

Année 2020

Thèse N° 191

**Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de
type 1 : Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de
Marrakech**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/10/2020

PAR

Mr. MOUNIR BELKRACHNI

Né le 09/07/1993 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Diabète type 1- Maladies auto-immunes - Séropositivité - Auto-anticorps - Anti-GAD65 -
Anti-insuline - Anti-IA2 - Anti-ZnT8 - Clinique - Biologie - Immunologie.

JURY

Mme S. CHELLAK

Professeur de Biochimie

PRESIDENTE

Mr B. ADMOU

Professeur d'Immunologie

RAPPORTEUR

Mme A. BOURRAHOuat

Professeur de Pédiatrie

JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك

التي أنعمت عليّ وعلى والديّ

وأن أعمل صالحاً ترضاه

وأصلح لي في ذريّتي

إني تبت إليك و إني من المسلمين"

صدق الله العظيم



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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.



Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie –Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie–obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie–obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAÏTY Brahim	Oto–rhino– laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo– phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie–obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie– réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio– Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUISS Youssef	Anesthésie– réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie– chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo facial	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie -Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique ethygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale

	maladies métaboliques		
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardiovasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et	JALLAL Hamid	Cardiologie

	chirurgie maxillo faciale		
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDAAbdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire



DÉDICACES



*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent
du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes
sont fleuries » Marcel Proust.*

*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à **ALLAH**
en premier toutes les personnes qui m'ont soutenue durant
mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut*

Pour atteindre mon objectif...

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... ✍️

Tous les mots ne sauraient exprimer

la gratitude, l'amour, Le respect, la

reconnaissance... ✍️

Aussi, c'est tout simplement que ... ✍️



Je dédie cette thèse...



À Allah Tout puissant

*Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé dans le bon chemin,
Je vous dois ce que je suis devenue, Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde.*

À son prophète Mohammed

*Paix et salut sur lui, Notre guide et notre exemple bien-aimé. Qu'il nous
oriente dans le droit chemin.*



À ma TRÈS CHÈRE maman Mme. ZAHRA ENNABIH

À une personne qui m'a tout donné sans compter. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur, l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin.

J'implore ALLAH qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te récompenser pour tous tes sacrifices. Je te dédie ce travail qui, grâce à toi a pu voir le jour.

Tu n'as pas cessé de me soutenir et m'encourager. Ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.

J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, mon amour et mon profond respect.

À mon TRÈS CHER papa Mr. Moulay M'HAMED BELKRACHNI

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je ressens envers toi, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers tes encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisé. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi et réalisé aujourd'hui l'un de tes rêves les plus précieux.

Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon amour infini.

Qu'ALLAH tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau qui illumine mon chemin.



وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْنِي
كَمَا رَحِمْتَ ربي صغیرا

سورة الاسراء 24

À mon adorable sœur HASSNA

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut..... !
Tous les mots ne sauraient exprimer mon amour
Ta joie de vivre et ton sourire ont été pour moi le meilleur
encouragement que je puisse avoir. J'espère que ma thèse sera pour toi
source de fierté
Qu'ALLAH te garde et te protège*

À mon très cher frère EL Mehdi et sœur Bouchra

*Je suis très heureux de pouvoir vous présenter par ce travail le
témoignage de mon profond amour. Merci pour tous ce que vous avez
fait pour moi. Aucune dédicace ne peut exprimer la gratitude et la
profondeur des sentiments fraternels d'amour et d'attachement que
j'éprouve à votre égard. Puisse ALLAH vous protéger et vous préserver
de grandes réussites dans votre vie personnelle et professionnelle.*

I wish you the best in your American dream



À mes très chères sœurs Mouna et Soumia

Vous m'avez toujours soutenue et rassurée par vos encouragements, votre gentillesse et votre sens de l'humour.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi et je vous rends hommage par ce présent travail en guise de ma reconnaissance éternelle pour votre précieuse aide durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Je vous admire et vous aime... En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et qu'ALLAH, le tout puissant, vous protège et vous garde.

Ich liebe euch so sehr

À ma grand-mère HALIMA BELKADI

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières. Pour tout ce que tu as fait pour moi. Qu'ALLAH te procure longue vie, santé et bonheur.

*À la mémoire de mes grands parents JILALI ENNABIH, TAIB
BELKRACHNI ET NEJMA LAOUIAN*

J'aurais tellement aimé que vous soyez là, et que vous puissiez être fiers de moi. Qu'ALLAH le tout puissant, ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.



À mes chère(s) amie(s) Youssef Bendrif, Mohammed Nabih, Anass Aitabdellah, Mohammed Bougusiba, Mohammed Nouadri, Jamal Amadi, Soukaina gourfi, Abla Ossouss, Youssef Bougurine, Zineb lafifi et Imane Garhi

On m'a toujours dit que nos amis deviennent une seconde famille que l'on voit plus souvent que la vraie à force d'être présent dans toutes les situations délicates. Je confirme aujourd'hui cette rumeur : vous êtes ma seconde famille et je pense que ce lien est éternel. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté, je vous souhaite le meilleur dans la vie. Avec tout mon respect et toute mon affection.

À mes chère(s) amie(s) et collègues : Soumia Bekar, Anass Baladi, Khaoula Balili, Hafida Bara, Achraf Belmoughit, Soufiane Benkaddour et Ahmed Abouzine

Merci d'avoir été là à tous les instants. Merci pour les beaux moments de joie et de folie. Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des frères sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous a unis et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

À docteur Idar Oujamaa

Je vous remercie de m'avoir aidé dans la réalisation de ce travail. Vos conseils, votre disponibilité et votre professionnalisme m'ont énormément aidé.

Je vous espère plein de joie et de prospérité dans votre vie personnelle et professionnelle.

À tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.



REMERCIEMENTS



À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
PROFESSEUR
CHELLAK SALIHA
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Biochimie à
L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider le jury de cette thèse. Nous avons eu le grand privilège de bénéficier de votre enseignement lumineux durant nos années d'études. Nous vous prions de bien vouloir, cher Maître, accepter le témoignage de notre profonde reconnaissance, notre gratitude et nos respectueux sentiments pour le grand honneur que vous nous faites en présidant notre thèse.

À NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
PROFESSEUR
BRAHIM ADMOU
Professeur de l'Enseignement Supérieur d'Immunologie
au CHU MOHAMED VI de Marrakech

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en nous confiant ce travail. Que votre sérieux, vos précieuses recommandations, votre compétence et votre rigueur de travail soient pour nous un exemple à suivre.

Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles et humaines ne peuvent que susciter notre grande estime.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles. Nous vous remercions infiniment, cher Maître, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de nous avoir guidé avec rigueur et bienveillance. Nous sommes très fiers d'avoir appris auprès de vous et nous espérons avoir été à la hauteur de votre attente. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et de notre profond respect.



À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
PROFESSEUR
BOURRAHOULAT AICHA
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Pédiatrie au
CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de faire part de cet honorable jury et je vous remercie de la confiance que vous avez bien voulu nous accorder. Nous avons eulà chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'entendues de votre savoir.

Les plus grandes leçons ne sont pas tirées des livres mais d'un professeur-enseignant tel que vous. Mercicher Maître, et veuillez croire, à l'assurance de notre respect et de notre grande reconnaissance.





ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

ABCC8	: Adenosine Triphosphate Binding Cassette Subfamily C Member 8
ADA	: American Diabetes Association
AJI	: Arthrite juvénile idiopathique
Anti-GAD65	: Auto-anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique
Anti-IAA	: Auto-anticorps anti-insuline
Anti-ICA	: Auto-anticorps anti-îlots
anti-IA₂	: Auto-anticorps anti-tyrosine phosphatase membranaire
anti-ZnT8	: Auto-anticorps anti-protéine transporteuse du zinc
ATCD	: Antécédent
C°	: Celsius
CHR	: Centre hospitalier régional
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CNOPS	: Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale
CNSS	: Caisse nationale de sécurité sociale
CSU	: Centre de santé urbain
CTLA4	: Cytotoxic T-lymphocyte Associated Protein 4
DS	: Déviation standard

DT1	: Diabète type 1
FAR	: Forces armées royales
GCK	: Glucokinase
Hb	: Hémoglobine
Hb1A_c	: Hémoglobine glyquée
HGPO	: Hyperglycémie provoquée par voie orale
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HM	: Hôpital militaire
HNF	: Hepatocytenuclear factor
IL2R3	: Interleukin 2 Receptor alpha 3
IMC	: Indice de masse corporelle
KCNJ11	: Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 11
KSS	: Kearns–Sayre Syndrome
MAI	: Maladie auto-immune
MC	: Maladie cœliaque
MODY	: Maturity–Onset Diabetes of the Young
NFS	: Numération formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
PTPN22	: Proteinetyrosin phosphatase22
Ramed	: Régime d'assistance médicale
Lc	: Lymphocyte

TAI : Thyroïdite auto-immune
TSH : Thyroid-stimulating hormone
VGM : Volume globulaire moyen
VNTR : Variable Number Tandem Repeat



PLAN



INTRODCUTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
RESULTATS	11
I. Données sociodémographiques	12
1. Âge	12
2. Sexe-ratio	12
3. Degré de Parenté	13
4. Origine géographique	14
5. Couverture médicale	15
6. Lieu de recrutement	16
II. Données cliniques	17
1. Croissance staturo-pondérale et IMC	17
2. Antécédents personnels	19
3. Antécédents familiaux de maladies auto-immunes	22
4. Symptomatologie clinique	23
5. Histoire du DT1	24
III. Données biologiques	31
1. Hémoglobine glyquée	31
2. Taux d'hémoglobine	31
3. Autres bilans biologiques	32
4. Résultats du dosage des auto-anticorps associés au DT1	33
IV. Résultats comparatifs des patients séropositifs et séronégatifs auto-anticorps	34
1. Patients avec un auto-anticorps positif	34
2. Patients avec deux auto-anticorps positifs	40
3. Patients avec trois auto-anticorps positifs	48
4. Patients avec quatre auto-anticorps positifs	54
5. Patients ayant au moins un auto-anticorps positif	56
V. Résultats comparatifs des patients séropositifs enfants et adultes	65
DISCUSSION	68
I. Généralités	69
II. Epidémiologie du diabète de l'enfant et de l'adolescent	70
1. Les variations géographiques du diabète type	70
2. Les variations du diabète type 1 en fonction de l'âge	72
3. Les variations du diabète type 1 en fonction du sexe	74
III. Classification	74
IV. Etiologies et physiopathologie du diabète type	81
1. Susceptibilité génétique	83
2. Les facteurs environnementaux	85
3. L'auto-immunité	88
V. Discussion des résultats de l'étude	91

VI. Forces et limites de l'étude	97
VII. Recommandations et perspectives	97
CONCLUSION	99
ANNEXES	101
RESUMES	103
BIBLIOGRAPHIE	110



INTRODUCTION



Le diabète de type 1 est l'une des maladies endocrines et métaboliques les plus fréquentes chez l'enfant. Il s'agit d'une affection chronique avec un déficit majeur de la sécrétion pancréatique d'insuline. Ce diabète de type 1 se caractérise par des difficultés de prise en charge et des complications à court, moyen et long terme, qui sont souvent responsables de répercussions néfastes sur la qualité de vie de l'enfant et de son entourage et qui peuvent même dans certaines situations engager le pronostic vital. Dans les pays du Maghreb, l'incidence du DT1 est d'environ 10/100000 habitants [1], cette incidence ne cesse d'augmenter dans plusieurs pays [2,3], d'autant plus que l'association avec une ou plusieurs maladie(s) auto-immune(s) chez la personne qui a un diabète de type 1 ou dans sa famille est plus fréquente que dans l'ensemble de la population [4,5].

Une prédisposition génétique est toujours présente, même en l'absence d'antécédent familial retrouvé (85% des cas). Les gènes impliqués sont le plus souvent des gènes du CMH : HLA-DR3, - DR4, - DQB1*0201 et DQB1*0302. (Et dans de rares situations : les VNTR, le gène codant la molécule CTLA-4, et le PTP-N22) [6]. Certains facteurs environnementaux (viraux et alimentaires) ont également été incriminés mais sans preuve formelle [7].

Dans la très grande majorité des cas, le diabète de type 1 est insulino-dépendant (plus de 90 %) et de mécanisme auto-immun, avec présence d'un certain nombre d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes cibles pancréatiques. D'autres atteintes auto-immunes (thyroïdienne, ...) peuvent être également être associées [1].

De ce fait, le résultat est une carence absolue en insuline due à la destruction des cellules bêta-pancréatiques des îlots de Langerhans par un mécanisme soit auto-immun le plus souvent ou bien dans 10% des cas idiopathique, caractérisé par l'absence d'auto-anticorps [8].

Certains de ces auto-anticorps sont prescrits en pratique clinique en vue d'établir le caractère auto-immun du diabète type 1 [9], ceux fréquemment utilisés sont :

- Auto-anticorps anti-insuline et anti-pro-insuline (IAA) ;
- Auto-anticorps anti-îlots (ICA) ;
- Auto-anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique (GAD65) ;
- Auto-anticorps anti-tyrosine phosphatase membranaire (IA2) ;
- Auto-anticorps anti-protéine transporteuse du zinc (ZnT8).

Notre étude avait comme objectifs de :

- Déterminer la fréquence et le profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1 chez une population pédiatrique et adulte de la région de Marrakech-Safi.
- Etudier les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients DT1 ayant des auto-anticorps positifs.



*PATIENS
ET MÉTHODES*



I. Méthodologie

1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale multicentrique à visée descriptive portant sur une population pédiatrique et adulte au niveau de la région de Marrakech-Safi.

2. Lieu de l'étude

L'étude a eu lieu au niveau du CHU de Marrakech en collaboration avec deux autres centres hospitaliers (militaire et préfectoral) et un centre de santé urbain (CSU) de suivi des diabétiques et de maladies cardiovasculaires à la ville de Marrakech, comptant ainsi un ensemble de trois services d'Endocrinologie-Diabétologie, deux services de Pédiatrie et un centre de santé.

- Service d'Endocrinologie-Diabétologie, Maladies métaboliques et Nutrition du CHU Mohamed VI ;
- Service d'Endocrinologie Diabétologie et Maladies métaboliques de l'hôpital Militaire Avicenne ;
- Service d'Endocrinologie-Diabétologie du CHR Ibn Zohr ;

- Service de Pédiatrie B du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Mohamed VI;
- Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Régional (CHR) Ibn Zohr ;
- Centre de santé urbain Youssef Ibn Tachfine de suivi du diabète et de maladies cardiovasculaires.

3. Durée de l'étude

L'étude a été réalisée sur une période de 2 ans entre 2015 et 2016.

4. Population de l'étude

4.1. Modalités du recrutement

La disponibilité ou non d'un registre de service réservé aux patients diabétiques type 1 a conditionné les modes de recrutement, ainsi deux approches (Figure1) ont été utilisées pour recruter les patients en fonction de la disponibilité ou non d'un registre des patients diabétiques type I :

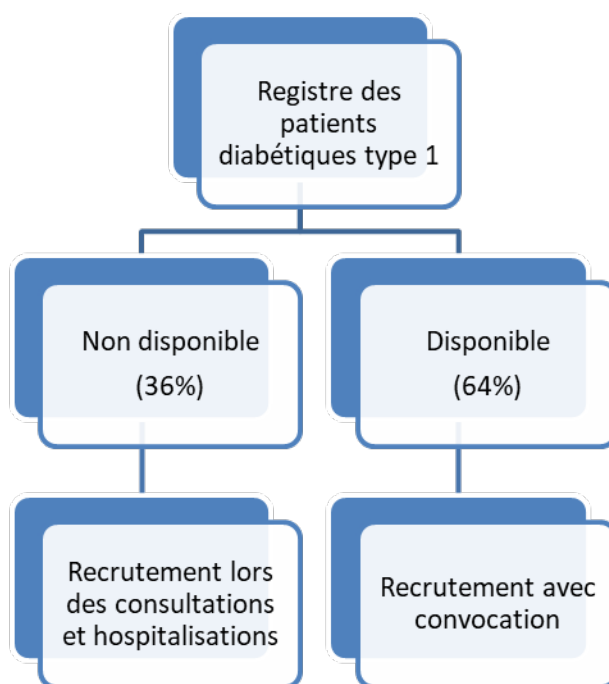


Figure 1 : Modalités du recrutement des patients

- De ce fait un ensemble de 276 patients a fait l'objet de notre étude.

4.2. Critères d'inclusion et de non inclusion

La population cible de l'étude était constituée de patients adultes et enfants répondant aux critères d'inclusions et excluant les patients répondants aux critères de non-inclusions suivants :

4.2.1. Critères d'inclusion

- Patients ayant un diabète type I ;
- Patients âgés de plus de 6 mois au moment du diagnostic du DT1.

4.2.2. Critères de non-inclusion

- Diabète de type II ou autres types ;
- Enfants âgés de moins de 6 mois.

II. Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation comportant les données démographiques, cliniques et biologiques des patients sélectionnés.

1. Éléments de l'enquête

1.1. Questionnaire (voir annexe-1) Le questionnaire comportait les items suivants :

Anamnésiques :

- Personnels : l'âge, le sexe, la scolarité, les antécédents.
- Familiaux : le niveau socio-économique, le lieu de résidence, les antécédents.
- Caractéristiques du diabète : la symptomatologie révélatrice, l'existence de facteurs déclenchants, l'âge de diagnostic.

- Maladies associées : présence ou non de maladies auto-immunes associées ou autres, mode de révélation et chronologie d'apparition par rapport à l'apparition du DT1.

Cliniques :

- L'état général.
- L'état d'hydratation.

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

Para-cliniques :

- L'hémoglobine glyquée le plus récent.
- Le chiffre d'hémoglobine et du volume globulaire moyen (VGM).
- La protidémie et l'albuminémie.
- La calcémie et les transaminases.
- La ferritinémie.

Thérapeutiques :

- Schémas thérapeutique reçu, régime et éducation.

Evolutifs :

- Les complications aiguës au cours des 6 derniers (Cétoacidose, épisodes de cétose simple, hypoglycémies modérées et hypoglycémies sévères).
- Les complications dégénératives (néphropathie, rétinopathie, neuropathie et macroangiopathie).

III. Schéma expérimental

1. Collecte des échantillons

Les patients répondant aux critères d'inclusion ont fait l'objet d'un prélèvement sanguin veineux périphérique sur un tube sec gélosé nécessaire à la recherche des marqueurs sérologiques du DT1 auto-immun, ces prélèvements ont été ensuite acheminés au laboratoire

d'immunologie, dans lequel ont été centrifugés, aliquotés, et congelés à - 20 C° en attendant leur analyse en série.

2. Dosage des auto-anticorps

Les patients recrutés ont bénéficié d'un dosage quantitatif des auto-anticorps en utilisant une technique immun-enzymatique de type ELISA (AESKULISA GmbH, Wendelsheim, Rhénanie-Palatinat, Allemagne).

3. Seuils de séropositivité

- Auto-anticorps anti-insuline: 18 IU/ml ;
- Auto-anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique (GAD) : 30 IU/ml ;
- Auto-anticorps anti-tyrosine phosphatase membranaire (IA2): 30 IU/ml ;
- Auto-anticorps anti-protéine transporteuse du zinc (ZNT8) : 15 IU/ml.

IV. Analyse des données

La saisie et l'analyse des données ont été faite sur un logiciel SPSS version 19.0. Les analyses statistiques étaient principalement de type descriptif et ont fait appel dans une première étape au calcul des effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives et aux mesures des tendances (moyennes et médianes) et de dispersion (écart-type) pour les variables quantitatives.

Puis une seconde étape dont le but était la comparaison des différentes variables qualitatives grâce au test Khi-deux de Pearson et au test de Fisher exact et des variables quantitatives par le test de Student et le test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Une association était considérée comme statistiquement significative devant une valeur $p < 0.05$.

V. Aspects éthiques

L'étude a été menée dans le respect des règles de l'éthique médicale, avec accord et consentement éclairés des participants et ou de leurs tuteurs s'ils sont mineurs, avec respect de l'anonymat et de la confidentialité des données. Les autorisations d'accès aux dossiers et l'organisation des journées de prélèvements ont été accordées par les chefs de services respectifs au niveau des hôpitaux et par le directeur régional de santé de la région de Marrakech-Safi (Marrakech-Tensift-El Haouz au moment de la collecte des données).



RÉSULTATS



I. Données sociodémographiques

1. Âge

La moyenne d'âge de notre échantillon était de $14,1 \pm 8$ ans, avec des extrêmes allant de 1 à 42 ans (Figure2).

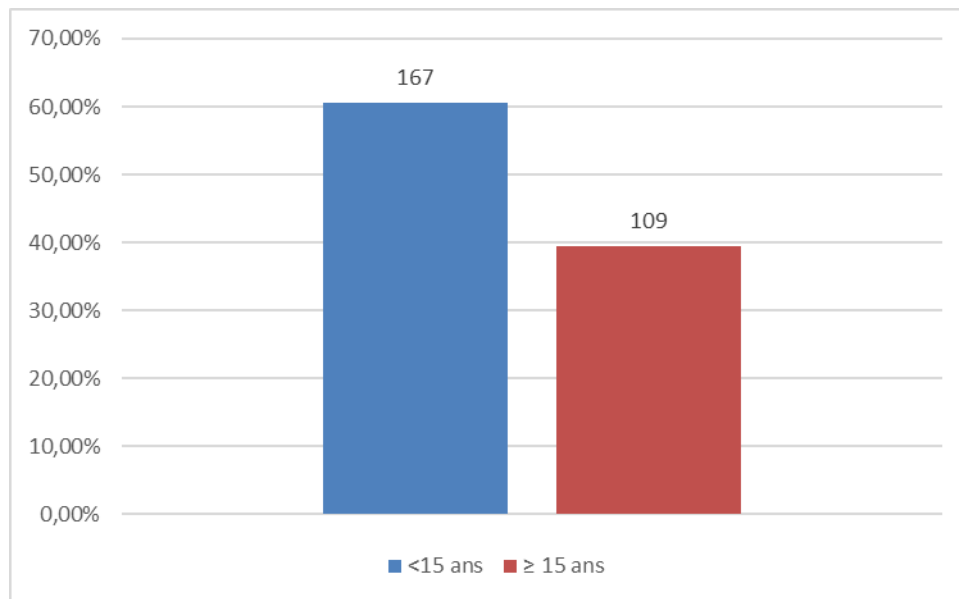


Figure 2 : Répartition des patients de notre série en fonction des tranches d'âge

2. Sexe-ratio

Dans notre étude, 144 des patients soit 52,17% étaient de sexe féminin, alors que 132 soit 47,83% étaient de sexe masculin, ainsi le sexe ratio H/F de notre échantillon est égal à 0,91 (≈ 1) (Figure3).

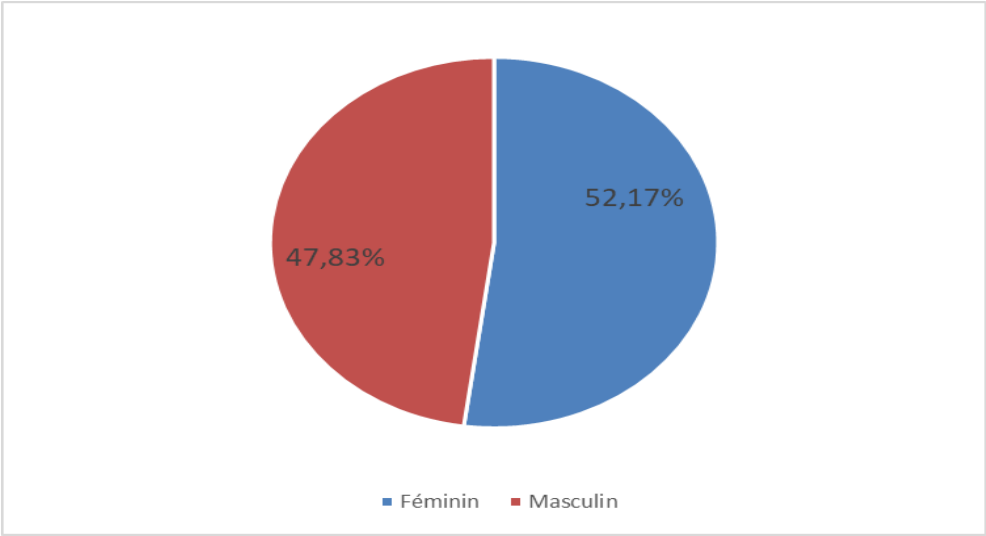


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe

3. Degré de Parenté

Environ 20% de notre population d'étude était issu d'un mariage consanguin dont 66% d'entre eux d'une parenté de 1^{er} degré. La figure 7 illustre les données relatives au degré de parenté dans notre échantillon d'étude.

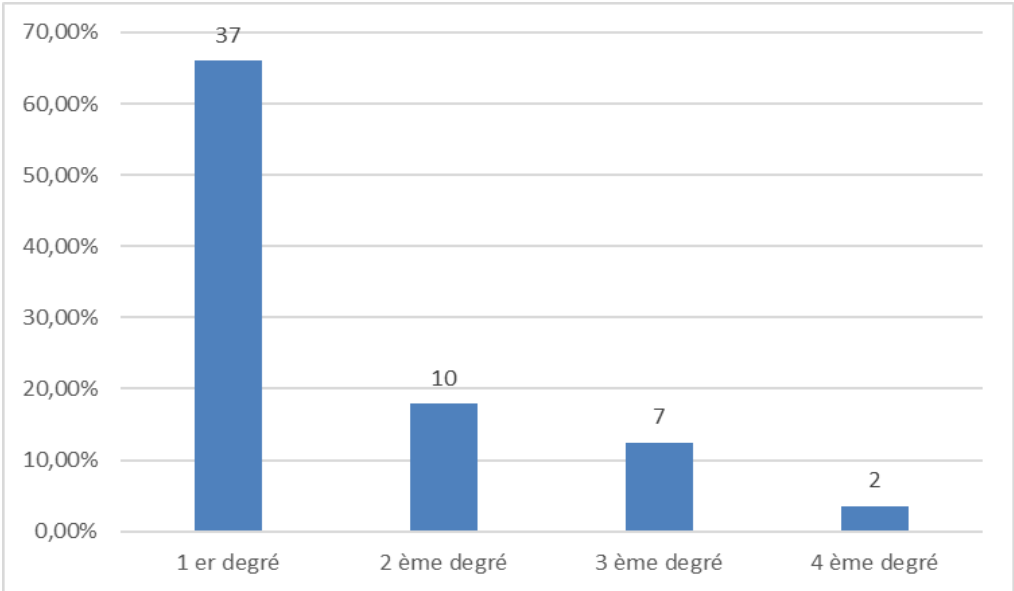


Figure 7 : Degré de consanguinité parmi les patients issus d'un mariage consanguin

4. Origine géographique

L'échantillon de notre étude provenait de 29 villes ou provinces, 88,3% des patients étaient issus de la région de Marrakech-Safi dont 73,2% de la ville de Marrakech et le reste soit 11.7% étaient d'autres régions du Maroc (Figure4).

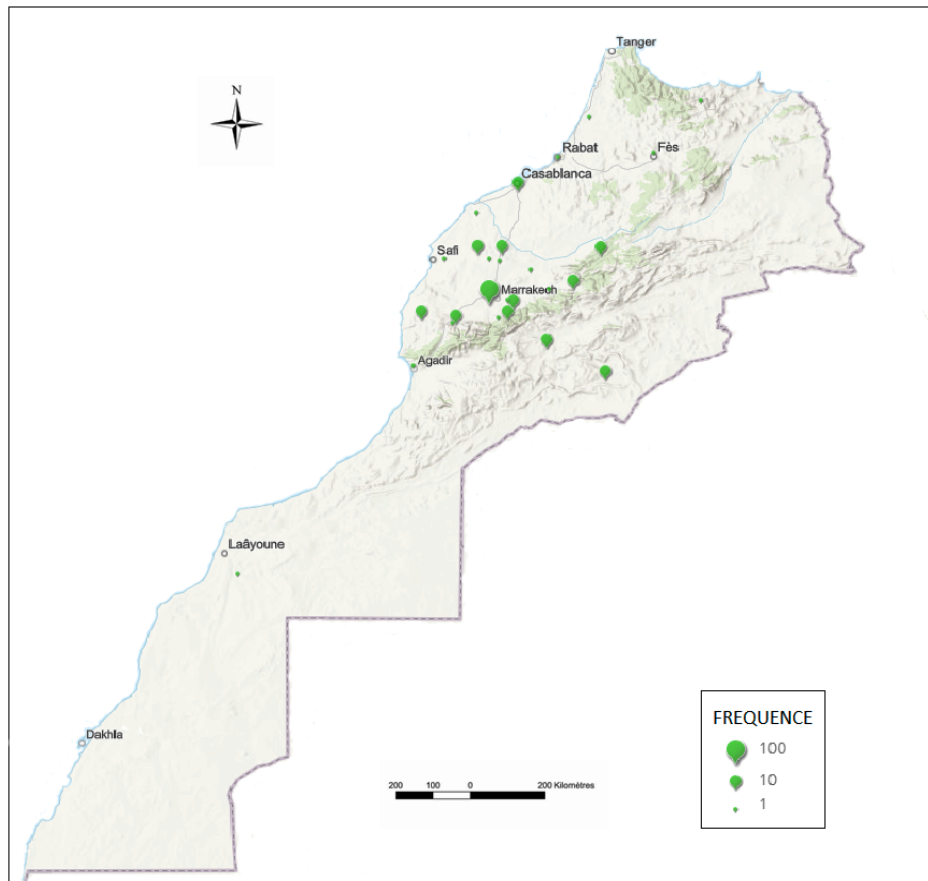


Figure 4 : Répartition de la population d'étude selon l'origine géographique

5. Couverture médicale

Plus de la moitié de notre échantillon d'étude (51,4%) était sous régime Ramed, 29,3% des patients étaient sans couverture médicale et 6,5% avaient soit une couverture de type CNOPS ou CNSS (Figure5).

