cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III), connue sous le nom d'ATP III, et celle de l'OMS.

Chez l'enfant, la situation est moins claire. Il n'y a pas de définition consensuelle établie par quelque organisme de sante publique ou société savante. De plus, les valeurs seuils qui représentent des valeurs pathologiques pour les différents paramètres dépendent de l'âge, du sexe et probablement des populations ; ces valeurs seuils ne sont pas nettement définies.

Quoi qu'il en soit, les paramètres les plus volontiers retenus dans la définition du syndrome métabolique sont :

- l'obésité abdominale ;
- L'hypertension artérielle;
- une perturbation du profil lipidique avec une augmentation de la concentration des triglycérides, du cholestérol total et un abaissement du HDL cholestérol ;
- des troubles de la tolérance aux glucides.

Puisque ces définitions englobent l'obésité et les troubles de la tolérance au glucose, il est clair que l'on retrouve une grande fréquence du syndrome métabolique chez les enfants atteints du diabète de type 2. (34)

2. Examen physique :

2.1. IMC, Tour de taille :

Au moment du diagnostic, 70 à 90% des enfants et adolescents ayant un diabète de type 2 sont obèses (31,47) et 38% d'entre eux présentent une obésité morbide, ce qui est synchrone aux données de notre étude ; en effet 100% des cas étaient obèses au moment du diagnostic avec un IMC moyen de 26,36kg/m².

-comment quantifier la masse graisseuse chez l'enfant ?

Les spécialistes utilisent le même indicateur que celui de l'adulte, à savoir le poids sur la taille au carré, appelé IMC (Indice de Masse Corporelle). Une fois le calcul de l'IMC effectué, le résultat obtenu est reporté sur des courbes dites de « corpulence ». Ces courbes de corpulence sont présentes dans chaque carnet de santé, permettant ainsi un meilleur suivi de l'enfant tout au long de sa croissance.

L'appréciation de la distribution du tissu adipeux est importante, en effet l'obésité de type androïde est la plus retrouvée chez les enfants diabétiques de type 2.

Les paramètres cliniques utilisés sont : la mesure du tour de taille et de l'épaisseur des plis cutanés.

-La mesure du tour de taille : grâce à un mètre ruban positionné à mi-chemin entre 2 points situés entre les dernières côtes et les épines iliaques antéro-supérieures. Les valeurs seuil pour définir l'obésité abdominale varient en fonction de l'ethnie, du sexe et de l'âge. Un tour de taille supérieur à 75 cm est toujours pathologique, ce qui est le cas chez nos patients qui avaient un tour de taille moyen de 95,12cm.

- La mesure des plis cutanés. Les équations validées pour l'âge pédiatrique et souvent utilisées sont celles de Slaughter. Comme toujours, les valeurs sont à interpréter en fonction des courbes spécifiques pour l'âge, le sexe et la population prise en examen. On peut retenir qu'à partir de l'âge de 5 ans, le pourcentage de masse grasse ne doit pas dépasser 20 %.

Comme pour tous les paramètres mesurables, les valeurs normales varient en fonction non seulement des différentes ethnies, mais aussi de l'âge et du sexe. La simple mensuration du rapport tour de taille/taille peut aider à identifier les sujets à plus fort risque métabolique. Un rapport tour de taille/taille $> 0,62$ a montré en ce sens une forte valeur prédictive. Dans notre étude la valeur moyenne de ce rapport était de $0,56 \pm 0,05$.

2.2. Hypertension artérielle :

-L'hypertension peut être retrouvée au moment du diagnostic. Dans notre étude un seul cas présentait une hypertension artérielle (pourcentage de 16,66%).

2.3. Acanthosis nigricans :

- l'acanthosis nigricans est présent chez 90% des enfants et adolescents ayant un diabète de type 2(31,). Il correspond à une hyperpigmentation et un épaissement duvetoux non prurigineux de la peau au niveau de la nuque et des zones du pli cutané, C'est un marqueur important de l'hyperinsulinémie due à une insulino-résistance. Nos pourcentages vont dans le même sens ; en effet 77,78% des patients présentaient un acanthosis nigricans.

3. Paraclinique :

3.1. La glycémie :

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie (taux de sucre dans le sang), pour cela trois méthodes sont possibles .Le patient sera considéré comme diabétique dans les situations suivantes :

- Glycémie à jeun mesurée à 2 reprises (absence d'apport calorique depuis au moins 8 heures) supérieure ou égale à 126 mg/ dl ou 7mmol/ l

- Glycémie à un moment quelconque de la journée en présence des signes cliniques d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte de poids inexplicée souvent associée à une polyphagie) supérieure ou égale à 200 mg/ dl ou 11,1mmol/ l

- Glycémie à la 2ème heure d'une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale selon les recommandations de l'OM S en utilisant une charge orale en glucose anhydre égale à 75g (1,75g/kg) dissout dans de l'eau) supérieure ou égale à 200 mg/ dl ou 11,1 mmol/ l

Les valeurs normales de glycémies sont inférieures à 100 mg/ dl à jeun et inférieures à 140 mg/ dl à la deuxième heure d'une HPGO.

Il existe un groupe intermédiaire de sujets dont les niveaux de glucose sanguin, bien que ne répondant pas aux critères diagnostiques du diabète, sont néanmoins trop élevés pour être considérés comme normaux :

- Si la glycémie à jeun est comprise entre 100 et 125 mg/ dl (ou entre 5,6 et 6,9 mmol/ l) on parlera d'anomalie de la glycémie à jeun (AGJ).

- Si à la 2ème heure d'une HGPO la glycémie est comprise entre 140 et 199 mg/ dl (ou entre 7,8 et 11,1 mmol/ l) on parlera d'intolérance au glucose (IG).

3.2. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) :

Le dosage de l'hémoglobine glyquée permet d'obtenir une estimation de la glycémie moyenne au cours des deux à trois derniers mois de suivi d'un patient. Sa valeur est généralement exprimée en pourcentage et permet la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques. Il s'agit principalement d'un élément de suivi de l'équilibre glycémique, mais un niveau supérieur ou égal à 6,5% d'HbA1c, déterminé par HPLC (chromatographie en phase liquide à haute performance), a été intégré aux critères diagnostiques du diabète par l'ADA et l'ISPAD.

La valeur moyenne de l'HbA1c dans notre étude était de 9,69% avec des valeurs extrêmes allant de 6,9% à 12,8%.

Un bon contrôle de la glycémie est représenté par une valeur d'HbA1c peu élevée, et celle-ci est attendue dans la prévention de l'apparition des complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète. Une augmentation relative de 30% des complications microvasculaires du diabète a été observée pour chaque pourcent d'élévation de l'HbA1c. Une HbA1c supérieure à 7,5% constitue également un facteur de risque de complication cardiovasculaire. (90)

3.3. Immunologie :

Le dosage des auto anticorps anti GAD, anti IA2, anti-cellules d'îlots, anti-insuline a à la fois un intérêt diagnostique et thérapeutique, en effet le diabète de type 2 est défini par l'absence des autoanticorps anti insuliniques. Cependant différentes études, ont objectivé une prévalence relativement élevée de la positivité de ces auto anticorps chez des adolescents présentant un phénotype

cliniquement typique de diabète type 2, ce qui était le cas chez 3 patients sur 9, de notre série. Dans une autre étude prospective réalisée à l'hôpital Robert-Debré en France sur une période de 3 ans, 2 cas sur 14 diagnostiqués d'un diabète de type 2 avaient l'auto-anticorps GAD positif (37).

L'étude SEARCH a reporté que 21% des enfants âgés entre 10 et 19 ans diagnostiqués porteurs d'un T2DM avaient un bilan immunologique positif pour l'anticorps GAD-65 (40). L'étude TODAY rapporte un pourcentage plus bas estimé à 9,8% au cours d'une étude de cohorte (41). Ceci remet en question le paradigme classique séparant diabète de type 1 et diabète de type 2 sur l'absence de marqueurs auto-immuns et fait évoquer actuellement le diagnostic de type 2 avec anticorps ou l'association d'un double diabète associant type 1 et type 2, appelé aussi diabète de « type 3 » ou « 1,5 ». (37)

Les enfants porteurs d'auto anticorps associées cliniquement à un diabète de type 2 comparées à ceux ayant un bilan immunologique négatifs ont certaines particularités : un IMC, un poids, une TA, un taux de triglycéride plus bas mais en contrepartie une tendance plus rapide a évolué vers insulino dépendance plus rapide (41) (2).

Dans les populations à forte incidence de T2DM, le dosage de l'auto anticorps pour le diagnostic peut ne pas être nécessaire, mais la connaissance de l'auto-immunité peut avoir un intérêt dans la conduite thérapeutique (42).

3.4. Dosage peptide C:

Le peptide C'est un marqueur de l'insulinosécrétion, l'intérêt de son dosage est pour différencier un diabète de type 1 d'un diabète de type 2. Les concentrations « normales » vont de 1 à 5 $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$. On préfère mesurer la

concentration en peptide C plutôt qu'en insuline, car sa concentration est moins variable dans le temps, n'est pas perturbée par la présence d'anticorps anti-insulines. Le pancréas de patients diabétiques de type 1 est incapable de produire de l'insuline et, par conséquent, ces sujets ont généralement une baisse du niveau de peptide C, alors que la concentration de ce dernier chez les diabétiques de type 2 est normale ou supérieure à la normale. En concordance avec les données de la littérature, tous les cas de notre série avaient un taux de peptide C dans les normes.

3.5. Bilan lipidique :

L'étude du bilan lipidique (cholestérol total, LDL-cholestérol et triglycérides) a permis d'identifier un déséquilibre significativement plus élevé chez les enfants diabétiques de type 2 par rapport aux enfants diabétiques de type 1. Ces désordres doivent être impérativement recherchés dès le dépistage du diabète de type 2 chez l'enfant puis de façon régulière lors du suivi vu leur implication dans la majoration des risques cardiovasculaires.

3.6. Mesure de l'insulinorésistance :

La méthode de référence pour mesurer la résistance à l'insuline est le clamp euglycémique-hyperinsulinémique décrit à l'origine par De Fronzo . Ce clamp euglycémique hyperinsulinémique consiste en une injection constante d'insuline à un taux supra-physiologique et une infusion variable de glucose pour maintenir la glycémie à une valeur constante (~ 5 mmol/L). La quantité de glucose à injecter après 2 ou 3 heures reflète la sensibilité à l'insuline des tissus, principalement musculaire et adipeux. Cependant, cette méthode étant difficilement applicable sur une grande population, elle est réservée aux protocoles de recherche clinique. (50)

Plusieurs modèles simples ont été proposés dont le modèle HOMA (Homeostasis Model Assessment). Le QUICKI (Quantitative Insulin sensitivity Check Index). Des normes pédiatriques ont été établies. (figure 20)

La méthode HOMA (homeostasis model assessment) (indice HOMA-IR) est à l'heure actuelle le moyen le plus utilisé et le mieux validé pour l'évaluation de l'insulinosensibilité. Il a été développé à partir de la modélisation mathématique des réponses quantitatives des principaux organes du métabolisme du glucose et s'obtient à l'aide d'une valeur plasmatique d'insuline ou de C-peptide et de glycémie à jeun. (51)

Quant à l'indice de QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index), il n'apporte pas de réels avantages par rapport au HOMA. (51)

Un indice HOMA supérieur à 2,4 est diagnostique d'une insulino-résistance.

Il permet de mettre en évidence une résistance insulinique avant même l'apparition du diabète et ainsi de proposer au patient des mesures hygiéno-diététiques, voire l'introduction d'un traitement pour diminuer l'insulino-résistance. (51)

- HOMA-B: $(\text{insulinémie à jeun (mU/L)} \times 20) / (\text{glycémie à jeun (mmol/L)} - 3.5)$
- HOMA-IR: $(\text{glycémie à jeun (mmol/L)} \times \text{insulinémie à jeun (mU/ml)}) / 22.5$
- QUICKI: $1 / (\log \text{ glycémie à jeun (mg/dL)} + \log \text{ insulinémie à jeun (microU/ml)})$

Figure 20: Formules des indices HOMA-B, HOMA-IR et QUICKI.

➤ **En résumé:**

Les arguments du diagnostic de diabète de type II devant une hyperglycémie chronique :

❖ **Arguments positifs :**

- Antécédents familiaux de diabète de type II dans les ascendants de première ou deuxième génération.
- Ethnies à haut risque : Afro-Américains, Indiens natifs, Hispaniques, originaires des Caraïbes.
- Obésité.
- Sexe féminin.
- Période pubertaire.
- Présence de signes cliniques d'insulinorésistance : acanthosis nigricans, signes évocateurs des ovaires poly kystiques.
- Présence d'arguments biologiques d'insulinorésistance : insulïnémie ou peptide C détectable, à un taux normal ou élevée.
- évolution : absence de nécessité d'insulinothérapie pour la survie.

❖ **Arguments négatifs :**

- Absence d'haplotypes HLA associés au diabète de type 1, en particulier pour les haplotypes DQ : génotype DQB1 associé au diabète de type 1.
- Absence de stigmates d'auto-immunité, absence d'auto anticorps circulants (pas d'anticorps anti-cytoplasme d'ilots de Langerhans, ni d'anticorps anti-GAD ou anti-IA2).

VI. Diagnostic différentiel :

Face à l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans la population pédiatrique, le diagnostic différentiel des principaux diabètes est devenu plus complexe (Tableau XI).

1. Le diabète de type 1 :

-Le diabète de type 1 reste le plus fréquemment retrouvé chez l'enfant. Son diagnostic est en général facile mais peut être compliqué en présence d'obésité. Le dosage des anticorps (anticorps anti-cellules îlots, anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase, anti-tyrosine phosphatase IA2 et IA2B) peut aider au diagnostic de même que le dosage de peptide-C. Ces critères biologiques associés à la clinique et aux facteurs de risques permettent une meilleure différenciation entre le diabète de type 1 et le diabète de type 2 (figure 20, 21).

2. Diabète MODY :

-La distinction entre le diabète de type 2 et le diabète MODY peut être difficile, surtout le MODY-2, par mutation du gène de la glucokinase sur le chromosome 7, et le MODY-3, par mutation du gène de l'« hepatocyte nuclear factor-1 α » sur le chromosome 12. Par définition, il s'agit d'un diabète non cétosique, de survenue précoce (habituellement avant 25 ans) et de transmission autosomique dominante. Les MODY représentent 2 à 3 % des diabètes (43). Ils peuvent s'exprimer par une modeste hyperglycémie à jeun (110 à 140mg/dl) et par une hyperglycémie lors d'une surcharge glucosée per os (moindre dans le MODY-2 que dans le MODY-3) (43). Habituellement il n'y a pas d'insulinorésistance périphérique ni d'obésité. La sécrétion d'insuline est variable mais plutôt déficitaire. Son diagnostic est le résultat de tests génétiques très spécifiques et coûteux et son évolution est généralement lente.