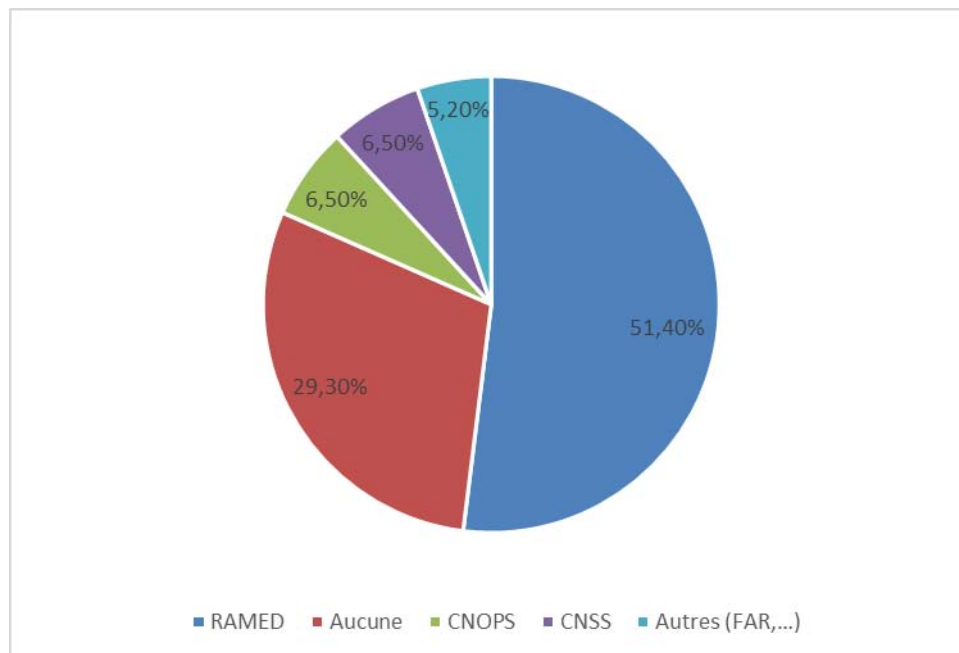


Figure 5 : Répartition des patients selon le type de couverture médicale

RAMED : régime d'assistance médicale ; **CNOPS** : caisse nationale des organismes de prévoyance sociale ; **CNSS** : caisse nationale de sécurité sociale ; **FAR** : forces armées royales

6. Lieu de recrutement

Les trois principaux services de recrutement étaient : le service de pédiatrie du CHR Ibn Zohr (40,9%), le service de pédiatrie B (30,8%) et le service d'endocrinologie (18,8%) du CHU MED VI constituant un total de 90,5% des patients sujets de l'étude, le reste des patients recrutés était issu du service d'endocrinologie HM Avicenne (4%), du CSU Youssef Ibn Tachfine (3,6%) et du service d'endocrinologie CHR Ibn Zohr (1,8%) (Figure6).

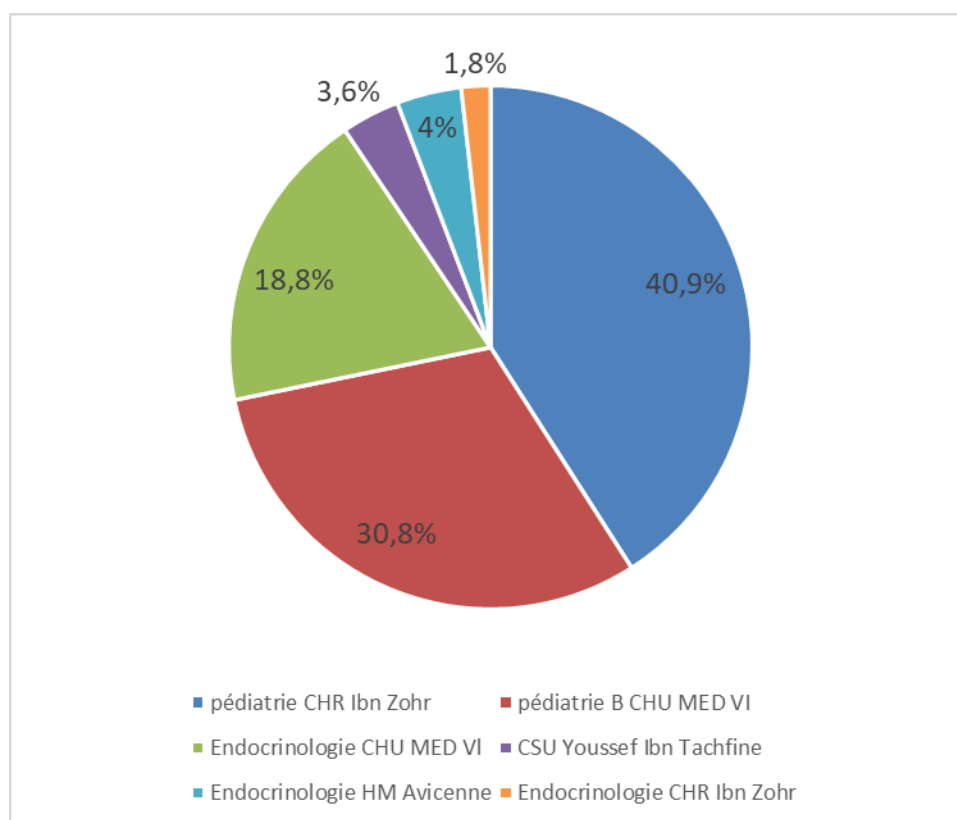


Figure 6 : Répartition des patients selon le service de recrutement

II. Données cliniques

1. Croissance staturo-pondérale et IMC

1.1. Croissance staturo-pondérale

1.1.1. Croissance staturale

Parmi les sujets de moins de 20 ans, 11,1% ont présenté une taille inférieure à la normale par rapport à l'âge (Figure8). La moyenne du Z-score de notre échantillon d'étude était de $-0,61 \pm 1,20$ DS avec des extrêmes allant de $-4,54$ à $+2,10$ DS.

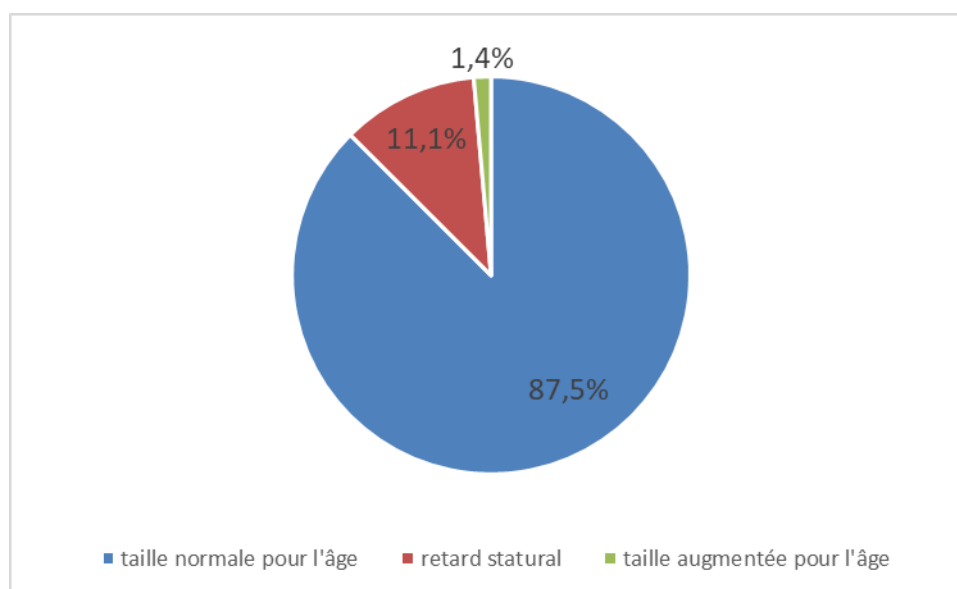


Figure 8 : Répartition des sujets de moins de 20 ans selon leur état statural

1.1.2. Croissance pondérale

Parmi les sujets de moins de 20 ans, 9,5% ont présenté un poids inférieur à la normale par rapport à l'âge (Figure9). La moyenne du Z-score de notre échantillon d'étude était de $-0,38 \pm 1,14$ DS avec des extrêmes allant de $-3,83$ à $+3$ DS.

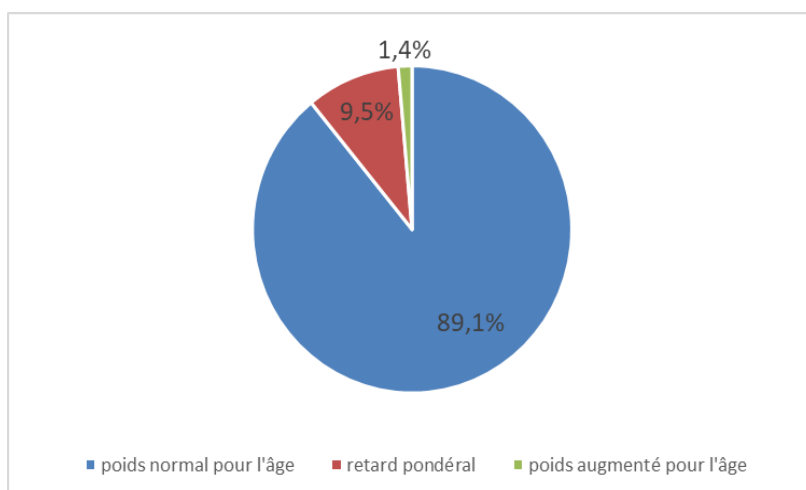


Figure 9 : Répartition des sujets de moins de 20 ans selon leur état pondéral

1.2. Indice de masse corporelle

Chez les sujets d'âge supérieur à 2 ans, un sous-poids a été noté dans presque 11% des cas et une obésité chez presque 3% des cas (Figure10).

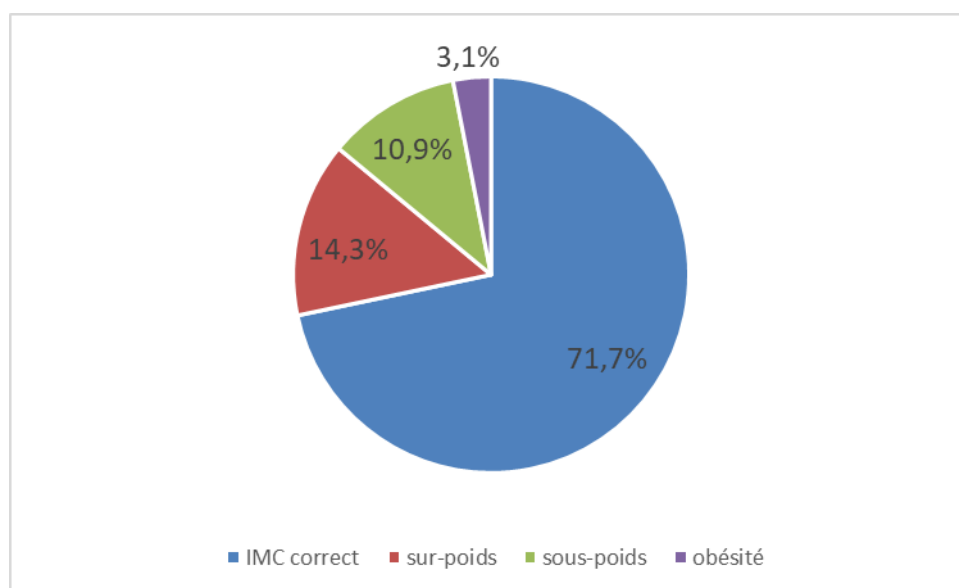


Figure 10 : Répartition des sujets de plus de 2 ans selon l'IMC

2. Antécédents personnels

2.1. Antécédents de maladies auto-immunes

Parmi les MAI associées notées chez les patients de notre série, la maladie cœliaque était retrouvée chez 8 cas, suivie des thyroïdites auto-immunes (n =4), de la maladie d'Addison (n=2), du vitiligo (n=1), de l'Arthrite juvénile idiopathique (n=1), de la maladie de Biermer (n=1) et du lupus (n=1) (Figure11).

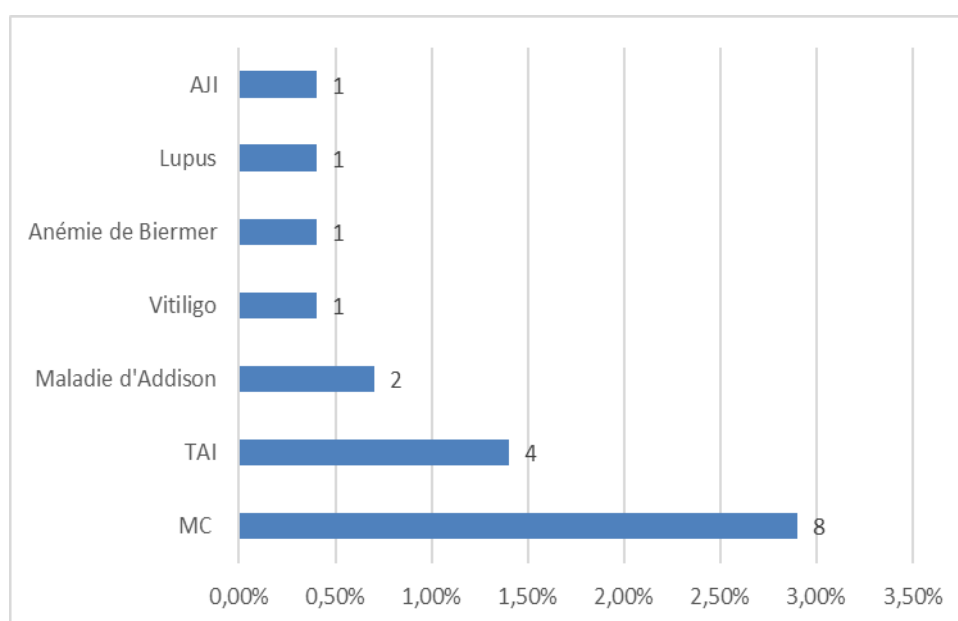


Figure 11 : Antécédents personnels de maladies auto-immunes

2.2. Antécédents de fracture osseuse

Environ 10% (n=27) des patients avait un antécédent de fracture osseuse. La fracture était jugée de mécanisme non violent dans 4% des cas (Figure12).

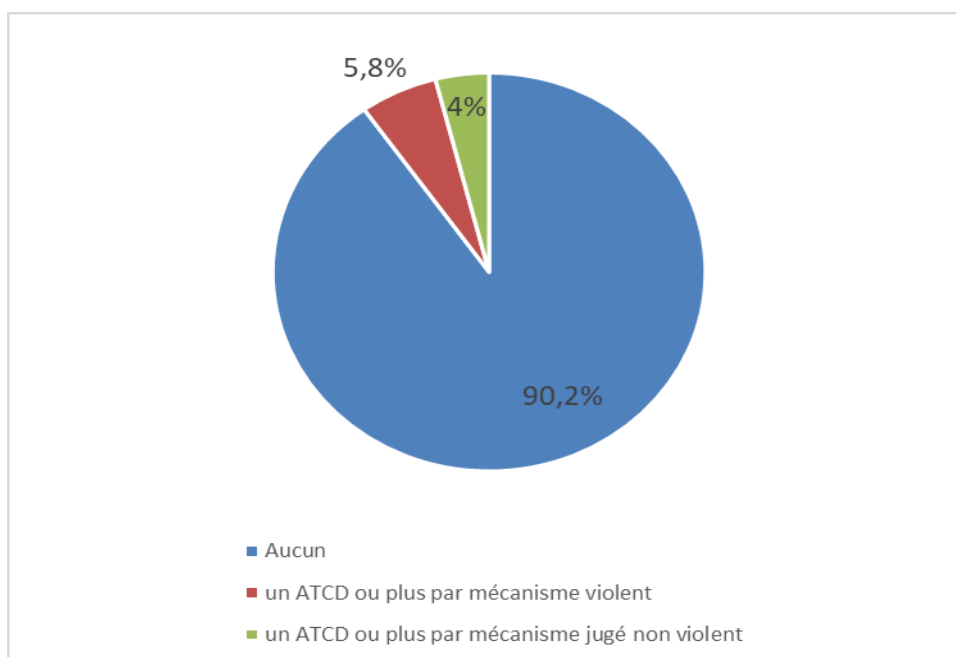


Figure 12 : Répartition des patients selon les antécédents de fractures osseuses

2.3. Autres antécédents pathologiques

Environ 80% des patients ne présentaient pas d'autres antécédents pathologiques associés. Chez le reste, l'épilepsie et l'atopie venaient en première place (n=7), suivies de cataracte (n=4) ; un cas de trisomie 21 a également été trouvé. Pour les antécédents chirurgicaux, nous avons noté 2 cas d'appendicectomie, 2 cas d'amygdalectomie et 2 cas d'ablation de kyste thyroïdienne (Tableau I).

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

Tableau I : Autres antécédents pathologiques chez notre population d'étude

Antécédents	Nombre	Pourcentage
Médicaux		
Epilepsie	7	2,5%
Atopie	7	2,5%
Cataracte	4	1,4%
Rétrécissement mitral	2	0,7%
Rhumatisme articulaire aigu	2	0,7%
Communication interventriculaire	1	0,4%
Thrombose veineuse profonde	2	0,7%
Migraine	2	0,7%
Trisomie 21	1	0,4%
Surdité congénitale de perception	1	0,4%
Syndrome néphrotique	1	0,4%
Tuberculose pulmonaire	1	0,4%
Ulcère gastro-duodénal	1	0,4%
Pancréatite aiguë	1	0,4%
Névrite optique rétrobulbaire	1	0,4%
Dépression	1	0,4%
Sténose œsophagienne caustique	1	0,4%
Ichtyose	1	0,4%
Chirurgicaux		
Appendicectomie	2	0,7%
Ablation du kyste thyro�glosse	2	0,7%
Amygdalectomie	2	0,7%
Cryptorchidie	1	0,4%
Ad�noïdectomie	1	0,4%
Hernie ombilicale	1	0,4%
Hernie inguinale	1	0,4%

3. Antécédents familiaux de maladies auto-immunes

La recherche d'antécédents familiaux de MAI a été effectuée chez les parents (père, mère, tantes, oncles, grands-parents) et la fratrie des patients de notre série. Nous avons relevé la présence de DT1 chez 21,4% des cas, suivi par le vitiligo noté chez 9,4% des patients, la MC et les TAI ont été toutes les deux trouvées dans environ 5% des cas. La figure 13 résume les données relatives aux antécédents familiaux des MAI.

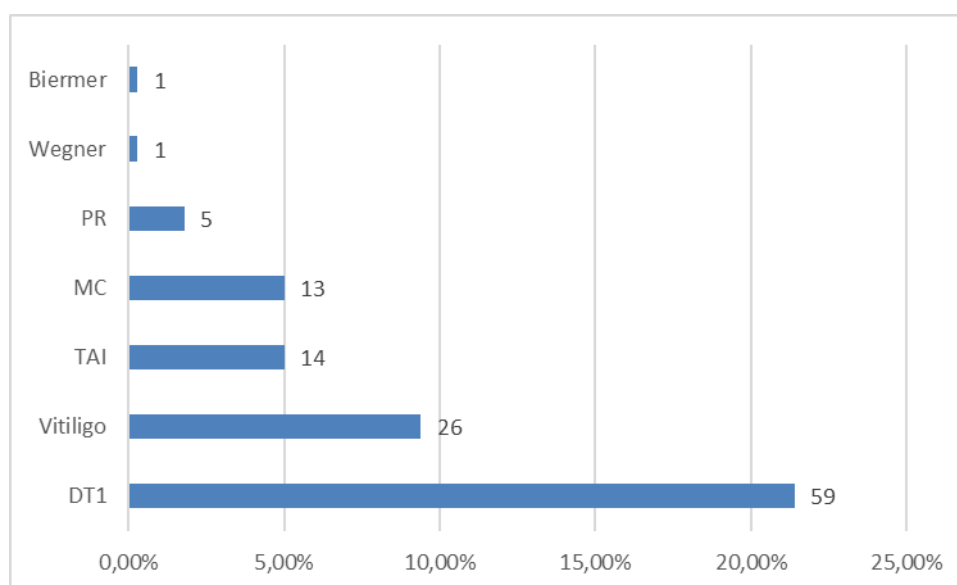


Figure 13 : Antécédents familiaux de maladies auto-immunes

PR : polyarthrite rhumatoïde

4. Symptomatologie clinique

Cinquante pourcent de notre population d'étude ont rapporté des hypoglycémies fréquentes, 47,5% un amaigrissement récent, 38% une fatigue chronique, 28,6% des troubles d'appétit et 11,2% ont présenté une pâleur cutanéomuqueuse à l'examen clinique.

Des symptômes digestifs à type de douleurs abdominales (40,9%) de ballonnement abdominal (33,7%), de constipation (30,1%), d'épigastalgies (17,4%) et de nausées et vomissements (13%) ont également été observés (Figure14).

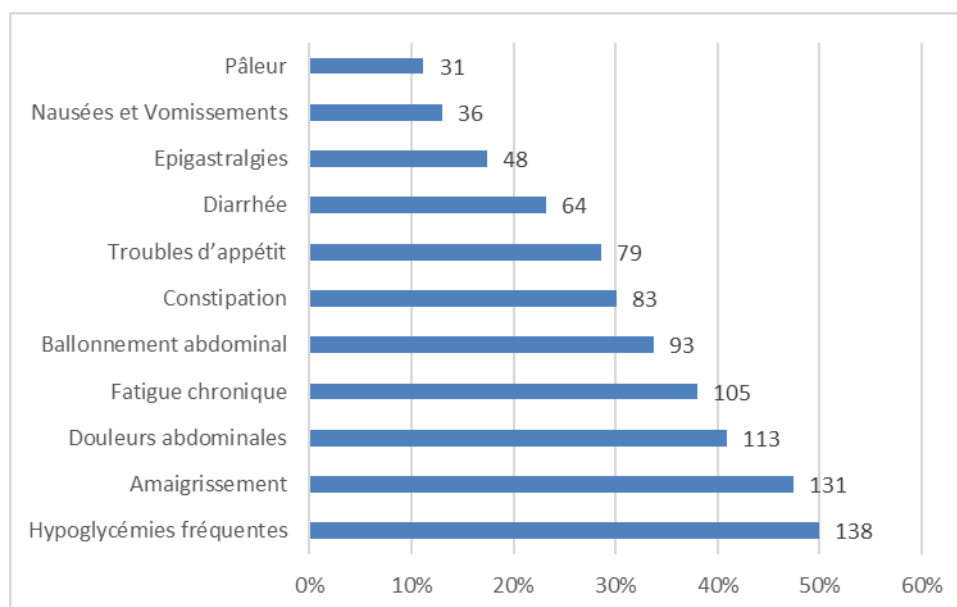


Figure 14 : Symptomatologie clinique dans la population d'étude

5. Histoire du DT1

5.1. Ancienneté

La moyenne d'âge de l'ancienneté du diabète chez notre population d'étude était de 5,4 ans \pm 5,3, avec des extrêmes allant de 0 à 26,7 ans.

5.2. Circonstances de découverte

Le mode de révélation du DT1 chez nos patients était dominé par un tableau de cétoacidose (60,5%), suivi par la cétose simple (30%) puis par un syndrome polyuro-polydipsique (8%) (Figure15).

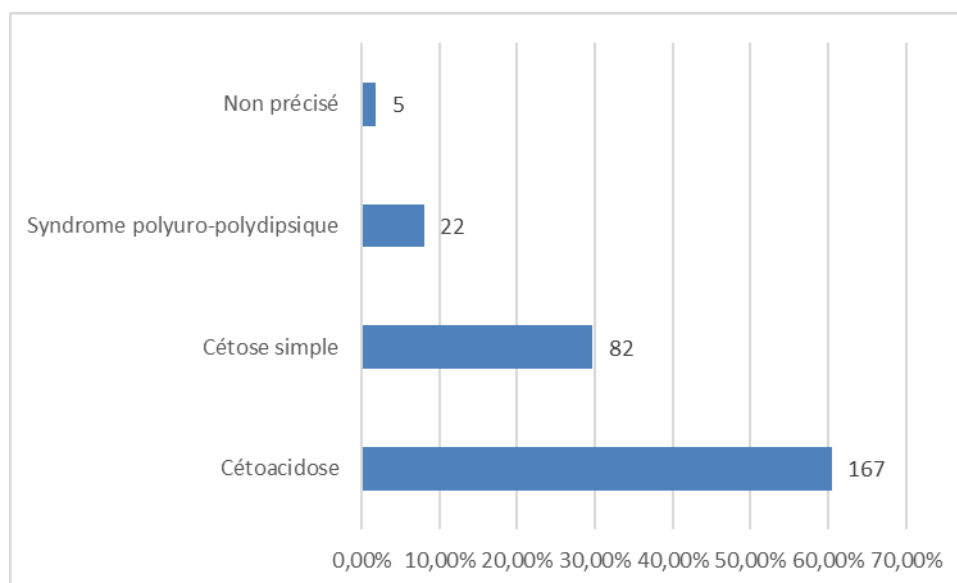


Figure 15 : Répartition des patients selon le mode de découverte du DT1

5.3. Type d'insuline et schéma thérapeutique suivi

Environ les 3/4 des patients recrutés dans notre étude étaient mis sous un schéma d'insulinothérapie classique à 2 injections, 10,6% sous un schéma basal bolus et 4,4% sous insulinothérapie fonctionnelle (Tableau II).

Tableau II : Répartition des patients en fonction du type d'insuline et du schéma thérapeutique utilisés

Type de schéma	Type d'insuline			
	Analogue n et (%)	Insuline humaine n et (%)	Mixte n et (%)	Total n et (%)
2 injections	7 (2,53%)	200 (72,46%)	0 (0,00%)	207 (75,00%)
Basal bolus	23 (8,33%)	2 (0,72%)	1 (0,36%)	26 (9,42%)
Insulinothérapie fonctionnelle	11 (3,98%)	1 (0,36%)	0 (0,00%)	12 (4,34%)
3 injections	0 (0,00%)	30 (10,86%)	1 (0,36%)	31 (11,23%)
Total	39 (14,13%)	232 (84,05%)	3 (1,08%)	276 (100%)

5.4. Dose d'insuline

La dose moyenne d'insuline utilisée par nos patients était de l'ordre de $0,81 \pm 0,28$ UI/kg/j, avec des extrêmes allant de 0,23 à 1,74 UI/kg/j.

5.5. Equilibre glycémique

Environ soixante pourcent de notre population d'étude était considérée comme déséquilibrée, contre seulement 17,7% qui était considérée comme équilibrée (Figure16).

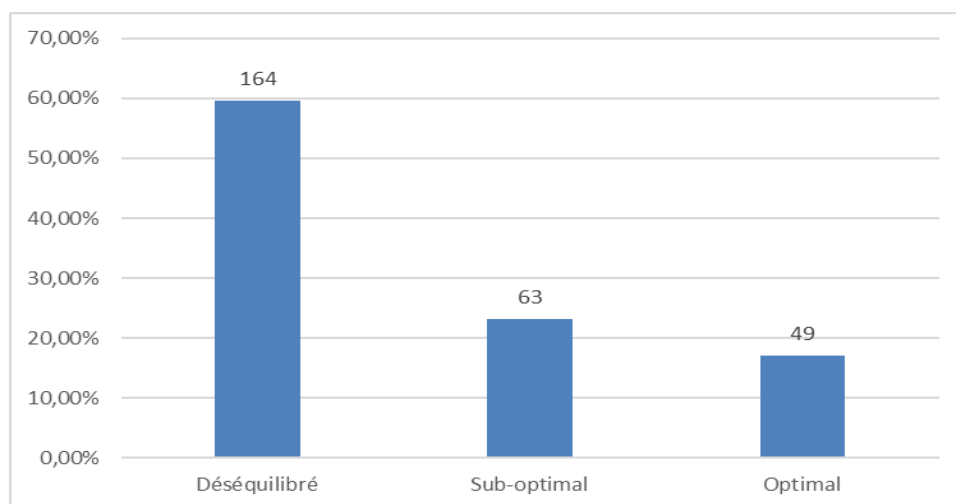


Figure 16 : Répartition des patients en fonction de l'équilibre glycémique

5.6. Complications

5.6.1. Complications aiguës

a. Cétose simple

La survenue d'au moins un épisode de cétose simple durant les 6 derniers mois a été notée chez 94 (34,05%) des patients, la figure 17 résume les données relatives au nombre d'épisodes durant les 6 derniers mois.

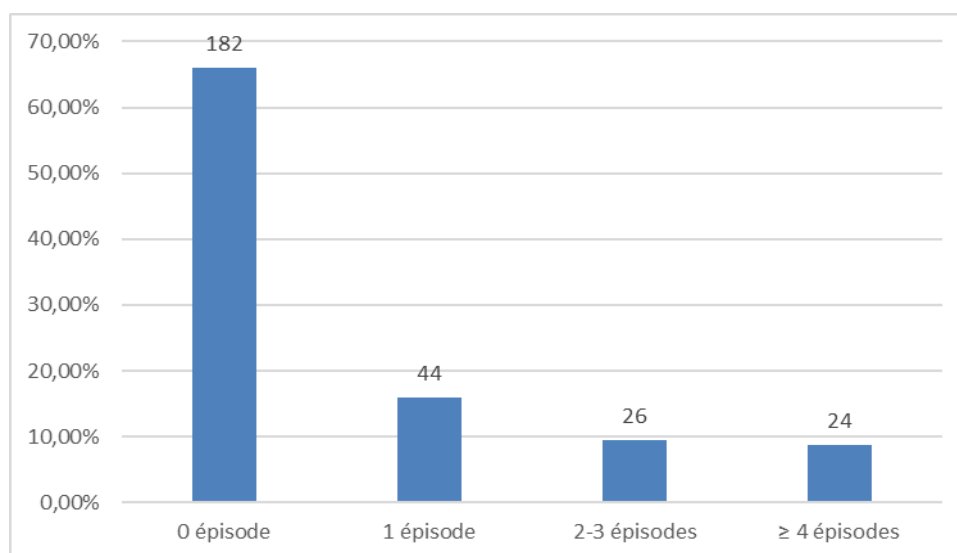


Figure 17 : Répartition des patients en fonction du nombre d'épisodesde cétose simple durant les 6 derniers mois

b. Cétoacidose

Cinquante-six patients ont fait un seul épisode de cétoacidose diabétique durant les 6 derniers mois, il a été également noté que 215 (77,9%) des patients n'ont eu aucun épisode de cétoacidose diabétique (Figure18).

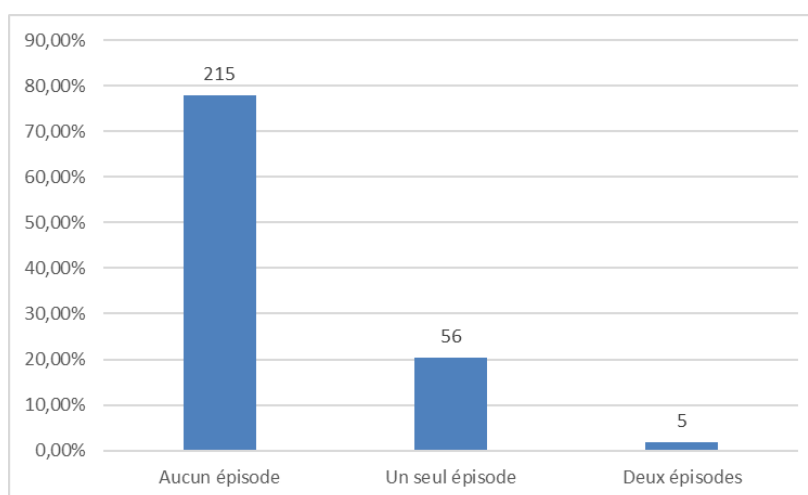


Figure 18 : Répartition des patients en fonction du nombre d'épisodes cétoacidotiques durant les 6 derniers mois

c. Hypoglycémie modérée

Un nombre de 260 (94,2%) des patients ont fait moins d'un épisode d'hypoglycémie modérée par mois, alors qu'uniquement 3 (1,08%) rapportaient la survenue de plus de 4 épisodes par mois (Figure19).

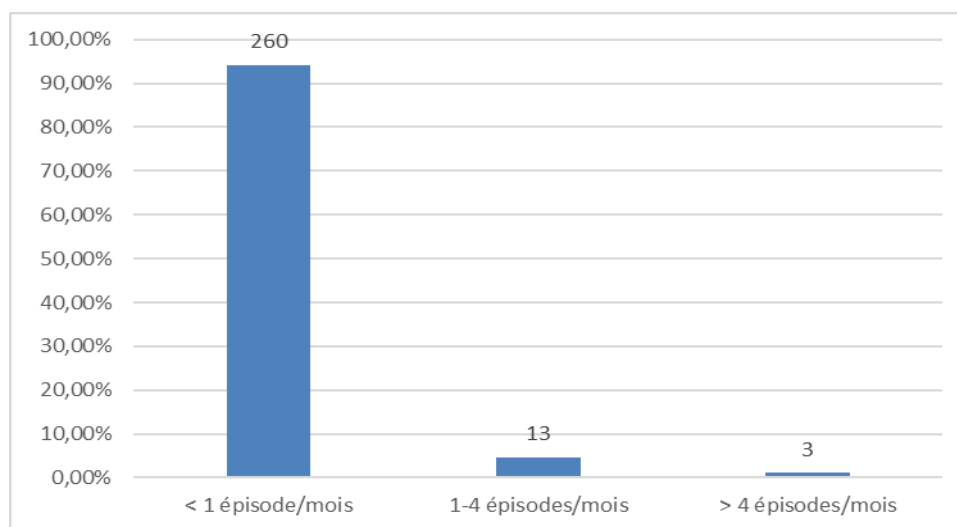


Figure 19 : Répartition des patients en fonction du nombre d'épisodes d'hypoglycémie modérée par mois

d. Hypoglycémie sévère

Environ 64% de nos patients n'ont eu aucun épisode d'hypoglycémie sévère alors que seulement 4,34% ont rapporté plus de 4 épisodes par mois. Le détail du nombre d'épisodes d'hypoglycémies sévères chez les patients est illustré dans la figure 20.

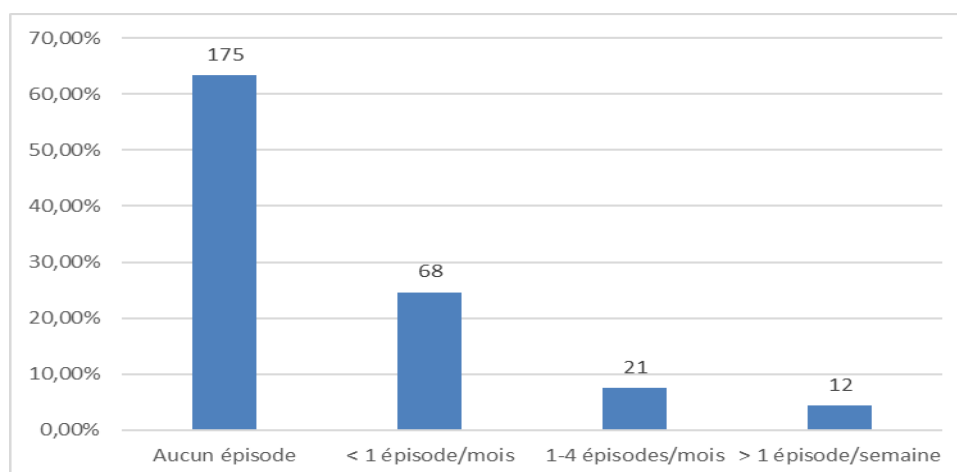


Figure 20 : Répartition des patients en fonction du nombre d'épisodes d'hypoglycémie sévère par mois

5.6.2. Complications chroniques

a. Rétinopathie diabétique

Près de la moitié de nos patients (43,3%) dont la durée de diabète était supérieure ou égale à 5 ans dont l'âge est supérieur ou égal à 10 ans rapportent ne pas avoir bénéficié d'un examen de fond d'œil. Cependant 10,3% de la population d'étude étaient suivis pour une rétinopathie diabétique (Figure21).

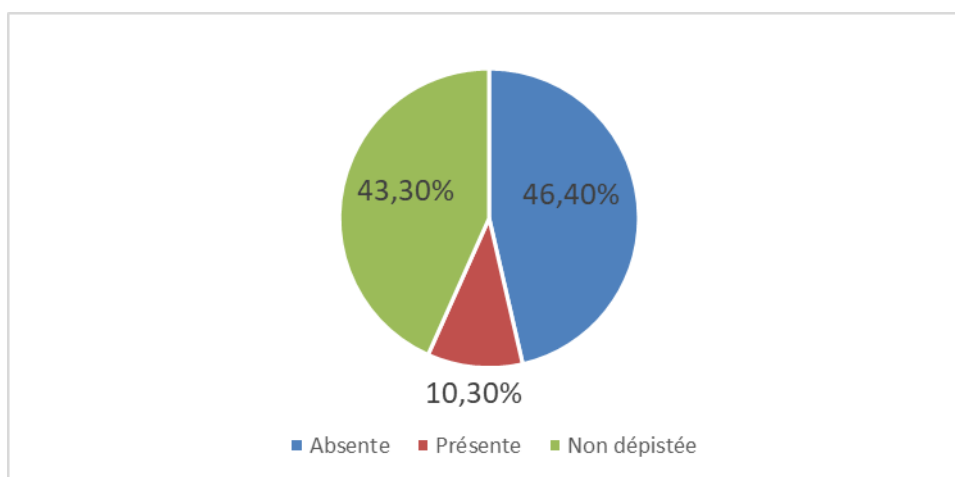


Figure 21 : Répartition des patients en fonction de la présence ou non d'une rétinopathie diabétique

b. Néphropathie diabétique

Environ la moitié des patients (56%) dont la durée du diabète était supérieure ou égale à 5 ans n'avaient pas bénéficié de la recherche d'une microalbuminurie. Néanmoins, 7 patients (6,4%) dans notre série étaient suivis pour une néphropathie diabétique (Figure22).

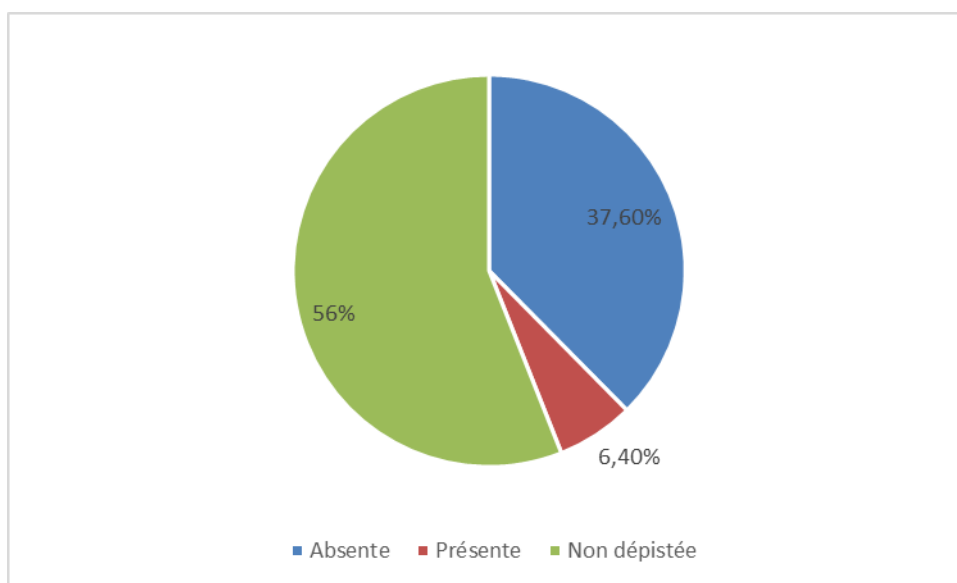


Figure 22 : Répartition des patients en fonction de la présence ou non d'une néphropathie diabétique

c. Neuropathie diabétique

Cinq patients soit 4,6% de notre population d'étude étaient suivis pour une neuropathie diabétique (Figure23).

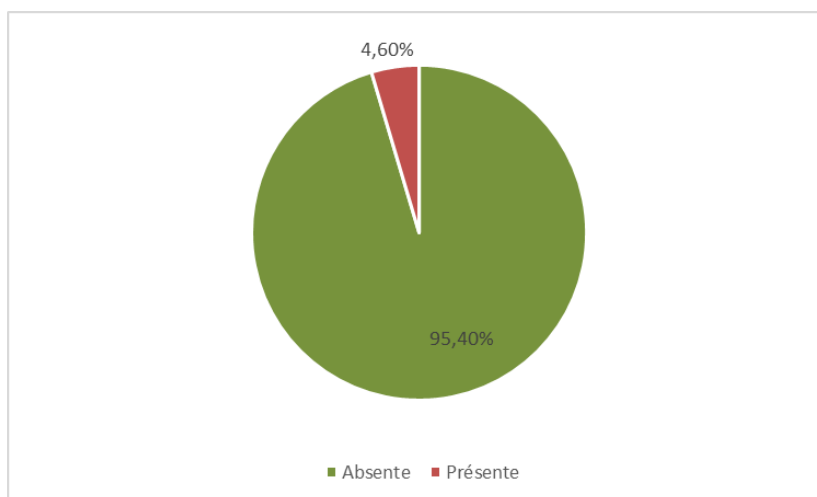


Figure 23 : Répartition des patients en fonction de la présence ou non d'une neuropathie diabétique

d. Macroangiopathie diabétique

Seulement 2 cas des patients soit 1,9% dont la durée d'évolution du diabète est supérieure ou égale à 5 ans étaient suivis pour une macroangiopathie (Figure24).

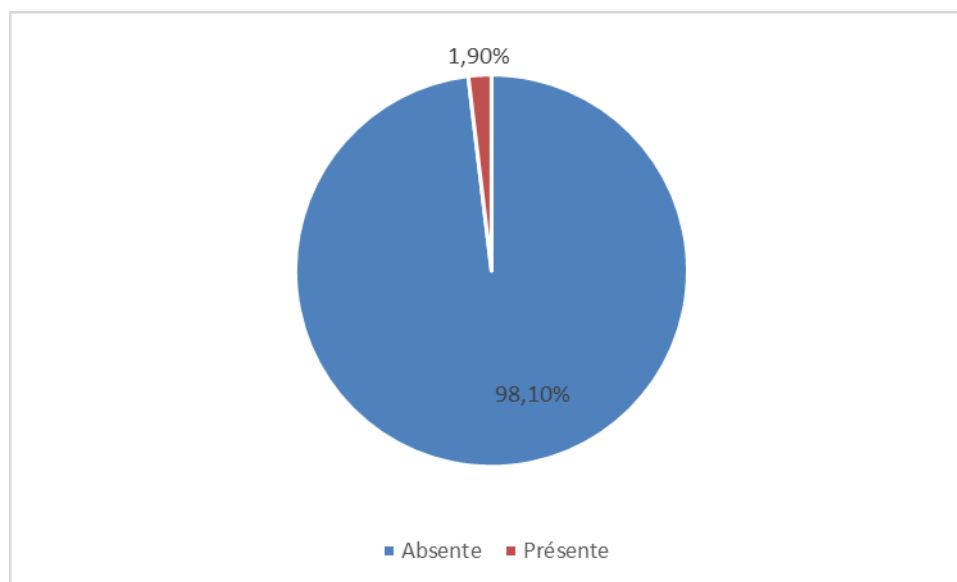


Figure 24 : Répartition des patients en fonction de la présence ou non d'une macroangiopathie

III. Données biologiques

1. Hémoglobine glyquée

Chez les 216 patients (78%) ayant bénéficié du dosage de l'Hb1A_c, la moyenne des valeurs de cette dernière était de $9,83 \pm 2,58$ avec des extrêmes allant de 4,40 à 17,31, parmi eux 19,4% présentaient des chiffres d'Hb1A_c inférieurs à 7,50.

2. Taux d'hémoglobine

Les résultats de la NFS réalisée chez 125 (45,3%) des patients ont objectivé l'absence d'anémie chez 81,6% d'entre eux, alors que seulement 11,2% de ces patients présentaient une anémie microcytaire (Figure25).

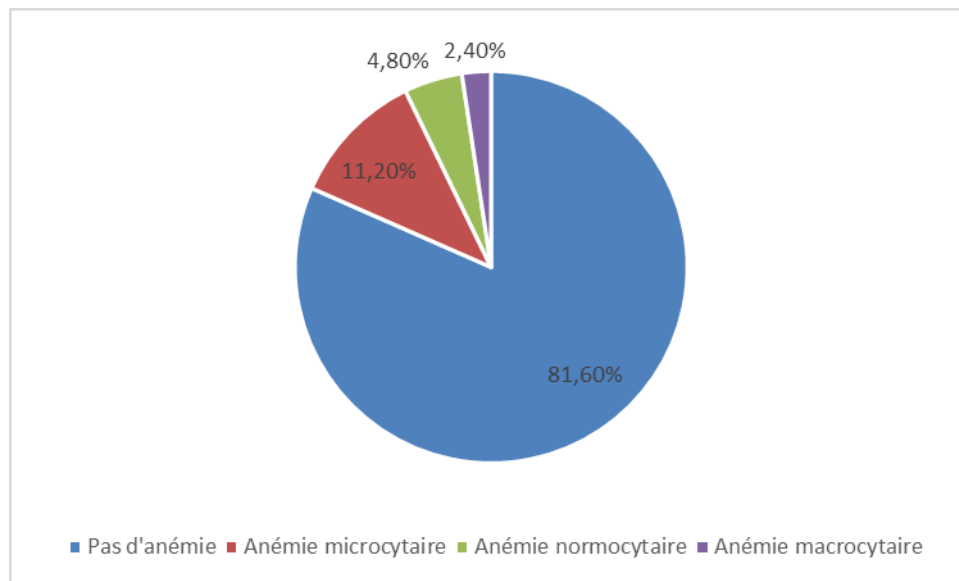


Figure 25 : Répartition des patients selon la présence ou non d'une anémie

3. Autres bilans biologiques

Chez les patients ayant nécessité un dosage de la protidémie (13 cas) et de l'albuminémie (19 cas), 6 parmi eux avaient des valeurs basses y compris 3 cas avec une hypoalbuminémie.

D'une autre part 7 patients avaient bénéficié d'un dosage de la ferritinémie avec un seul cas d'hyposidérémie observé

Une hypocalcémie a également été relatée chez un seul patient parmi 45 dosages réalisés (Figure 26).

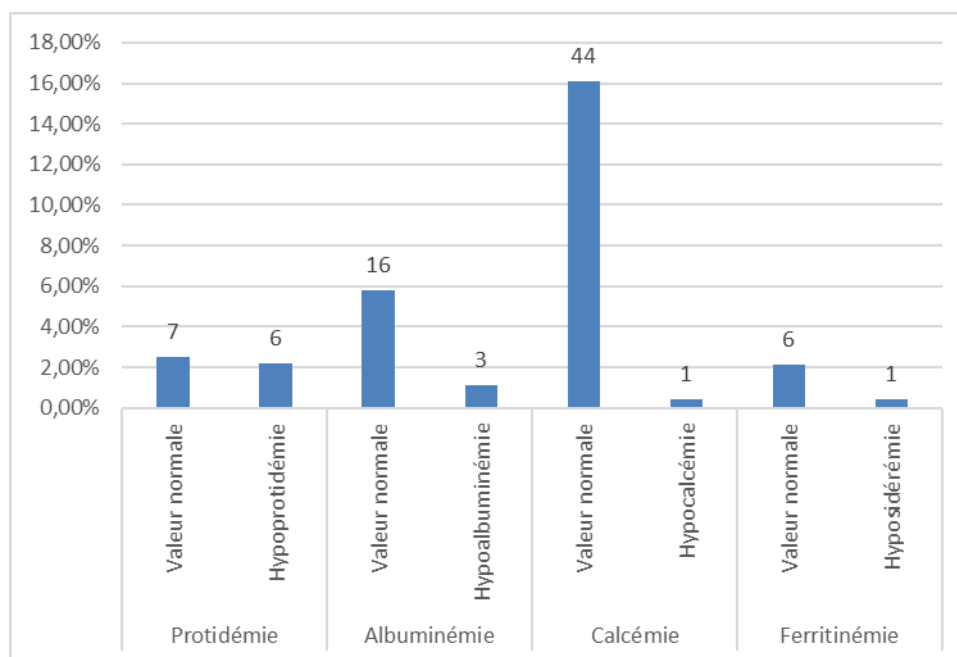


Figure 26 : Résultats des autres bilans réalisés chez la population d'étude

4. Résultats du dosage des auto-anticorps associés au DT1

La recherche et la quantification des auto-anticorps : Anti-GAD65, Anti-IAA, Anti-IA2 et Anti-ZnT8 ont été effectués, lesquelles avaient objectivé une positivité d'au moins un auto-anticorps chez 208 (75,36%) sujets, contre 68 (24,63%) patients chez qui aucun auto-anticorps n'a été mis en évidence.

La moyenne des valeurs de l'Anti-GAD65 était de l'ordre de 124,52 UI/ml avec des extrêmes de 29,27 à >500, pour l'Anti-IAA : 30,62 UI/ml avec un rang de 12,26 à >300, en ce qui concerne l'Anti-IA2, c'était 98,88 UI/ml avec des limites entre 26,54 et >500 et à l'égard de l'Anti-ZnT8, c'était 108,45 UI/ml avec des valeurs allant de 14,30 à >500.

Le profil des patients en auto-anticorps est détaillé dans le tableau III :

Tableau III : Profil en auto-anticorps des patients séropositifs

Auto-anticorps	Effectif	Prévalence sérologique	Prévalence
Anti-GAD65	103	49,51%	37,31%
Anti-insuline	101	48,55%	36,59%
Anti-IA2	79	37,98%	28,62%
Anti-ZnT8	101	48,55%	36,59%
Anti-GAD65/Anti-insuline	42	20,19%	15,21%
Anti-GAD65/Anti-IA2	40	19,23%	14,49%
Anti-GAD65/Anti-ZnT8	42	20,19%	15,21%
Anti-insuline/Anti-IA2	34	16,34%	12,31%
Anti-insuline/Anti-ZnT8	40	19,23%	14,49%
Anti-IA2/Anti-ZnT8	50	24,03%	18,11%
Anti-GAD65/Anti-insuline/Anti-IA2	13	6,25%	4,71%
Anti-GAD65/Anti-insuline/Anti-ZnT8	18	8,65%	6,52%
Anti-GAD65/Anti-IA2/Anti-ZnT8	22	10,57%	7,97%
Anti-insuline/Anti-IA2/ Anti-ZnT8	20	9,61%	7,24%
Anti-GAD65/Anti-insuline/Anti-IA2/ Anti-ZnT8	6	2,88%	2,17%

IV. Résultats comparatifs des patients séropositifs et séronégatifs en auto-anticorps

1. Patients avec un auto-anticorps positif

1.1. Auto-anticorps Anti-GAD65

Des différences entre le groupe des patients séropositifs et séronégatifs en auto-anticorps Anti-GAD65 ont été observées, ces différences n'ont été statistiquement significatives qu'en ce qui concerne l'âge, la présence d'antécédents personnels de MAI, la moyenne d'ancienneté du diabète et l'hypoglycémie sévère comme Complication aiguë (Tableau IV).

Tableau IV : Comparaison des différents éléments étudiés en fonction du statut séropositif ou séronégatif des patients en auto-anticorps Anti-GAD65

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

		Groupe séropositif 103	Groupe séronégatif 173	p*
Moyenne d'âge en années ± DS		12,78 ± 7,41	14,82 ± 8,30	0,041*
Sexe ratio		50 (48,54%)	82 (47,39%)	0,854**
Parenté		21 (20,38%)	35 (20,23%)	0,943**
Statut staturo-pondéral et IMC "	Médiane de Z-score pour le poids	-0,36 (-3,30 ; - 1,12)	-0,23 (-3,12 ; - 2,78)	0,228****
	Médiane de Z-score pour la taille	-0,56 (-3,41 ; - 0,81)	-0,51 (-4,48 ; - 2,10)	0,792****
	Médiane de Z-score pour l'IMC	-0,32 (-3,50 ; - 2,34)	-1,08 (-3,25 ; - 2,59)	0,343****
Antécédents personnels de MAI		12 (11,56%)	6 (3,46%)	0,021**
Antécédents personnels de fracture osseuse		16 (15,53%)	11 (6,35%)	0,482***
Antécédents familiaux de MAI		65 (63,10%)	54 (31,21%)	0,421**
Moyenne d'âge de début du diabète (année)		8,49 ± 5,89	8,90 ± 6,60	0,408*
Moyenne d'ancienneté du diabète (année)		4,32 ± 4,61	5,95 ± 5,63	0,030*
Circonstances de découverte	Cétoacidose	63 (61,16%)	104 (60,11%)	0,363**
	Cétose simple	27 (26,21%)	55 (31,79%)	0,332**
	Syndrome polyuro-polydipsique	10 (9,70%)	12 (6,93%)	0,611**
Dose poids d'insuline (UI/kg)		0,77 ± 0,26	0,83 ± 0,29	0,318*
Equilibre glycémique		60 (58,25%)	92 (53,17%)	0,873**
Complications aiguës	Cétose simple	45 (43,68%)	37 (21,38%)	0,215**
	Cétoacidose	21 (20,38%)	40 (23,12%)	0,452**
	Hypoglycémie modérée	25 (24,27%)	103 (59,53%)	0,312**
	Hypoglycémie sévère	8 (7,76%)	8 (4,62%)	0,049**
Complications dégénératives	Rétinopathie	1 (0,97%)	9 (5,20%)	0,389***
	Néphropathie	0 (0,00%)	7 (4,04%)	0,103***
	Neuropathie	1 (0,97%)	4 (2,31%)	0,998***
	Macroangiopathie	0 (0,00%)	2 (1,15%)	0,981***
Médiane d'Hb1Ac (%) Et étendue		9,03 5,52-17,31	8,41 4,40-15,10	0,627****
Présence d'anémie		10 (9,70%)	13 (7,51%)	0,522***

* patients d'âge inférieur à 20 ans

* degré de signification pour le test de Student

**degré de signification pour le test de Chi-carré

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

***degré de signification pour le test de Fisher exact

**** degré de signification pour le test de Mann-Whitney U

1.2. Auto-anticorps Anti-insuline

En ce qui concerne les différences observées entre les patients séropositifs et séronégatifs en auto-anticorps Anti-insuline, seul celle concernant le sexe ratio a été statistiquement significative (Tableau V).

Tableau V : Comparaison des différents éléments étudiés en fonction du statut séropositif ou séronégatif des patients en auto-anticorpsAnti-insuline

		Groupe séropositif 101	Groupe séronégatif 175	p*
Moyenne d'âge en années ± DS		13,90 ± 7,99	14,15 ± 8,06	0,808*
Sexe ratio		92 (91,08%)	40 (22,85%)	0,038**
Parenté		40 (39,60%)	16 (9,14%)	0,174**
Statut staturo-pondéral et IMC "	Médiane de Z-score pour le poids	-0,48 (-3,36 ; -2,85)	-0,31 (-3,23 ; -2,18)	0,157****
	Médiane de Z-score pour la taille	-0,38 (-3,26 ; -2,28)	-0,51 (-3,12 ; -2,68)	0,145****
	Médiane de Z-score pour l'IMC	-0,42 (-4,20 ; -2,18)	-0,68 (-2,62 ; -1,14)	0,258****
Antécédents personnels de MAI		4 (3,96%)	14 (8,00%)	0,157**
Antécédents personnels de fracture osseuse		21 (20,79%)	6 (3,42%)	0,290***
Antécédents familiaux de MAI		65 (64,35%)	54 (30,85%)	0,612**
Moyenne d'âge de début du diabète (année)		7,45 ± 5,12	9,25 ± 5,56	0,154*
Moyenne d'ancienneté du diabète (année)		6,38 ± 2,54	7,65 ± 3,57	0,254*
Circonstances de découverte	Cétoacidose	8 (7,92%)	21 (12,00%)	0,152**
	Cétose simple	12 (11,88%)	3 (1,71%)	0,125**
	Syndrome polyuro-polydipsique	4 (3,96%)	5 (2,85%)	0,365**
Dose poids d'insuline (UI/kg)		0,78 ± 0,48	0,92 ± 0,12	0,318*
Equilibre glycémique		48 (58,25%)	12 (6,85%)	0,873**
Complications aiguës	Cétose simple	13 (12,87%)	69 (39,42%)	0,147**
	Cétoacidose	13 (12,87%)	48 (27,42%)	0,365**
	Hypoglycémie modérée	75 (74,25%)	53 (30,28%)	0,745**
	Hypoglycémie sévère	2 (1,98%)	14 (8,00%)	0,128**

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

Complications dégénératives	Rétinopathie	1 (0,99%)	9 (5,14%)	0,158***
	Néphropathie	0 (0,00%)	7 (4,00%)	0,125***
	Neuropathie	1 (0,99%)	4 (2,28%)	0,487***
	Macroangiopathie	0 (0,00%)	2 (1,14%)	0,125***
Médiane d'Hb1Ac (%) Et étendue		7,68 5,85-17,31	6,21 5,40-16,18	0,154****
Présence d'anémie		8 (7,92%)	2 (1,14%)	0,158***

1.3. Auto-anticorps Anti-IA2

L'âge, le sexe ratio, les antécédents personnels de MAI et la moyenne d'ancienneté du diabète, tous avaient des différences statistiquement significatives entre le groupe des patients séropositifs et séronégatifs en auto-anticorps Anti-IA2 (Tableau VI).