3. Diabète double :

Le terme de « diabète double » a été décrit le 1^{er} fois en 1991 devant la persistance d'un mauvais contrôle glycémique chez des patients obèses diabétique de type 1 avec une histoire familiale de diabète de type 2, malgré de fortes doses d'insuline administrés chez ces patients. les auteurs ont suggéré l'existence d'une forte insulino-résistance sous-jacente associé à un bilan immunologique positif. (44)

Le diabète double est défini par l'association des marqueurs typiques des 2 types de diabète (type 1 et type 2) chez des enfants et des adolescents diabétiques.

Ce phénomène a été expliqué par l'hypothèse de l'accélérateur reliant les 2 type de diabète (type 1 et type 2) et stipule qu'un gain de poids excessif entraîne une insensibilité à l'insuline mettant les cellules bêta sous pression en les forçant à produire plus d'insuline. Celles-ci deviennent « immunogènes » et donc plus exposées aux troubles auto-immunitaires, provoquant leur destruction.(45,46)

D'autres auteurs pensent que cette entité pourrait être une forme de diabète lent ou LADY (l'latent auto-immune diabete mellitus of the youth) en référence au LADA (l'latent auto-immune diabete mellitus of the adult) qui associe: une insulino-résistance et un défaut de sécrétion de cellules β .(45,46)

Toutefois cette nouvelle forme de diabète n'a pas encore eu sa place dans la classification mondiale de l'ADA, les recherches sont en cours pour une meilleure approche diagnostique, thérapeutique et évolutive dans ce domaine.

4. Le diabète atypique (ADM) :

Le diabète atypique avec tendance à la cétose ou le diabète africain se caractérise par un début sur un mode de diabète de type 1 avec une hyperglycémie sévère et cétose et une évolution ultérieure sur un mode de diabète de type 2. La description de ce type de diabète a été surtout faite chez des jeunes noir- américains de l'Amérique du nord, les africains de l'Afrique, les asiatiques et les caucasiens. Les mécanismes physiopathologiques ne se sont pas encore bien élucidés.

Tableau XI: Classification des diabètes chez l'enfant et l'adolescent (48).

	Diabète de type 1	Diabète de type 2	ADM	Mody
Age	Enfance	Puberté	Puberté	Puberté
Début	Brutal, sévère	Modéré à brutal, voir insidieux	Brutal, sévère	Modéré, insidieux
Sécrétion d'insuline	Très bas	Variable	Moyennement bas	Variable
Sensibilité à l'insuline	Permanent	Non	Variable	Non
Génétique	Polygénétique	Polygénétique	Autosomal dominant	Autosomal dominant
Race/Ethnie	Toutes (faible fréquence chez les asiatiques)	Africains-Américains, Hispaniques, Asiatiques, Américains natifs	Africain-Américains	Caucasiens
Fréquence	≈80%	10-20%	5-10%	Rare
Association à :				
Obésité	Non	Beaucoup	Variable	Non
Acanthosis nigricans	Non	Oui	Non	Non
Autoimmunité	Oui	Non	Non	Non

Malgré ces diverses présentations clinico-biologiques, la distinction n'est pas toujours aisée. Une stratégie diagnostique a été établie en fonction de la présentation initiale du diabète sucré chez l'enfant et présentée dans les figures suivantes (figure 21, 22) :

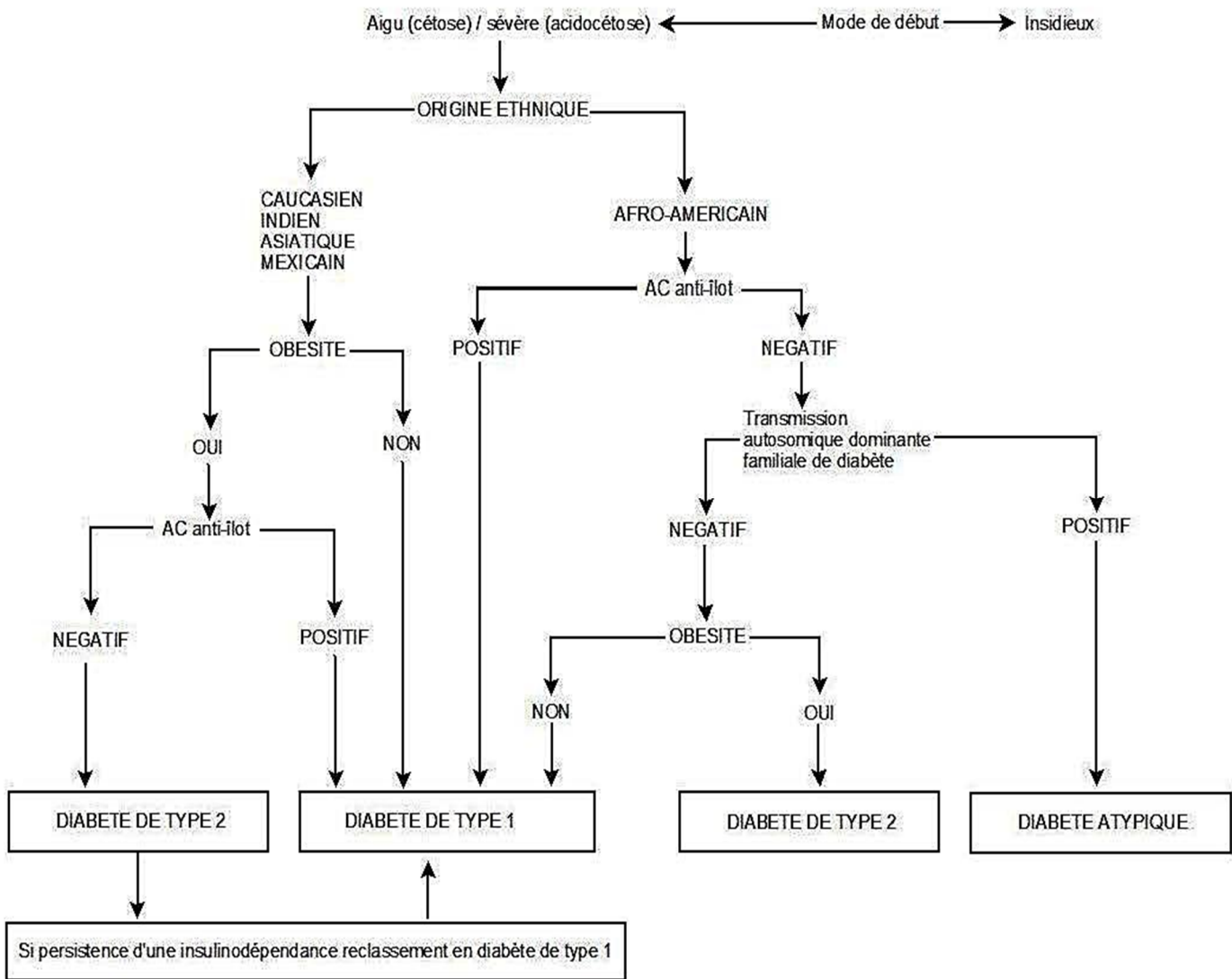


Figure 21: Arbre décisionnel pour orienter le diagnostic étiologique du diabète en cas de présentation aiguë chez l'enfant (48).

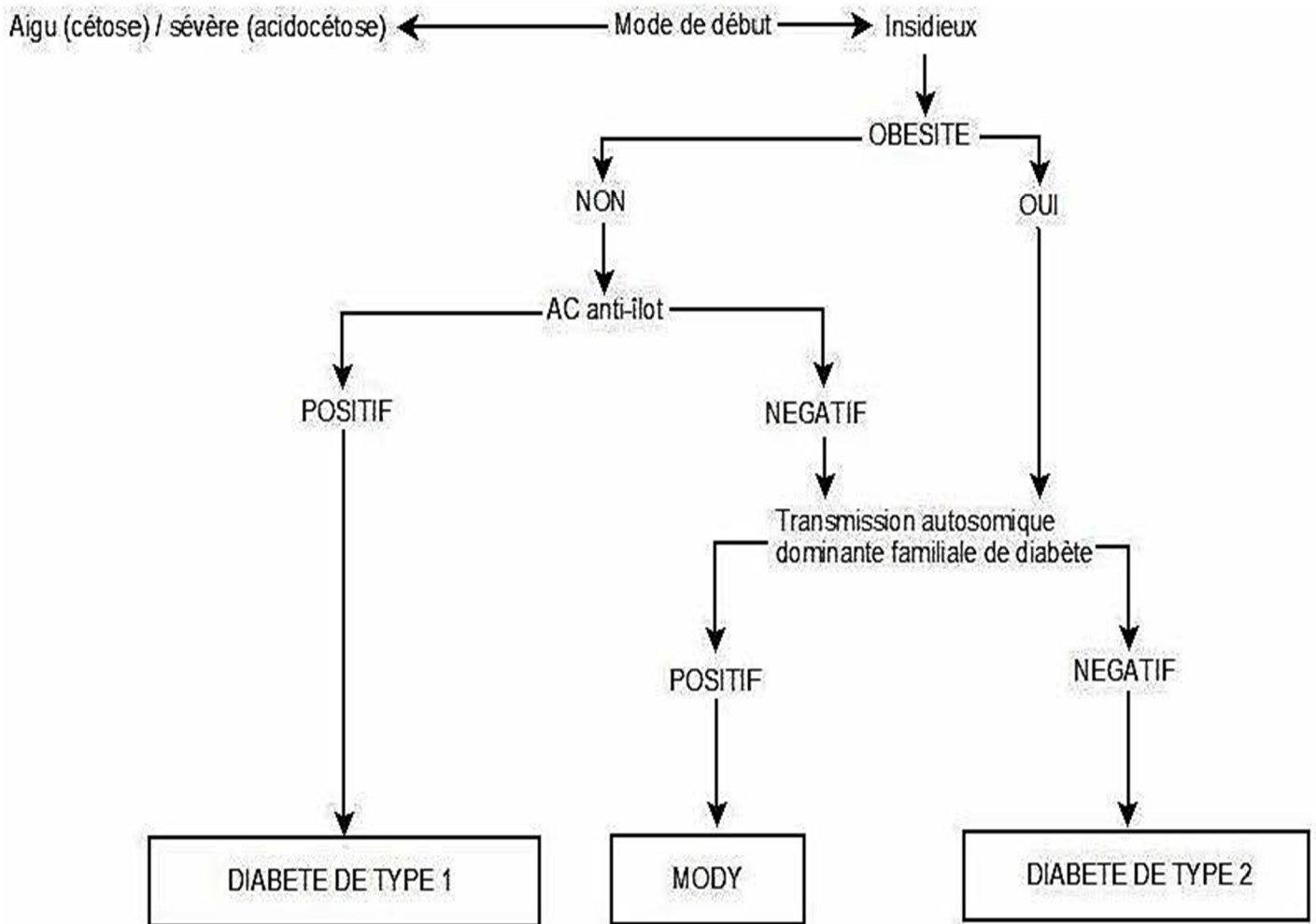


Figure 22: Arbre décisionnel pour le diagnostic étiologique du diabète en cas d'apparition insidieuse chez l'enfant (48).

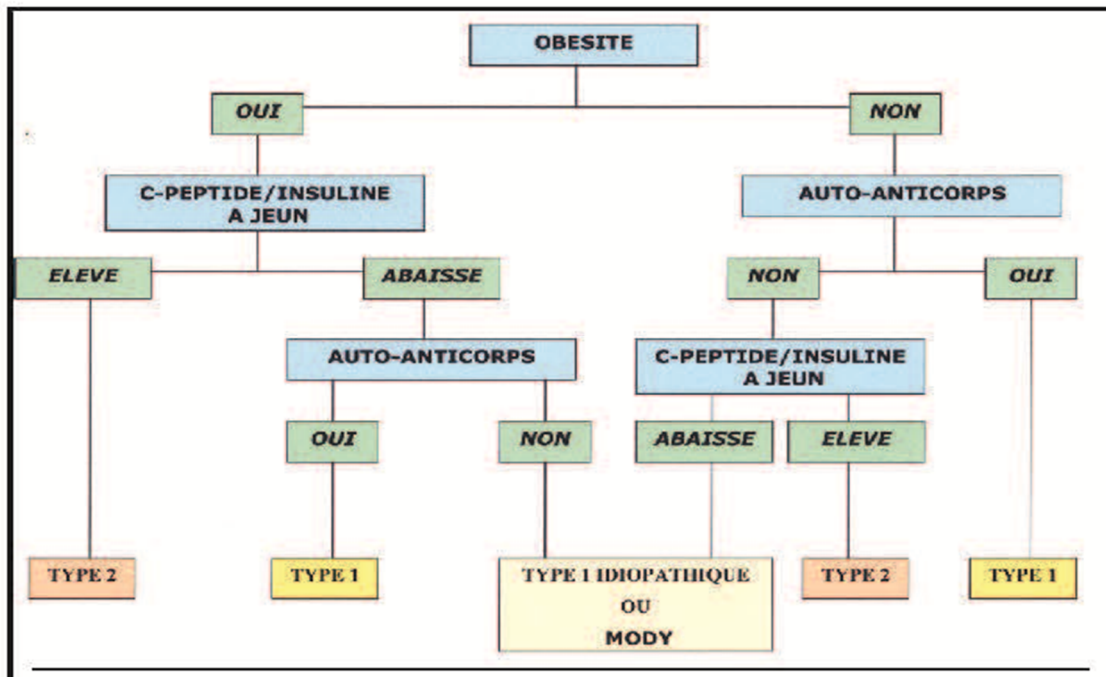


Figure 23: Arbre décisionnel pour classer les diabètes avec peu ou pas de symptômes ou avec hyperglycémie sans cétose importante. (43)

Une autre classification (figure 23) plus simplifiée a été proposée par l'ADA pour la distinction entre les différents types de diabète chez l'enfant. Néanmoins, La présence éventuelle d'autoanticorps contre les cellules β perturbe quelque peu cette classification classique (figure 23). D'autres facteurs peuvent conduire à une difficulté de classification : les antécédents familiaux de diabète sont peu spécifiques; le dosage du peptide C durant la première année peut témoigner de la persistance d'une sécrétion d'insuline endogène en cas de DT1 (« lune de miel ») ; en revanche, dans le DT2, il peut y avoir une diminution de la sécrétion d'insuline par gluco et lipotoxicité. (43)

Au final, Le diabète de type 1 et 2 ne semblent pas clairement distincts et se chevauchent considérablement. La biologie ne permet pas toujours de les différencier et c'est l'évolution qui tranchera.

VII. Les complications du diabète type 2 chez l'enfant :

Un des problèmes que soulève le diabète type 2 de l'enfant est non seulement l'augmentation de sa fréquence, mais aussi les complications qui surviennent précocement et sont sévères.