Tableau VI : Comparaison des différents éléments étudiés en fonction du statut séropositif ou séronégatif des patients en auto-anticorps Anti-IA2

		Groupe séropositif 79	Groupe séronégatif 197	p*
Moyenne d'âge en années ± DS		12,11 ± 7,07	14,84 ± 8,26	0,010*
Sexe ratio		29 (36,70%)	103 (52,28%)	0,019**
Parenté		14 (17,72%)	42 (21,31%)	0,490**
Statut staturo-pondéral et IMC "	Médiane de Z-score pour le poids	-0,26 (-3,15 ; - 1,09)	-0,34 (-4,02 ; - 3,18)	0,215****
	Médiane de Z-score pour la taille	-0,23 (-3,79 ; - 1,68)	-0,42 (-4,16 ; - 3,18)	0,547****
	Médiane de Z-score pour l'IMC	-0,71 (-3,59 ; - 1,36)	-0,53 (-3,05 ; - 3,91)	0,343****
Antécédents personnels de MAI		15,18 (3,88%)	6 (3,04%)	0,010**
Antécédents personnels de fracture osseuse		8 (10,12%)	19 (9,64%)	0,175***
Antécédents familiaux de MAI		35 (44,30%)	84 (42,63%)	0,812**
Moyenne d'âge de début du diabète (année)		7,96 ± 5,12	9,06 ± 6,75	0,195*
Moyenne d'ancienneté du diabète (année)		4,18 ± 4,38	5,81 ± 5,45	0,021*

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

Circonstances de découverte	Cétoacidose	53 (67,08%)	114 (57,86%)	0,472**
	Cétose simple	21 (26,58%)	61 (30,96%)	0,296**
	Syndrome polyuro-polydipsique	5 (6,32%)	17 (8,62%)	0,081**
Dose poids d'insuline (UI/kg)		0,76 ± 0,25	0,80 ± 0,28	0,112*
Equilibre glycémique		43 (54,43%)	109 (55,32%)	0,719**
Complications aiguës	Cétose simple	25 (31,64%)	57 (28,93%)	0,215**
	Cétoacidose	21 (26,58%)	40 (20,30%)	0,452**
	Hypoglycémie modérée	25 (31,64%)	103 (52,28%)	0,312**
	Hypoglycémie sévère	3 (3,79%)	13 (6,59%)	0,889**
Complications dégénératives	Rétinopathie	1 (1,26%)	9 (4,56%)	0,492***
	Néphropathie	1 (1,26%)	6 (3,04%)	0,659***
	Neuropathie	0 (0,00%)	5 (2,53%)	0,588***
	Macroangiopathie	0 (0,00%)	2 (1,01%)	0,991***
Médiane d'Hb1Ac (%)		9,48	7,16	0,577****
Et étendue		5,12-16,04	4,40-17,31	
Présence d'anémie		5 (6,32%)	18 (9,13%)	0,105***

1.4. Auto-anticorps Anti-ZnT8

La signification statistique entre patients séropositifs et séronégatifs en auto-anticorps Anti-ZnT8 n'a été observée qu'en termes de différence en moyenne d'âge des patients (Tableau VII).

Tableau VII : Comparaison des différents éléments étudiés en fonction du statut séropositif ou séronégatif des patients en auto-anticorps Anti-ZnT8

		Groupe séropositif 101	Groupe séronégatif 175	p*
Moyenne d'âge en années ± DS		12,80 ± 7,24	14,78 ± 8,38	0,049*
Sexe ratio		45 (44,55%)	87 (49,71%)	0,408**
Parenté		20 (19,80%)	36 (20,57%)	0,860**
Statut staturopondéral et IMC "	Médiane de Z-score pour le poids	-0,28 (-2,39 ; -1,28)	-0,65 (-2,07 ; -1,39)	0,418****

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

	Médiane de Z-score pour la taille	-0,74 (-3,84 ; -1,97)	-0,55 (-3,12 ; -1,96)	0,225****
	Médiane de Z-score pour l'IMC	-0,39 (-3,39 ; -1,36)	-1,66 (-3,42 ; -1,87)	0,365****
Antécédents personnels de MAI		7 (6,93%)	11 (6,28%)	0,367**
Antécédents personnels de fracture osseuse		12 (11,88%)	15 (8,57%)	0,529***
Antécédents familiaux de MAI		56 (55,44%)	63 (36,00%)	0,543**
Moyenne d'âge de début du diabète (année)		8,10 ± 5,13	9,12 ± 6,93	0,201*
Moyenne d'ancienneté du diabète (année)		4,74 ± 4,71	5,70 ± 5,62	0,149*
Circonstances de découverte	Cétoacidose	64 (63,36%)	103 (58,85%)	0,813**
	Cétose simple	27 (26,73%)	55 (31,42%)	0,753**
	Syndrome polyuropolydipsique	8 (7,92%)	14 (8,00%)	0,615**
Dose poids d'insuline (UI/kg)		0,82 ± 0,27	0,80 ± 0,28	0,483*
Equilibre glycémique		57 (56,43%)	95 (54,28%)	0,625**
Complications aiguës	Cétose simple	45 (44,55%)	37 (21,14%)	0,684**
	Cétoacidose	21 (20,79%)	40 (22,85%)	0,225**
	Hypoglycémie modérée	30 (29,70%)	98 (56,00%)	0,371**
	Hypoglycémie sévère	7 (6,93%)	9 (5,14%)	0,415**
Complications dégénératives	Rétinopathie	5 (4,95%)	5 (2,85%)	0,510***
	Néphropathie	3 (2,97%)	4 (2,28%)	0,290***
	Neuropathie	3 (2,97%)	2 (1,14%)	0,342***
	Macroangiopathie	0 (0,00%)	2 (1,14%)	0,540***
Médiane d'Hb1Ac (%)		8,69	8,33	0,441****
Et étendue		5,88-17,31	4,40-16,14	
Présence d'anémie		6 (5,94%)	17 (9,71%)	0,589***

2. Patients avec deux auto-anticorps positifs

2.1. Auto-anticorps Anti-GAD65/Anti-insuline

Les patients à la fois séropositifs en auto-anticorps Anti-GAD65 et en Anti-insuline avaient des différences statistiquement significatives avec ceux qui en sont séronégatifs en ce qui concerne les antécédents personnels et familiaux de MAI (Tableau VIII).

Tableau VIII : Comparaison des différents éléments étudiés en fonction du statut séropositif ou séronégatif des patients en auto-anticorps Anti-GAD65/Anti-insuline

		Groupe séropositif 42	Groupe séronégatif 234	p*
Moyenne d'âge en années ± DS		13,83 ± 8,37	14,10 ± 7,98	0,843*
Sexe ratio		19(45,23%)	113 (48,29%)	0,715**
Parenté		7 (16,66%)	49 (20,94%)	0,571**
Statut staturo-pondéral et IMC "	Médiane de Z-score pour le poids	-0,47 (-3,21 ; -1,68)	-0,66 (-2,68 ; -2,25)	0,845****
	Médiane de Z-score pour la taille	-0,66 (-2,71 ; -0,94)	-0,21 (-3,38 ; -2,66)	0,364****
	Médiane de Z-score pour l'IMC	-0,32 (-3,31 ; -2,68)	-0,86 (-3,23 ; -2,98)	0,914****
Antécédents personnels de MAI		5 (11,90%)	13 (5,55%)	0,034**
Antécédents personnels de fracture osseuse		2 (4,76%)	25 (10,68%)	0,465***
Antécédents familiaux de MAI		18 (42,85%)	101 (43,16%)	0,026**
Moyenne d'âge de début du diabète (année)		9,38 ± 7,06	8,63 ± 6,21	0,486*
Moyenne d'ancienneté du diabète (année)		4,49 ± 4,77	5,50 ± 5,71	0,259*
Circonstances de découverte	Cétoacidose	24 (57,14%)	143 (61,11%)	0,268**
	Cétose simple	11 (26,19%)	71 (30,34%)	0,387**
	Syndrome polyuro-	7 (16,66%)	20 (8,54%)	0,220**

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

	polydipsique			
Dose poids d'insuline (UI/kg)		0,83 ± 0,30	0,80 ± 0,27	0,536*
Equilibre glycémique		20 (47,61%)	132 (56,41%)	0,293**
Complications aiguës	Cétose simple	18 (42,85%)	64 (27,35%)	0,146**
	Cétoacidose	11 (26,19%)	50 (21,36%)	0,320**
	Hypoglycémie modérée	26 (61,90%)	102 (43,58%)	0,984**
	Hypoglycémie sévère	3 (7,14%)	13 (5,55%)	0,354**
Complications dégénératives	Rétinopathie	0 (0,00%)	10 (4,27%)	0,588***
	Néphropathie	0 (0,00%)	7 (2,99%)	0,735***
	Neuropathie	0 (0,00%)	5 (2,13%)	0,988***
	Macroangiopathie	0 (0,00%)	2 (2,13%)	0,972***
Médiane d'Hb1Ac (%)		8,36	8,02	0,490****
Et étendue		5,52-17,31	4,40-16,21	
Présence d'anémie		6 (14,28%)	17 (7,26%)	0,058***

2.2. Auto-anticorps Anti-GAD65/Anti-IA2

Seule la différence constatée en matière de moyenne d'ancienneté du diabète a été statistiquement significative entre les patients séropositifs et séronégatifs en auto-anticorps Anti-GAD65/Anti-IA2 (Tableau IX).

Tableau IX : Comparaison des différents éléments étudiés en fonction du statut séropositif ou séronégatif des patients en auto-anticorps Anti-GAD65/Anti-IA2

		Groupe séropositif 40	Groupe séronégatif 236	p*
Moyenne d'âge en années ± DS		11,96 ± 6,98	14,41 ± 8,15	0,074*
Sexe ratio		20 (50,00%)	122 (51,69%)	0,766**
Parenté		10 (25,00%)	46 (19,49%)	0,431**
Statut staturo-pondéral et IMC "	Médiane de Z-score pour le poids	-0,46 (-3,51 ; -2,82)	-0,33 (-3,68 ; -2,71)	0,264****
	Médiane de Z-score pour la taille	-0,67 (-3,18 ; -0,72)	-0,61 (-3,48 ; -2,32)	0,730****

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

	Médiane de Z-score pour l'IMC	-0,36 (-3,94 ; -2,20)	-0,84 (-3,32 ; -2,55)	0,304****
Antécédents personnels de MAI		3 (7,50%)	15 (6,35%)	0,163**
Antécédents personnels de fracture osseuse		6 (15,00%)	21 (8,89%)	0,160***
Antécédents familiaux de MAI		22 (55,00%)	97 (41,10%)	0,743**
Moyenne d'âge de début du diabète (année)		8,13 ± 5,55	8,85 ± 6,47	0,506*
Moyenne d'ancienneté du diabète (année)		3,87 ± 4,12	5,60 ± 5,47	0,023*
Circonstances de découverte	Cétoacidose	27 (67,50%)	140 (59,32%)	0,811**
	Cétose simple	10 (25,00%)	72 (30,50%)	0,679**
	Syndrome polyuro-polydipsique	3 (7,50%)	19 (8,05%)	0,287**
Dose poids d'insuline (UI/kg)		0,77 ± 0,26	0,81 ± 0,28	0,440*
Equilibre glycémique		23 (57,50%)	129 (54,66%)	0,754**
Complications aiguës	Cétose simple	22 (55,00%)	60 (25,42%)	0,942**
	Cétoacidose	16 (40,00%)	45 (19,06%)	0,342**
	Hypoglycémie modérée	31 (77,50%)	97 (41,10%)	0,158**
	Hypoglycémie sévère	5 (12,50%)	11 (4,66%)	0,257**
Complications dégénératives	Rétinopathie	0 (0,00%)	10 (4,23%)	0,667***
	Néphropathie	0 (0,00%)	7 (2,96%)	0,797***
	Neuropathie	0 (0,00%)	5 (2,11%)	0,995***
	Macroangiopathie	0 (0,00%)	2 (0,84%)	0,983***
Médiane d'Hb1Ac (%)		9,13	9,41	0,798****
Et étendue		5,16-17,31	4,40-16,61	
Présence d'anémie		3 (7,50%)	20 (8,47%)	0,095***

2.3. Auto-anticorps Anti-GAD65/Anti-ZnT8

Des différences statistiquement significatives ont été constatées en matière de moyenne d'âge et d'ancienneté du diabète entre les patients séropositifs et séronégatifs en auto-anticorps Anti-GAD65/Anti-ZnT8 (Tableau X).

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

Tableau X : Comparaison des différents éléments étudiés en fonction du statut séropositif ou séronégatif des patients en auto-anticorps Anti-GAD65 / Anti-ZnT8

		Groupe séropositif 42	Groupe séronégatif 234	p*
Moyenne d'âge en années ± DS		11,57 ± 5,93	14,50 ± 8,27	0,029*
Sexe ratio		18 (42,85%)	114 (48,71%)	0,484**
Parenté		10 (23,80%)	46 (19,65%)	0,547**
Statut staturo-pondéral et IMC "	Médiane de Z-score pour le poids	-0,41 (-3,32 ; -1,63)	-0,68 (-3,61 ; -2,88)	0,327****
	Médiane de Z-score pour la taille	-0,48 (-3,32 ; -0,79)	-0,37 (-3,47 ; -2,62)	0,321****
	Médiane de Z-score pour l'IMC	-0,39 (-3,48 ; -2,37)	-1,58 (-3,34 ; -2,20)	0,643****
Antécédents personnels de MAI		8 (19,04%)	10 (4,27%)	0,284**
Antécédents personnels de fracture osseuse		4 (9,52%)	23 (9,82%)	0,826***
Antécédents familiaux de MAI		13 (30,95%)	106 (45,29%)	0,431**
Moyenne d'âge de début du diabète (année)		8,52 ± 5,21	8,79 ± 6,53	0,802*
Moyenne d'ancienneté du diabète (année)		3,08 ± 3,29	5,75 ± 5,52	0,003*
Circonstances de découverte	Cétoacidose	25 (59,52%)	142 (60,68%)	0,957**
	Cétose simple	12 (28,57%)	70 (29,91%)	0,944**
	Syndrome polyuro-polydipsique	4 (9,52%)	18 (7,69%)	0,751**
Dose poids d'insuline (UI/kg)		0,78 ± 0,22	0,81 ± 0,28	0,529*
Equilibre glycémique		22 (52,38%)	130 (55,55%)	0,288**
Complications aiguës	Cétose simple	12 (28,57%)	60 (25,64%)	0,547**
	Cétoacidose	6 (14,28%)	55 (23,50%)	0,328**
	Hypoglycémie	21 (50,00%)	107 (45,72%)	0,621**

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

	modérée			
	Hypoglycémie sévère	5 (11,90%)	11 (4,70%)	0,336**
Complications dégénératives	Rétinopathie	0 (0,00%)	10 (4,27%)	0,054***
	Néphropathie	0 (0,00%)	7 (2,99%)	0,399***
	Neuropathie	0 (0,00%)	5 (2,13%)	0,913***
	Macroangiopathie	0 (0,00%)	2 (0,85%)	0,940***
Médiane d'Hb1Ac (%)		9,03	8,41	0,627****
Et étendue		6,18-17,31	4,40-15,10	
Présence d'anémie		4 (9,52%)	19 (8,11%)	0,644***

2.4. Auto-anticorps Anti-insuline/Anti-IA2

Les antécédents personnels de MAI avaient à eux tout seuls l'unique différence statistiquement significative entre le groupe des patients séropositifs et séronégatifs en auto-anticorps Anti-insuline/Anti-IA2 (Tableau XI).

Tableau XI : Comparaison des différents éléments étudiés en fonction du statut séropositif ou séronégatif des patients en auto-anticorps Anti-insuline/Anti-IA2

		Groupe séropositif 34	Groupe séronégatif 242	p*
Moyenne d'âge en années ± DS		10,44 ± 7,17	14,25 ± 8,13	0,290*
Sexe ratio		11 (32,35%)	121 (50,00%)	0,054**
Parenté		5 (14,70%)	51 (21,07%)	0,382**
Statut staturo-pondéral et IMC "	Médiane de Z-score pour le poids	-0,46 (-3,51 ; - 2,22)	-0,66 (-3,14 ; - 2,18)	0,338****
	Médiane de Z-score pour la taille	-0,66 (-3,86 ; - 0,75)	-0,41 (-3,48 ; - 2,80)	0,642****
	Médiane de Z-score pour l'IMC	-0,34 (-2,76 ; - 1,34)	-0,59 (-3,42 ; - 1,63)	0,328****
Antécédents personnels de MAI		5 (14,70%)	13 (5,37%)	0,013**
Antécédents personnels de fracture osseuse		1 (2,94%)	26 (10,74%)	0,498***

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

Antécédents familiaux de MAI		17 (50,00%)	102 (42,14%)	0,246**
Moyenne d'âge de début du diabète (année)		7,87 ± 5,71	8,87 ± 6,42	0,390*
Moyenne d'ancienneté du diabète (année)		4,86 ± 4,71	5,41 ± 5,41	0,568*
Circonstances de découverte	Cétoacidose	23 (67,64%)	144 (59,50%)	0,848**
	Cétose simple	9 (26,47%)	73 (30,16%)	0,735**
	Syndrome polyuro-polydipsique	2 (5,88%)	20 (8,26%)	0,264**
Dose poids d'insuline (UI/kg)		0,83 ± 0,29	0,80 ± 0,27	0,688*
Equilibre glycémique		17 (50,00%)	135 (55,78%)	0,255**
Complications aiguës	Cétose simple	19 (55,88%)	63 (26,03%)	0,325**
	Cétoacidose	11 (32,35%)	50 (20,66%)	0,124**
	Hypoglycémie modérée	27 (79,41%)	101 (41,73%)	0,421**
	Hypoglycémie sévère	2 (5,88%)	14 (5,78%)	0,327**
Complications dégénératives	Rétinopathie	1 (2,94%)	9 (3,71%)	0,232***
	Néphropathie	1 (2,94%)	6 (2,06%)	0,485***
	Neuropathie	0 (0,00%)	5 (2,31%)	0,996***
	Macroangiopathie	0 (0,00%)	2 (2,47%)	0,981***
Médiane d'Hb1Ac (%)		9,68	9,43	0,806****
Et étendue		6,38–17,31	4,40–15,30	
Présence d'anémie		2 (5,88%)	21 (8,67%)	0,238***

2.5. Auto-anticorps Anti-insuline/Anti-ZnT8

Les patients séropositifs et séronégatifs en auto-anticorps Anti-insuline/Anti-ZnT8 avaient une différence statistiquement significative à propos de la néphropathie en tant que complication dégénérative (Tableau XII).

Tableau XII : Comparaison des différents éléments étudiés en fonction du statut séropositif ou séronégatif des patients en auto-anticorps Anti-insuline/Anti-ZnT8

	Groupe séropositif 40	Groupe séronégatif 236	p*
Moyenne d'âge en années ±	13,93 ± 7,35	14,08 ± 8,15	0,916*

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

DS				
Sexe ratio		14 (35,00%)	118 (50,00%)	0,079**
Parenté		6 (15,00%)	50 (21,18%)	0,362**
Statut staturο-pondéral et IMC "	Médiane de Z-score pour le poids	-0,46 (-3,13 ; -1,02)	-0,62 (-3,42 ; -2,5)	0,268****
	Médiane de Z-score pour la taille	-0,35 (-2,42 ; -0,51)	-0,41 (-3,45 ; -2,14)	0,352****
	Médiane de Z-score pour l'IMC	-0,95 (-3,36 ; -2,87)	-1,48 (-3,55 ; -2,91)	0,521****
Antécédents personnels de MAI		2 (5,00%)	16 (6,77%)	0,094**
Antécédents personnels de fracture osseuse		3 (7,5%)	24 (10,16%)	0,453***
Antécédents familiaux de MAI		25 (62,50%)	94 (39,83%)	0,671**
Moyenne d'âge de début du diabète (année)		8,82 ± 5,77	8,73 ± 6,44	0,939*
Moyenne d'ancienneté du diabète (année)		4,14 ± 4,70	5,38 ± 5,43	0,796*
Circonstances de découverte	Cétoacidose	23 (57,50%)	144 (61,01%)	0,817**
	Cétose simple	14 (35,00%)	68 (28,81%)	0,792**
	Syndrome polyuro-polydipsique	2 (5,00%)	20 (8,47%)	0,922**
Dose poids d'insuline (UI/kg)		0,88 ± 0,30	0,79 ± 0,27	0,080*
Equilibre glycémique		22 (55,00%)	130 (55,08%)	0,827**
Complications aiguës	Cétose simple	15 (37,50%)	67 (28,38%)	0,321**
	Cétoacidose	8 (20,00%)	53 (22,45%)	0,320**
	Hypoglycémie modérée	26 (65,00%)	102 (43,22%)	0,417**
	Hypoglycémie sévère	3 (7,50%)	13 (5,50%)	0,527**
Complications dégénératives	Rétinopathie	3 (7,50%)	7 (2,96%)	0,112***
	Néphropathie	3 (7,50%)	4 (1,69%)	0,044***
	Neuropathie	2 (5,00%)	3 (1,27%)	0,175***

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

	Macroangiopathie	0 (0,00%)	2 (0,84%)	0,988***
Médiane d'Hb1Ac (%)		9,44	9,31	0,193****
Et étendue		6,18-17,31	4,40-16,12	
Présence d'anémie		4 (10,00%)	19 (8,05%)	0,428***

2.6. Auto-anticorps Anti-IA2/Anti-ZnT8

L'âge et l'anémie avaient des différences statistiquement significatives entre les patients séropositifs et séronégatifs en auto-anticorps Anti-IA2/Anti-ZnT8 (Tableau XIII).

Tableau XIII : Comparaison des différents éléments étudiés en fonction du statut séropositif ou séronégatif des patients en auto-anticorps Anti-IA2/Anti-ZnT8

		Groupe séropositif 50	Groupe séronégatif 226	p*
Moyenne d'âge en années ± DS		12,04 ± 7,51	14,50 ± 8,08	0,049*
Sexe ratio		20 (40,00%)	112 (49,55%)	0,221**
Parenté		10 (20,00%)	46 (20,35%)	0,965**
Statut staturo-pondéral et IMC "	Médiane de Z-score pour le poids	-0,52 (-2,31 ; -2,02)	-0,46 (-3,42 ; -2,08)	0,351****
	Médiane de Z-score pour la taille	-0,34 (-2,23 ; -0,95)	-0,68 (-3,34 ; -2,18)	0,327****
	Médiane de Z-score pour l'IMC	-0,46 (-3,12 ; -2,30)	-1,62 (-2,15 ; -1,09)	0,587****
Antécédents personnels de MAI		2 (4,00%)	16 (7,07%)	0,071**
Antécédents personnels de fracture osseuse		5 (10,00%)	22 (9,73%)	0,608***
Antécédents familiaux de MAI		21 (42,00%)	98 (43,36%)	0,112**
Moyenne d'âge de début du diabète (année)		8,03 ± 4,97	8,91 ± 6,60	0,377*
Moyenne d'ancienneté du diabète (année)		4,04 ± 5,29	5,63 ± 5,30	0,055*

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

Circonstances de découverte	Cétoacidose	31 (62,00%)	136 (60,17%)	0,889**
	Cétose simple	15 (30,00%)	67 (29,64%)	0,732**
	Syndrome polyuro-polydipsique	4 (8,00%)	18 (7,96%)	0,563**
Dose poids d'insuline (UI/kg)		0,77 ± 0,27	0,81 ± 0,28	0,333*
Equilibre glycémique		27 (54,00%)	125 (55,30%)	0,790**
Complications aiguës	Cétose simple	21 (42,00%)	61 (26,99%)	0,571**
	Cétoacidose	12 (24,00%)	49 (21,68%)	0,320**
	Hypoglycémie modérée	30 (60,00%)	98 (43,36%)	0,125**
	Hypoglycémie sévère	1 (2,00%)	15 (6,63%)	0,647**
Complications dégénératives	Rétinopathie	1 (2,00%)	9 (3,98%)	0,905***
	Néphropathie	1 (2,00%)	6 (2,65%)	0,485***
	Neuropathie	0 (0,00%)	5 (2,21%)	0,934***
	Macroangiopathie	0 (0,00%)	2 (0,88%)	0,975***
Médiane d'Hb1Ac (%)		8,79	8,43	0,762****
Et étendue		5,21-16,78	4,40-17,31	
Présence d'anémie		3 (6,00%)	20 (8,84%)	0,049***

3. Patients avec trois auto-anticorps positifs

3.1. Auto-anticorps Anti-GAD65/Anti-insuline/Anti-IA2

Nous n'avons relevé aucune différence statistiquement significative entre le groupe des patients séropositifs et séronégatifs en auto-anticorps Anti-GAD65/Anti-insuline/Anti-IA2 (Tableau XIV).

Tableau XIV : Comparaison des différents éléments étudiés en fonction du statut séropositif ou séronégatif des patients en auto-anticorps Anti-GAD65/Anti-insuline/Anti-IA2

	Groupe séropositif 13	Groupe séronégatif 263	p*
Moyenne d'âge en années ± DS	15,01 ± 7,20	14,01 ± 8,07	0,662*
Sexe ratio	5 (38,46%)	127 (48,28%)	0,489**

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

Parenté		3 (23,07%)	53 (20,15%)	0,943**
Statut staturo-pondéral et IMC "	Médiane de Z-score pour le poids	-0,65 (-2,30 ; -1,20)	-0,37 (-2,18 ; -2,28)	0,321****
	Médiane de Z-score pour la taille	-0,30 (-3,57 ; -0,96)	-0,61 (-3,30 ; -2,18)	0,201****
	Médiane de Z-score pour l'IMC	-0,38 (-3,15 ; -2,47)	-1,78 (-3,68 ; -2,30)	0,301****
Antécédents personnels de MAI		3 (23,07%)	15 (5,70%)	0,504**
Antécédents personnels de fracture osseuse		1 (7,69%)	26 (9,88%)	0,746***
Antécédents familiaux de MAI		5 (38,46%)	114 (43,34%)	0,663**
Moyenne d'âge de début du diabète (année)		9,88 ± 6,97	8,69 ± 6,31	0,512*
Moyenne d'ancienneté du diabète (année)		5,16 ± 4,79	5,35 ± 5,36	0,896*
Circonstances de découverte	Cétoacidose	8 (61,53%)	159 (60,45%)	0,992**
	Cétose simple	4 (30,76%)	78 (29,65%)	0,974**
	Syndrome polyuro-polydipsique	1 (7,69%)	21 (7,98%)	0,790**
Dose poids d'insuline (UI/kg)		0,88 ± 0,33	0,80 ± 0,27	0,304*
Equilibre glycémique		6 (46,15%)	146 (55,51%)	0,400**
Complications aiguës	Cétose simple	6 (46,15%)	76 (28,89%)	0,348**
	Cétoacidose	1 (7,69%)	60 (22,81%)	0,654**
	Hypoglycémie modérée	8 (61,53%)	120 (45,62%)	0,201**
	Hypoglycémie sévère	0 (0,00%)	16 (6,08%)	0,254**
Complications dégénératives	Rétinopathie	0 (0,00%)	10 (3,80%)	0,989***
	Néphropathie	0 (0,00%)	7 (2,66%)	0,747***
	Neuropathie	0 (0,00%)	5 (1,90%)	0,987***
	Macroangiopathie	0 (0,00%)	2 (0,176%)	0,984***
Médiane d'Hb1Ac (%)		9,62	8,31	0,932****

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

Et étendue	6,10-17,31	4,40-15,18	
Présence d'anémie	1 (7,69%)	22 (8,36%)	0,391***

3.2. Auto-anticorps Anti-GAD65/Anti-insuline/Anti-ZnT8

Les différences observées entre le groupe des patients séropositifs et séronégatifs en auto-anticorps Anti-GAD65/Anti-insuline/Anti-ZnT8 n'avaient pas de signification statistique (Tableau XV).

Tableau XV : Comparaison des différents éléments étudiés en fonction du statut séropositif ou séronégatif des patients en auto-anticorps Anti-GAD65/Anti-insuline/Anti-ZnT8

		Groupe séropositif 18	Groupe séronégatif 258	p*
Moyenne d'âge en années ± DS		13,63 ± 7,16	14,09 ± 8,09	0,814*
Sexe ratio		7 (38,88%)	125 (48,44%)	0,432**
Parenté		3 (16,66%)	53 (20,54%)	0,687**
Statut staturo-pondéral et IMC "	Médiane de Z-score pour le poids	-0,41 (-2,15 ; -1,31)	-0,84 (-3,44 ; -2,20)	0,358****
	Médiane de Z-score pour la taille	-0,36 (-3,12 ; -0,41)	-0,62 (-3,20 ; -2,14)	0,415****
	Médiane de Z-score pour l'IMC	-0,31 (-3,51 ; -2,58)	-1,81 (-3,16 ; -2,24)	0,751****
Antécédents personnels de MAI		4 (22,22%)	14 (5,42%)	0,081**
Antécédents personnels de fracture osseuse		0 (0,00%)	27 (10,46%)	0,817***
Antécédents familiaux de MAI		8 (44,44%)	111 (43,02%)	0,204**
Moyenne d'âge de début du diabète (année)		9,92 ± 6,80	8,66 ± 6,31	0,420*
Moyenne d'ancienneté du diabète (année)		3,74 ± 3,80	5,46 ± 5,40	0,185*
Cétoacidose		10 (55,55%)	157 (60,85%)	0,624**

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

	Cétose simple	6 (33,33%)	76 (29,45%)	0,769**
	Syndrome polyuro-polydipsique	1 (5,55%)	21 (8,13%)	0,565**
Dose poids d'insuline (UI/kg)		0,81 ± 0,27	0,81 ± 0,28	0,988*
Equilibre glycémique		8 (44,44%)	144 (55,81%)	0,873**
Complications aiguës	Cétose simple	5 (27,77%)	77 (29,84%)	0,217**
	Cétoacidose	3 (16,66%)	58 (22,48%)	0,784**
	Hypoglycémie modérée	9 (50,00%)	119 (46,12%)	0,234**
	Hypoglycémie sévère	7 (38,88%)	9 (3,48%)	0,854**
Complications dégénératives	Rétinopathie	0 (0,00%)	10 (3,87%)	0,487***
	Néphropathie	0 (0,00%)	7 (2,71%)	0,747***
	Neuropathie	0 (0,00%)	5 (1,93%)	0,998***
	Macroangiopathie	0 (0,00%)	2 (0,77%)	0,982***
Médiane d'Hb1Ac (%)		9,54	9,41	0,837****
Et étendue		6,02-17,31	4,40-15,60	
Présence d'anémie		3 (16,66%)	20 (7,75%)	0,090***

3.3. Auto-anticorps Anti-GAD65/Anti-IA2/Anti-ZnT8

L'âge des patients et la moyenne d'ancienneté du diabète avaient des différences statistiquement significatives entre les patients séropositifs et séronégatifs en auto-anticorps Anti-GAD65/Anti-IA2/Anti-ZnT8 (Tableau XVI).

Tableau XVI : Comparaison des différents éléments étudiés en fonction du statut séropositif ou séronégatif des patients en auto-anticorps Anti-GAD65/Anti-IA2/Anti-ZnT8

	Groupe séropositif 22	Groupe séronégatif 254	p*
Moyenne d'âge en années ± DS	10,93 ± 6,76	14,33 ± 8,08	0,035*
Sexe ratio	10 (45,45%)	122 (48,03%)	0,816**
Parenté	6 (27,27%)	50 (19,68%)	0,401**
Score de Z-score pour le	-0,32 (-3,34 ; -	-0,84 (-3,36 ; - 2,18)	0,588****

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

	poids	1,84)		
	Médiane de Z-score pour la taille	-0,75 (-3,11 ; -0,91)	-0,68 (-2,47 ; -2,02)	0,842****
	Médiane de Z-score pour l'IMC	-0,49 (-3,51 ; -2,14)	-1,78 (-3,40 ; -2,36)	0,243****
Antécédents personnels de MAI		2 (9,09%)	16 (6,29%)	0,845**
Antécédents personnels de fracture osseuse		3 (13,63%)	24 (9,44%)	0,853***
Antécédents familiaux de MAI		7 (31,81%)	112 (44,09%)	0,681**
Moyenne d'âge de début du diabète (année)		8,34 ± 5,58	8,78 ± 6,41	0,757*
Moyenne d'ancienneté du diabète (année)		2,62 ± 3,77	5,58 ± 5,38	0,012*
Circonstances de découverte	Cétoacidose	12 (54,54%)	155 (61,02%)	0,915**
	Cétose simple	8 (36,36%)	74 (29,13%)	0,854**
	Syndrome polyuro-polydipsique	2 (9,09%)	20 (7,87%)	0,837**
Dose poids d'insuline (UI/kg)		0,78 ± 0,22	0,81 ± 0,28	0,697*
Equilibre glycémique		14 (63,63%)	138 (54,33%)	0,491**
Complications aiguës	Cétose simple	6 (27,27%)	76 (29,92%)	0,264**
	Cétoacidose	3 (13,63%)	58 (22,83%)	0,784**
	Hypoglycémie modérée	11 (50,00%)	117 (46,06%)	0,214**
	Hypoglycémie sévère	1 (4,54%)	15 (5,90%)	0,548**
Complications dégénératives	Rétinopathie	0 (0,00%)	10 (3,93%)	0,984***
	Néphropathie	0 (0,00%)	7 (2,75%)	0,981***
	Neuropathie	0 (0,00%)	5 (1,96%)	0,998***
	Macroangiopathie	0 (0,00%)	2 (0,78%)	0,981***
Médiane d'Hb1Ac (%)		8,02	8,40	0,627****
Et étendue		6,15-17,31	4,40-15,32	
Présence d'anémie		2 (9,09%)	21 (8,26%)	0,226***

3.4. Auto-anticorps Anti-insuline/Anti-IA2/ Anti-ZnT8

Entre le groupe des patients séropositifs et séronégatifs en auto-anticorps Anti-insuline/Anti-IA2/ Anti-ZnT8, le sexe ratio seul avait une différence statistiquement significative (Tableau XVII).

Tableau XVII : Comparaison des différents éléments étudiés en fonction du statut séropositif ou séronégatif des patients en auto-anticorps Anti-insuline/Anti-IA2/ Anti-ZnT8

		Groupe séropositif 20	Groupe séronégatif 256	p*
Moyenne d'âge en années ± DS		13,1 ± 8,32	14,1 ± 8,01	0,579*
Sexe ratio		5 (25,00%)	127 (49,60%)	0,034**
Parenté		3 (15,00%)	53 (20,70%)	0,536**
Statut staturo-pondéral et IMC "	Médiane de Z-score pour le poids	-0,55 (-3,24 ; -1,41)	-0,43 (-3,22 ; -2,54)	0,201****
	Médiane de Z-score pour la taille	-0,59 (-2,69 ; -0,56)	-0,50 (-3,32 ; -2,27)	0,321****
	Médiane de Z-score pour l'IMC	-0,46 (-3,34 ; -2,68)	-1,35 (-3,84 ; -2,65)	0,358****
Antécédents personnels de MAI		3 (15,00%)	15 (5,85%)	0,351**
Antécédents personnels de fracture osseuse		0 (0,00%)	27 (10,54%)	0,7687***
Antécédents familiaux de MAI		12 (60,00%)	107 (41,79%)	0,152**
Moyenne d'âge de début du diabète (année)		8,51 ± 6,04	8,76 ± 6,37	0,862*
Moyenne d'ancienneté du diabète (année)		4,61 ± 5,47	5,40 ± 5,32	0,523*
Circonstances de découverte	Cétoacidose	12 (60,00%)	155 (60,54%)	0,578**
	Cétose simple	8 (40,00%)	74 (28,90%)	0,313**
	Syndrome polyuro-polydipsique	0 (0,00%)	22 (8,59%)	0,470**

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

Dose poids d'insuline (UI/kg)		0,88 ± 0,31	0,80 ± 0,27	0,221*
Equilibre glycémique		11 (55,00%)	141 (55,07%)	0,939**
Complications aiguës	Cétose simple	4 (20,00%)	78 (30,46%)	0,745**
	Cétoacidose	2 (10,00%)	59 (23,04%)	0,235**
	Hypoglycémie modérée	12 (60,00%)	116 (45,31%)	0,845**
	Hypoglycémie sévère	1 (5,00%)	15 (5,85%)	0,365**
Complications dégénératives	Rétinopathie	1 (5,00%)	9 (3,51%)	0,336***
	Néphropathie	1 (5,00%)	6 (2,34%)	0,285***
	Neuropathie	0 (0,00%)	5 (1,95%)	0,988***
	Macroangiopathie	0 (0,00%)	2 (0,78%)	0,991***
Médiane d'Hb1Ac (%)		9,18	9,01	0,845****
Et étendue		6,28-17,31	4,40-16,11	
Présence d'anémie		2 (10,00%)	21 (8,20%)	0,129***

4. Patients avec quatre auto-anticorps positifs

- **Auto-anticorps Anti-GAD65/Anti-insuline/Anti-IA2/ Anti-ZnT8**

Nous n'avons noté aucune différence statistiquement significative entre le groupe des patients séropositifs et séronégatifs en auto-anticorps Anti-GAD65/Anti-insuline/Anti-IA2/Anti-ZnT8 (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Comparaison des différents éléments étudiés en fonction du statut séropositif ou séronégatif des patients en auto-anticorps Anti-GAD65/Anti-insuline/Anti-IA2/ Anti-ZnT8

		Groupe séropositif 6	Groupe séronégatif 270	p*
Moyenne d'âge en années ± DS		15,83 ± 9,53	14,02 ± 8,00	0,586*
Sexe ratio		2 (33,33%)	130(48,14%)	0,686**
Parenté		0 (0,00%)	56 (20,74%)	0,353**
Statut staturopondéral et IMC "	Médiane de Z-score pour le poids	-0,48 (-3,14 ; -2,23)	-0,69 (-3,78 ; -1,86)	0,428****

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

	Médiane de Z-score pour la taille	-0,39 (-2,87 ; -0,94)	-0,42 (-3,18 ; -2,98)	0,374****
	Médiane de Z-score pour l'IMC	-0,34 (-2,28 ; -1,34)	-1,17 (-3,38 ; -1,73)	0,343****
Antécédents personnels d'autres MAI		0 (0,00%)	18 (6,66%)	0,234**
Antécédents personnels de fracture osseuse		0 (0,00%)	27 (10,00%)	0,894***
Antécédents familiaux de MAI		1 (16,66%)	118 (43,70%)	0,634**
Moyenne d'âge de début du diabète (année)		9,80 ± 7,83	8,72 ± 6,32	0,682*
Moyenne d'ancienneté du diabète (année)		6,05 ± 6,83	5,33 ± 5,30	0,744*
Circonstances de découverte	Cétoacidose	4 (66,66%)	163 (60,37%)	0,807**
	Cétose simple	2 (33,33%)	80 (29,62%)	0,994**
	Syndrome polyuro-polydipsique	0 (0,00%)	27 (10,00%)	0,610**
Dose poids d'insuline (UI/kg)		0,85 ± 0,14	0,81 ± 0,27	0,727*
Equilibre glycémique		4 (66,66%)	148 (54,81%)	0,971**
Complications aiguës	Cétose simple	3 (50,00%)	79 (29,85%)	0,268**
	Cétoacidose	0 (0,00%)	61 (22,59%)	0,157**
	Hypoglycémie modérée	4 (66,66%)	124 (45,92%)	0,321**
	Hypoglycémie sévère	0 (0,00%)	16 (5,92%)	0,102**
Complications dégénératives	Rétinopathie	0 (0,00%)	10 (3,70%)	0,938***
	Néphropathie	0 (0,00%)	7 (2,59%)	0,998***
	Neuropathie	0 (0,00%)	5 (1,85%)	0,848***
	Macroangiopathie	0 (0,00%)	2 (0,74%)	0,881***
Médiane d'Hb1Ac (%)		9,41	8,16	0,891****
Et étendue		6,94-16,31	4,40-17,11	
Présence d'anémie		1 (16,66%)	22 (8,14%)	0,233***

5. Patients ayant au moins un auto-anticorps positif

5.1. Âge

Chez notre population d'étude, nous avons constaté une moyenne d'âge plus basse chez les patients séropositifs par rapport à ceux séronégatifs. Cette différence n'était pas statistiquement significative (Tableau XIX).

Tableau XIX : Comparaison des moyennes d'âge entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif	Groupe séronégatif	p *
Moyenne d'âge en années \pm DS	13,17 \pm 8,0	16,76 \pm 8,0	0,366

* degré de signification pour le test de Student

5.2. Sexe

Le sexe masculin constitue un pourcentage de 43,75% des patients séropositifs et 60,29% des patients séronégatifs. Cette différence était statistiquement significative (Tableau XX).

Tableau XX : Comparaison des proportions du sexe entre les patients séropositifs et séronégatifs

Groupe séropositif	Groupe séronégatif	p*
Sexe masculin n et (%)		
91 (43,75%)	41 (60,29%)	0,018

*degré de signification pour le test de Chi-carré

5.3. Parenté

Le pourcentage des patients séropositifs issus d'un mariage consanguin était moins important par rapport à celui des patients séronégatifs. Cette différence était statistiquement non significative (Tableau XXI).

Tableau XXI : Comparaison des proportions de consanguinité entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif n et (%)	Groupe séronégatif n et (%)	p *
Parenté	38 (18,26%)	18 (26,47%)	0,149

* degré de signification pour le test de Chi-carré.

5.4. Statut staturo-pondéral et IMC

Les médianes de Z-score du poids, de la taille et de l'IMC des patients séropositifs étaient inférieures par rapport à celles des patients séronégatifs. Cette différence n'était pas statistiquement significative (Tableau XXII).

Tableau XXII : Comparaison des médianes des Z-scores du poids, taille et IMC entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif	Groupe séronégatif	p*
Médiane de Z-score pour le poids (n= 176 ; 44) **	-0,41 (-3,35 ; - 1,48)	-0,24 (-3,83 ; - 3,00)	0,413
Médiane de Z-score pour la taille (n = 175 ; 41) **	-0,61 (-3,93 ; - 0,95)	-0,56 (-4,54 ; - 2,18)	0,842
Médiane de Z-score pour l'IMC (n =172 ; 41) **	-0,17 (-2,50 ; - 1,24)	-0,01 (-4,87 ; - 3,43)	0,775

* degré de signification pour le test de Mann-Whitney U

**** patients d'âge inférieur à 20 ans**

5.5. Antécédents personnels d'autres MAI

Nous avons relevé une différence statistiquement significative entre les deux groupes séropositif et séronégatif en termes de présence d'autres MAI (Tableau XXIII).

Tableau XXIII : Comparaison des proportions de présence d'ATCDs personnels d'autres MAI en fonction du statut séropositif ou séronégatif

	Groupe séropositif	Groupe séronégatif	p
	Présence d'ATCDs personnels d'autres MAI		
Toutes MAI confondues	12 (16%)	6 (2,4%)	0,005*
TAI	2 (4%)	2 (1,2%)	0,255**
MC	5 (2,41%)	3 (4,42%)	0,412**
Addison	2 (4%)	0 (0%)	0,925**
Vitiligo	1 (0%)	0 (0%)	0,989**
Biermer	1 (0%)	0 (0%)	0,907**
Lupus	0 (0%)	1 (0%)	0,090**
AJI	1 (4%)	0 (0%)	0,090**

***degré de signification pour le test de Chi-carré**

****degré de signification pour le test de Fisher exact.**

5.6. Antécédents personnels de fracture osseuse

Nous avons constaté que les patients séropositifs avaient plus d'antécédents de fracture osseuse que ceux séronégatifs. Cette différence observée était statistiquement non significative (Tableau XXIV).

Tableau XXIV : Comparaison des proportions de présence d'ATCDs de fractures osseuses chez les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif	Groupe séronégatif	
	Présence d'ATCDs personnels de fracture osseuse		p*
n et (%)	21 (10,1%)	6 (8,82%)	0,336

* degré de signification pour le test de Fisher exact

5.7. Antécédents familiaux de MAI

Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes séropositif et séronégatif en termes de présence de MAI dans les antécédents familiaux n'a été observée (Tableau XXV).

Tableau XXV : Comparaison des proportions de présence d'ATCDs familiaux de MAI en fonction du statut séropositif ou séronégatif

	Groupe séropositif	Groupe séronégatif	
	Présence d'ATCDs familiaux de MAI		p*
n et (%)	87 (73,10%)	32 (26,89%)	0,134

*degré de signification pour le test de Chi-carré

5.8. Symptomatologie clinique

La fréquence des différents symptômes cliniques recherchés a objectivé des différences entre les 2 groupes séropositif et séronégatif. Ces différences n'étaient statistiquement significatives que pour le symptôme pâleur (Tableau XXVI).

Tableau XXVI : Comparaison de la proportion des signes cliniques entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif	Groupe séronégatif	p*
Hypoglycémies fréquentes	104 (50%)	34 (50%)	0,942
Amaigrissement	98 (47,11%)	33 (48,52%)	0,839
Douleurs abdominales	84 (40,38%)	29 (42,64%)	0,742
Fatigue chronique	83 (39,90%)	22 (32,35%)	0,266
Ballonnement abdominal	64 (30,76%)	29 (42,64%)	0,072
Constipation	57 (27,40%)	26 (38,23%)	0,091
Troubles d'appétit	60 (28,84%)	19 (27,94%)	0,886
Diarrhée	48 (23,07%)	16 (23,52%)	0,939
Epigastralgies	36 (17,3%)	12 (17,64%)	0,949
Nausées	23 (11,05%)	13 (19,11%)	0,087
Vomissements	31 (14,90%)	6 (8,82%)	0,201
Pâleur	28 (13,46%)	3 (4,41%)	0,046**

*degré de signification pour le test de Chi-carré

** degré de signification pour le test de Fisher exact

5.9. Âge de début du diabète

La moyenne d'âge du début du diabète chez les patients séropositifs était plus basse que celles des patients séronégatifs. Cette différence n'était pas statistiquement significative (Tableau XXVII).

Tableau XXVII : Comparaison des moyennes d'âge de début du diabète entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif	Groupe séronégatif	p*
Moyenne d'âge de début du diabète (année)	8,0 ± 5,4	10,7 ± 7,1	0,147

* degré de signification pour le test de Student

5.10. Ancienneté du diabète

La moyenne d'âge de l'ancienneté du diabète chez les patients séropositifs était plus importante que celles des patients séronégatifs. Cette différence était statistiquement non significative (Tableau XXVIII).

Tableau XXVIII : Comparaison des moyennes d'ancienneté du diabète entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif	Groupe séronégatif	p*
Moyenne d'ancienneté du diabète (année)	7,2 ± 5,3	4,9 ± 6,5	0,236

* degré de signification pour le test de Student

5.11. Circonstances de découverte du diabète

Nous n'avons pas relevé de différence statistiquement significative entre les patients séropositives et les patients séronégatifs en termes de circonstances de découverte du diabète (Tableau XXIX).

Tableau XXIX : Comparaison de la proportion des circonstances de découverte du diabète entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif	Groupe séronégatif	p*
Cétoacidose	127 (61,05%)	40 (58,82%)	0,332
Cétose simple	61 (29,32%)	21 (30,88%)	0,265
Syndrome polyuro-polydipsique	16 (5,71%)	6 (8,82%)	0,402
Non précisé	4 (1,92%)	1 (1,47%)	1

*degré de signification pour le test de Chi-carré

5.12. Dose d'insuline

Aucune différence statistiquement significative entre les patients séropositifs et séronégatifs concernant la moyenne de la dose d'insuline n'a été constatée (Tableau XXX).

Tableau XXX: Comparaison des moyennes de la dose d'insuline entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif	Groupe séronégatif	p*
Dose poids d'insuline (UI/kg)	0,80 ± 0,27	0,83 ± 0,30	0,150

* degré de signification pour le test de Student

5.13. Equilibre glycémique

La différence observée entre le groupe des patients séropositifs et le groupe des patients séronégatifs en termes d'équilibre glycémique n'était pas statistiquement significative (Tableau XXXI).

Tableau XXXI : Comparaison des proportions des patients déséquilibrés entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif	Groupe séronégatif	p*
	Patients déséquilibrés		
n et (%)	117 (78,3%)	35 (57,8%)	0,499

*degré de signification pour le test de Chi-carré

5.14. Complications aiguës

Nous n'avons pas constaté de différence statistiquement significative entre les patients séropositives et les patients séronégatifs en ce qui concerne les complications aiguës du diabète (Tableau XXXII).

Tableau XXXII : Comparaison des proportions des complications aiguës entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif	Groupe séronégatif	p*
Cétose simple	75 (36,05%)	7 (10,29%)	0,253
Cétoacidose	47 (22,59%)	14 (20,58%)	0,615
Hypoglycémie modérée	105 (50,48%)	23 (33,82%)	0,459
Hypoglycémie sévère	14 (6,73%)	2 (2,94%)	0,518

*degré de signification pour le test de Chi-carré

5.15. Complications dégénératives

Sept cas séropositifs étaient suivis pour une rétinopathie, 5 pour une néphropathie et 4 pour une neuropathie, contre respectivement 3, 2 et un des patients séronégatifs suivis pour les mêmes pathologies. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives (Tableau XXXIII).

Tableau XXXIII : Comparaison des proportions des complications dégénératives entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif	Groupe séronégatif	p*
	Présence de complications dégénératives		
Rétinopathie	7 (3,36%)	3 (4,41%)	0,648
Néphropathie	5 (2,40%)	2 (2,94%)	0,436
Neuropathie	4 (1,92%)	1 (1,47%)	0,919
Macroangiopathie	0 (0%)	2 (2,94%)	0,065

* degré de signification pour le test de Fisher exact

5.16. Hémoglobine glyquée

La médiane d'hémoglobine glyquée était légèrement plus élevée chez les patients séropositifs par rapport à ceux séronégatifs. Cette différence était statistiquement non significative (Tableau XXXIV).

Tableau XXXIV : Comparaison des proportions des moyennes d'hémoglobine glyquée entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif	Groupe séronégatif	p*
Médiane d'Hb1Ac (%) étendue	9,86 7,08-17,51	9,72 4,40-16,00	0,627

* degré de signification pour le test de Mann-Whitney U

5.17. Taux d'hémoglobine

Le pourcentage des patients ayant présenté une anémie était un peu plus important chez les patients séropositifs que chez les patients séronégatifs. Cette différence n'était pas statistiquement significative (Tableau XXXV).

Tableau XXXV : Comparaison des proportions d'anémie entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif	Groupe séronégatif	
	Présence d'anémie		p*
Nombre (%)	15 (7,21%)	8 (11,68%)	0,275

* degré de signification pour le test de Fisher exact

V. Résultats comparatifs des patients séropositifs enfants et adultes

▪ Patients séropositifs enfants et adultes ayant au moins un auto-anticorps positif

Des différences observées entre le groupe des patients séropositifs enfants et adultes ont été statistiquement significatives en termes d'âge, d'antécédents personnels de MAI et de fracture osseuse, de moyenne d'âge de début et d'ancienneté du diabète, du syndrome polyuro-polydipsique comme circonstance de découverte, de dose poids d'insuline et de rétinopathie et néphropathie dans les complications dégénératives (Tableau XXXVI).

Tableau XXXVI : Comparaison des différents éléments étudiés chez le groupe des patients séropositifs en fonction de leur tranche d'âge adulte ou pédiatrique

	Patients séropositifs Enfants 137	Patients séropositifs Adultes 71	p*

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

Moyenne d'âge en années ± DS		9,09 ± 3,71	21,05 ± 6,71	0,001*
Sexe ratio		65 (47,44%)	26 (36,61%)	0,136**
Parenté		24 (17,51%)	14 (19,71%)	0,715**
Statut staturo-pondéral et IMC "	Médiane de Z-score pour le poids	-0,63 (-3,31 ; -1,28)	-0,65 (-3,20 ; -2,18)	0,214****
	Médiane de Z-score pour la taille	-0,46 (-3,61 ; -0,72)	-0,41 (-3,18 ; -2,21)	0,351****
	Médiane de Z-score pour l'IMC	-0,64 (-3,54 ; -2,33)	-1,28 (-2,24 ; -2,16)	0,320****
Antécédents personnels de MAI		9 (6,56%)	3 (4,22%)	0,021**
Antécédents personnels de fracture osseuse		9 (6,56%)	12 (16,90%)	0,039***
Antécédents familiaux de MAI		19 (13,86%)	68 (95,77%)	0,223**
Moyenne d'âge de début du diabète (année)		6,02 ± 3,56	12,07 ± 6,28	0,001*
Moyenne d'ancienneté du diabète (année)		3,11 ± 2,92	9,02 ± 6,08	0,001*
Circonstances de découverte	Cétoacidose	90 (65,69%)	37 (52,11%)	0,054**
	Cétose simple	38 (27,73%)	23 (32,39%)	0,063**
	Syndrome polyuropolydipsique	6 (4,37%)	10 (14,08%)	0,040**
Dose poids d'insuline (UI/kg)		0,75 ± 0,25	0,89 ± 0,29	0,002*
Equilibre glycémique		78 (56,93%)	39 (54,92%)	0,980**
Complications aiguës	Cétose simple	40 (29,19%)	35 (49,29%)	0,358**
	Cétoacidose	26 (18,97%)	21 (29,57%)	0,365**
	Hypoglycémie modérée	76 (55,47%)	29 (40,84%)	0,248**
	Hypoglycémie sévère	11 (8,02%)	3 (4,22%)	0,352**
Complications dégénératives	Rétinopathie	0 (0,00%)	7 (9,85%)	0,002***
	Néphropathie	0 (0,00%)	5 (7,04%)	0,001***
	Neuropathie	0 (0,00%)	4 (5,63%)	0,139***
	Macroangiopathie	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0,981***
Médiane d'Hb1Ac (%)		9,03	8,41	0,627****

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

Et étendue	7,31-17,31	8,46-16,38	
Présence d'anémie	9 (6,56%)	9 (12,67%)	0,209***



DISCUSSION



I. Généralités

Le diabète sucré de l'enfant est un groupe de pathologies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique secondaire à un défaut de sécrétion et/ou d'action de l'insuline [13-14], entraînant à long terme des complications microvasculaires assez spécifiques touchant le système oculaire, néphrologique et neurologique, avec un risque accru de maladie cardiovasculaire [15].

La notion de diabète sucré se définit par une hyperglycémie chronique mesurée par une des méthodes suivantes [13-15] :

- Une glycémie à jeun supérieure à 1.26 g/l (7 mMol/l) à 2 reprises (à jeun est défini comme aucun apport calorique depuis au moins 8 heures).

Ou:

- Une glycémie aléatoire supérieure à 2 g/l (11.1 mMol/l) associée à des signes d'hyperglycémie (aléatoire est définie comme à n'importe quelle heure de la journée et sans considération de temps après un repas).

Ou:

- Une glycémie 2 heures après une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) supérieure à 2 g/l (11.1 mMol/l). (Le test devrait être réalisé selon les critères de l'OMS, avec l'équivalent de 75 g de glucose anhydre dissous dans l'eau ou 1,75 g/kg de poids avec un maximum de 75 g).

II. Epidémiologie du diabète de l'enfant et de l'adolescent

Le diabète de type 1 est une maladie mondialement répandue, sa prévalence a augmenté de façon spectaculaire au cours de ces vingt dernières années. Il survient essentiellement chez l'enfant et l'adulte jeune. Il correspond à plus de 90% des diabètes de l'enfant et de l'adolescent [16].

1. Les variations géographiques du diabète type 1

1.1. Dans le monde

En 2015 seulement, 86 000 enfants de moins de 15 ans ont développé un diabète type, Dans la septième édition de son atlas, la fédération internationale du diabète indique que le nombre estimé de cas de diabète type 1, pour l'année 2015, chez les moins de 15 ans, est d'environ 542 000 sur une population de 1,9 milliards d'enfants du même âge [10]. Pour la première fois, plus d'un demi-million d'enfants de moins de 15 ans sont désormais atteints de diabète type 1.

Cependant les taux d'incidence de diabète type 1 sont très variables d'une région à l'autre (Tableau XXXVII) avec des taux d'incidence élevés en Finlande, Suède et Kuweit, et faible en chine [10, 16]. Au sein d'un même pays, l'incidence du diabète type 1 peut varier en fonction de l'origine ethnique, comme en Chine où l'incidence peut être six fois plus grande dans l'ethnie mongole que dans l'ethnie zhuang [17]. De façon générale, il existe une tendance mondiale à l'accroissement de l'incidence du diabète type 1 d'environ 3% par an [11]. Cette augmentation d'incidence a été observée à la fois dans les pays à forte et à faibles prévalences et elle est plus rapide au cours de ces 27 dernières années qu'auparavant [18, 19]. Entre les années 1990 et 1999, cette augmentation était de 5,3% en Amérique du nord, de 4% en Asie et de 3,2 % en Europe [19].

Tableau XXXVII : Incidence du diabète type 1 dans les pays les plus atteints

Rang	Pays /territoire	Nouveaux cas par 100.000 personnes par an
1	Finlande	62,3
2	Suède	43,2
3	Kuweit	37,1
4	Norvège	32,5
5	Arabie saoudite	31,4
6	Royaume-Uni	28,2
7	Irlande	26,8
8	Canada	25,9
9	Danemark	25,1
19	Etats-Unis d'Amérique	23,7

1.2. Au Moyen-Orient et en Afrique du nord

Au moyen orient et en Afrique du nord, on estime que 60 700 enfants de moins de 15 ans sont atteints de diabète type 1, et 10200 enfants développent le diabète chaque année [11].

Une étude faite en Algérie à Oran, sur une période de 34 ans, a montré que l'incidence annuelle moyenne du diabète type1, chez les enfants de moins de 15 ans, est passé de 12/100000 enfants durant la période entre 1993-2002 à 21/100 000, pendant la période de 2003-2012. L'incidence la plus élevée a été notée en 2012 avec 27/100 000 enfants atteints. Le taux d'accroissement annuel moyen était de 7,5 %. La prévalence du diabète de type 1, en 2012 validée sur la seule wilaya d'Oran était de 1,26 diabète type 1 pour 1 000 enfants de moins de 15 ans, soit 1 pour 784 enfants âgés de moins de 15 ans [20].