Ce point a été décrit dans une étude réalisée en Australie auprès de jeunes de moins de 18 ans ayant des diabètes de type 1 et de type 2 (1 433 diabétiques de type 1 et chez 68 patients de type 2), afin d'évaluer la prévalence des complications dégénératives au cours de ces deux formes de diabète. Bien que la durée d'évolution du diabète soit en moyenne de 6,8 années dans le diabète de type 1 et de 1,3 an dans le diabète de type 2, la microalbuminurie était plus fréquente dans le diabète de type 2 (28 % vs 6 %, $P < 0,0001$) ainsi que l'hypertension artérielle (36 % vs 16 %, $P < 0,0001$). L'incidence d'une néphropathie chez des diabétiques de type 2 dont le diagnostic a été porté avant l'âge de 30 ans est 2 fois plus élevée que chez les diabétiques de type 1. La fréquence d'une neuropathie périphérique ou d'une neuropathie autonome n'était pas différente entre les 2 formes de diabète mais il faut cependant noter qu'un diabétique de type 2 sur 5 a une neuropathie périphérique et plus de la moitié une neuropathie autonome malgré une durée moyenne d'apparition du diabète de 1,3 année. Si la rétinopathie est plus fréquente dans le diabète de type 1, elle n'est pas absente dans le diabète de type 2, là encore malgré une durée moyenne d'apparition de 1,3 année. (52)

Au Japon, dans un groupe de jeunes diabétiques dont le diabète de type 2 a été diagnostiqué à l'âge moyen de 23 ans, 12,6% présentent une rétinopathie proliférante avant l'âge de 35 ans et 3% sont aveugles à l'âge de 32 ans. Une maladie cardiovasculaire est apparue avant l'âge de 36 ans chez 1,3% d'entre

eux. Sur le plan rénal, 7,6% présentent une protéinurie, 3,9% sont insuffisants rénaux et 3,2% sont dialysés à l'âge moyen de 35 ans (53).

Les complications dégénératives surviennent en moyenne après 10 à 15 ans d'évolution du diabète et sont d'autant plus précoces et sévères que l'équilibre métabolique est mauvais. L'émergence du diabète de type 2 dans la population pédiatrique va donc alourdir d'ici une dizaine d'années la morbi-mortalité des adultes jeunes. La prévention du diabète est donc un enjeu de santé publique et en cas de diabète avéré, le contrôle métabolique est primordial dans la prévention des complications.

1. La Microangiopathie :

Le terme de micro angiopathie est l'ensemble des lésions constatées au cours du diabète sur les petits vaisseaux (artères, veines, capillaires).

Elle résulte de l'hyperglycémie chronique. Celle-ci intervient en induisant une cascade d'événements biochimiques qui impliquent différentes voies métaboliques et qui concourent au stress oxydant. Celui-ci participe à la dysfonction endothéliale entraînant un épaissement et fragilisation de la paroi vasculaire devenant anormalement perméable aux cellules et à diverses protéines et lipoprotéines, affectant à la fois la microcirculation et les vaisseaux artériels.(59)

Les données épidémiologiques et expérimentales confortées par les résultats des grands essais d'intensification thérapeutique ont clairement montré, dans le diabète de type 1 comme dans le diabète de type 2, qu'une diminution de l'HbA1c était associée à une réduction conséquente du risque de rétinopathie et de néphropathie.

Ces complications surviennent précocement chez l'enfant diabétiques de type 2 et sont sévères .Elles peuvent être présentes dès le diagnostic (en particulier la microalbuminurie) et sont plus fréquentes chez les diabétiques type 2 que chez les diabétiques de type 1.

1.1. La rétinopathie diabétique :

La rétinopathie diabétique, peut et doit être prévenue et traitée pour éviter son évolution catastrophique, en effet le diabète représente la première cause de cécité en France chez les moins de 50 ans (54). En Nouvelle-Zélande, après 10 ans d'évolution Chez la population des indiens Maoris (diagnostic du diabète type 2 posé entre l'âge de 5 et 29 ans), 35% des patients souffrent d'une rétinopathie diabétique.(53)

Sa prévalence augmente avec la durée du diabète, et avec le mauvais contrôle glycémique.

Elle évolue en trois stades successifs :

-Rétinopathie non proliférante : On observe une diminution de vascularisation de certaines zones rétiniennes et la présence de microanévrismes.

-Rétinopathie préproliférante : Les microartères sont obstruées, les veines sont dilatées, et il existe de nombreuses hémorragies et exsudats cotonneux.

-Rétinopathie proliférante: En réaction à l'ischémie, se forment des néovaisseaux. Ces derniers sont fragiles et saignent facilement et selon leur localisation peuvent se compliquer d'hémorragie intravitréenne, de décollement de rétine ou de glaucome néovasculaire.

❖ **Les signes cliniques :**

Parfois le diabétique se plaint d'une baisse de l'acuité visuelle.

Il est important de savoir distinguer les manifestations brutales (flou visuel, diplopie) qui accompagnent les fluctuations brutales de la glycémie aux manifestations progressives qui sont liées au mauvais équilibre métabolique sur le long terme.

Des perceptions visuelles anormales de brouillard, de fumée, de taches rouges dans le champ visuel peuvent témoigner d'hémorragies intra rétinienne.

❖ **Examen ophtalmologique :**

-L'acuité visuelle : elle doit être mesurée non corrigée et corrigée ; certains y adjoignent un test de la vision des couleurs ;

-L'examen du fond d'oeil au verre à trois miroirs de Goldmann. C'est le temps fondamental qui permet d'analyser le cristallin à la recherche de cataracte et le fond d'œil à la recherche d'une micro angiopathie ;

-L'angiographie à la fluorescéine : un complément non systématique du fond d'œil, pour préciser le stade et l'évolutivité d'une rétinopathie au moment de son diagnostic. Elle permet de visualiser particulièrement bien les zones ischémiques et les problèmes de perméabilité capillaire.

1.2. La néphropathie diabétique :

La néphropathie diabétique est une complication fréquente du diabète de type 2 en population pédiatrique et redoutable car génératrice de handicaps, d'une mortalité cardiovasculaire accrue et d'un coût important pour le système assurantiel.

Dans une étude de cohorte chez 1065 patients japonais atteints de T2D avant l'âge de 30 ans, 31 (3 %) ont développé une insuffisance rénale nécessitant une dialyse à un âge moyen de 35 ans.(53)

Cette complication a une origine complexe où hyperglycémie chronique est l'élément essentiel. La néphropathie touche également les deux types de diabètes. Néanmoins, cette atteinte n'est pas aussi systématique que d'autres complications microvasculaires liées au diabète comme la rétinopathie. Le fait que seulement 30 % des patients exposés développent une insuffisance rénale suggère que d'autres facteurs interviennent. Ces facteurs peuvent être corrélés à une prédisposition génétique, à des comorbidités ou à des facteurs de l'environnement. Ainsi, dans le diabète de type 2, d'autres éléments comme l'HTA, l'obésité, la dyslipidémie, l'hyperuricémie pourraient accélérer la dégradation de la fonction rénale et rendre l'atteinte rénale moins pure.(90)

D'autre part, il a été noté l'existence d'une relation étroite entre l'hémoglobine glyquée et la néphropathie : l'incidence de la néphropathie augmente avec l'augmentation de l'HbA1c et inversement (55).

L'histoire naturelle (91) de cette complication passe par plusieurs stades marqués essentiellement par des paramètres fonctionnels de signification clinique variable. Le diabète de type 1, prototype de formes pures de néphropathie diabétique, nous servira de modèle. Il a ainsi défini 5 stades de la néphropathie diabétique :

Le Stade 1 correspond à une phase d'hypertrophie rénale et d'hyperfiltration. Il est caractérisé par une hyperfiltration glomérulaire présente dès la découverte du diabète et une augmentation de la taille des deux reins. Des lésions mésoenchymateuses peuvent être détectées à ce stade et sont susceptibles de rétrocéder avec un meilleur contrôle glycémique.

Le Stade 2 correspond, dans la majorité des cas, à une phase latente ou silencieuse. Il débute après quelques années d'évolution du diabète et peut persister plusieurs décennies. Il est caractérisé par l'apparition de lésions histologiques rénales minimales, sans traduction clinique.

Le Stade 3 est caractérisé par l'apparition de signes de néphropathie débutante (incipiens) après au minimum 5 ans d'évolution du diabète, mais le plus souvent après 10 à 20 ans. Il est défini par la présence d'une microalbuminurie correspondant à une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine supérieure à 30 mg/24 h mais inférieure à 300 mg/24 h. La mise en place de traitements néphroprotecteurs peut empêcher ou au pire freiner l'évolution vers le stade suivant

Le Stade 4 est celui de la néphropathie patente clinique. On retrouve la néphropathie clinique proprement dite, avec une protéinurie macroscopique supérieure à 300 mg/24 h (mise en évidence par les bandelettes réactives urinaires) et une insuffisance rénale chronique avec diminution du débit de filtration glomérulaire et hypertension artérielle.

Le Stade 5 correspond à l'insuffisance rénale préterminale ou terminale, état irréversible aboutissant à un traitement substitutif par dialyses itératives et/ou transplantation. La protéinurie diminue et la fonction rénale s'effondre. En l'absence de prise en charge, ce stade survient 10 à 15 ans après l'apparition du stade 3.

Une manière simplifiée de schématiser l'évolution consiste à distinguer seulement deux phases successives :

Une phase préclinique (stades 1 et 2) caractérisée par l'absence d'albuminurie. Le DFG est élevé ou normal.

Une phase clinique (stades 3 à 5) caractérisée par la présence d'une albuminurie. Le DFG est d'abord normal, puis tend à diminuer progressivement.

Sur le plan histologique :

- précocement, un épaissement de la membrane basale, une hypertrophie mésangiale, et une hypertrophie glomérulaire ;

- ultérieurement, des dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus ;

- une hyalinose artériolaire (touchant les artères glomérulaires afférente et efférente) ; tardivement, un aspect de glomérulosclérose nodulaire (nodules de KimmestielWilson).

Le diagnostic de la néphropathie diabétique est histologique. Cependant, la ponction biopsie rénale (PBR) est rarement pratiquée : en présence d'une rétinopathie (affirmant l'exposition prolongée à l'hyperglycémie) et d'une excrétion urinaire d'albumine augmentée de façon répétée et progressivement croissante, on retient le diagnostic de néphropathie diabétique (stricto sensu à partir du stade de macroalbuminurie ; avant, la néphropathie est dite incipiens ou silencieuse).

Chez l'enfant : L'albuminurie (micro- ou macro-) est présente au moment du diagnostic chez un nombre considérable d'adolescents avec T2D et sa prévalence augmente avec la durée du diabète. En effet, dans l'étude TODAY, la microalbuminurie a été retrouvée chez 6,3 % des 699 des jeunes diabétiques type 2 en moyenne après 7 mois d'évolution de la maladie et chez 16,6 % après 36 mois(55,56).

Dans une autre étude menée au Manitoba, Canada, les patients ayant une microalbuminurie à un âge très jeune étaient neuf fois plus susceptibles de développer l'insuffisance rénale terminale que ceux sans microalbuminurie .(57)

1.3. La neuropathie :

La neuropathie diabétique est définie par l'atteinte du système nerveux périphérique (neuropathie périphérique) et ou du système nerveux végétatif (neuropathie végétative, neuropathie autonome ou dysautonomie).

Sa fréquence est sous-évaluée, car elle reste souvent asymptomatique avant qu'une complication secondaire ne survienne. On considère qu'environ 50 % des diabétiques, type 1 comme type 2, en sont atteints. Une étude menée au Bristol Royal Hospital au Royaume-Uni a montré que quatre enfants sur sept atteints de diabète de type 2 présentent des signes de neuropathie périphérique.(95)

La gravité de cette complication est surtout liée aux conséquences cliniques qu'elle entraîne (troubles trophiques, douleurs neuropathiques, atteintes dysautonomiques sévères).

Le meilleur traitement étiologique reste le contrôle glycémique puisque les traitements actuels n'agissent que sur la douleur. Mais, il faut d'emblée insister sur le fait que la constatation d'une neuropathie diabétique même asymptomatique impose de mettre en place une éducation du patient et des soins podologiques pour prévenir au maximum les risques de troubles trophiques des extrémités. (90)

Le dépistage repose sur l'examen clinique, en particulier l'interrogatoire (sensibilité, douleurs des membres inférieurs), mais aussi sur des plaintes fonctionnelles comme les troubles du transit. L'examen des pieds, à la recherche

en particulier d'une hypoesthésie à l'aide d'un monofilament, parfois d'hyperkératose anormale aux points d'appui, est systématique.(90,54)

Les manifestations cliniques sont diverses : il s'agit des signes de la neuropathie périphérique (neuropathie sensitive, neuropathie motrice proximale, polyneuropathies, mononeuropathies et multiplex neuropathies) ou celle de la neuropathie végétative (neuropathie vasculaire, digestive ou génito-urinaire).

2. La Macroangiopathie :

Elle désigne l'atteinte des artères de gros et moyens calibre et regroupe deux maladies de la paroi artérielle : l'athérosclérose et la médiocalcose(maladie dégénérative de la média)

L'hyperglycémie intervient en :

- favorisant la prolifération des cellules musculaires lisses sur la paroi artérielle
- favorisant la glycation des lipoprotéines, du collagène
- favorisant la thrombose,
- en augmentant le stress oxydatif
- en aggravant la dysfonction endothéliale.

La macroangiopathie concerne tous les territoires artériels :

- Coronarite : de l'angor d'effort à l'infarctus du myocarde.
- Artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI) : selon le stade, elle peut être silencieuse et découverte fortuitement lors d'un bilan vasculaire, on peut observer une claudication intermittente ou dans les formes les plus évoluées une gangrène distale.

- Autres atteintes artérielles : atteinte cervicale à rechercher systématiquement, atteinte pelvienne (impuissance).
- Hypertension artérielle : elle aggrave le pronostic par son retentissement sur les lésions rétiniennes et rénales et en augmentant le risque d'accident coronaire ou cérébral.

En effet, L'étude UKPDS, a bien montré l'importance d'un contrôle strict de la pression artérielle chez les diabétiques de type 2. Dans cette étude le contrôle strict de la TA permettait, après 9 années de suivi, une diminution significative de la mortalité, des AVC et des complications microvasculaires. Chaque diminution de 10 mmHg de la PA entraînait(90) :

- une diminution de 10 % des évènements liés au diabète
- une diminution de 17 % de la mortalité liée au diabète
- une diminution de 13 % des infarctus du myocarde
- une diminution de 20 % des AVC.

Ces effets sont additifs à ceux du bon équilibre glycémique.

- athérosclérose :

L'athérosclérose est une des principales causes de morbi-mortalité dans les pays développés. Ses complications (ischémie myocardique, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie des membres inférieurs) ne surviennent qu'à l'âge adulte, en effet au Japon, il a été noté que les complications macrovasculaires chez les personnes atteintes par le DT2 dans l'enfance s'exprimaient cliniquement dès l'âge de 30 ans, révélant ainsi que les lésions artérielles d'athérosclérose débutent très tôt et progressent de façon silencieuse tout au long de l'enfance et que leur développement rapide est favorisé par

l'association de différents facteurs de risque notamment , le déséquilibre glycémique, l'obésité abdominale, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle (60,61)

Une étude (58) menée par (PDAY) réalisé auprès de sujets jeunes diabétiques de type 2 et non diabétiques obèses a montré que :

Dans le groupe « sujets jeunes diabétiques type 2 » La prévalence d'athérosclérose totale (stries lipidiques et lésions surélevées) était d'environ 60 %, se localisant préférentiellement au niveau de la coronaire droite . La tranche d'âge la plus jeune (15- 19ans) était particulièrement concernée

Dans le groupe « sujets non diabétiques obèses » : 8 % des enfants et 12 % des adolescents présentaient des lésions athéromateuses débutantes (stries lipidiques) au niveau de la même artère. Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle l'obésité et le diabète chez les adolescents et les jeunes adultes accélèrent la progression de l'athérosclérose plusieurs décennies avant l'apparition des manifestations cliniques .D'où l'intérêt de la surveillance et du dépistage des enfants ayant un risque de développer un diabète type 2.

3. Comorbidités associées au moment du diagnostic :

3.1. Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle représente, et de loin, la comorbidité la plus fréquente associée au diabète de type 2 chez les enfants. Elle est nettement plus fréquente au moment du diagnostic chez les enfants atteints de diabète type 2 en comparaison avec ceux ayant un diabète type 1 : huit fois plus fréquente dans une étude américaine, et deux fois plus fréquente en Nouvelle-Zélande.(2,53,56)

Dans l'étude(62) américaine TODAY, l'hypertension artérielle a été retrouvé chez 81 (soit 11,6 %) des jeunes diabétiques type 2 lors du diagnostic initial et, 236 (soit 33,8 %) patients, ont développé l'HTA sur une durée moyenne d'évolution de 3,9 ans, avec un sexe ratio en faveur d'une prédominance masculine (81 % versus 19).Par ailleurs, toute augmentation de 1-kg/m² d'IMC, majore le risque d'hypertension de 6 %, démontrant ainsi que l'obésité joue probablement un rôle déterminant dans l'apparition et le développement de l'HTA.

La majorité des enfants diabétiques type 2 présente un excès pondéral ou une obésité, avec une distribution de l'adiposité prédominant au niveau abdominal. Le tissu adipeux périviscéral est très actif sur le plan métabolique, Il est capable de sécréter de nombreuses substances dont certaines sont susceptibles d'activer le SRAA. Surajouté à cela, l'insulinorésistance entraîne chroniquement un hyperinsulinisme qui contribue à activer le système nerveux sympathique (SNS)(60).Comme l'obésité est présente antérieurement à l'apparition du DT2, l'HTA est fréquemment présente au moment du diagnostic. A côté de ce cela, il s'y ajoute évidemment, les complications dégénératives vasculaires et l'altération de la fonction rénale.

3.2. la dyslipidémie :

De même, la dyslipidémie reste fréquente chez les jeunes ayant un diabète de type 2. Le profil lipidique le plus fréquent est une hypertriglycémie accompagnée d'un faible taux (C-HDL), et d'un taux plasmatique relativement normal de LDL cholestérol. Les anomalies qualitatives comprennent essentiellement des VLDL de grandes tailles, un enrichissement des LDL et HDL en triglycérides, une oxydation des LDL et une glycation des apolipoprotéines. Toutes ces anomalies (quantitatives et qualitatives) sont athérogènes.

Un des mécanismes (63) en cause dans cette hypertriglycéridémie est une augmentation de la production hépatique des VLDL. Celle-ci apparaît liée à plusieurs facteurs dont une augmentation des acides gras libres, une résistance de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production et la sécrétion des VLDL et éventuellement une augmentation de la lipogenèse de novo dans l'hépatocyte

Si le taux plasmatique de LDL-cholestérol est le plus souvent normal au cours du diabète de type 2, il est observé en revanche des modifications importantes de son métabolisme. En effet, il a été montré in vivo, chez les patients diabétiques de type 2 ayant un taux de LDL-cholestérol identique à celui d'une population normale, une diminution de 28 % de leur catabolisme avec réduction de leur production. C'est ainsi que malgré un taux plasmatique normal, les LDL des patients diabétiques sont beaucoup plus athérogènes car leur résidence plastique se retrouve allongée en partie à cause de la réduction du nombre de leurs récepteurs secondaire à la relative insulino-pénie. De surcroît, ces particules LDL des présentent des anomalies qualitatives susceptibles de jouer un rôle important dans le développement de l'athérosclérose. Celles-ci sont de petite taille, enrichies en triglycérides (LDL de classe B) ce qui explique la fréquente hypertriglycéridémie retrouvée sur le bilan lipidique des malades. (63)

Plusieurs études vont dans le même sens :

Dans l'étude américaine TODAY (57), 79,8 % des jeunes diabétiques type 2 avaient un faible taux de C-HDL au moment du diagnostic et 10,2 % ont présenté une hypertriglycéridémie quelques mois plus tard.

L'étude SEARCH a révélé que 73 % des 2096 jeunes américains suivis pour T2DM avaient un faible taux d'HDL-c et parmi eux 60 à 65 % avaient une hypertriglycéridémie (64).

Dans notre étude, les chiffres étaient plus bas, 2 cas avaient un faible taux de HDL-cholestérol soit 33,33% dont 1 cas présentait une hypertriglycéridémie associée et 1 patient avait une légère hypertriglycéridémie isolée.

3.3. L'hépatopathie stéatosique non alcoolique :

L'hépatopathie stéatosique non alcoolique (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) est devenue, chez les enfants et adolescents des pays industrialisés, la cause la plus fréquente de maladie hépatique chronique.(2)

La présentation de cette hépatopathie peut aller d'une simple accumulation graisseuse intrahépatocytaire (stéatose hépatique) jusqu'à une inflammation hépatique (non-alcoholic steatohepatitis, NASH), à partir de laquelle une fibrose pourra se développer.

La stéatose hépatique est présente chez 25 à 50 % des adolescents avec un diabète type 2 (65,66). Aux USA, les hispaniques ont le taux de prévalence le plus élevé de NAFLD, suivie par les Blancs non hispaniques, alors que la prévalence la plus faibles se retrouve chez les Afro-américain (66, 67). Cependant, ces chiffres reposent sur l'élévation des enzymes hépatiques et sont probablement une sous-estimation de sa prévalence, le diagnostic de certitude étant histologique. D'une part, la biopsie étant peu souvent réalisée dans cette tranche et d'autre part, les moyens de dépistage (incluant enzymes et échographie hépatique) ayant une sensibilité limitée, la biologie hépatique peut être normale au stade initial de la NAFLD(68). Dans notre série aucun cas ne présentait une stéatose hépatique, dépisté dès le diagnostic du diabète par le dosage des transaminases.

la NAFLD est fréquemment associée à l'insulinorésistance, par conséquent les thérapies agissant sur le diabète de type 2(notamment la metformine) en diminution l'insulinorésistance, améliorent l'évolution de la NAFLD, de ce fait la metformine représenterai l'approche thérapeutique standards chez les jeunes présentant à la fois un diabète de type 2 et la NAFLD (69).

Malgré cela, le pronostic assez sévère de la NASH (fibrose, cirrhose) impose une surveillance du bilan hépatique avec éventuellement la réalisation d'une biopsie si celui-ci demeure perturbé.

3.4. Autres comorbidités :

- un syndrome dépressif a été retrouvé chez 14,7% des enfants diabétiques type 2 avec une prédominance féminine. (92)
- Des troubles du comportement alimentaire sont retrouvés chez 8% des cas. (52,70)
- un syndrome d'apnée du sommeil est présent chez 6% des enfants dont 85% sont obèses au moment du diagnostic (52, 2, 70).
- Les autres comorbidités associées sont :

Pancréatite, cholécystite, ulcères, problèmes orthopédiques secondaire a la sédentarité.....(2)

Tableau XII: Dépistage des complications et des comorbidités du diabète de type 2 chez l'enfant. (34)

Complication ou comorbidité	Indications et fréquence des tests de dépistage	Test de dépistage
Dyslipidémie	À intervalles de 1 à 3 ans à compter du diagnostic de diabète, selon les indications cliniques.	À jeun : CT, C-HDL, TG, C-LDL calculé.
Hypertension	Au moment du diagnostic de diabète, puis à toutes les consultations cliniques liées au diabète (au moins deux fois par année).	Mesure de la TA avec un brassard de taille convenable.
Stéatose hépatique non alcoolique	Une fois par année à compter du diagnostic de diabète.	Taux d'ALT.
Néphropathie	Une fois par année à compter du diagnostic de diabète.	<ul style="list-style-type: none"> • Détermination du RAC à partir des premières urines du matin (de préférence). • Un RAC anormal doit être confirmé au moins 1 mois plus tard par la détermination du RAC soit à partir des premières urines du matin, soit à partir d'une collecte urinaire nocturne. • Le test doit être refait tous les 3 à 4 mois pendant une période de 6 à 12 mois pour démontrer la persistance.
Neuropathie	Une fois par année à compter du diagnostic de diabète.	Questions et examen : <ul style="list-style-type: none"> • engourdissements, douleurs, crampes et paresthésie; • sensibilité vibratoire; • sensibilité tactile et réflexes achilléens.
Syndrome des ovaires polykystiques	Dépistage clinique une fois par année à compter du diagnostic chez les filles ayant atteint la puberté.	Évaluation clinique basée sur les antécédents et l'examen physique chez les patientes qui sont oligo-aménorrhéiques ou qui présentent une acné et/ou un hirsutisme.
Rétinopathie	Une fois par année à compter du diagnostic de diabète.	<ul style="list-style-type: none"> • Photographie stéréoscopique en couleur à sept champs standard du fond de l'œil et interprétation par un professionnel qualifié (méthode de référence); ou • Ophtalmoscopie directe ou ophtalmoscopie indirecte avec la lampe à fente par les pupilles dilatées; ou • Rétinographie numérique.

RAC, ratio albuminurie:créatininurie; ALT, alanine aminotransférase; TA, tension artérielle; C-HDL, cholestérol des lipoprotéines de haute densité; C-LDL, cholestérol des lipoprotéines de basse densité; CT, cholestérol total; TG, triglycérides.

VIII. Mortalité :

Il a été estimé que les adolescents et adultes jeunes présentant un diabète de type 2 perdent approximativement 15 ans de leur espérance de vie et peuvent faire face à partir des quarantaines à des complications chroniques sévères(71,72). La population indienne est particulièrement concernée : chez les indiens Ojibways diabétiques connus depuis l'enfance, 2,5% sont décédés avant l'âge de 35 ans, et seules 62,5% des grossesses des jeunes femmes diabétiques de moins de 35 ans ont donné naissance à un enfant viable (73).

Au Canada (74), 9% de ce même profil de patients (diabétiques type 2) sont

Décédés, 6% se sont retrouvés sous épuration extra rénale, 1 sujet a subi une amputation d'orteil, et un autre a souffert de cécité. Le risque de mortalité global est estimé en moyenne aux alentours de 11%.

Ces chiffres démontrent l'importance de concevoir au sein de la prise en charge thérapeutique, un contrôle précoce et agressif des complications du diabète ainsi que des facteurs de risque cardiovasculaires, mais également de l'HbA1c ; son augmentation d'un pour cent par rapport à sa valeur de base induirait une augmentation de 28% du risque de mortalité(52), indépendamment de l'âge.

IX. La prise en charge du diabète type 2 chez l'enfant :

1. Objectif du traitement :

- la prise en charge fait appel à une équipe multidisciplinaire et a pour objectif :
- Education du patient et de sa famille sur le diabète type 2 et son contrôle.
- la promotion d'un mode de vie sain par la nutrition et l'activité physique.
- la normalisation de la glycémie et de l'HbA1c : les valeurs de glycémie varient selon les sources de recommandations, l'ADA recommande de viser une glycémie à jeun $<7\text{mmol}$, alors que d'autres proposent de viser une glycémie normale, soit $<5,6\text{ mmol}$ à jeun ou $<7,8\text{mmol}$ deux heures après l'ingestion du glucose. L'HbA1c se mesure tous les trois mois, les valeurs visées sont $<7\%$ (selon ADA) ou 6% selon une autre source.(2,78)
- le contrôle et le traitement des comorbidités et des facteurs de risque cardiovasculaires associés.
- la réduction de l'apparition des complications aiguës et chroniques liées au diabète.

2. Education du patient :

- L'éducation thérapeutique représente une mesure fondamentale pour garantir l'adhésion et l'observance de l'enfant et de l'adolescent aux mesures thérapeutiques
- elle doit être particulièrement renforcée chez les DT2 et se focaliser sur les changements comportementaux (activité physique et diététique), les modalités de prise des traitements hypoglycémiantes oraux, et celle de l'insulinothérapie si nécessaire.

- Elle repose sur une coordination interdisciplinaire de soins diabétologiques pédiatriques, au sein de structures spécialisées
- L'enfant doit savoir mesurer sa glycémie capillaire régulièrement, interpréter les résultats, et s'impliquer de façon active.
- La compréhension des différents principes du traitement et de l'importance critique des changements du style de vie nécessite l'implication de toute la famille et de l'entourage. Le soutien psychologique du jeune diabétique permet d'éviter une éventuelle opposition ou résistance de l'adolescent au cours de cette période particulièrement critique.

3. Mesures hygiéno-diététiques :

Il s'agit d'un point essentiel du traitement visant à modifier les habitudes et les comportements alimentaires et l'augmentation de l'activité physique.

Les mesures diététiques consistent en une réduction de l'apport énergétique et une meilleure répartition pour 55% sous forme de glucides, 30% de lipides et 15% de protides. L'étude du comportement alimentaire des enfants américains âgés de 2 à 19 ans révèle que la consommation de graisses et de sucres ajoutés est bien supérieure aux recommandations et que la consommation de légumes, céréales et produits laitiers est insuffisante.

En parallèle, une augmentation de la dépense énergétique par l'activité physique à savoir 60 minutes par jour d'activité modérée à intense, ainsi avec une limitation des activités sédentaires à 2 heures par jour: télévision, jeux vidéo...(2,34)

Dans une analyse rétrospective, portant sur une population principalement autochtone de jeunes diabétiques de type 2, le taux cible d' HbA1c a été atteint et maintenu pendant 12 mois après le diagnostic grâce à une monothérapie axée sur le mode de vie chez 54% des participants qui présentaient un taux d'HbA1c inférieur à 9% au moment du diagnostic.(74)

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint après une période de trois mois, un traitement pharmacologique s'impose.

4. Traitement pharmacologique :

L'attitude thérapeutique initial dépend de la présentation clinique au moment du diagnostic et se fait selon l'algorithme thérapeutique proposé par l'ADA ou celui de l'ISPAD. (Figure 24, 25, 26)

Devant un diabète asymptomatique, découvert biologiquement et où l'hyperglycémie est modérée : 1,26-2,00g/l et l'HbA1c est $\leq 8,5\%$, une modification du mode de vie et une hygiène de vie comprenant des modifications alimentaires et une augmentation de l'activité physique, couplée à une surveillance rapprochée des glycémies capillaires est proposée dans un premier temps.

Si l'euglycémie est ainsi obtenue, on poursuit le même schéma thérapeutique avec une surveillance trimestrielle.

Si en revanche, la glycémie et l'HbA1c sont toujours élevées, on débute un traitement médicamenteux à base de metformine, le seul médicament, en dehors de l'insuline, approuvé en Europe et aux Etats-Unis chez les patients ayant un diabète de type 2 et relevant de la pédiatrie (2, 1, 52,47).