La situation d'Oran dans l'ouest algérien laisse suspecter une incidence similaire au Maroc, à savoir qu'au Maroc nous ne disposons pas d'études épidémiologiques fiables, reflétant la prévalence et l'incidence précises du diabète type 1 chez l'enfant. Selon l'enquête nationale du ministère de la santé de l'année 2000, environ 15 000 enfants diabétiques sont pris en charge au niveau des consultations de diabétologie pédiatrique. En 2008, 920 enfants diabétiques étaient suivis à l'hôpital d'enfant à Rabat [21].

2. Les variations du diabète type 1 en fonction de l'âge

Au-delà de l'augmentation globale de l'incidence du diabète type 1, plusieurs études récentes attirent l'attention sur l'augmentation de l'incidence chez le très jeune enfant. Selon les données de l'Eurodiab, l'augmentation annuelle du taux d'incidence de diabète type 1 était de 5,4% pour les enfants âgés de 0 à 4 ans ; 4,3% pour les 5 à 9 ans, et 2,9% pour les 10 à 14 ans [11]. L'augmentation de l'incidence du diabète est donc plus forte chez les enfants de moins de 5 ans, conduisant ainsi à l'abaissement de l'âge au moment du diagnostic. La question de savoir si cette tendance conduit à plus de cas de diabète type 1 dans la population générale ou à l'abaissement global de l'âge de découverte, reste ouverte [22].

Cette tendance a été confirmée par plusieurs rapports, dont celui du registre suédois, où à travers cinq cohortes de naissance, l'âge du diagnostic a diminué lors des dernières décennies [23]. Un travail finlandais fait état du même phénomène. Un doublement de l'incidence est prévu dans les 15 prochaines années, avec un abaissement sensible de l'âge au moment du diagnostic et un doublement du nombre des tout-petits atteints de diabète [24].

En Aquitaine (France), l'âge médiane du diagnostic de diabète type 1 chez l'enfant est passé de 10 ans sur 1988-1996 à 8,8 ans sur la période 1997-2004 [12].

Dans ce sens, les résultats de la série d'Oran, confirment aussi l'abaissement spectaculaire de l'âge de découverte du diabète de type 1, avec une augmentation annuelle de l'incidence de

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

diabète de type 1 de 16% chez les 0-4ans, contre 6% chez les 5-9 et 5% chez les 10-14 ans [19].

Rejoignant les données de la littérature, l'expérience de l'hôpital d'enfant à Rabat, affirme que l'incidence du diabète type 1, a triplé entre 1990 et 2005, chez les enfants de moins de 5 ans [25].

Le (tableau XXIII) montre les différentes séries faites dans ce sens avec la moyenne d'âge de découverte du diabète.

Tableau XXXVIII : La moyenne d'âge de découverte du DT1 selon différentes séries.

Séries	La moyenne d'âge en années
Barat P et al, France, [12]	8,83
Hachicha M et al, Tunisie [26]	8,16
Xin Y, Chine [27]	8,30
Hdidou Y, Maroc (Fès) [28]	7,23
Ardicli D et al, Turquie [29]	7,00
Al-Magamsi MS et al, Arabie Saoudite [30]	6,90

Ce glissement vers un diabète en bas âge a de lourdes conséquences, compte tenu de la particularité de la maladie à cet âge. La prise en charge des tout-petits est très spécifique, relève de la sur-spécialité, et elle est fortement consommatrice de temps et du personnel soignant. En effet, plusieurs éléments caractérisent la maladie à cet âge [31] :

- Le retard du diagnostic du diabète en raison des symptômes parfois subtiles et trompeurs.
- Le risque élevé de survenue d'une acidocétose diabétique au moment du diagnostic, qui est plus sévère à cet âge.
- La grande variabilité glycémique, en raison du caractère imprévisible de l'appétit et de l'activité physique, rendant le contrôle métabolique difficile.

- Le risque accru d'hypoglycémies sévères, volontiers nocturnes et asymptomatiques. [32]
- L'interférence avec les maladies fébriles intercurrentes, fréquentes à cet âge.
- L'immaturation de l'enfant pour participer à son traitement.
- Le risque élevé de connaître un plus grand nombre d'années d'hyperglycémie avec des complications dégénératives à long terme.

3. Les variations du diabète type 1 en fonction du sexe

Bien que les maladies auto-immunes les plus courantes touchent plutôt les femmes, au niveau mondial, le diabète type 1 semble toucher les filles et les garçons dans les mêmes proportions [33]. Des différences entre les sexes ont été observées en fonction de l'importance de l'incidence de la maladie. Ainsi, les pays pour lesquels l'incidence est supérieure à 23 sur 100000 par an, comme certains pays européens, présentent plus de garçons atteints alors que les filles sont plus présentes dans les pays à incidence inférieure à 4,5 sur 100 000 par an [33].

Nos résultats rejoignent celles de la littérature, dans notre étude, les garçons et les filles sont touchés de façon presque égale avec un sexe ratio de 1,09 F/H.

III. Classification

Une classification étiologique des différents diabètes a été proposée par l'American Diabetes Association (ADA) (Tableau XXXIX) [13, 16].

Tableau XXXIX : Classification étiologique du diabète sucré

<p><i>I-Diabète type 1 :</i> Destruction des cellules bêta, conduisant habituellement à une carence en insuline absolue A : D'origine immunologique B : idiopathique</p>	
<p><i>II-Diabète type 2 :</i> L'association à des degrés variables d'une insulinopénie et d'une insulino-résistance</p>	
<p><i>III. Autres types de diabète spécifiques</i></p>	
<p>A. Défauts génétiques de la fonction des cellules bêta</p>	<p>E. Diabète induit par des médicaments ou des toxiques</p>
<p>1. Chromosome 12, HNF1A (MODY 3) 2. Chromosome 7, glucokinase (MODY 2) 3. Chromosome 20, HNF4B (MODY 1) 4. D'autres formes rares de MODY comprenant :</p> <p>Chromosome 13, IPF-1 (MODY4); Chromosome 17, HNF1B (MODY5); Chromosome 2, NEUROD1 (MODY6); Chromosome 2, KLF11 (MODY7); Chromosome 9, CEL (MODY8); Chromosome 7, PAX4 (MODY9)</p> <p>5.TNDM: Diabète néonatal transitoire (le plus souvent secondaire à une anomalie des gènes PLAGL1 /HYMAI situés sur le chromosome 6q24)</p> <p>6.PNDM : Diabète néonatal permanent (Le plus souvent secondaire à une mutation du gène KCNJ11 codant la sous-unité Kir6.2 du canal Potassique sensible à l'ATP)</p> <p>7. Mutation de l'ADN mitochondrial</p>	<p>1. Vacor (Raticide) 2. Pentamidine 3. Acide nicotinique 4. Glucocorticoïdes 5. Hormones thyroïdiennes 6. Diazoxide 7. Agoniste B-adrénergique 8. Diurétiques thiazidiques 9. Diphenylhydantoïne 10. Interféron-alpha 11. Autres</p>
<p>B. Défauts génétiques de l'action de l'insuline</p>	<p>F. infections</p>
<p>1. Insulinorésistance de type A 2. Léprechaunisme 3. Syndrome de Rabson-Mendenhall 4. Diabète lipoatrophique 5. Autres</p>	<p>1. Rubéole congénitale 2. Cytomégalovirus 3. Entérovirus 4. Autres</p>

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

C. Diabètes pancréatiques	G. Formes rare de diabète liées à une pathologie du système immunitaire
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pancréatites 2. Traumatisme/pancréatectomie 3. Cancer du pancréas 4. Mucoviscidose 5. Hémochromatose 6. Pancréatite fibrocalculeuse 7. Autres 	<ol style="list-style-type: none"> 1. « Stiff-man » syndrome : syndrome de « l'homme raide» 2. Anticorps dirigés contre le récepteur de l'insuline 3. Syndrome de polyendocrinopathie auto-immune type I et II 4. IPEX 5. Autres
D. Endocrinopathies	H. Autres syndromes génétiques s'accompagnant parfois d'un diabète
<ol style="list-style-type: none"> 1. Acromégalie 2. Syndrome de Cushing 3. Glucagonome (trisomie du chromosome 21) 4. Phéochromocytome 5. Hyperthyroïdie 6. Somatostatine 7. Hyperaldostéronisme primaire 8. Autres 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Syndrome de Down 2. Syndrome de Klinefelter 3. Syndrome de Turner 4. Syndrome de Wolfram 5. Ataxie de Friedreich 6. Chorée de Huntington 7. Syndrome de Lawrence-Moon-Biedl-Bardet 8. Dystrophie myotonique (Steinert) 9. Porphyrines 10. Syndrome de Prader-Willi-Labhart 11. Autres
<i>IV. Diabète gestationnel</i>	

a. Diabète type 1

Le diabète de type 1 reste de loin la forme de diabète la plus fréquente chez l'enfant. Il correspond à plus de 90% des diabètes de l'enfant et de l'adolescent toutes causes confondues. [18]

Il est la conséquence d'une destruction sélective des cellules bêta des îlots de Langerhans, médiée dans la plupart du temps par le système immunitaire conduisant à une carence profonde en insuline [34-35]. Dans la majorité des cas, des marqueurs d'auto-immunité sont présents au moment du diagnostic, définissant le diabète type 1 auto-immun [36]. Chez 5% à

10% des patients qui présentent un diabète insulino-dépendant, ces marqueurs sont absents et la physiopathologie de ce diabète est dite idiopathique. Il s'agit, souvent, de patients originaires d'Afrique subsaharienne (qui présentent des épisodes répétitifs de cétose, entrecoupés de phases de rémission) ou originaire du Japon [36].

b. Diabète type 2

Le diabète type 2 est caractérisé par l'association à des degrés variables d'une insulino-pénie et d'une insulino-résistance [18]. Il survient essentiellement chez l'adulte [37]. Toutefois, depuis quelques années, l'incidence du diabète de type 2 a augmenté rapidement chez les enfants et

les adolescents partout dans le monde [14-38]. Dans certains pays (Japon) ou dans certaines populations à haut risque (Indiens Américains et Canadiens, Hispano-américains, Afro-américains, Indiens d'Asie du Sud, habitants des îles du Pacifique et Aborigènes Australiens), il est déjà plus fréquent que le diabète de type 1 [39]. L'augmentation de la prévalence du diabète type 2 chez les enfants est secondaire, essentiellement, à l'augmentation accrue de l'obésité, de la sédentarité et à une alimentation trop riche et déséquilibrée.

c. Diabètes monogéniques

Les diabètes monogéniques représentent un groupe d'affections génétiques en rapport avec différentes mutations entraînant soit un défaut d'insulino-sécrétion soit une anomalie de la réponse à l'insuline. [13, 40, 41].

L'ensemble des diabètes monogéniques est hétérogène sur le plan clinique et génétique. Le dénominateur commun de toutes ces affections est l'hyperglycémie et le fait qu'elle soit en rapport avec une ou plusieurs mutations d'un seul gène. Mais l'hyperglycémie résulte de différents mécanismes physiopathologiques avec une présentation clinique variable en fonction du gène concerné. [40,41]

Sur le plan clinique, les diabètes monogéniques avec dysfonctionnement de la cellule Bêta sont extrêmement variables tant sur l'âge d'apparition que sur le mode de transmission avec par exemple des formes autosomiques dominantes (par définition dans les MODY 2 et 3), de transmission maternelle (diabète mitochondrial) ou au contraire en rapport avec des mutations de HNF1B, dans les MODY5, les mutations peuvent être transmises de façon autosomique dominante mais elles sont le plus souvent spontanées de novo et donc non transmises [40, 41]. Un diabète monogénique doit être suspecté devant [42] :

- Un diabète diagnostiqué dans les 6 premiers mois de vie voire la première année.
- Un diabète familial.
- Une hyperglycémie à jeun modérée, spécialement si le sujet est jeune ou s'il y a une histoire familiale de diabète.
- Un diabète associé à des atteintes extra-pancréatiques.
- Un diabète associé à un syndrome lipodystrophique partiel ou généralisé.

Les diabètes monogéniques pourraient représenter 1 à 4% des diabètes [43-44], mais le diagnostic différentiel avec un diabète type 1 ou 2 n'est pas toujours fait [45-46] (Tableau XL). Or, il est important d'identifier les patients présentant un diabète monogénique pour des raisons tenant à la fois au pronostic, à la prise en charge thérapeutique, à la présence d'anomalies associées au diabète et bien sûr à l'éventualité d'un dépistage familial [47, 48].

Tableau XL : Caractéristiques Cliniques du diabète type 1, type 2 et des diabètes monogéniques chez l'enfant et l'adolescent d'après le consensus de l'ISPAD 2014 [16]

Caractéristiques	Diabète type 1	Diabète type 2	Diabète monogéniques
Génétique	Polygénique	Polygénique	Monogénique
Age de début	6 mois à jeune adulte	Habituellement à la puberté (ou après)	Souvent après la puberté, sauf pour la mutation de la glucokinase, et le diabète néonatal
Présentation clinique	Le plus souvent aiguë et rapide	Variable : de lente (souvent insidieuse) à sévère	Variable (parfois fortuite si mutation de la glucokinase)
Associations : Auto-immunité Acidocétose	Oui Habituelle	Non Inhabituelle	Non Habituelle dans le diabète néonatal, rare dans les autres formes
Obésité	Fréquence de la population générale	Fréquence augmentée	Fréquence de la population générale
Acanthosis nigricans	Non	Oui	Non
Fréquence (en % de l'ensemble des diabètes de l'enfant)	Habituellement plus de 90%	Dans la plus part des pays < 10% (Japon 60-80%)	1-4%
Parents diabétiques	2-4%	80%	90%

d. Diabète MODY

Il s'agit d'un diabète non insulino-dépendant, non cétosique, non associé à une obésité, débutant avant l'âge de 25 ans (en général dans l'enfance ou à l'adolescence). L'existence d'antécédents familiaux de diabète chez les apparentés du premier degré ainsi que l'absence d'autoanticorps du diabète type 1 orientent vers un diabète MODY [49].

La classification classique des MODY fait référence aux diabètes monogéniques impliquant un dysfonctionnement de la cellule bêta de survenue précoce avec une transmission

autosomique dominante [40]. Le nombre de gènes impliqués dans les MODY s'est accru avec le temps et l'avancée des connaissances allant maintenant jusqu'au moins 13 gènes [41]. Parmi ceux-ci, les mutations des gènes GCK [38,39] et HNF1A [50] responsables, respectivement, des MODY de type 2 et 3, qui sont de loin les mutations les plus fréquentes, représentant à eux deux environ 80% des diabètes MODY [51, 52].

e. Diabète mitochondrial [48]

Le diabète mitochondrial secondaire à des mutations ou à des délétions de l'acide désoxyribonucléique (ADN) est rare chez l'enfant (moins de 2% des cas). Dans les rares cas pédiatriques rapportés, le diabète mitochondrial s'intègre généralement dans une longue liste de symptômes très variables traduisant différentes atteintes d'organes faisant suspecter d'emblée un syndrome en rapport avec un remaniement complexe de l'ADN mitochondrial (syndrome de Pearson, syndrome de Kearns-Sayre : KSS, syndrome de Melas).

Le diagnostic de diabète mitochondrial doit être évoqué dans les situations suivantes

Transmission maternelle de la maladie, atteinte extrapancréatique (surdité, atteinte neuromusculaire, cardiomyopathie...) avec association inexplicée des signes cliniques.

f. Diabète néonatal

Le diabète néonatal est une maladie génétique rare qui touche environ une naissance vivante sur 100 000-400 000 [16]. Il se définit par l'existence d'hyperglycémies graves liées à l'insuffisance ou à l'absence d'insuline circulante et survenant avant l'âge de 1 an [53-54]. Ces hyperglycémies nécessitent un traitement soit de façon transitoire dans environ la moitié des cas (La rémission survient généralement dans les 18

premiers mois de vie), soit de façon permanente [55]. Dans la plupart des cas de diabète néonatal, les parents ne sont pas diabétiques et cela s'explique par un évènement génétique de novo, c'est-à-dire uniquement présent chez l'enfant. Cependant dans certains cas, les parents ne sont pas atteints, mais porteurs du même défaut génétique que l'enfant. On connaît à

l'heure actuelle une vingtaine de gènes qui peuvent être la cause de diabète néonatal [56]. Deux grands groupes de mécanismes expliquent la maladie : malformation du pancréas ou anomalie de la fonction de la cellule β pancréatique [57]. Les causes génétiques les plus fréquentes de diabète néonatal avec anomalie de la fonction de la cellule β sont les anomalies du locus 6q24 et les mutations des gènes ABCC8 et KCNJ11 [58–59]. D'autres gènes sont associés à une malformation du pancréas ou à une destruction des cellules β , à savoir que 50–60% des patients ayant une rémission récidivent leur diabète à l'âge pubertaire [60], sans qu'il existe une différence selon l'origine génétique.

⇒ Notre étude s'est intéressée au diabète le plus fréquent chez l'enfant qui est le diabète de type 1.

IV. Etiologies et physiopathologie du diabète type 1

L'histoire naturelle du diabète type 1, reconstruite d'après l'étude des modèles animaux et les études des familles diabétiques, passerait par les phases suivantes (Figure 27) :

- Phase de latence avant le déclenchement de l'auto-immunité par un facteur extérieur, caractérisée par une susceptibilité génétique [34].
- Une phase préclinique silencieuse, caractérisée par l'activation du système immunitaire contre les cellules des îlots de Langerhans (insulinite), par l'apparition d'autoanticorps contre des épitopes antigéniques des cellules bêta et par la destruction progressive de ces cellules [61].
- Une phase préclinique où la glycémie à jeun est encore préservée, mais après charge de glucose (HGPO) est pathologique du fait d'une sécrétion d'insuline diminuée mais encore équivalente à 20% de la sécrétion normale [35].
- Une phase clinique d'hyperglycémie par carence en insuline correspondant à la destruction de plus de 80% de la masse des cellules bêta des îlots de Langerhans [62].

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

- Une phase de lune de miel ou de rémission, caractérisée par une réduction temporaire des besoins en insuline exogène (inférieur à 0,5ui par kg par jours), alors qu'un bon contrôle glycémique est maintenu, elle apparaît quelques jours à quelques semaines après l'instauration des injections d'insuline en sous-cutané et la correction d'hyperglycémie, elle peut durer des semaines ou des années. Elle intéresse environ 80% des enfants diabétiques nouvellement diagnostiqués [63].
- Une phase séquellaire où les quelques cellules bêta restantes seraient appelées à disparaître complètement au bout de quelques années [63].

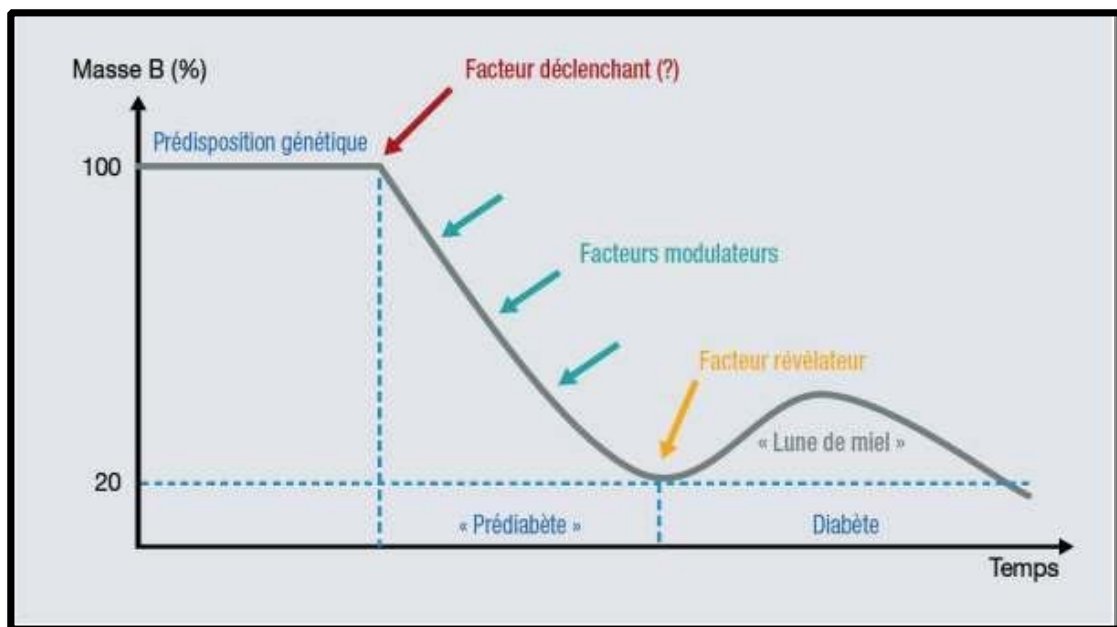


Figure 27 : Histoire naturelle du diabète type 1 [64]

1. Susceptibilité génétique

La susceptibilité génétique au diabète type 1 est assez bien connue, même si dans 85% à 90% des cas il n'existe pas d'antécédents familiaux de diabète type 1 [65], car c'est une maladie hétérogène dont l'hérédité est polygénique.

L'étude EURODIAB a montré que le risque de développer un diabète type 1 dans une fratrie était supérieur à celui de la population générale [66]. L'étude de 22650 paires de jumeaux finlandais diabétiques type 1, montre un taux de concordance plus élevé pour le diabète type 1 chez les jumeaux monozygotes comparés aux jumeaux dizygotes (22,8–31,8% vs 2,7–4,9%) [67] indiquant que les facteurs génétiques jouent un rôle dans le développement de la maladie.

Les études d'associations par approche pangénomique ont permis d'identifier plus de 60 régions génétiques (loci) associées au risque de développement du diabète type 1 [68].

Le système HLA (Human Leukocyte Antigen) classe II, qui se situe sur le bras court du chromosome 6 (6p21) expliquerait 50% de la susceptibilité génétique au diabète [69, 70]. Les haplotypes associés au risque de survenue d'un diabète type 1 sont DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 et DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (aussi appelés DR3/DR4 ou DQ2/DQ8) [62, 71]. Ainsi un enfant, porteur des deux haplotypes HLA DR₃-DQ₂ et DR₄-DQ₈, a un risque approximatif de 1 sur 20 de développer un diabète type 1 avant l'âge de 15 ans. Si l'enfant a un frère ou une sœur diabétique porteurs des mêmes haplotypes le risque s'élève à 50%. A l'inverse, une forte protection est conférée par les haplotypes DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02, DRB1*14:01-DQA1*01:01-DQB1*05:03, et DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03 [68]. Toutefois le mécanisme expliquant le lien entre ces différents haplotypes HLA et la survenue d'un diabète auto-immun reste en partie inconnu [73].

En dehors de la région HLA, il y a un deuxième locus de susceptibilité qui se situe sur le bras court du chromosome 11. Il s'agit d'un polymorphisme de répétition de type VNTR (ou Nombre Variable de Répétition en Tandem =Variable Number Tandem Repeat) localisé dans le promoteur de gène de l'insuline (INS) qui est connu sous le nom de polymorphisme 5 du gène

de l'insuline (VNTR-INS) [74, 75]. La présence de l'allèle à risque du VNTR-INS augmente le risque de diabète type 1, en particulier chez les personnes qui n'expriment pas le locus HLA de susceptibilité [74].

Le locus VNTR-INS représenterait 10% de la susceptibilité génétique au diabète type 1 [33].

D'autres gènes contribuent également à la susceptibilité génétique du diabète de type 1, mais à un degré moindre, notamment :

- Le gène CTLA4, localisé sur le chromosome 2q-31-33[73], qui code pour un récepteur lié au phénomène d'immunorégulation des lymphocytes T, il contribuerait par 3% à la prédisposition génétique du diabète type 1 [64, 76, 77].
- Le gène PTPN22 (proteintyrosin phosphatase22), situé sur le chromosome 1p13.3-13.1 [78], codant pour une tyrosine phosphatase qui module l'activation du récepteur T.
- Le lien avec cette mutation est retrouvé pour beaucoup de maladies auto-immunes. Il contribuerait par 3% à la prédisposition génétique au diabète de type 1 [69, 79]
- Le gène IL2R3 (interleukin 2 receptor alpha), situé sur le chromosome 10p15 et codant pour le récepteur CD25 exprimé par les lymphocytes T naïfs, les lymphocytes mémoires et les monocytes activé [80].

Néanmoins, on sait qu'uniquement 10% des personnes génétiquement susceptibles, développent la maladie [81]. En outre les gènes de susceptibilité à haut risque pour le diabète type 1 sont de plus en plus moins fréquents au fil du temps chez les enfants, alors qu'actuellement beaucoup d'enfants porteurs de génotypes à risque modérés ou à risque faibles développent la maladie plus qu'auparavant [82-83]. Dans ce sens, une étude polonaise a analysé les gènes de susceptibilité au diabète type 1 des squelettes humains du moyen âge, elle a constaté que la prédisposition génétique au diabète type 1 est plus faible aujourd'hui qu'il y a 700 ans [84]. En conséquence l'augmentation trop rapide des taux d'incidence du diabète type 1 ne peut

pas être expliquée uniquement par les facteurs génétiques, mais d'autres facteurs notamment environnementaux, jouant ainsi un rôle primordial dans la genèse du diabète type 1.

2. Les facteurs environnementaux

2.1. Les infections

Comme possibles déclencheurs du processus auto-immun dirigé contre les cellules β , on postule avant tous les virus, en particulier le virus des oreillons, de la rubéole, le cytomégalovirus, les parvovirus, les rotavirus, les entérovirus et surtout le virus Coxsackie B4 [85].

Il existe de nombreux arguments en faveur du rôle des virus dans la pathogenèse du diabète type 1 : isolement d'entérovirus (Coxsackie B) dans le pancréas des patients diabétiques type 1 [86, 87], les taux sériques élevés des anticorps viraux chez les enfants nouvellement diagnostiqués [88, 89] et le rôle de certains virus dans le développement du diabète dans des modèles animaux [90]. Un exemple intéressant est celui de la rubéole congénitale, qui était associée à un risque accru de diabète, suggérant qu'une maladie virale en début de grossesse peut déclencher des réactions aboutissant au diabète après un délai pouvant atteindre 20 ans [91]. Ceci illustre les difficultés à démontrer le rôle de contaminations très anciennes par des virus, mais les études épidémiologiques tendent à étayer le rôle de certains virus, notamment les Coxsackie-virus [92-93].

Les infections virales pourraient agir par au moins 4 mécanismes : effet cytopathogène, libération d'antigènes séquestrés, activation clonale de lymphocytes et mimétisme moléculaire [94].

Inversement, certaines infections, notamment les infections virales à Coxsackies du groupe B2 (CV-B2), les infections parasitaires à *Plasmodium falciparum* sembleraient jouer un rôle protecteur contre le diabète type 1 [95, 96].

2.2. L'hypothèse hygiéniste

L'hypothèse hygiéniste suggère une relation entre la diminution de l'incidence des maladies infectieuses et l'augmentation des maladies auto-immunes, ce qui suppose un effet protecteur des infections contre les maladies immuno-médiées [97, 98]. La réduction du contact microbien à un âge précoce limiterait la stimulation des mécanismes de défense immune, interférant avec la maturation du système immunitaire dans les deux premières années de vie, et, par conséquent, exposerait à une plus grande susceptibilité aux maladies auto-immunes.

2.3. Les facteurs de risque alimentaire

L'introduction précoce de protéines alimentaires complexes peut être un autre facteur impliqué dans le déclenchement du diabète type 1 [22].

Plusieurs études suggèrent qu'il existe une relation entre l'introduction précoce des produits laitiers dans l'alimentation infantile et l'augmentation du risque du diabète type 1, indépendamment de la durée d'allaitement. Autrement dit, l'introduction précoce de protéines du lait de vache, chez des enfants à prédisposition génétique au diabète type 1, pourrait constituer un facteur de risque supplémentaire [99,100]. La protéine principale incriminée dans le déclenchement de ces différentes réponses est le sérum albumine bovine [101]. L'insuline bovine contenue dans le lait a également été incriminée.

D'autres facteurs alimentaires ont été invoqués, tels que l'introduction précoce de céréale dans l'alimentation de l'enfant de moins de 4 mois. Cela accélérerait l'apparition d'anticorps dirigés contre les cellules bêta, principalement chez des enfants génétiquement susceptibles [102]. De même, l'introduction précoce ou trop tardifs (après 6 mois) d'aliments qui contiennent du gluten semblerait être un facteur de risque supplémentaire de développement de diabète type 1 chez les enfants de parents diabétiques type 1 [99, 103]. Il a été également observé qu'une introduction précoce de fruits, de baies et de tubercules comestibles augmenterait le risque de développer un diabète type 1 [104]. Pour expliquer ces phénomènes,

on évoque l'immaturation du système immunitaire intestinal du nourrisson, une probable augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale et un dysfonctionnement du microbiote digestif. Les recommandations actuelles préconisent l'introduction du gluten et la diversification alimentaires entre 4 et 6 mois, car ça représente une période propice où l'enfant a encore des anticorps maternels qui modulent les réponses immunitaires aux aliments.

Le rôle de l'allaitement maternel dans la protection contre le diabète type 1 reste controversé dans la littérature [17], mais plusieurs auteurs l'ont associé à une diminution du risque de survenue du diabète type 1 [105, 106].