Si le diabète est asymptomatique sur le plan clinique mais que l'hyperglycémie est franche ($>2,5\text{g/l}$), le traitement médicamenteux, le plus souvent par insuline, est proposé d'emblée.

En présence d'un diabète de type 2 symptomatique avec acidocétose (bicarbonates $<15\text{mEq/l}$ et $\text{pH} <7,25$), le traitement initial consiste en une insulinothérapie intraveineuse couplée à une réhydratation, en hospitalisation. Le relais par insuline en sous-cutané est ensuite possible avec des doses généralement élevées compte tenu de l'insulinorésistance présente dans le diabète de type 2. Une fois la situation stabilisée, l'hospitalisation peut être le moment idéal pour débiter une éducation et des conseils relatifs à un changement de mode de vie, l'adolescent et sa famille étant plus réceptifs après une situation aigue ayant engagée le pronostic vital.

4.1. Les antidiabétiques oraux :

4.1.1. La metformine (famille des biguanides) :

La metformine est le seul médicament, en dehors de l'insuline, approuvé en Europe et aux Etats-Unis chez les patients ayant un diabète de type 2 et relevant de la pédiatrie. (2, 1,47)

Il s'agit d'un biguanide qui diminue la production hépatique de glucose, diminue son absorption intestinal et augmente la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques. Il est indiqué soit en 1ère ou en 2ème intention (échec des mesures hygiéno-diététiques ou relais à l'insulinothérapie)

Les doses initiales doivent être faibles et augmentées progressivement en fonction de la tolérance et le contrôle glycémique, en général on commence par 500mg de metformine par jour, administré au cours ou à la fin des repas. Après

10 à 15 jours, on augmente progressivement la posologie à raison de 500mg par semaine afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. La dose maximale recommandée de metformine est de 2 g par jour, en 2 ou 3 prises.(2)

Une étude, randomisée en double aveugle, a été menée chez 82 enfants âgés de 10-16 ans avec des doses de 1 g deux fois par jour pendant 16 semaines. Les résultats ont montré une amélioration de l'HbA1C (réduction de son taux de 1% à 2%) et de la glycémie à jeun, l'absence d'acidose lactique et présence des effets secondaires minimes essentiellement à type d'inconfort gastro-intestinal semblables à ceux observés chez l'adulte.(76)

Ses contre-indications sont l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale, les insuffisances cardio-respiratoires, la consommation d'alcool et les examens radiographiques avec produits de contraste.

En plus de son action sur l'insulinorésistance, la metformine entraîne une perte de poids modeste, une amélioration du profil lipidique, une augmentation de la fibrinolyse et une diminution des transaminases chez les patients qui ont un surpoids et un diabète de type 2. Elle améliore la fonction ovarienne en cas de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), des mesures contraceptives doivent être prises si besoin.(2,1)

Les principaux effets indésirables sont l'acidose lactique, rare, et les troubles gastro-intestinaux présents dans 20 à 30% des cas. Les troubles digestifs peuvent être diminués par l'augmentation progressive des doses.

4.1.2. Les sulfamides hypoglycémiants :

Ils sont peu utilisés chez l'enfant. Leur mécanisme d'action est une relance de l'insulinosécrétion, ils ont un effet neutre ou légèrement bénéfique sur les lipides.

Les enfants diabétiques type 2 présentent une insulino-déficience, et l'usage des sulfamides peut accélérer l'épuisement des réserves en insuline et l'effondrement des cellules bêta.

Une étude en simple aveugle, a comparé pendant 26 semaines, chez 263 jeunes obèses avec un diabète de type 2, le glimépiride aux doses de 1 à 8 mg par jour, à 1 g de metformine 2 fois par jour. Il n'y a pas eu de différences significatives sur l'HbA1C entre le glimépiride ($- 0,85 \pm 0,30 \%$) et la metformine ($- 0,70 \pm 0,30 \%$). Il y avait cependant des différences sensibles sur la prise de poids : $+2,2 \pm 0,6$ kg pour le glimépiride vs $+ 0,7 \pm 0,64$ pour la metformine.(77)

Les effets indésirables principaux sont la prise de poids et les hypoglycémies. Leurs avantages sont un faible coût et peu d'interactions médicamenteuses. Ils sont actuellement utilisés dans certains pays, en deuxième ligne quand l'insulinothérapie ou la metformine sont insuffisantes chez l'enfant (2, 79).

4.1.3. Le repaglinide :

Il agit en stimulant le relargage de l'insuline. Son effet est plus rapide et plus court que celui des sulfamides. Il n'a pas d'effet sur les lipides. La prise a lieu juste avant le repas et agit sur la glycémie postprandiale.

4.1.4. Les thiazolidinediones :

Leur mécanisme d'action est une augmentation de l'insulinosensibilité dans le muscle et le tissu adipeux avec un effet moindre sur le captage hépatique. Elles ont un effet favorable sur le HDL cholestérol et sur les triglycérides.

La première molécule, la troglitazone, a été retirée du marché pour hépatotoxicité. Il existe actuellement la pioglitazone et la rosiglitazone. Leur utilisation est à ce jour non indiquée chez l'enfant mais des études sont en cours, par exemple ; L'étude multicentrique TODAY (Treatment Options for Type 2 Diabetes in Youth) a réparti au hasard des jeunes diabétiques de type 2 qui ont reçu soit la metformine seule, soit la metformine associée à une intervention axée sur le mode de vie, soit la metformine associée à la rosiglitazone. La population à l'étude incluait des jeunes de 10 à 17 ans atteints de diabète depuis en moyenne 7,8 mois et présentant un taux d'HbA1c inférieur à 8 %. Dans l'ensemble de la population à l'étude, un échec thérapeutique (défini par un taux d'HbA1c 8% pendant 6 mois ou une décompensation métabolique soutenue nécessitant une insulinothérapie) a été constaté chez 51,7 % des patients recevant la metformine seule, chez 46,6 % de ceux recevant la metformine associée à une intervention axée sur le mode de vie et chez 38,6 % de ceux recevant la metformine en association avec la rosiglitazone (metformine plus rosiglitazone vs metformine seule : p $\frac{1}{4}$ 1/40,006). Cette étude a montré que l'échec thérapeutique est fréquent et qu'une proportion significative des jeunes diabétiques de type 2 a besoin d'interventions énergiques au début de la maladie. Les événements indésirables attribués au médicament à l'étude étaient rares pendant le suivi moyen de 3,9 ans. Étant donné les préoccupations soulevées depuis le début de cet essai relativement à l'innocuité de l'administration à long terme de la rosiglitazone, il serait prématuré de recommander l'utilisation systématique de ce produit chez les enfants en se basant sur cette étude.(61)

Les effets secondaires sont l'œdème, la prise pondérale, l'anémie et l'hépatotoxicité.

4.1.5. L'acarbose (inhibiteur de l' α -glucosidase) :

Il diminue la glycémie postprandiale par retard d'absorption et de digestion des glucides. Son principal effet indésirable est qu'il entraîne des flatulences limitant son utilisation chez les adolescents.

4.1.6. Les Incrétines :

Les incrétines, le GLP1 (glucose-like peptide 1) et le GIP (glucose dependent insulintropic polypeptide) sont des hormones intestinales agissant sur l'homéostasie glucidique à différents niveaux. Elles exercent d'une part des actions directes sur le pancréas, en augmentant l'insulinosécrétion et diminuant la sécrétion de glucagon (aboutissant à une baisse de la glycémie post prandiale) et ralentissent d'autre part la vidange gastrique et la prise alimentaire.

Deux approches pharmacologiques ont été développées pour agir sur le système des incrétines : des agonistes du récepteur au GLP1 (ou analogues au GLP1) ou des inhibiteurs de dipeptidylpeptidase-4 (DPP4), également appelés « gliptines », la DPP4 étant l'enzyme responsable de la dégradation des incrétines.

Les agonistes du récepteur au GLP1 (exenatide, liraglutide, dulaglutide) s'administrent par voie sous-cutanée à une fréquence variable selon les molécules, toujours en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou de l'insuline.

Les inhibiteurs de DPP4 ou gliptines (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine, linagliptine) s'administrent quant à eux par voie orale à raison d'une ou deux prises journalières, essentiellement en association avec d'autres antidiabétiques oraux.

Leurs effets indésirables incluent des troubles digestifs (particulièrement en début de traitement), des pancréatites, anomalies hépatiques, affections cutanées ainsi qu'une majoration du risque d'hypoglycémies en cas d'association avec d'autres antidiabétiques oraux insulinosécréteurs (sulfamides hypoglycémiants et glinides).

Les essais sont en cours pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de cette classe thérapeutique chez les adolescents. Cependant, lors d'une étude pharmacocinétique évaluant l'innocuité d'une injection unique d'exénatide à 13 adolescents qui recevaient déjà de la metformine, ce traitement a amélioré la glycémie postprandiale tout en démontrant une bonne tolérabilité.(80)

4.2. L'insulinothérapie :

L'insuline est indiquée quand le diabète est symptomatique, quand la glycémie dépasse 2,5g/l, ou quand existe une contre-indication aux ADO. Le traitement précoce par insuline préserve la fonction β cellulaire dans le diabète de type 1 comme dans le diabète de type 2.

La dose initiale à raison d'une injection par jour est de généralement 0,25 à 0,5UI/kg/jour d'insuline basale ou insuline NPH, ajustée au contrôle glycémique en fonction de l'âge, du poids, de l'insulinosensibilité, voir du mode de vie quotidien. Les adolescents présentant un diabète de type 2 requièrent souvent des doses plus importantes en raison de l'insulinorésistance. Les ADO peuvent être débutés quand la glycémie est stabilisée et que les doses d'insuline commencent à décroître, environ 2 à 6 semaines après l'instauration du traitement.(2)

Si l'objectif thérapeutique n'est pas toujours atteint ($HbA1c < 6,5\%$) après 3 mois d'insuline basale (ou NPH)+metformine, l'association d'insuline rapide s'avère nécessaire.(2)

Dans notre série, les mesures hygiéno-diététiques ont été instaurées chez tous les patients associés à :

-la metformine chez un cas asymptomatique avec une $HbA1c < 9\%$.

-la metformine et l'insuline basale chez 2 cas symptomatiques avec des valeurs initiales d' $HbA1c$ de respectivement 10,4% et 6,9%.

-la metformine et basal bolus chez 3 cas dont 2 présentaient une cétose diabétique inaugurale, et 1 un syndrome cardinal avec une $HbA1c$ à 11,5%.

La metformine a été introduite progressivement comme décrit ci-dessus.

5. La chirurgie bariatrique :

Les expériences de chirurgie bariatrique chez des adolescents atteints de diabète de type 2 basées sur des critères d'admissibilité spécifiques ($IMC > 35$ kg/m², stade IV ou V de la classification de Tanner et maturité squelettique) sont très limitées. Une seule étude rétrospective portant sur 11 cas d'adolescents postpubertaires atteints de diabète de type 2 ayant subi un pontage gastrique par la technique de Roux-en-Y a révélé une amélioration significative de l'IMC, de la maîtrise de la glycémie, des taux de lipides sériques et de la tension artérielle (TA), comparativement à 67 adolescents ayant bénéficié d'un traitement médical pendant un an. Il est intéressant de noter que 10 des 11 jeunes traités par chirurgie bariatrique ont connu une rémission de leur diabète sans le recours à aucune médication.(80)

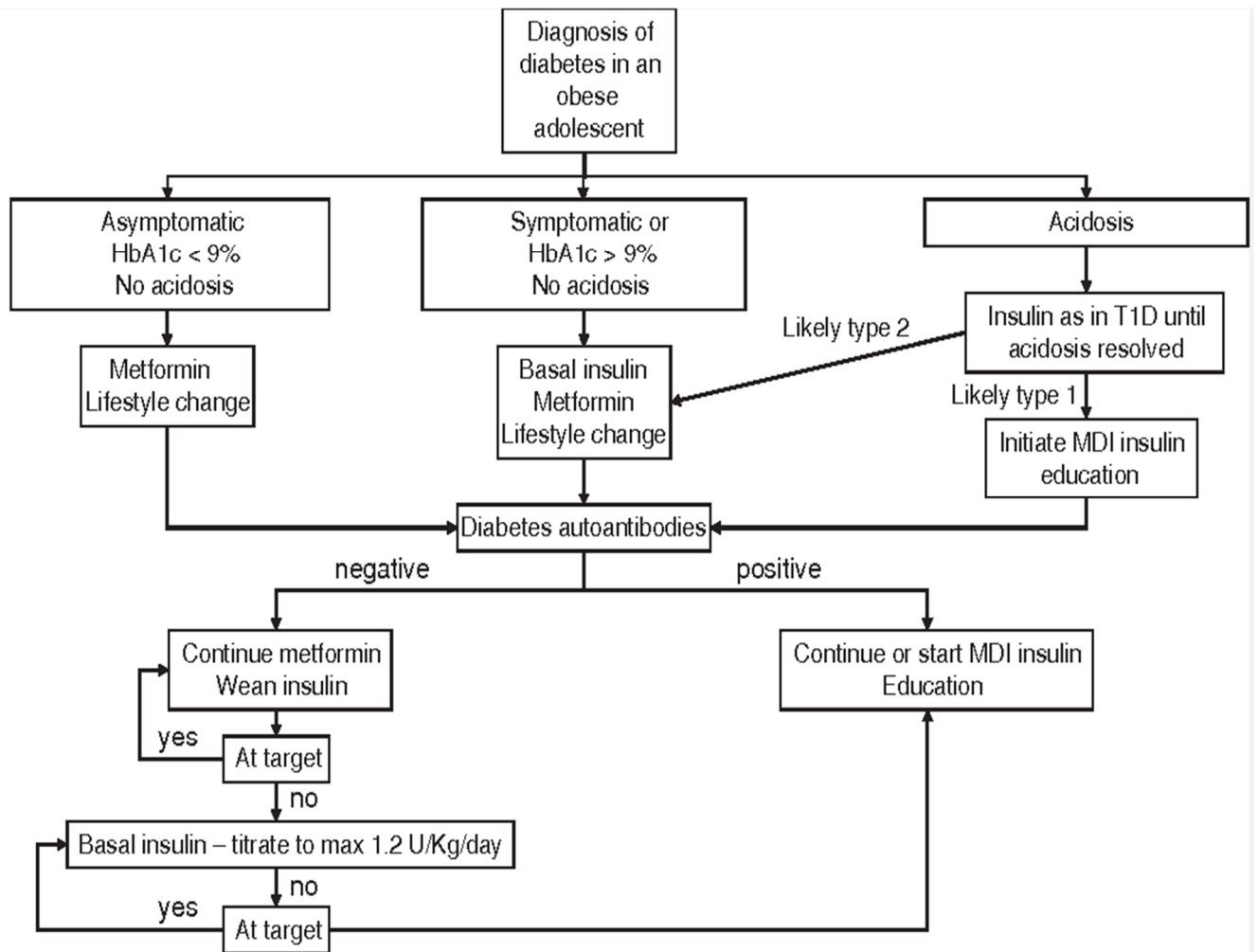


Figure 24: Prise en charge initiale du diabète chez l'enfant selon l'ISPAD.