La vitamine D est connue pour ces effets immunomodulateurs [18], le fait que l'incidence du diabète soit plus importante dans les régions éloignées de l'équateur a fait suggérer que la faible exposition aux ultraviolets B, favorise la carence en vitamine D et pourra avoir un effet dans l'apparition du diabète type 1 [107], une hypothèse qui a été largement étudiée. Une vaste étude finlandaise, couvrant 30 ans, a démontré que la supplémentation alimentaire ordinaire de 2000 UI de vitamine D par jour dans la première année de vie est associée à un risque réduit de 80% du diabète chez les enfants finlandais. Des doses journalières de la vitamine D supérieures à celles recommandées sembleraient plus protectrices [108, 109].

En Islande, certains chercheurs ont rapporté une incidence élevée du diabète type 1 chez les enfants nés fin septembre et début octobre, de parents ayant consommés, durant les fêtes de fin d'année, de la viande fumée artificiellement en ajoutant du nitrite ou nitrate au sel. En effet les nitrites ou nitrates peuvent inter-réagir pour former un composant (nitrosamine) chimiquement voisin de la streptozotocine, l'un des médicaments utilisés pour induire le diabète chez les animaux de laboratoire [110].

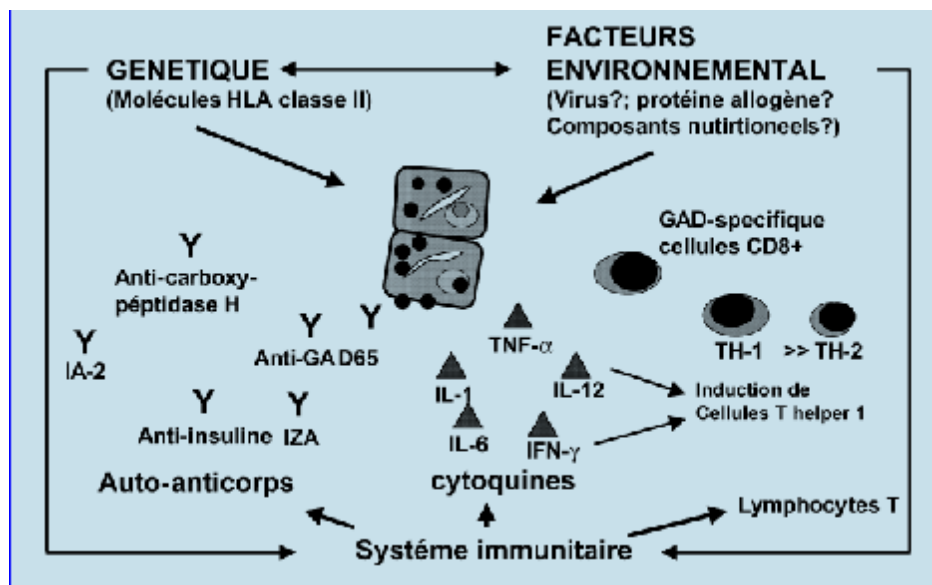


Figure 28 : Interactions entre génétique, facteurs environnementaux et système immunitaire lors de la destruction auto-immune des cellules β [113]

2.4. La théorie de l'accélérateur ou de surcharge

La « théorie de l'accélérateur ou de surcharge » stipule qu'une augmentation rapide de la croissance et du gain pondéral chez l'enfant induit un stress des cellules bêta. L'augmentation de l'obésité dans la population pédiatrique favoriserait l'insulino-résistance, accélérant l'apparition des symptômes du diabète type 1 [15, 109, 111]. Cependant, dans une étude récente du Colorado, la progression de l'incidence du diabète type 1 ne s'accompagne pas d'une plus grande proportion d'enfants obèses [112].

3. L'auto-immunité

La destruction des cellules bêta est un processus très lent, s'étalant sur plusieurs mois voire plusieurs années avec une longue période sans signes cliniques, marquée seulement par les signes de l'agression auto-immune contre les cellule bêta (les auto anticorps) [73]. Le premier signe est l'insulinite, lésion inflammatoire des îlots de Langerhans caractérisée par une infiltration, autour puis à l'intérieur des îlots par des cellules mononuclées [39]. Dans ces

infiltrats sont retrouvés principalement des lymphocytes TCD8 dirigés contre des auto-antigènes de la cellule bêta, avec lesquels coexistent des lymphocytes TCD4, des lymphocytes B et des macrophages [114]. La preuve que les lymphocytes T présents dans les îlots sont responsables de la destruction des cellules bêta, a été apportée par la possibilité de transférer la maladie à des animaux sains en leur injectant les lymphocytes d'animaux diabétiques [73].

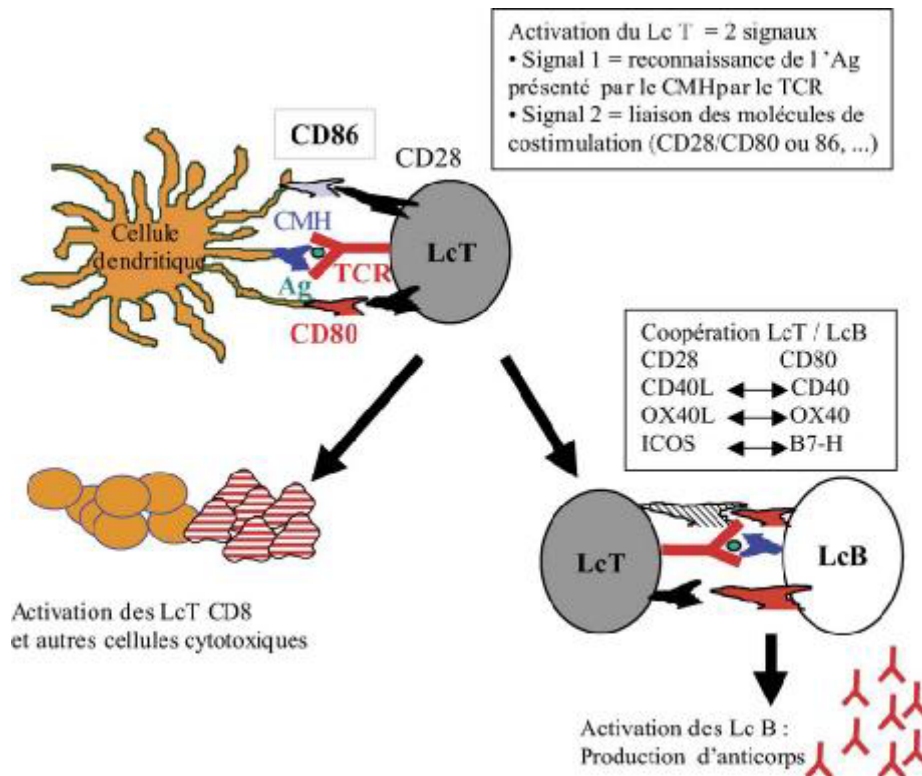


Figure 29 : Schéma récapitulatif de la réponse immunitaire : activation des Lc T par les DC et coopération Lc T et Lc B [115]

Les marqueurs de l'insulinite pancréatique sont, en effet, essentiellement des anticorps bien qu'ils n'aient pas de rôle pathogène propre. Ainsi, les anticorps anti-îlots d'une femme ayant un diabète gestationnel auto-immun passent la barrière placentaire mais n'ont pas de conséquence pathogénique pour le fœtus (contrairement, par exemple, aux anticorps antirécepteurs de la TSH d'une maladie de Basedow) [73].

Plusieurs auto-anticorps ont été identifiés principalement [114] :

➤ Les auto-anticorps anti-glutamate décarboxylase (anti-GAD65) : sont présents chez près 80% des enfants diabétiques type 1 au début de la maladie et chez 3% des apparentés de premier degré. Ils sont présents très tôt dans le prédiabète, jusqu'à 10 ans avant le diagnostic.

➤ Les auto-anticorps anti-IA₂ (IA₂) : protéine transmembranaire ayant une activité tyrosine phosphatase) sont présents chez 38% à 51% des diabétiques type 1, en particulier chez l'enfant et les sujets DR₄.

➤ Les auto-anticorps anti-insuline (IAA) : détectés chez les diabétiques type 1, avant le traitement par insuline, ils doivent être distingués des anticorps anti-insuline qui apparaissent chez la plupart des patients du fait des injections sous-cutanées d'insuline. Ils sont retrouvés dans 30%-60% des cas au moment du diagnostic. Ils sont plus fréquents chez les moins de 10 ans.

➤ Les auto-anticorps anti-îlots (isletcell anti body : ICA) : sont présents chez 80% des enfants diabétiques au moment du diagnostic, contre 1% dans la population générale.

➤ Les auto-anticorps anti-ZnT8 (anticorps antitransporteurs 8 de zinc) : sont des nouveaux anticorps, détectés chez 60% à 80% des patients atteints de diabète type 1. Ils sont dirigés contre le transporteur 8 de zinc qui est une protéine membranaire des granules de sécrétion des cellules bêta des îlots de Langerhans.

V. Discussion des résultats de l'étude

Tableau XLI : Principaux travaux portant sur la caractérisation en auto-anticorps des patients diabétiques type 1

AUTEUR ANNÉE	PAYS	STUDY DESIGN	TAILLE D'ÉCHANTILLON	MARQUEURS SÉROLOGIQUES	PRÉVALENCE SÉROLOGIQUE
Gonzalez et al. 2013 [116]	Etats-Unis	Cohorte (2010-2012)	6724	Anti-GAD65, Anti-ICA, Anti-IA2 et Anti-ZnT8	92,7%
Sabbah et al. 1999 [117]	Finlande	Transversale (1986-1989)	747	Anti-GAD65, Anti-ICA, Anti-IA2 et Anti-IAA	72,55%
Karaguzel et al. 2006 [118]	Turquie	Transversale (2000-2005)	115	Anti-GAD65, Anti-ICA et Anti-IAA	66,95%
Urakami et al. 2002[119]	Japan	Transversale (1974-1980)	85	Anti-GAD65, Anti-ICA, Anti-IA2 et Anti-IAA	83,5%
Asanghanwa et al. 2013 [120]	Cameroun	Cas-témoins (2007-2011)	302	Anti-GAD65, Anti-IA2 et Anti-ZnT8	28,80%
Notre série	Maroc	Transversale (2015-2016)	276	Anti-GAD65, Anti-IAA, Anti-IA2 et Anti-ZnT8	75,36%

1. Patients avec un auto-anticorps positif

1.1. Auto-anticorps Anti-GAD65 :

Sabbah et al. ont étudié les caractéristiques cliniques et biologiques des patients ayant un auto-anticorps Anti-Gad65 positif, leur résultat a objectivé une moyenne d'âge supérieur avec une différence statistiquement significative chez les patients séropositifs par rapport à ceux

séronégatifs ($8,6 \pm 3,8$ vs $7,9 \pm 3,6$; $p=0,03$) et un pourcentage de males de 288 (52,7%) vs 123 (61,5%) ; $p=0,04$ en faveur des patients séronégatifs. Pourtant le résultat de notre étude a fait le point sur des différences statistiquement significatives concernant un âge ($p=0,041$) et une moyenne d'ancienneté du diabète ($p=0,030$) inférieurs chez le groupe séropositif, tandis que des antécédents personnels de MAI ($p=0,021$) et des épisodes d'hypoglycémie sévère ($p=0,050$) plus importants.

1.2. Auto-anticorps Anti-insuline :

Les patients séropositifs en auto-anticorps Anti-IAA ont une moyenne d'âge ($p < 0,001$) et d'HbA1c ($p=0,002$) moins importantes par rapport au groupe des patients séronégatifs [117]. Cependant les résultats de notre étude ont constaté un sexe ratio de 92 (91,08%) vs 40 (22,85%) ; $P = 0,038$ traduisant ainsi un constituant masculin important des patients Anti-IAA positifs.

1.3. Auto-anticorps Anti-IA2

Parmi les éléments inclus dans notre étude, Sabbah et al. n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative entre les patients séropositifs et séronégatifs. Concernant notre étude, nous avons obtenu des résultats en faveur d'un âge inférieur chez les patients séropositifs ($12,11 \pm 7,07$ vs $14,84 \pm 8,26$; $P=0,010$), un sexe ratio de 36,70% vs 52,28% ; $p=0,019$ en faveur d'une composante féminine, une différence d'ATCDs personnels de MAI de 3,88% vs 3,04% mais statistiquement significative ($p=0,01$) et une moyenne d'ancienneté du diabète inférieure $4,18 \pm 4,38$ vs $5,81 \pm 5,45$; $P=0,021$.

2. Patients ayant au moins un auto-anticorps positif

2.1. Âge

Gonzalez et al. [116] dans un échantillon assez représentatif de 6724 patients diabétiques type 1, âgées de moins de 18 ans ($7,8 \pm 3,9$ vs $7,7 \pm 4,2$; $p=0,770$) n'ont pas constaté de différence statistiquement significative des moyennes d'âge entre le groupe séropositif et séronégatif, la même chose a été objectivée par Karaguzel et al. [118] et Asanhanwa et al [120].

Ce résultat est en concordance avec notre série de 276 patients, dans laquelle une différence a également été constatée entre les deux groupes ($13,17 \pm 8,0$ vs $16,76 \pm 8,0$), mais qui n'était pas statistiquement significative [$p=0,366$].

Cependant, Sabbah et al. [117] ont constaté que la séropositivité chez les patients est associée à un âge plus jeune de survenue du diabète type 1 ($8,2 \pm 3,8$ vs $11,1 \pm 2,6$) avec une ($p < 0,001$), contrairement à Urakami et al. [119] qui ont souligné que le jeune âge des patients est plutôt lié au statut séronégatif des patients ($8,9 \pm 4,5$ vs $6,9 \pm 4,5$; $p < 0,05$).

2.2. Sexe

La prédominance féminine constatée dans notre tranche de patients séropositifs a aussi été trouvée par Urakami et al. sexe ratio=0,73 ; ($p < 0,05$), à l'opposé, Gonzalez et al. [116] ont observé un sexe ratio de 1,04 avec un degré de signification de $p=0,002$. De l'autre côté, de nombreux autres auteurs rapportent ne pas avoir identifié une association statistiquement significative entre le sexe et la survenue du diabète type 1 [117], [118] et [120]. Dans cette situation, cette variabilité de résultats peut être expliquée par la variabilité des caractéristiques des populations étudiées, ce qui rend la comparaison plus difficile.

2.3. Parenté

Seul Karaguzel et al. [118] dans leur série transversale de 115 patients, ont cherché la notion de parenté entre patients séropositifs et séronégatifs avec comme résultat (8 (10%) vs 5 (13%)) mais sans signification statistique [$p > 0,05$] ce qui est en conformité avec notre étude (38 (18,26%) vs 18 (26,47%) ; $p=0,149$) qui n'objective pas de lien entre la consanguinité et le statut sérologique des patients.

2.4. Statut staturo-pondéral et IMC

Peu d'auteurs se sont intéressés à évaluer le lien entre le statut sérologique des patients diabétique type 1 avec la taille, le poids et l'IMC de ceux-ci, en effet Karaguzel et al. [118] et Asanganwa et al [120] se sont limités à comparer la différence des moyennes de l'IMC entre les deux groupes séropositifs et séronégatifs, mais cette différence reste statistiquement non

significative ($16 \pm 3,1$ vs $16,2 \pm 2,6$; $p > 0,05$) [118] ; (24 (20-28) vs 26 (21-29) $p=0,083$) [120]. Dans notre étude, nous avons procédé à comparer la moyenne de Z-score pour l'IMC des deux groupes, avec une différence notée qui était pourtant statistiquement non significative ($-0,17$ ($-2,50$; $-1,24$) vs $-0,01$ ($-4,87$; $-3,43$) ; $p=0,775$).

2.5. Antécédents personnels d'autres MAI

Parmi les données de la littérature, seul Karaguzel et al. [118] dans leur série de 115 patients ont cherché parmi les antécédents personnels des patients, la notion de maladies auto-immunes, de ce fait la thyroïdite de Hashimoto a été trouvée chez neuf sujets soit 12% des patients séropositifs tandis qu'un seul cas soit 3% des patients séronégatifs a été rapporté, mais ce résultat reste sans signification statistique ($p > 0,05$).

En outre, notre étude s'est intéressée également à la recherche en plus de la thyroïdite de Hashimoto, d'autres antécédents personnels de maladies auto-immunes à savoir la maladie cœliaque, la maladie de Addison, le vitiligo, la maladie de Biermer, le lupus érythémateux disséminé et l'arthrite juvénile idiopathique avec comme résultat (12 (16%) vs 6 (2,4%)) et un degré de signification statistique toutes confondues de 0,005, cela montre une importante association du statut séropositif des patients diabétique type 1 avec d'autres maladies auto-immunes, mais l'absence de travaux faites dans ce sens rend une comparaison et donc une valeur statistique moins pondérante.

2.6. Antécédents familiaux de MAI

Certains auteurs [116], [118] et [119] ont étudié le lien entre le statut sérologique des patients diabétiques type 1 avec leurs antécédents familiaux de maladies auto-immunes, leur travaux ont été essentiellement dirigé vers la recherche de la notion de diabète type 1 dans la famille avec comme résultats des différences statistiquement non significatives, cela est en accord avec le résultat de notre série (87 (73,10%) vs 32 (26,89%) ; $p=0,134$), ces données sont alors en faveur d'une forte suggestion de l'absence du caractère héréditaire de la maladie.

2.7. Âge de début du diabète

Karaguzel et al. [118] ont objectivé un âge de survenue plus jeune du diabète type 1 chez les patients séropositifs, cependant, cela a été sans signification statistique ($8,7 \pm 3,5$ vs $9 \pm 3,8$; $p > 0,05$), de même notre étude a constaté. Au contraire Urakami et al. [119] ont trouvé que la moyenne d'âge des patients séropositifs est plus avancée que celle des patients séronégatifs ($8,9 \pm 4,5$ vs $6,9 \pm 4,5$; $p < 0,05$).

2.8. Circonstances de découverte du diabète

Gonzalez et al. [116] ont trouvé que 2029 patients soit 35% des patients séropositifs, ont présenté une cétoacidose diabétique au moment du diagnostic, contre 151 soit 33% des patients séronégatifs avec une $p=0,360$.

Karaguzel et al. [118], quant à eux, ont constaté que les patients séronégatifs, c'est eux qui présentent de plus une cétoacidose diabétique au moment du diagnostic (25 (33%) vs 17 (45%) ; $p > 0,05$) mais ces résultats restent toutefois statistiquement non significatifs et c'est le cas aussi de notre série (127 (61,05%) vs 40 (58,82%) ; $p=0,332$).

2.9. Dose d'insuline

La différence de dose d'insuline utilisée entre les groupes de patients séropositifs et séronégatifs était selon Gonzalez et al. [116] de signification statistique ($0,83 \pm 0,38$ vs $0,77 \pm 0,35$; $p=0,003$). De l'autre côté, une légère différence entre les 2 groupes a été objectivé par Sabbah et al. [117] mais qui était statistiquement non significative ($1,23 \pm 0,65$ vs $1,20 \pm 0,95$; $p=0,96$), le même constat statistique a également été observé dans notre série ($0,80 \pm 0,27$ vs $0,83 \pm 0,30$; $p=0,150$).

2.10. Complications aiguës

La recherche de complications aiguës a été limitée par la recherche de cétoacidose diabétique par Sabbah et al. [117], leur travail a mis la ligne sur une différence entre les sujets séropositifs et séronégatifs qui n'était pas ou à peine statistiquement significative (120 (23,8%) vs 4 (25%) ; $p=0,06$), leur résultat est en conformité avec celui de notre étude (47 (22,59%) vs 14

(20,58%) ; $p=0,615$) qui ne trouve pas de lien entre le statut sérologique du patient et l'avènement ou pas d'une complication aiguë type cétoacidose diabétique.

2.11. Hémoglobine glyquée

Les différences de valeur de l'hémoglobine glyquée constatées par Gonzalez et al. [116], Sabbah et al. [117], Karaguzel et al. [118] et Urakami et al. [119] sont toutes statistiquement non significatives, notre résultat est également en accord avec ces données (9,86 (7,31-17,31) vs 9,72 (4,4-16,0) ; $p=0,627$).

○ Certains résultats de notre étude n'ont malheureusement pas pu être comparés en raison de l'absence de données dans la littérature, jusqu'au moment de réalisation de notre étude et à la limite de nos connaissances, aucune étude ne s'est intéressée à l'analyse des auto-anticorps Anti-ZnT8, des associations entre deux auto-anticorps type :Anti-GAD65/Anti-insuline, Anti-GAD65/Anti-IA2,Anti-GAD65/Anti-ZnT8, Anti-insuline/Anti-IA2, Anti-insuline/Anti-ZnT8etAnti-IA2/Anti-ZnT8, des associations entre trois auto-anticorps : Anti-GAD65/Anti-insuline/Anti-IA2, Anti-GAD65/Anti-insuline/Anti-ZnT8, Anti-GAD65/Anti-IA2/Anti-ZnT8 etAnti-insuline/Anti-IA2/ Anti-ZnT8 etdes associations entre quatre auto-anticorps : Anti-GAD65/Anti-insuline/Anti-IA2/ Anti-ZnT8 ainsi que la comparaison entre patients séropositifs (au moins un auto-anticorps positif) enfants et adultes.

Pour la même raison, des éléments comme les antécédents personnels de fracture osseuse (risque accru de survenue des fractures osseuses au cours du diabète [122, 123]) des patients en fonction de leur statut sérologique, la symptomatologie clinique, la moyenne d'ancienneté du diabète, les complications dégénératives, ainsi que le taux d'hémoglobine n'ont également pas pu être évalués.

VI. Forces et limites de l'étude

Dans les limites des données scientifiques disponibles, notre étude constitue une première de son genre sur le plan mondial, elle s'agit d'une étude multicentrique, augmentant ainsi la qualité, notamment la précision et la généralisabilité des données recueillies, elle s'est intéressée à la détermination de la fréquence et du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1 chez une population pédiatrique et adulte, ainsi qu'à la caractérisation des aspects démographiques, cliniques et biologiques des patients DT1 ayant des auto-anticorps positifs, un sujet d'actualité en auto-immunité.

Néanmoins, notre étude présente quelques écueils. La limitation au caractère transversal et rétrospectif. Le manque de collecte de certaines données pertinentes comme la saison du diagnostic et la présence ou non d'un allaitement maternel ou du lait de vache, pourraient avoir un meilleur effet sur la caractérisation de la population étudiée et plus particulièrement du côté immunologique et ainsi leur impact dans l'induction de certains auto-anticorps.

VII. Recommandations et perspectives

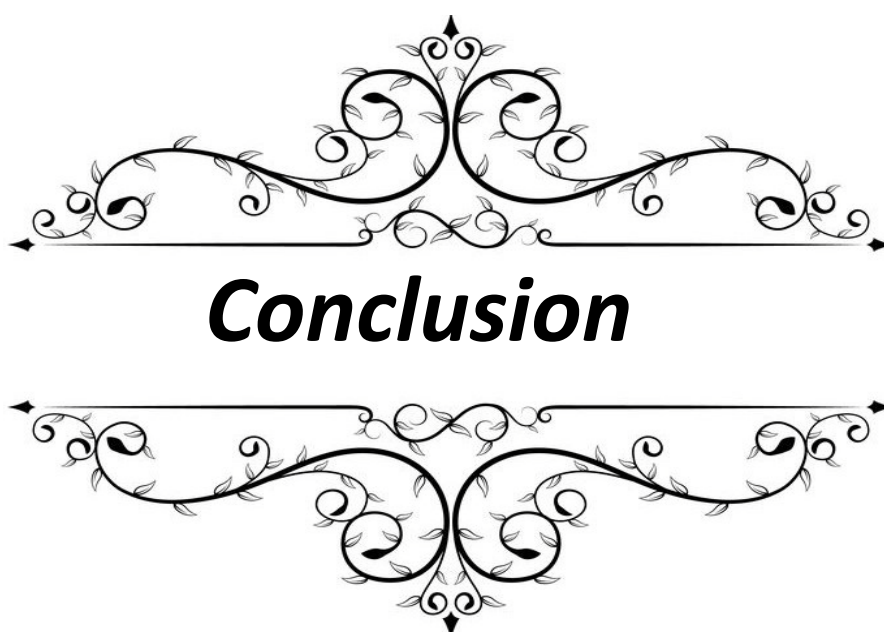
La proportion des patients ayant des ATCDs personnels d'autres maladies auto-immunes est surprenante dans notre étude, bien plus élevée que dans les autres cohortes de patients, de même que les patients étiquetés séronégatifs (insulinodépendance mais absence d'auto-immunité).

Il serait intéressant de pouvoir phénotyper précisément ces patients dans l'hypothèse de particularités génétiques associées aux troubles de la tolérance glucidique dans cette population.

Cette étude effectuée dans le cadre d'un travail de thèse est également le point de départ d'un projet de mise en place d'un registre du diabète à l'âge pédiatrique dans un premier temps à l'échelle régionale, qui sera coordonné par l'ensemble des endocrinologues pédiatres des

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

différents centres hospitaliers de la région Marrakech-Safi afin de mettre en place une cohorte d'enfants diabétiques et de pouvoir suivre longitudinalement l'état de santé de cette population.



Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

L'analyse du profil immuno-clinique des patients diabétiques type 1 de notre série a pu révéler une séroprévalence de 75,36% en auto-anticorps associés au diabète type 1, cette population de patients séropositifs est caractérisée par un âge moyen de $13,17 \pm 8,0$ et une prédominance féminine. La significativité statistique chez ces patients a été observée sur plusieurs niveaux: la moyenne d'âge, le sexe-ratio, les ATCDs personnels et familiaux de MAI, la moyenne d'âge de début du diabète, la pâleur comme symptôme de l'examen physique, l'hypoglycémie sévère, la néphropathie et l'anémie.

Il émane ainsi de notre étude une meilleure compréhensibilité des particularités démographiques, cliniques, biologiques et immunologiques de cette population diabétique type 1 séropositive, pouvant ainsi aider à une meilleure prise en charge diagnostique, thérapeutique ainsi qu'un meilleur suivi.

Cependant, l'intérêt d'études complémentaires, principalement de type longitudinal contrôlé incluant les caractéristiques génétiques et immunogénétiques de cette population serait une nécessité.



ANNEXE



Fiche d'exploitation utilisée dans la collecte des données

A-/ Identité N° dossier..... N° Code :

Nom : Prénom : Sexe : F M
Date de naissance : Lieu de naissance : Nbre de fratrie :
Service et Hôpital : Médecin traitant :
Type de Couverture sociale : oui, laquelle : Aucune. Consanguinité : NON OUI, degré.....

Date du prélèvement : N° Code :

B-/ Antécédents et circonstances de recherche de la maladie coeliaque :

Parents : Diabétique type I Coeliaque Autre maladie auto-immune :
Fratrie : Diabétique type I Coeliaque Autre maladie auto-immune :
Pathologie auto-immune associée connue : Thyroïdite AI Maladie d'Addison P. Rhumatoïde
 Vitiligo Autre : Aucune.

Symptômes cliniques à l'anamnèse:
 Hypoglycémies Pâleur Diarrhée Constipation Douleurs abd
 Ballonnement abd Nausées Vomissements Dyspepsie Amaigrissement
 Troubles de l'appétit Fatigue Anomalies émail dentaire Dermate herpétiforme
Croissance staturopondérale : Poids (kg)..... (DS/Per) : / Taille(m)..... (DS/Per):.....
 Retard pubertaire. Pour les filles, ménarche Non Oui, à quel âge :
 ATCDS fracture osseuse oui (/) non
 Autres anomalies :, Régime alimentaire sans gluten: oui non, si oui depuis quand.....

C-/ Histoire de la maladie diabétique:

Date de découverte de Diabète type 1 (mois/an): / Auto-anticorps recherchés : oui non
Circonstances de découverte : Acidocétose diabétique Cétose simple Polydipsie Polyphagie
 Asthénie Énurésie Amaigrissement non précisé Autre :

Insulinothérapie (actuelle) : Schéma de 2 injections Schéma de bolus basal Pompe
 Schéma d'insulinothérapie fonctionnelle
Dose d'insulinothérapie (actuelle): UI/j. Type : Analogues Insuline humaine
Complications aiguës (n°/6mois derniers): Acidocétose..... Cétose simple..... Aucune
Hypoglycémies (n°/6mois derniers): sévère n°..... Modérée n°..... Aucune.

Complications dégénératives : Néphropathie Rétinopathie Neuropathie
 Athérosclérose Non dépistés Aucune

Equilibre diabétique (Max 3mois): optimal sub-optimal Déséquilibré

D-/ Bilan biologique récent (3mois, sinon le plus récent): NB : date (mois/an)

HbA1c : (/). Hb : (/) VGM : Ferritinémie : (/) Calcémie : (/)
Protidémie : (/) Albuminémie : (/). Amylasémie : (/)
ALAT/ASAT : / (/). VS/CRP : / (/). Autres anomalies :



RÉSUMÉ



Résumé

Le diabète de type 1 est une maladie chronique parmi les plus fréquentes de l'enfant, sa gravité relève de ses complications aiguës et chroniques graves. Le but de notre étude était de décrire la fréquence et le profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1 chez une population pédiatrique et adulte ainsi que de déterminer les significations démographiques, cliniques et biologiques des patients DT1 ayant des auto-anticorps positifs.