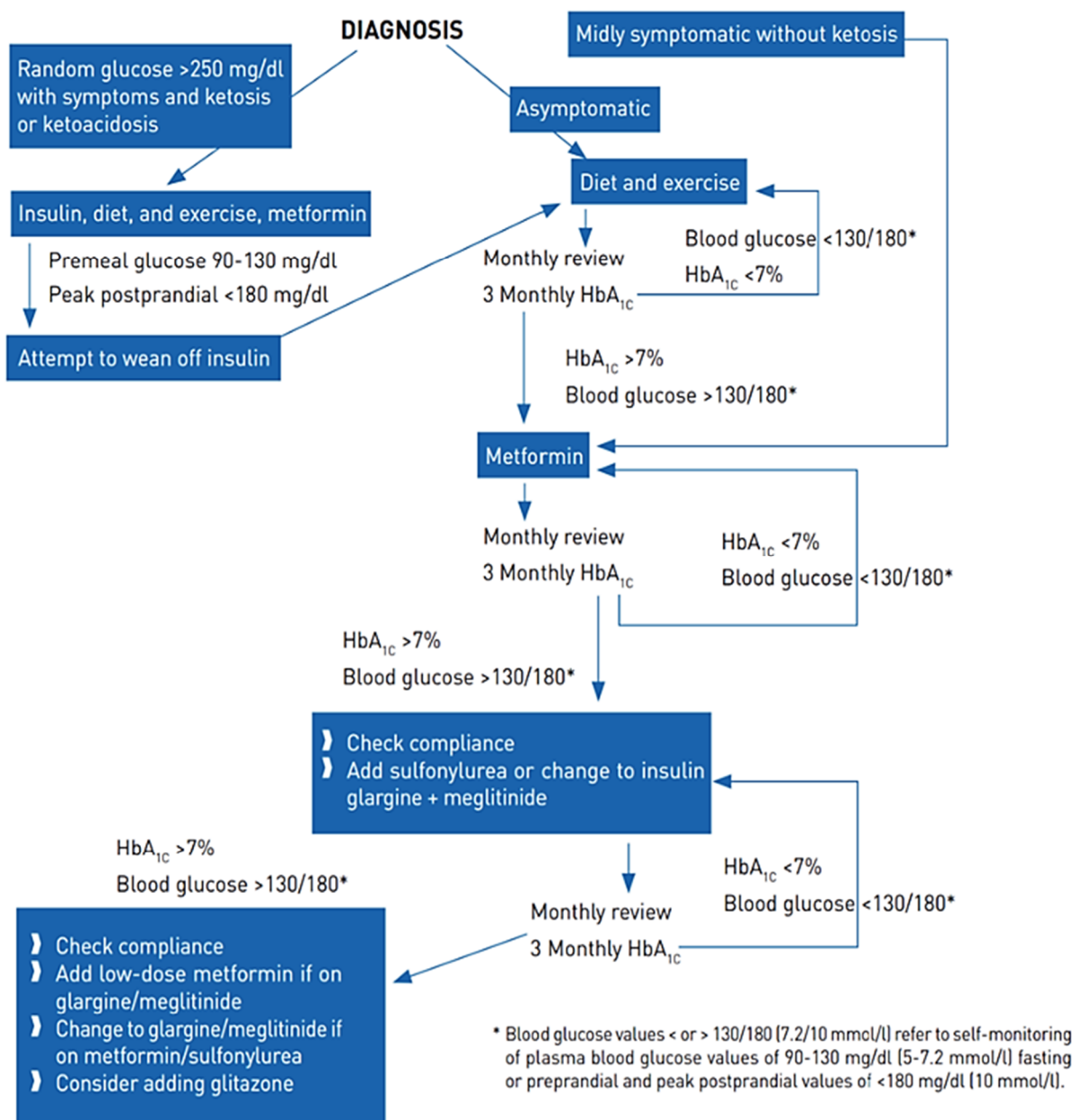


Figure 25: Prise en charge thérapeutique globale du diabète type 2 chez l'enfant selon l'ISPAD. (89)

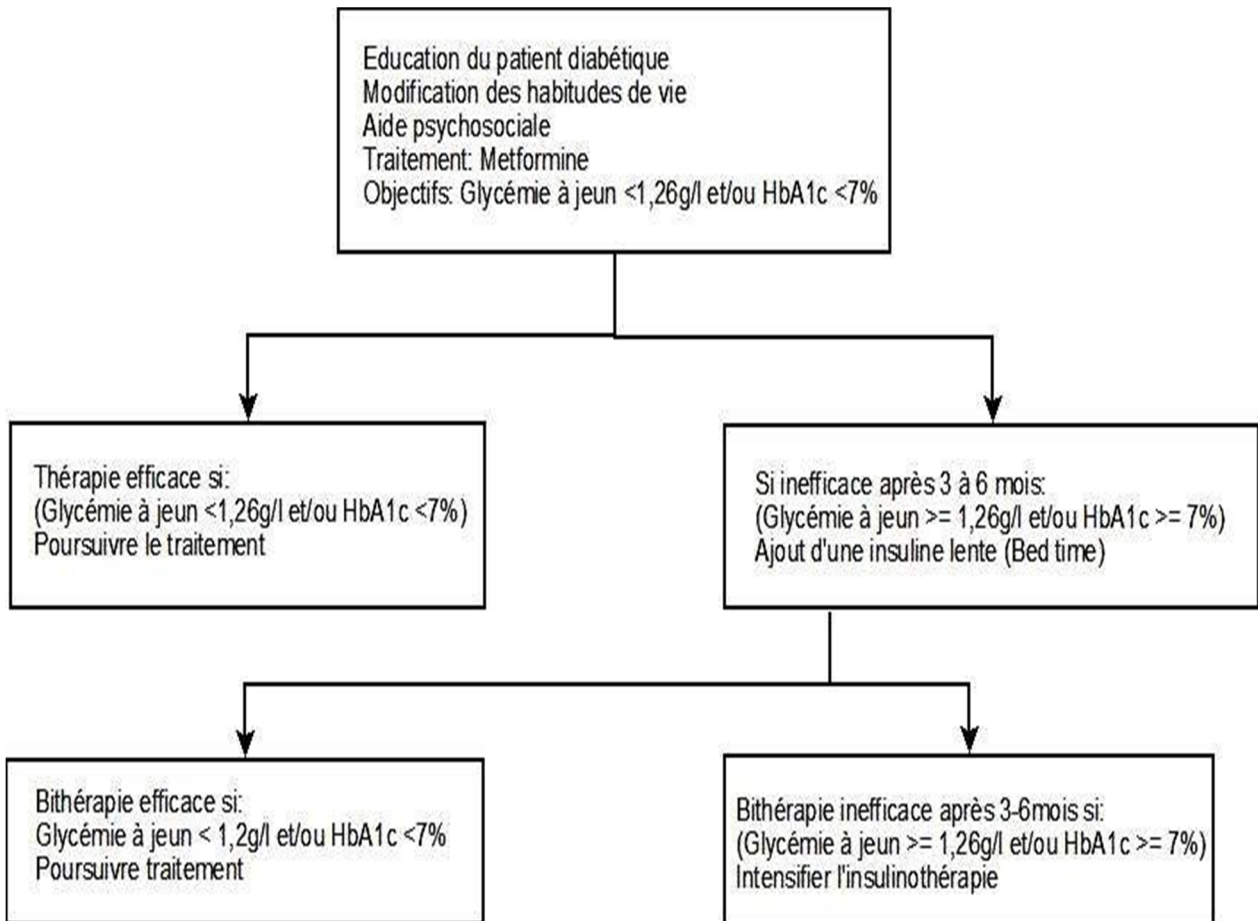


Figure 26: Stratégie thérapeutique proposée par l'ADA pour la prise en charge du diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent. (88)

X. Prévention :

1. Prévention primaire :

La prévention primaire s'applique à tous les enfants en particulier ceux qui présentent des facteurs de risques modifiables et se confond pour une grande part avec la prévention de l'obésité.

L'obtention d'un contrôle métabolique satisfaisant pendant la grossesse chez les mères diabétiques doit être une priorité, de même que la prévention de l'obésité chez les jeunes femmes en âge de procréer. En effet, l'exposition à un environnement diabétique in utero entraîne pour le fœtus un risque accru de développer ultérieurement un diabète de type 2.(81)

La promotion de l'allaitement maternel est également un point important dans la prévention du diabète de type 2 car elle agit sur un des facteurs de risques principaux : l'obésité. En effet, chez les enfants Pimas, l'absence d'allaitement maternel a été retenue comme facteur de risque d'obésité infantile (82,83).

En présence chez l'enfant et l'adolescent de facteurs de risque de diabète de type 2 tels qu'une histoire familiale de diabète de type 2, de signes cliniques d'insulinorésistance : acanthosis nigricans, SOPK, d'appartenance à une minorité ethnique, ou d'une obésité, une prévention primaire du diabète de type 2 doit être mise en place, axée sur un changement de mode de vie avec promotion de l'activité physique (qui permet une perte de poids mais aussi améliore l'insulinosensibilité) et une diminution des apports caloriques.

Un programme personnalisé doit être établi avec l'enfant et sa famille, en tenant compte des préférences alimentaires, des ressources familiales, des horaires et du désir de changement. L'implication de la famille et son soutien sont essentiels à la réussite du traitement. (2)

Le but des mesures diététiques chez l'enfant n'est pas la perte de poids mais l'arrêt de la prise de poids en maintenant une croissance normale. Les régimes très basses calories ainsi que les régimes hyper protéinés sont à proscrire chez l'enfant (2,8).

Il existe trois périodes clés pendant l'enfance pour le développement de l'obésité sur lesquels doivent reposer les efforts de prévention (6,84).

Pendant la période prénatale, une sous-nutrition pendant les deux premiers trimestres de grossesse favorise l'obésité chez l'enfant à naître par développement anormal de l'hypothalamus et des centres de régulation de l'appétit. En revanche, pendant le troisième trimestre de grossesse, c'est la surnutrition qui est délétère en entraînant une hyperplasie adipocytaire.

La seconde période critique est celle du rebond d'adiposité qui survient entre 5 et 7 ans. La survenue précoce de ce rebond d'adiposité est prédictive d'un IMC élevé à l'âge adulte. Il est donc important de le dépister.

Enfin, l'adolescence est la troisième période au cours de laquelle les efforts doivent être importants. En effet, 30% des femmes obèses l'étaient déjà à l'adolescence et 60% des adolescents obèses deviendront des adultes obèses.

<p>Qui ?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obésité IMC > 97^e percentile 2. Excès pondéral IMC > 90^e percentile avec deux des facteurs de risque suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Anamnèse familiale positive pour diabète de type 2 dans relations du 1^{er} ou 2^e degré • Ethnie à risque (Indiens d'Amérique, Américains d'origine africaine, Hispaniques, «Asian/Pacific Islander») • Signes ou symptômes de résistance à l'insuline (acanthosis nigricans, hypertension, dyslipidémie, syndrome des ovaires polykystiques)
<p>Quand ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • A dix ans ou au début de la puberté si elle survient plus tôt • Tous les deux ans si les critères de dépistage persistent

Figure 27: Guidelines proposé par l'ADA pour le dépistage du diabète de type 2 chez l'enfant. (87)

2. Prévention secondaire :

Les efforts de prévention ne s'arrêtent pas quand commence le diabète de type 2. Il faut alors, par la prévention secondaire, traiter les comorbidités et les facteurs de risque cardiovasculaires associés afin d'éviter et de retarder les complications du diabète.

2.1. L'hypertension artérielle :

L'objectif tensionnel pour l'enfant atteint d'un diabète de type 2 est inférieur au 95^{ème} percentile pour l'âge et la taille. Le traitement passe d'abord par les règles hygiéno-diététiques : perte de poids, exercice physique, restriction en sel. Si elles s'avèrent insuffisantes (après une durée 6 mois des mesures hygiéno-diététiques), un traitement médicamenteux est alors nécessaire.

Le traitement de première intention de l'enfant hypertendu sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) qui sont en outre néphroprotecteurs, donc particulièrement indiqués en cas de microalbuminurie associé au diabète.

En cas de contre-indication ou d'effets indésirables non toléré par l'enfant (principalement la toux) , il est possible d'utiliser les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA 2), les β -bloquants en tenant compte de la possibilité de masquage des hypoglycémies, les inhibiteurs calciques ou les diurétiques.

La bithérapie est indiquée en cas de non obtention des objectifs tensionnels (2).

2.2. La dyslipidémie :

Les enfants présentant un diabète de type 2 peuvent présenter une hyperlipémie qui est un des principaux facteurs de la morbi-mortalité cardiovasculaire chez l'adulte comme chez l'enfant.

L'ISPAD recommande des concentrations de LDL cholestérol inférieur à 100 mg/dl, de triglycérides inférieur à 150 mg/dl et de HDL cholestérol supérieur à 35 mg/dl.(2)

La perte pondérale et une alimentation pauvre en graisses représentent la première étape du traitement. L'équilibre glycémique permet également de diminuer les triglycérides et le LDL-cholestérol. En cas d'inefficacité du régime seul, un traitement médicamenteux hypolipémiant peut être envisagé à partir de 10 ans.

Les statines et les fibrates ont prouvé leur innocuité chez les enfants en cas respectivement d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie. L'effet indésirable principal des statines est la rhabdomyolyse et son utilisation pendant la grossesse est proscrite, justifiant des précautions contraceptives chez la jeune fille (2).

2.3. Le tabagisme :

Le tabagisme étant un important facteur de risque cardiovasculaire, c'est un point qu'il faut aborder à chaque consultation. Repérer les enfants consommateurs de tabac, les conseiller et les aider à arrêter est essentiel.

Les non-fumeurs doivent également recevoir une information sur les risques du tabagisme et le risque accru de maladie cardiovasculaire en cas de tabagisme et de diabète associés afin de les encourager à poursuivre leur abstinence.

2.4. L'alcool :

La consommation d'alcool augmente l'insulinorésistance et affecte la production d'insuline. Chez le jeune diabétique, l'alcool risque d'aggraver les hypoglycémies engendrées par le traitement (sulfamides ou insuline) et augmente le risque d'acidose lactique sous metformine (6).

XI. Le suivi :

1. Sur le plan clinique :

Un examen général trimestriel avec mesure du poids, de la taille, calcul de l'IMC et contrôle tensionnel est recommandé. L'examen de la peau, en particulier les aisselles, le cou, et les plis de l'aîne doit être fréquent pour rechercher et suivre l'évolution d'un acanthosis nigricans, témoin de l'insulinorésistance. L'amélioration des lésions cutanées en réponse à un bon contrôle métabolique est une motivation importante pour l'adolescent qui en retire un bénéfice immédiat, plus marquant pour lui que l'évitement des complications à long terme.(6)

La présence d'un hirsutisme ou d'un acné sévère peut être le reflet d'un hyperandrogénisme chez la fille lié à l'hyperinsulinisme.

L'inspection des pieds et la prise du pouls pédieux ainsi qu'un examen neurologique avec examen au monofilament à la recherche d'un trouble sensitif sont conseillés annuellement. Des conseils d'hygiène et de soins des pieds doivent être régulièrement dispensés aux jeunes diabétiques.

L'examen des organes génitaux externes doit rechercher une vulvovaginite ou une balanite mycosique, fréquentes chez les adolescents diabétiques. Le stade de Tanner doit être évalué tous les 3 à 6 mois jusqu'à la fin de la puberté car une puberté précoce est fréquente chez les enfants obèses. Une irrégularité menstruelle chez la jeune fille post-pubère doit faire évoquer un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

L'examen du fond d'œil après dilatation doit être réalisé par un spécialiste au moment du diagnostic puis annuellement à la recherche d'une rétinopathie diabétique (2,6).

2. Sur le plan biologique :

La glycémie capillaire à jeun et 2 heures après le repas peuvent être réalisés à domicile par l'enfant et sa famille en début de traitement puis espacés en fonction du schéma de suivi individuel.

La glycémie plasmatique à jeun et l'HGPO sont nécessaires au moment du diagnostic puis peuvent être répétées en cas de besoin.(6)

L'HbA1c doit être dosée tous les 3 mois et les résultats doivent être commentés avec le jeune patient à chaque consultation.

La protéinurie doit être recherchée au diagnostic puis annuellement

Si elle est absente, on recherche une microalbuminurie. L'existence d'une microalbuminurie doit inciter à un traitement par IEC qui ralentit l'évolution de la néphropathie.

Le profil lipidique à jeun : cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL cholestérol, et triglycérides doit être évalué au diagnostic puis contrôlé tous les ans.

Les dosages de peptide C et insulinémie ne sont pas recommandés en routine.



Conclusion



Le diabète de type 2 est devenu une maladie émergente en pédiatrie responsable d'un problème majeur de santé publique partout dans le monde. La prévalence exacte de ce type de diabète est probablement sous-estimée compte tenu de son caractère longtemps asymptomatique. Elle augmente cependant parallèlement à la prévalence croissante de l'obésité, et le diabète de type 2 de l'enfant n'est plus une forme exceptionnelle réservée aux minorités ethniques mais touche aujourd'hui les populations jeunes dans plusieurs pays.

Les facteurs de risque sont désormais identifiés dont le lien commun est l'insulinoresistance qui joue un rôle primordial dans l'intolérance glucidique qui précède le diabète de type 2.

Son dépistage doit être ciblé dans les populations pédiatriques à risque selon les recommandations de l'ADA afin d'intervenir au stade d'ITG ou de diabète asymptomatique et de tout mettre en œuvre pour normaliser la glycémie et éviter les complications dégénératives.

Le diabète de type 2 du sujet jeune est précocement associé à des lésions microvasculaires et peut également conduire à des complications macrovasculaires.

Le facteur primordial dans la prise en charge est la modification des habitudes de vie. Le contrôle du poids et l'augmentation de l'activité physique ont un effet bénéfique sur le contrôle glycémique mais également sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire souvent associés comme l'hypertension et la dyslipidémie. L'arsenal thérapeutique reste limité en pédiatrie en raison de la faible quantité de médicaments approuvés seul la metformine est autorisée chez l'enfant, mais devrait se diversifier prochainement.

La prévention est la stratégie prioritaire pour le futur. Elle doit être axée sur des changements de l'environnement et du mode de vie des enfants et des adolescents, en particulier, une participation plus étroite des familles, du milieu scolaire, des industries agroalimentaires et des gouvernements.



Annexes



Fiche d'exploitation :

Nom
Prénom :
N d'entré:
Date de naissance:
Date d'admission :

Atcd anténataux :
Poids de naissance :
Atcd personnels:
.....
Atcd familiaux
.....
Prise médicamenteuse :
.....
Habitudes alimentaires :
.....

-Circonstances de découverte :
-Signes cliniques :
.....
.....
.....
.....
.....
.....
-examen général :
Tension artérielle :
Poids : taille : imc :
Bandelette urinaire :
-examen cutané :
le tour de taille
-examen cardio vasculaire :
Examen génital :

Biologie :

Glycémie à jeun :

HbA1c :

Bilan lipidique :

HDL-cholestérol : LDL-cholestérol :

Cholestérol total : Triglycérides :

Bilan rénal :

Urée : Créatinine :

Protéinurie de 24H :

Bilan immunologique :

Anti-GAG :

Anti-TPO : Anti-endomesium:

Anti-IA2: Anti transglutaminase:

Dosage peptide C:

-Radiologie :

Echographie rénale :

Fond d'œil :

Traitement :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Evolution :

.....
.....
.....
.....
.....
.....



Résumés



Résumé

Titre : Le diabète de type 2 chez l'enfant.

Auteur : CHBOURK Sara.

Mots clés : diabète type 2, obésité, insulinoresistance, puberté, metformine.

Le diabète de type 2 est caractérisé par une hyperglycémie chronique due à un défaut de sécrétion de l'insuline accompagnée d'une insulinoresistance. Cette forme de diabète n'est plus l'apanage des adultes mais concerne aussi actuellement les adolescents et les enfants. Cette émergence a été corrélée à l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans le monde.

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans l'Unité de diabétologie et d'endocrinologie pédiatrique P2 à l'Hôpital des Enfants Avicenne sur une période de 4 ans allant de janvier 2014 à décembre 2017.

9 patients ont été inclus au début de l'étude, dont 78% de filles et 22% de garçons, d'âge moyen de 11,88 ans avec des extrêmes allant de 10 à 15ans. Les 2 principaux modes de découverte étaient le syndrome cardinal et la cétose diabétique retrouvés en nombre équivalent chez 44,44% des cas. La découverte était fortuite chez 11,11% des cas. La totalité des patients étaient obèses avec un IMC moyen de 26,10Kg/m² et 77,78% présentaient un acanthosis nigricans. Par la suite, 3 cas ont été exclus devant la positivité des autoanticorps anti-insuliniques. Les mesures hygiéno-diététiques et la metformine ont été institués chez tous les patients, un recours à l'insulinothérapie associée était nécessaire chez 83% des cas. Aucune complication dégénérative n'a été décelée dans notre série.

L'apparition du diabète de type 2 en population pédiatrique suscite des difficultés diagnostiques avec les autres types de diabète notamment le type 1 plus communément retrouvé chez l'enfant.

La prévention et le dépistage des enfants à risque représentent les facteurs clés pour éviter les complications dramatiques liées à la maladie.

Abstract

Title : diabetes mellitus type 2 in children and adolescent.

Author : CHBOURK Sara.

Key words : diabetes type 2, obesity, insulin resistance, puberty, metformin, diabetes autoantibody.

Type 2 diabetes is characterized by a chronic hyperglycaemia due to a fault of secretion of insulin accompanied by an insulin resistance. This form of diabetes is no longer the prerogative of the adults but also concerns currently adolescents and children. This emergence was correlated with the increase in the prevalence of obesity in the world.

It is a retrospective study realized in diabetes and endocrinology pediatric unit P2 at the hospital of children Avicenna on a period of 4 years from January 2014 to December 2017.

9 patients were included at the beginning of the study, 78% girls and 22% boys, mean age of 11.88 years with extremes ranging from 10 to 15 years. The 2 main modes of discovery were cardinal syndrome and diabetic ketosis found in equivalent numbers in 44.44% of cases and fortuitous finding was noted in 11.11% of cases. All of the patients were obese with an average BMI of 26,10Kg/m² and 77.78% had an Acanthosis nigricans. 3 cases have subsequently been excluded because of the diabetes antibody positivity. The hygienic dietetic measure and metformin have been established in all patients, the recourse of the association with an insulin therapy was necessary in 83% of cases. None of degenerative complication has been detected in our series.

The appearance of type 2 diabetes in the pediatric population raises diagnostic difficulties with other types of diabetes, especially the type 1 most commonly found in children.

The prevention and screening of high risk children are key factors in avoiding the dramatic complications of the disease.

ملخص

عنوان: مرض السكري نوع 2 عند الأطفال و المراهقين.

من طرف : شبورك سارة.

الكلمات الأساسية: السكري نوع 2، السمنة، مقاومة الأنسولين، البلوغ، ميتفورمين، مضادات الأجسام الأنسولين.

يتميز داء السكري نوع 2 بارتفاع مزمن لمستوى السكر في الدم، والذي يرجع لنقص في إفراز الأنسولين مصحوب بمقاومته. لم يعد هذا النوع من السكري حكرا على الراشدين فقط ولكنه أصبح حاليا يصيب المراهقين والأطفال. وقد ارتبط هذا الظهور مع زيادة نسبة السمنة في العالم.

هذه دراسة استيعادية أجريت في مصلحة طب الغدد والسكري للأطفال ب2 في مستشفى الأطفال ابن سينا على مدى فترة 4 سنوات من يناير 2014 إلى ديسمبر 2017.

شملت الدراسة 9 مرضى في البداية ، 78 ٪ منهم فتيات و 22 ٪ فتيان ، أعمارهم تتراوح ما بين 10 سنوات الى 15 سنة مع متوسط عمر 11.88 سنة. كان النمطان الرئيسيان للاكتشاف المرض هما المتلازمة الكاردينالية و الكيتوزيه السكري الموجودان بنسب متكافئة في 44.44 ٪ من الحالات، في حين 22 ٪ من الحالات كانت بدون أعراض. جميع المرضى يعانون من السمنة مع متوسط مؤشر كتلة الجسم 26.10 كجم / م 2 و 77.78 ٪ من الحالات لديهم شحوم نانوية. تم فيما بعد استبعاد 3 حالات نظرا لإيجابية مضادات أجسام الأنسولين. جميع المرضى خضعوا للعلاج بتصحيح العادات الغذائية ، الحث على التربية البدنية و تناول الميتفورمين ، 83 ٪ من الحالات تطلبت استخدام العلاج بالأنسولين. لم يتم العثور على أي مضاعفات انتكاسية في سلسلتنا.

شكل ظهور النوع الثاني من داء السكري في مجموعة الأطفال صعوبات تشخيصية مع أنواع أخرى من مرض السكري ، خاصة النوع الأول الأكثر شيوعاً لدى الأطفال

تعتبر الوقاية و مراقبة الأطفال المعرضين للإصابة بهذا النوع من السكري عاملين رئيسيين في تجنب المضاعفات الدرامية لهذا المرض.



Bibliographie



- [1]. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. Pediatrics Vol. 105 No. 3 March 2000.
- [2]. Zeitler P, Fu J, Tandon N, Nadeau K, Urakami T, Bartlett T, Maahs D.et al. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatric Diabetes* 2014:
- [3]. Claire Lévy-Marchal, Anne Fagot-Campagna, Madeleine Daniel. Rapport surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant 2007. Institut national de la santé et de la recherche médicale.
- [4]. Observatoire Régional de la santé Réunion. Le diabète. Ile de La Réunion, France: ORS Réunion; 2015
- [5]. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;
- [6]. Fkir Saida
diabète type 2 chez l'enfant et l'adolescent 2009, [thèse de doctorat en médecine N.66] Casablanca. Université Hassan II. Faculté de Médecine et de Pharmacie.
- [7]. Druet Céline, Tubiana-Rufi Nadia, Chevenne Didier, Rigal Odile, Polak Michel and Levymarchal Claire.et al.
Characterization of Insulin Secretion and Resistance in Type 2 Diabetes of Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006 Vol. 91,No. 2 401-404.
- [8]. Rosenbaum Michael, Nonas Cathy, Horlick Mary, Fennoy Ilene, Vargas Ileana, Schachner Holly, Kringas Patricia, Stanton Kristi And Weil Richard And The El Camino. et al.
Diabetes Prevention Group. β -Cell Function and Insulin Sensitivity in Early Adolescence: Association with Body Fatness and Family History of Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004 Vol. 89, No. 11 5469-5476.

- [9]. Girard J.
Physiopathologie du diabète non insulino-dépendant . Médecine thérapeutique 1997 ; 3 :33-44.
- [10]. Scheen A.J.
Pathophysiology of insulin secretion. Annales d'endocrinologie Février 2004 ; 65, 1 : 29-36.
- [11]. Thorens B.
Mechanisms of glucose sensing and multiplicity of glucose sensors. Annales d'endocrinologie Février 2004; 65, 1:9-12.
- [12]. Mauvais-Jarvis F, Andreelli F.
Interaction entre l'insulinorésistance et les anomalies de l'insulinosécrétion au cours du diabète de type 2. In : 14ème symposium international de diabétologie, synthèse du 17ème congrès de la fédération internationale du diabète. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2001 : 105-117.
- [13]. Poitout V., Briaud I., Kelpe C., Hagman D.
Gluco-lipotoxicity of the pancreatic beta cell. Annales d'endocrinologie Février 2004; 65, 1:37-41.
- [14]. Ferré P.
Adipocyte et insulinorésistance. Annales d'endocrinologie 2004; 65,1:61-62.
- [15]. Craig Maria E., Femia Giuseppe, Broyda Vitali, Lloyd Margaret And Howard Neville J. et al.
Type 2 diabetes in Indigenous and non-Indigenous children and adolescents in New South Wales. The Medical journal of Australia 2007; 186 (10): 497-499.

- [16]. Alberti George, Zimmet Paul, Shaw Jonathan, Bloomgarden Zachary, Kaufman Francine, Silink Martin,
Type 2 Diabetes in the Young : The Evolving Epidemic. Diabetes Care
july 2004, volume 27, number 7.
- [17]. Goran Mi, Gowers Ba.
Longitudinal study on pubertal insulin resistance. Diabetes 2001; 50:
2444-2450.
- [18]. Arslanian Sa, Kalhan Sc.
Correlation between fatty acid and glucose metabolism, potential
explanation of insulin resistance of puberty. Diabetes 1994; 43: 908-914.
- [19]. Moran A., Jacobs Dr, Steinberger J, Cohen P, Hong Cp, Prineas R,
Sinaiko Ar.et al.
Association between the insulin resistance of the puberty and the insulin
like growth factor-I/ Growth hormone axis. J Clin Endocrinology Metab
2002; 87: 4817- 4820.
- [20]. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS,
Valdez R, Beckles GL, Saaddine J, Gregg EW, Williamson DF, Narayan
KM.Et Al.
Type 2 diabetes among north American children and adolescents: An
epidemiologic review and a public health perspective. J Pediatric
2000;136:664-72.
- [21]. Maryse Hamelin Raynaud.
Les origines de l'épidémie de diabète et de maladies cardiovasculaires,
(Mars 2010). Double fardeau nutritionnel pôle francophone en Afrique.