Cela a été réalisé à l'aide d'une étude transversale et descriptive au niveau du service d'immunologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech, en collaboration avec 5 centres médicaux, dont 2 services universitaires, un centre hospitalier militaire, un centre hospitalier régional et un centre de santé spécialisé des patients diabétiques. Entre février 2015 et décembre 2016, Nous avons colligé 276 patients dont 60,5 % enfants et 39,49 % adultes, avec 144 cas de sexe féminin et 132 de sexe masculin (sexe-ratio=0,91) et une moyenne d'âge de l'ordre de 14,1 ans (± 8).

Un dosage des auto-anticorps anti-IAA, anti- GAD65, anti- IA2 et anti-

ZnT8 a été fait, révélant une séropositivité dans 75,36% des cas (n=208).

Les résultats ont été comme le suivant :

- **Patients avec un auto-anticorps positif** : Anti-GAD65 (l'âge, les ATCDs personnels et familiaux de MAI et l'hypoglycémie sévère) ; Anti-IAA (le sexe-ratio) ; Anti-IA2 (l'âge, le sexe-ratio, les ATCDs personnels de MAI et la moyenne d'âge de début du diabète), Anti-ZnT8 (l'âge).
- **Patients avec deux auto-anticorps positifs** : Anti-GAD65/Anti-IAA (les ATCDs personnels et familiaux de MAI) ; Anti-GAD65/Anti-IA2 (la moyenne d'âge de début du diabète) ; Anti-GAD65/ Anti-ZnT8 (l'âge et la moyenne d'âge de début du diabète) ; Anti-IAA/Anti-IA2 (les ATCDs personnels de MAI) ; Anti-IAA/Anti-ZnT8 (-) ; Anti-IA2/Anti-ZnT8 (l'âge et l'anémie).

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

- **Patients avec trois auto-anticorps positifs** : Anti-GAD65/Anti-IAA/Anti-IA2 (-) ; Anti-GAD65/Anti-IAA/Anti-ZnT8 (-) ; Anti-GAD65/Anti-IA2/Anti-ZnT8 (l'âge et la moyenne d'âge de début du diabète) ; Anti-IAA/Anti-IA2/Anti-ZnT8 (le sexe-ratio).
- **Patients avec quatre auto-anticorps positifs**: Anti-GAD65/Anti-IAA/Anti-IA2/Anti-ZnT8 (-).
- **Patients ayant au moins un auto-anticorps positif** : le sexe-ratio, les ATCDs personnels de MAI, la pâleur).
- **Patients séropositifs enfants et adultes** : l'âge, les ATCDs personnels de MAI et de fractures osseuses la moyenne d'âge de début et d'ancienneté du diabète, le SPP dans les circonstances de découverte, la dose poids d'insuline et la rétinopathie et néphropathie comme complications.

Les constatations de notre étude sont en accord avec les données de littérature, ce qui conforte davantage son intérêt et sa valeur scientifique. Cependant, l'intérêt d'éventuelles études complémentaires, essentiellement de type longitudinal portant sur le volet immunogénétique seraient d'un apport inestimable pour la population DT1 de notre région et même à l'échelle nationale et mondiale.

Absract

Type 1 diabetes is one of the most common chronic diseases in children, its severity is related to its acute and serious chronic complications. The aim of our study was to describe the frequency and autoantibody profile during type 1 diabetes in a pediatric and adult population as well as to determine the demographic, clinical and laboratory significance of type 1 diabetes patients with positive autoantibodies.

This was carried out using a cross-sectional and descriptive study at the immunology service of the Mohammed VI University Hospital Center in Marrakech, in collaboration with 5 medical centers, including 2 university services, a military hospital, a regional hospital center and a specialized health care center for diabetic patients. Between February 2015 and December 2016, we collected 276 patients including 60.5% children and 39.49% adults, with 144 female cases and 132 male (sex ratio = 0.91) and an average age of around 14.1 years (± 8).

An assay of anti-IAA, anti-GAD65, anti-IA2 and anti-ZnT8 was performed, revealing seropositivity in 75.36% of cases (n = 208).

The results were like the following:

- **Patients with one positive autoantibody:** Anti-GAD65 (age, personal and family history of autoimmune diseases and severe hypoglycemia); Anti-IAA (the sex-ratio); Anti-IA2 (age, sex ratio, personal history of autoimmune diseases and average age of onset of diabetes), Anti-ZnT8 (age).
- **Patients with two positive autoantibodies:** Anti-GAD65 / Anti-IAA (personal and family history of autoimmune diseases); Anti-GAD65 / Anti-IA2 (the average age of onset of diabetes); Anti-GAD65 / Anti-ZnT8 (age and mean age of onset of diabetes); Anti-IAA / Anti-IA2 (Personal History of autoimmune diseases); Anti-IAA / Anti-ZnT8 (-); Anti-IA2 / Anti-ZnT8 (age and anemia).

- **Patients with three positive autoantibodies:** Anti-GAD65 / Anti-IAA / Anti-IA2 (-); Anti-GAD65 / Anti-IAA / Anti-ZnT8 (-); Anti-GAD65 / Anti-IA2 / Anti-ZnT8 (age and mean age of onset of diabetes); Anti-IAA / Anti-IA2 / Anti-ZnT8 (the sex-ratio).
- **Patients with four positive autoantibodies:** Anti-GAD65 / Anti-IAA / Anti-IA2 / Anti-ZnT8 (-).
- **Patients with at least one positive autoantibody:** sex ratio, personal history of autoimmune diseases, pallor).
- **seropositive patients children and adults:** age, personal history of autoimmune diseases and bone fractures, average age of onset and duration of diabetes, osmotic symptoms of diabetes in the circumstances of discovery, dose insulin weight and retinopathy and nephropathy as complications.

The findings of our study are in agreement with the literature data, which further confirms its benefit and scientific value. However, the interest of possible additional studies, mainly longitudinal type focusing on the immunogenetic component would be of valuable contribution to the type 1 diabetes population in our region and even at the national and international level.

Keywords: Type 1 diabetes, autoimmune disease, Seropositivity, Auto-antibody, Anti-GAD65, Anti-insulin, Anti-IA2, Anti-ZnT8, Clinic, Biology, Immunology.

Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech

تتوافق نتائج دراستنا مع بيانات الأدبيات، مما يؤكد قيمتها العلمية. ومع ذلك، فإن الاهتمام بدراسات إضافية، خاصة النوع الطولي الذي يركز على المكون المناعي سيكون ذا مساهمة لا تقدر بثمن لمرضى السكري نوع 1 في منطقتنا وحتى على المستوى الوطني العالمي.

الكلمات المفتاحية: داء السكري من النوع الأول، أمراض المناعة الذاتية، الإيجابية المصلية، الأجسام المضادة الذاتية، مضاد GAD65 ، مضاد IAA ، مضاد IA2 ، مضاد ZnT8 ، العلوم السريرية ، علم الأحياء ، علم المناعة.



BIBLIOGRAPHIE



1. **J. BELKHADIR et al.**
Diabète de type 1, Recommandations de Bonnes Pratiques Médicales, ALD 9, 2011.
2. **Nouet N, Coutant R.**
Aspects cliniques et diagnostiques du diabète de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-106-A-20, 2011.
3. **Z. Imane, S. Amhager, A. Bennani, A. Balafrej.**
Épidémiologie du diabète de l'enfant de moins de 5 ans : expérience du service de diabétologie pédiatrique. Diabetes&metabolisme. Elsevier Masson 2010.p28.
4. **Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, et al.**
High prevalence of celiac disease in Danish children with type 1 diabetes mellitus. Acta Paediatr 2001;90:1238-43.
5. **Jaeger C, Hatziagelaki E, Petzoldt R, et al.**
Comparative analysis of organ specific autoantibodies and celiac disease-associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first-degree relatives, and healthy control subjects. Diabetes Care 2001;24:27-32.
6. **Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM).**
Diabète sucré de type 1 : 5,
<http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item233a/site/html/cours.pdf>, consulté le 06 janvier 2020.
7. **Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM).**
Diabète sucré de type 1 : 6,
<http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item233a/site/html/cours.pdf>, consulté le 06 janvier 2020.

8. **Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM).**
Diabète sucré de type 1 : 4,
<http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item233a/site/html/cours.pdf>, consulté le 06 janvier 2020.

9. **Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM).**
Diabète sucré de type 1 : 6-7,
<http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item233a/site/html/cours.pdf>, consulté le 06 janvier 2020.

10. **Organisation mondiale de la Santé.**
Rapport mondial sur le diabète. Genève, Suisse : Organisation mondiale de la Santé, 2016. Disponible sur : (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204875/1/WHO_NMH_NVI_16.3_fre.pdf?ua=1) (consulté le 30.01.2017).

11. **International Diabetes Federation.**
IDF diabetes atlas. 7ème ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. Disponible sur : (<http://www.diabetesatlas.org/>) (consulté le 30.01.2017).

12. **Barat P, Valade A, Brosselin P, Alberti C, Maurice-Tison S, Levy-Marchal C.**
The growing incidence of type 1 diabetes in children: The 17-year French experience in Aquitaine. *Diabetes Metab* 2008; 34: 601-5.

13. **American Diabetes Association.**
Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl.1): S81-S90

14. **World Health Organisation**

Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2006. Disponible sur : (https://www.idf.org/webdata/docs/WHO_IDF_definition_diagnosis_of_diabetes.pdf) (consulté le 30.01. 2017).

15. **Goldenberg R, Punthakee Z.**
Lignes directrices de pratique clinique 2013 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada : Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Can J Diabetes* 2013; 37(suppl 5): S369–S72.
16. **Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC.**
Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (20): 4–17.
17. **Cardwell CR, Stene LC, Ludvigsson J, Rosenbauer J, Cinek O, Svensson J, et al.**
Breast-Feeding and Childhood-Onset Type 1 Diabetes A pooled analysis of individual participant data from 43 observational studies. *Diabetes Care* 2012;35 (11):2215–25.
18. **Barat P.**
Épidémiologie du diabète de l'enfant. *EMC – Pédiatrie* 2013;8(4):1–5.
19. **Max Andersen ML, Nielsen LB, Svensson J, Pörksen S, Hougaard P, Beam C et al.**
Disease progression among 446 children with newly diagnosed type 1 diabetes located in Scandinavia, Europe, and North America during the last 27 yr. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(5): 345–54.
20. **Niar S, Bessahraoui M, Zennaki A, Naceur M, Bouchetara A, Boudraa G et al.**

- Augmentation de l'incidence du diabète de type 1 chez les enfants âgés de 0 à 14 ans à Oran (Algérie). Médecine des maladies métabolique 2015; 41(1) : A9-A10.
21. **Balafrej A.**
Prise en charge de l'enfant diabétique à Rabat. Communication APF Fès. 2009.
22. **Knip M.**
Descriptive epidemiology of type 1 diabetes – is it still in?. Diabetologia 2012; 55: 1227-30.
23. **Pundziute-Lycka A, Dahlquist G, Nystrom L, Arnqvist H, Bjork E, Blohme G, et al.**
The incidence of Type I diabetes has not increased but shifted to a younger age at diagnosis in the 0-34 years group in Sweden 1983-1998. Diabetologia 2002 ; 45(6):783-91.
24. **Harjutsalo V, Sjoberg L, Tuomilehto J.**
Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. Lancet 2008; 371(9626):1777-82.
25. **Imane Z, Amhager S N, Bennani N A, Balafrej A.**
Épidémiologie du diabète chez l'enfant de moins de 5 ans : expérience du service de diabétologie pédiatrique. Médecine des maladies métabolique 2010; 36(1): A46.
26. **Hachicha M, Aloulou H, Bouraoui A, Ben Ameer S, Elloumi S, Chabchoub I et al.**
Les aspects épidémiologiques du diabète de type 1 : expérience du service de pédiatrie de Sfax (Tunisie). Diabetes&Metabolism 2009 ; 35 (Supplement 1) : Page 75.
27. **Xin Y, Yang M, Chen XJ, Tong YJ, Zhang LH.**

- Clinical features at the onset of childhood type 1 diabetes mellitus in Shenyang, China. *J Paediatr Child Health* 2010;46(4):171–5.
28. **Hdidou Y.**
Le suivi de l'enfant diabétique. Thèse de médecine, Fès ; 2015,n° 74, 111 pages.
29. **Ardicli D, Kandemir N, Alikasifoglu A, Ozon A, Gonc N.**
Clinical characteristics of type 1 diabetes over a 40 year period in Turkey: secular trend towards earlier age of onset. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(7–8):635–41.
30. **Al-Magamsi MS, Habib HS.**
Clinical presentation of childhood type 1 diabetes mellitus in the Al-Madina region of Saudi Arabia. *Pediatr Diabetes* 2004;5(2):95–8.
31. **Lévy-Marchal C.**
L'augmentation d'incidence du diabète de type 1 : la réalité du diabète de l'enfant ?. *Médecine des maladies Métaboliques* 2010 ; 4(3) : 326–31.
32. **Holl RW, Swift PG, Mortensen HB, Lynggaard H, Hougaard P, Aanstoot HJ et al**
.Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey of adolescents with type 1 diabetes over 3 years: results from the Hvidore study group. *Eur J Pediatr* 2003;162(1):22–9.
33. **Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G**
.Worldwide childhood type 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology. *Pediatr Diabetes* 2007;8(6):6–14.
34. **Atkinson MA, Eisenbarth GS**
. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358: 221–9.

35. **Daneman D**
. Type 1 Diabetes. Lancet 2006 ; 367(9513):847-58.
36. **American Diabetes Association**
. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2009 ; 32 (suppl1) : S62-7.
37. **Levy-Marchal C, Fagot-Campagna C, Daniel M**
. surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. In: institut de veille sanitaire; 2007.p : 30-5.
38. **Drake AJ, Smith A, Betts PR, Crowne EC, Sheild JP.**
Type 2 diabetes in obese white children. Arch Dis Child 2002 ; 86: 207-8.
39. **Robert J-J**
. Diabète de l'enfant et l'adolescent. In Diabétologie. Issy les Moulineaux : Eslevier Masson SAS ; 2014.p : 335-51.
40. **Carette C.**
Identification de loci suppresseurs du phénotype diabétique lié à la déficience en Hnf1a chez la souris. Thèse de Doctorat de Génétique, Université Paris Descartes ; 2014, page 169.
41. **Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR, Mlynarski W, Ellard S, White N, et al**
.The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2014 ; 15 (20): 47-64.
42. **Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC**
.The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2009; 10 (Suppl 12):33-42.

43. **Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, Szadkowska A, Skala-Zamorowska E, Deja G et al**
. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia* 2012; 55(10): 2631-5.
44. **Irgens HU, Molnes J, Johansson BB, Ringdal M, Skrivarhaug T, Undlien DE et al.**
Prevalence of monogenic diabetes in the populationbased Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 2013 ; 56(7): 1512-9.
45. **Møller AM, Dalgaard LT, Pociot F, Nerup J, Hansen T, Pedersen O.**
Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in Caucasian families originally classified as having type I diabetes. *Diabetologia* 1998; 41: 1528-31.
46. **Lambert AP, Ellard S, Allen LI, GALLEN IW, GILLESPIE KM, BINGLEY PJ, et al**
. Identifying hepatic nuclear factor 1alpha mutations in children and young adults with a clinical diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003 ; 26: 333-7.
47. **Timsit J, Carette C, Saint-Martin C, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C**
. Quand et pourquoi rechercher un diabète monogénique ? *Médecine des maladies Métaboliques* 2009; 3 (4) : 53-448.
48. **Valéro R, Béliard S, Paquis-Fluckinger V, Vialettes B**
. Les diabètes monogéniques : une dimension à intégrer dans la pratique clinique des diabétologues. *Annales d'Endocrinologie* 2005 ; 66 (3) : 83-279.
49. **Pearson ER, Velho G, Clark P, Stride A, Shepherd M, Frayling TM et al.**

- beta-cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1alpha and glucokinase mutations. *Diabetes* 2001; 50(suppl 1):S101-7.
50. **Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT**
.Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008;51(4):546-53.
51. **Bellanné-Chantelot C, Lévy DJ, Carette C, Saint-Martin C, Riveline JP, Larger E, et al**
.Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MODY) due to molecular anomalies of the HNF1A gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):E1346-51.
52. **Kim S-H, Ma X, Klupa T, Powers C, Pezzolesi M, Warram JH, et al.**
Genetic modifiers of the age at diagnosis of diabetes (MODY3) in carriers of hepatocyte nuclear factor-1alpha mutations map to chromosomes 5p15, 9q22, and 14q24. *Diabetes* 2003; 52(8):2182-6.
53. **Rubio-Cabezas O, Flanagan SE, Damhuis A, Hattersley AT, Ellard S.**
KATP channel mutations in infants with permanent diabetes diagnosed after 6 months of life. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(4): 322-5.
54. **Polak M, Cavé H**
.Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:12.
55. **Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS et al**
.Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1838-49.
56. **Julien Philippe.**

- Étude des formes monogéniques de diabète de type 2 et d'obésité par le séquençage de nouvelle génération. Thèse Doctorat en Génétique humaine, Lille; 2014, pages 121.
57. **Busiah K, Vaivre-Douret L, Yachi C, Cavé H, Polak M**
.Diabètes sucrés du très jeune enfant. Archives de Pédiatrie 2013;20: S117-26.
58. **Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP.**
Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. Diabetes 2000; 49: 1359-66.
59. **Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson D et al.**
Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. Diabetes 2007 ; 56(7): 1930-37.
60. **Temple IK, Shield JP**
.6q24 transient neonatal diabetes. Rev EndocrMetabDisord 2010 ; 11: 199-204.
61. **Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler A.**
Natural history of type 1 diabetes. Diabetes 2005; 54 (suppl2): S25-31.
62. **Couper JJ, Haller MJ, Ziegler A-G, Knip M, Ludvigsson J, Craig ME.**
Phases of type 1 diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2014; 15 (20): 18-25.
63. **Chase HP, MacKenzie TA, Burdick J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, Rewers M.**
Redefining the Clinical Remission Period in Children with Type 1 Diabetes . Pediatr Diabetes 2004;5(1) : 16-9.

64. **Dubois-Laforgue D.**
Progrès physiopathologique dans le diabète de type 1. La revue du praticien 2010 ;60 :166.
65. **Noble JA, Valdes AM.**
Genetics of the HLA Region in the Prediction of Type 1 Diabetes. Current Diabetes Reports 2011;11(6):533-42.
66. **EURODIAB Substudy 2 Study 176 Group**
.Infections and Vaccinations as Risk Factors for Childhood Type I (insulin-Dependent) Diabetes Mellitus: A Multicentre Case-Control Investigation. Diabetologia 2000; 43(1) : 47-53.
67. **Hyttinen V, Kaprio J, Kinnunen L, Koskenvuo M, Tuomilehto J**
.Genetic Liability of Type 1 Diabetes and the Onset Age among 22,650 Young Finnish Twin Pairs: A Nationwide Follow-up Study. Diabetes 2003; 52(4) : 1052-5.
68. **Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA et al**
.Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. Nat Genet 2009; 41(6): 703-7.
69. **Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA.**
The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. Am J Hum Genet 1996; 59(5): 1134-48.
70. **Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, Cordell HJ, Todd JA, Gale EA et al.**
Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human

- leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8): 4037-43.
71. **Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G**
.Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes* 2013; 62 (6): 2135-40.
72. **Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P et al**
.HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes* 2008; 57(4): 1084-92.
73. **Hartemann A, Grimaldi A.**
guide pratique du diabète. 5ème éd. Paris : Elsevier Masson; 2013.
74. **Hermann R, Laine AP, Veijola R, Vahlberg T, Simell S, Lahde J et al.**
The effect of HLA class ii, insulin and ctla4 gene regions on the development of humoral beta cell autoimmunity. *Diabetologia* 2005;48(9):1766-75.
75. **Steck AK, Bugawan TL, Valdes AM, Emery LM, Blair A, Norris JM et al**
.Association of non-HLA genes with type 1 diabetes autoimmunity. *Diabetes* 2005; 54 (8):2482-6.
76. **Kantárová D, Buc M**
.Genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in humans. *Physiol Res* 2007; 56(3): 255-66.
77. **Ongagna JC, Sapin M, Pinget M, et Alain Belcourt.**

- Markers for Risk of Type 1 Diabetes in Relatives of Alsacian Patients with Type 1 Diabetes. *International Journal of Experimental Diabetes Research* 2002; 3(1): 1-9.
78. **Burn GL, Svensson L, Sanchez-Blanco C, Saini M, Cope AP**
.Why is PTPN22 a good candidate susceptibility gene for autoimmune disease ? *FEBS Lett* 2011; 585: 3689-98.
79. **Ueda H, Howson JM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G et al.**
Association of the T-Cell Regulatory Gene CTLA4 with Susceptibility to Autoimmune Disease. *Nature* 2003; 423(6939):506-11.
80. **Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G et al.**
Genetics of Type 1 Diabetes: What's Next ? *Diabetes* 2010; 59(7): 1561-71
81. **Knip M.**
Pathogenesis of type 1 diabetes: implications for incidence trends. *Horm Res Paediatr* 2011 ; 76 (1): 57-64.
82. **Fourlanos S1, Varney MD, Tait BD, Morahan G, Honeyman MC, Colman PG et al**
.The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care* 2008 ;31(8):1546-9.
83. **Vehik K1, Hamman RF, Lezotte D, Norris JM, Klingensmith GJ, Rewers M et al.**
Trends in high-risk HLA susceptibility genes among Colorado youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31 (7):1392-6.

84. **Witas HW, Jedrychowska-Dańska K, Zawicki P.**
Changes in frequency of IDDM-associated HLA DQB, CTLA4 and INS alleles. *Int J Immunogenet* 2010;37(3):155–8.
85. **Wu Y-L, Ding Y-P, Gao J, Tanaka Y, Zhang W**
. Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes. *International journal of biological sciences* 2013;9(7):666–79.
86. **Kondrashova AI, Hyöty H**
. Role of viruses and other microbes in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Int Rev Immunol* 2014;33(4):284–95.
87. **Krogvold L, Edwin B, Buanes T, Frisk G, Skog O, Anagandula M et al.**
Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes* 2015;64(5):1682–7.
88. **Laitinen OH1, Honkanen H, Pakkanen O, Oikarinen S, Hankaniemi MM, Huhtala H, et a**
I.Coxsackievirus B1 is associated with induction of β -cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes* 2014;63(2):446–55.
89. **Oikarinen S, Tauriainen S, Hober D, Lucas B, Vazeou A, Sioofy-Khojine A, et al**
.Virus antibody survey in different European populations indicates risk association between coxsackievirus B1 and type 1 diabetes. *Diabetes* 2014;63(2):655–62.
90. **Van der Werf N, Kroese FG, Rozing J, Hillebrands JL.**
Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23(3):169–83.
91. **Gale EA**

- .Congenital rubella: citation virus or viral cause of type 1 diabetes?
Diabetologia 2008;51(9):1559–66.
92. **Yeung WC1, Rawlinson WD, Craig ME**
.Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ* 2011;342:d35.
93. **Oikarinen S, Martiskainen M, Tauriainen S, Huhtala H, Ilonen J, Veijola R et al**
.Enterovirus RNA in blood is linked to the development of type 1 diabetes. *Diabetes* 2011;60(1):276–9.
94. **Larger E, Dubois-Laforgue D, Timsit J**
.Diabète de Type 1. *La Presse Médicale* 1999 ;28(34) : p1895.
95. **Casu A, Pascutto C, Bernardinelli L, Songini M**
. Type 1 diabetes among Sardinian children is increasing: The Sardinian diabetes register for children aged 0–14 years (1989–1999). *Diabetes Care* 2004;27:1623–9.
96. **Dotta F, Sebastiani G.**
Enteroviral infections and development of type 1 diabetes: The Brothers Karamazov within the CVBs. *Diabetes* 2014;63(2):384–6.
97. **Bach JF.**
The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911–20.
98. **Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala O, Akerblom HK.**
Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54(2):S125–36.
99. **Virtanen SM, Laara E, Hypponen E, Reijonen H, Rasanen L, Aro A, et al.**
Cow's milk consumption, HLA-DQB1 genotype, and type 1 diabetes: A

nested case-control study of siblings of children with diabetes. Childhood diabetes in finland study group. Diabetes 2000;49:912-7.

- 100. Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J.**
Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 21/2 year-old Swedish children. Br J Nutr 2006; 95:603-8.
- 101. Oyarzun A, Santos JL, Carrasco E, Albala C, Salinas A, Perez F.**
Bovine serum albumin (BSA) antibodies in children with recently diagnosed type 1 diabetes with breast feeding and milk exposition. Rev Med Chil 2003;131:865-72.
- 102. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA et al.**
Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. Jama 2003;290:1713-20.
- 103. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E.**
Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. Jama 2003;290:1721-8.
- 104. Virtanen SM, Kenward MG, Erkkola M, Kautiainen S, Kronberg-Kippila C, Hakulinen T et al.**
Age at introduction of new foods and advanced beta cell autoimmunity in young children with hla-conferred susceptibility to type 1 diabetes. Diabetologia 2006; 49(7):1512-21.
- 105. Abela AG, Fava S.**
Does the level of bacterial exposure in early life impact the risk of Type 1 diabetes? Expert Review of Clinical Immunology. 2013;9(8):695-7.
- 106. Knip M, Virtanen SM, Becker D, Dupre J, Krischer JP, Akerblom HK, et al.**

- Early feeding and risk of type 1 diabetes: experiences from the Trial to Reduce Insulin-dependent diabetes mellitus in the Genetically at Risk (TRIGR). *American Journal of Clinical Nutrition* 2011;94(6):1814S-20S.
107. **Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C.**
Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:419-46.
108. **Hyppönen E1, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM.**
109. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001 ; 358(9292):1500-3.
110. **Helgason T, Jonasson MR.**
Evidence for a food additive as a cause for ketosis-prone diabetes. *Lancet* 1981 ; 2 : 716-720.
111. **Cizza G, Brown RJ, Rother KI.**
Rising incidence and challenges of childhood diabetes. Amini review. *J Endocrinol Invest* 2012;35:541-6.
112. **Wilkin TJ.**
The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *Int J Obes* 2009;33:716-26.
113. **Hummel K, McFann KK, Realsen J, Messer LH, Klingensmith GJ, Chase HP.**
The increasing onset of type 1 diabetes in children. *J Pediatr* 2012;161:652-70.
114. **Spinas GA.**
Pathogenese des Typ 1 Diabetes. In: Böhm BO, Palitzsch K D, Rosak C, Hrsg. *Klinische Diabetologie*. Berlin: Springer; 2000, S.13-24.
115. **Bouhours-Nouet N, Coutant R.**

Aspects cliniques et diagnostiques du diabète de l'enfant. EMC – Pédiatrie – Maladies infectieuses 2011;1-20.

116. B. Bonnotte.

Mise au point : Physiopathologie des maladies auto immunes, la revue de médecine interne 25 (2004) 648-658.

117. Gonzalez A, Gitelman E, Cheng P, Dubose N, Miller M, Olson A et al.

Comparison of autoantibody-positive and autoantibody negative pediatric participants enrolled in the T1D Exchange clinic registry, journal of Diabetes 5 (2013) 216-223.

118. Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Veijola R, Vähäsalo P, Kajalainen J et al.

Diabetes-Associated Autoantibodies in Relation to Clinical Characteristics and Natural Course in Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.

119. Karaguzel G, Ozer S, Akcurin S, Turkkahraman D, Bircan I.

Type 1 Diabetes-related epidemiological, clinical and laboratory findings, an evaluation with special regard to autoimmunity in children Saudi Med J 2007; Vol 28 (4) : 584-589.

120. Urakami T, Inami I, Morimoto S, Kubota S, Owada M.

Clinical Characteristics of Non-immune Mediated, Idiopathic Type 1 (Type1) Diabetes Mellitus in Japanese Children and Adolescents, Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 15, 283-288 (2002).

121. Asanghanwa M, Gorus F, Weets I, Auwera B, Aminkeng F, Mbunwe E et al.

Clinical and biological characteristics of diabetic patients under age 40 in Cameroon : Relation to autoantibody status and comparison with Belgians patients, Diabetes Research and Clinical Practice 103 (2014) 97-105.

122. Shah V, Carpenter D, Ferguson V, Schwartz A.

Bone health in type 1 diabetes, www.co-endocrinology.com.

123. Kanazawa I, Sugimoto T.

Diabetes Mellitus-induced Bone Fragility, The Journal Society of Internal Medicine, May 18, 2018.

قسم الطب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كراماتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخّره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.
وأن أوقّر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية
متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 191

سنة 2020

دراسة ملف الأجسام المضادة الذاتية في مرض السكري من النوع الأول: تجربة مختبر المناعة بالمستشفى الجامعي بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/10/05

من طرف

السيد منير بلقراشني

المزاداد في 1993/07/09

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

داء السكري من النوع الأول - أمراض المناعة الذاتية - الإيجابية المصلية - الأجسام المضادة الذاتية -
مضاد -GAD65 مضاد -IAA مضاد -IA2 مضاد -ZnT8 العلوم السريرية - علم الأحياء - علم
المناعة

اللجنة

الرئيس

ص. شلاق

السيدة

المشرف

أستاذة في الكيمياء الحيوية

ب. أدمو

السيد

الحكام

أستاذ في أمراض المناعة

ع. بورهوات

السيدة

أستاذة في طب الأطفال