- [22]. Hanson Robert L., Bogardus Clifton, Duggan David, Kobes Sayuko, Knowlton Michele, Infante Aniello M., Marovich Leslie, Benitez Deb, Baier Leslie J., And Knowler William C. et al.
A Search for Variants Associated With Young-Onset Type 2 Diabetes in American Indians in a 100K Genotyping Array. *Diabetes* 56:3045-3052, 2007.
- [23]. Hoffman Rp, Vicini P, Sivitz Wi, Cobell C.
Pubertal adolescent Male-female differences in insulin sensitivity and glucose effectiveness determined by the one compartment minimal model. *Pediatr Res* 2000; 18: 184-188.
- [24]. Murphy Michael J., Metcalf Brad S., Voss Linda D., Jeffery Alison N. Kirkby Joanne, Mallam Katie, M. Wilkin Terence J. et al.
Girls at five are intrinsically more insulin resistant than boys: The programming hypotheses revisited: The EarlyBird study (EarlyBird 6) *Pediatrics*. 2004, vol. 113 (1), no1, pp. 82-86.
- [25]. Dabelea Dana, Petit David J., Hanson Robert L., Imperatore Giuseppina, Bennett Peter H., Knowler William C. et al.
Birth Weight, Type 2 Diabetes, and Insulin Resistance in Pima Indian Children and Young Adults. *Diabetes Care* 1999, 22:944–950.
- [26]. Hofman Paul L., Regan Fiona, Jackson Wendy E., Jefferies Craig, Knight David B., Robinson Elizabeth, And Cutfield Wayne S. et al.
Premature Birth and Later Insulin Resistance. *N Engl J Med* 2004; 351(27):2888.
- [27]. Alberti George, Zimmet Paul, Shaw Jonathan, Bloomgarden Zachary, Kaufman Francine, Silink Martin, et al.
Type 2 Diabetes in the Young : The Evolving Epidemic. *Diabetes Care* july 2004, volume 27, number 7.

- [28]. Obésité de l'enfant: faits et chiffres,
en ligne : <http://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/fr/>, 16 octobre 2017.
- [29]. DeFronzo Ra, Ferrannini E.
Insulin resistance, a multifaced syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care* 1991; 14: 173-194.
- [30]. Goran Michael I., Ball Geoff D. C. And Cruz Martha L.
Obesity and Risk of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease in Children and Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003 Vol. 88, No. 4 1417-1427.
- [31]. V.Kerlan.
Diabète de type 2 du sujet jeune. *Ann. Endocrinol.*, CHU de Brest. 2005.
- [32]. The SEARCH for Diabetes in Youth Study: Rationale, Findings, and Future Directions. *Diabetes Care* 2014;37:3336–3344.
- [33]. Imperatore G, Boyle JP, Thompson TJ, Case D, Dabelea D, Hamman RF, et al.
Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U.S. population aged <20 years through 2050: dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth. *Diabetes Care* 2012;35:2515-2520.
- [34]. Constadina Panagiotopoulos MD, FRCPC, Michael C. Riddell PhD, Elizabeth A.C. Sellers MD, et al.
Le diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents. FRCPC Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. *Can J Diabetes* 37 (2013).

- [35]. Tatsuhiko Urakami, Shigeo Morimoto, Yoshikazu Nitadori, Kensuke Harada, Misao Owada And Teruo Kitagawa. et al.
Recent change in the annual incidence of childhood type 2 diabetes in the Tokyo Metropolitan Area. *Clin Perdiatr Endocrinol* 2007; 16(2), 53-58.
- [36]. Kitagawa T., Owada M., Urakami T., Yamauchi K.
Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin. Pediatr.*, 1998, 37, 111-115.
- [37]. N. Tubiana-Rufi, N. Szerman-Nathan, E. Ramos, L. Bubuteishvili, D. Chevenne, C. Levy-Marchal, P. Czernichow. Et al.
Diabète de type 2 chez les enfants et adolescents: revue et données préliminaires françaises. 2009. volume 3, issue 2, pages 192-197.
- [38]. Krakoff Jonathan, Lindsay Robert S., Looker Helen C., Nelson Robert G., Hanson Robert L. And Knowler William C. et al.
Incidence of Retinopathy and Nephropathy in Youth Onset Compared With Adult-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* , 2003, 26:76-81.
- [39]. Feltbower R. G., Mckinney P. A., Campbell f. M., Stephenson C. R., Bodansky H. J.
Type 2 and other forms of diabetes in 0–30 year olds: a hospital based study in Leeds, UK. *Arch Dis Child* 2003; 88:676 679.
- [40]. Dabelea D, Bell RA, D’Agostino RB Jr, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al.
Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study; Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007;297:2716–24.

- [41]. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, Copeland KC, Cuttler L, Kaufman F, et al.
TODAY Study Group. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype. *Diabetes Care*. 2010;33:1970–5.
- [42]. Peter Tieh & Daina Dreimane.
Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Published online: 13 September 2013. Dr. K C Chaudhuri Foundation 2013.
- [43]. Thierry Mouraux, Harry Dorchy,
(Pré)diabète de type 2 et MODY : clinique de diabétologie, Hôpital Universitaire des enfants Reine Fabiola, ULB, Bruxelles. *Rev Med Brux* 2010.
- [44]. Cleland, S.J., Fisher, B.M., Colhoun, H.M. et al.
Insulin resistance in type 1 diabetes: what is ‘double diabetes’ and what are the risks? *Diabetologia* (2013) 56: 1462.
- [45]. Thomas Reinehr, Vestische Kinder- und Jugendklinik,
Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents, University of Witten- Herdecke, 45711 Datteln, Germany *World J Diabetes*. 2013 Dec 15; 4(6): 270–281.
- [46]. Dr AL HOUARI Z. Pr IMANE Z.
Présentation : Diabète type 2 de l’enfant et de l’adolescent : à propos de 11 cas. PII HER Rabat PII HER Rabat.
- [47]. Elizabeth R. Pulgaron, Alan M. Delamater.
Obesity and type 2 diabetes in children : Epidemiology and treatment. *Curr Diab Rep* (2014) 14:508.

- [48]. Rosenbloom Arlan L., Joe Jennie R., Young Robert S., Winter William E. Et Al.
Emerging Epidemic of Type 2 Diabetes in youth. Diabetes Care, Volume 22, Number 2, February 1999.
- [49]. Barrett T
Type 2 diabetes mellitus: incidence, management and prognosis, Pediatrics and Child Health (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2016.12.006>.
- [50]. Myriam Costa, Stéphanie Potvin, Geneviève Beaugard, Rémi Rabasa-Lhoret.
Mesurer l'insulinorésistance en pratique quotidienne et en recherche. Groupe de recherche sur le diabète et les maladies métaboliques, Centre de recherche du CHUM, Hôtel-Dieu, 3850 St Urbain, Montréal QC, Canada, H2W 1T7. Mini-revue Sang Thrombose Vaisseaux 2004 ; 16, n° 9 : 455-60.
- [51]. Karim Gariani, Isabelle Hagon-Traub, Jacques Philippe.
Diabète de type 1 ou 2 ? ou autre ?. Rev Med Suisse 2009; volume 5.1248-1253.
- [52]. Fernand LAMISSE,
Le diabète de type 2 des enfants et des adolescents, Cah. Nutr. Diét., 42, 1, 2007.
- [53]. Fagot-Campagna A.
Diabète de type 2 chez l'enfant. Médecine clinique endocrinologie et diabète 2004 ; 9 : 3943.
- [54]. Item : complications dégénératives et métaboliques du diabète, Université Médicale Virtuelle Francophone.

- [55]. Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Watanabe C, Takaika H, Yamada H, Mutou K, Satou A, Uchigata Y, Iwamoto Y. et al.
High incidence of diabetic nephropathy in early-onset japanese NIDDM patients. Risk analysis. Diabetes care 1998; 21 (7): 1080-5.
- [56]. TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. Diabetes Care 2013; 36:1735–1741.
- [57]. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M et al.
Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. J Clin Endocrinol Metab 2011.
- [58]. Christopher Prendergast & Samuel S. Gidding.
Cardiovascular Risk in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes Mellitus. Curr Diab Rep (2014) 14:454.
- [59]. P. VALENSI, E. COSSON
Physiopathologie des complications du diabète. Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, CHU Jean Verdier, BONDY. Réalités Cardiologiques • N° 213 – Cahier 1 • Janvier 2006.
- [60]. A.J. Scheen , J-C. Philips , J-M. Krzesinski. et al.
Hypertension et diabète : à propos d'une association commune mais complexe Rev Med Liège 2012; 67 : 3 : 133-138.
- [61]. Sumana Narasimhan, MD, and Ruth S. Weinstock, MD, PhD .et al.
Youth-Onset Type 2 Diabetes Mellitus: Lessons Learned From the TODAY Study.2014 Mayo Foundation for Medical Education and Research n Mayo Clin Proc. 2014;nn(n):1-11.
- [62]. TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. Diabetes Care. 2013.

- [63]. Bruno Vergès.
Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. Service endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, hôpital du Bocage, CHU de Dijon. 0985-0562/\$ - see front matter © 2007 Elsevier Masson SAS.
- [64]. Rodriguez BL, Fujimoto WY, Mayer-Davis EJ et al.
Prevalence of cardiovascular disease risk factors in U.S. Children and adolescents with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1891–1896.
- [65]. Dean H, Sellers E.
Steatohepatitis in children with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2001; 50 (Suppl 2):A378.
- [66]. Nadeau KJ, Klingensmith F, Zeitler P.
Type2 diabetes in children is frequently associated with elevated alanine aminotransferase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 94–98.
- [67]. Hudson OD, Nunez M, Shaibi GQ.
Ethnicity and elevated liver transaminases among newly diagnosed children with type 2 diabetes. *BMC Pediatr* 2012; 12:174.
- [68]. Sundaram SS, Zeitler P, Nadeau K.
The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 529–535.
- [69]. Nadeau KJ, Zeitler PS, Bauer TA et al.
Insulinresistance in adolescents with type 2 diabetes is associated with impaired exercise capacity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3682–3685.

- [70]. Maahs David M., Snively Beverly M., Bell Ronny A., Dolan Lawrence, Hirsch Irl, Imperatore Giuseppina, Linder Barbara, Marcovina Santica M., Mayer-Davis Elizabeth J., Pettitt David J., Rodrigues Beatriz L. And Dabelea Dana. Et al.
Higher Prevalence of Elevated Albumin Excretion in Youth With Type 2 Than Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2007 ; 30:2593-2598.
- [71]. Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Ludwig DS, Laffel LM.
Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2012; 29: 453–463.
- [72]. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F et al.
Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36:3863–3869.
- [73]. Fagot-Campagna A.
Diabète de type 2 chez l'enfant. *Médecine clinique endocrinologie et diabète* 2004; 9 : 39-43.
- [74]. Dean H, Flett B:
Natural history of type 2 diabetes diagnosed in childhood: long term follow-up in young adult years. *Diabetes* 51, 2002, (Suppl. 1):A24.
- [75]. Wittmeier KDM, Wicklow BA, Sellers EAC, et al.
Success with lifestyle monotherapy in youth with new-onset type 2 diabetes. *Paediatr Child Health* 2012; 17:129e32.
- [76]. Jones K.L., Arslanian S.A., Peterokova V.A., Park J.S., Tomlinson M.J.
Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 2002, 25, 89-94.

- [77]. Gottschalk M., Danne T., Cara J., Vlajinic A., Issa M.
Glimepiride vs metformin as monotherapy in pediatric subjects with T2DM: a single-blind comparison study (abstract). *Pediatr. Diabetes*, 2005, 6, SP18.
- [78]. Jacobson-Dickman E, Levitsky L.
Oral agents in managing diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1689-703.
- [79]. Schwartz Malcolm S., Chadha Anila.
Type 2 Diabetes Mellitus in Childhood: Obesity and Insulin Resistance. *The journal of the American osteopathic association*. Vol 108, No 9 September 2008 • 518-524.
- [80]. Inge TH, Miyano G, Bean J, et al.
Reversal of type 2 diabetes mellitus and improvements in cardiovascular risk factors after surgical weight loss in adolescents. *Pediatrics* 2009;123:214e22.
- [81]. Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F; Leblanc G, Velho G, Vexiau P, Porcher R, Hadjadj R, Pratley P, Tataranni Pa, Calvo F, Gautier Jf. Et al.
Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2003 May 31; 36(9372):1861-5.
- [82]. Taylor JS, Kacmar JE, Nothnagle M, Lawrence RA.
A systematic review of the literature associating breastfeeding with type 2 diabetes and gestational diabetes. *J Am Coll Nutr* 2005;24:320e6.
- [83]. Tataranni P. Antonio.
Obesity in the Pimas. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. Volume 2, Number 4/octobre 2001 ; 365-369.

- [84]. Dietz Wh.
Critical periods in childhood for the development of obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1994, Vol 59, 955-959.
- [85]. Amed S, Dean HJ, Panagiotopoulos C, et al.
Type 2 diabetes, medication-induced diabetes, and monogenic diabetes in Canadian children: a prospective national surveillance study. *Diabetes Care* 2010;33:786e91.
- [86]. Janet H. Silverstein, MD, and Arlan L. Rosenbloom, MD.
Type 2 Diabetes in Children, *Current Diabetes Reports* 2001, 1:19–27.
- [87]. C. Girardin V. Schwitzgebel.
Diabète de type 2 en pédiatrie : diagnostic et prise en charge. *Rev Med Suisse* 2007; volume 3. 32118.
- [88]. Libman Ingrid M., Arslanian Silva A.
Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes in Youth. *Hormone Research* 2007;67:22-34.
- [89]. Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in children and adolescence. International diabetes federation, 2011.
- [90]. J.-L. Wémeau ; B. Vialettes ,J.-L. Schlienger.
Endocrinologie, métabolisme, diabète et nutrition pour le praticien. 2014, Elsevier Masson SAS.
- [91]. Togo Amagara
Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques du diabète chez l'enfant et l'adolescent, Thèse de Médecine. Université de Bamako, Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie Domon. Année 2010.

- [92]. Springer SC, Silverstein J, Copeland K, et al.
Management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents.
Pediatrics 2013;131(2):e648–64.
- [93]. Kristen J. Nadeau, Barbara J. Anderson, Erika G. Berg, Jane L. Chiang, Hubert Chou, Kenneth C. Copeland, Tamara S. Hannon, Terry T.-K. Huang, Jane L. Lynch, Jeff Powell, Elizabeth Sellers, William V. Tamborlane, and Philip Zeitler and Al.
Youth-Onset Type 2 Diabetes Consensus Report: Current Status, Challenges, and Priorities Diabetes Care 2016;39:1635–1642, Volume 39, September 2016.
- [94]. M. Yafi, K. Collins.
A toddler with type 2 diabetes, European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2015 Meeting. Stockholm, Sweden. [Abstract 303](#), presented September 16, 2015.
- [95]. Karabouta, Z. Et Al.
Adolescents with type 2 diabetes show signs of peripheral neuropathy. Pediatr Diabetes 2008, 9(2): 110).

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .

مرض السكري نوع 2 عند الأطفال (بصدد 09 حالات ومراجعة الأدبيات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: سارة شبورك

المرددة في: 23 ماي 1992 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سكري نوع 2 - البلوغ - مقاومة الأنسولين - ميتفورمين - السمنة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: بدر السعود ابن جلون الضخامة

أستاذة في طب الأطفال

مشرفة

السيدة: زينب إيمان

أستاذة في طب الأطفال

السيد: سعيد الطاير

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء

السيد: توفيق مسكيني

أستاذ في طب الأطفال

السيد: رشيد أبي القاسم

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: لمياء كربوبي

أستاذة في طب الأطفال