

UNIVERSITÉ DE TLEMCCEN  
FACULTE DE MÉDECINE

---

Année 2017

N° :

**THÈSE**

Pour le

**DOCTORAT EN MÉDECINE**

DIPLÔME D'ÉTAT

Par

**Abderrahmen BEDRANE**

Né le 20 janvier 1993 à Tlemcen

Et

**Meriem LOUZIM**

Née le 25 avril 1992 à Tlemcen

**DIABÈTE DE TYPE 1 CHEZ LE NOURRISSON :  
ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES CAS HOSPITALISÉS  
AU NIVEAU DU SERVICE DE PÉDIATRIE GÉNÉRALE  
DE L'EHS MÈRE ET ENFANT DE TLEMCCEN  
ENTRE JANVIER 2009 ET SEPTEMBRE 2016**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Saâdeddine DIB

Directeur de thèse,  
Monsieur le Docteur Saâdeddine DIB

A mon père,

A ma mère,

A mes frères.

A mes parents,

A mes sœurs.

# Remerciements

A monsieur le Docteur Saâdeddine Dib. Merci d'avoir dirigé ce travail, de nous avoir soutenus tout au long de sa réalisation et d'avoir guidé notre réflexion par vos conseils judicieux. Merci pour votre confiance, votre bienveillance et votre bonne humeur.

A Madame le Docteur Souheila Benmansour, pour sa grande sympathie et pour ses précieux enseignements distillés au cours des consultations quotidiennes à l'Unité de néonatalogie.

A tous les médecins résidents du service de pédiatrie générale de l'EHS Mère et Enfant de Tlemcen. Aux docteurs Ghellaï, Ghorzi, Hadj-Kaddour, Tellah, Bassaïd, Ibrahim, Benhaddi, Benhadda, Bentayeb, Latreche, Lazzouni. Pour la bonne ambiance, pour leur amitié, et pour tous ces réflexes qu'ils nous auront inculqués.

A tout le personnel soignant du service, pour sa grande gentillesse, sa patience, et sa disponibilité.

A toutes les secrétaires du service, pour leur grand sourire inconditionnel et pour leurs « bonjour ! » pluriquotidiens.

A nos collègues et amis : Ismahane, Meriem, Younes, Redouane, Mourad, pour tous ces moments passés ensemble, et pour ces gardes inoubliables.

A tous ces petits anges qui ont été, bien malgré eux, les héros de notre internat. Aussi petits qu'ils aient été, ils nous ont fait grandir et nous ont appris la vie chaque jour passé auprès d'eux. A l'inoubliable Imane et sa vilaine « nessmaniöse ».

À nos familles et nos amis , pour leur amour et leur soutien de tous les instants. Merci d'être là.

*Guérir parfois, soulager souvent, écouter toujours.*

*Louis Pasteur*

## Résumé

Le diabète de type 1 est une maladie grave du métabolisme glucidique liée à la destruction des cellules bêta du pancréas d'où une insulino-pénie. Sa fréquence augmente en Algérie et à travers le Monde. Chez le nourrisson, cette fréquence est la plus faible mais est celle qui augmente le plus vite. Nous avons réalisé une étude rétrospective sur les cas de DT1 de l'enfant de moins de 2 ans hospitalisés au Service de pédiatrie générale de l'EHS Mère et Enfant de Tlemcen, entre 2009 et 2016, afin de déterminer le profil épidémiologique de cette affection, et de préciser les circonstances de découverte. Les nourrissons représentaient 11,49% des enfants diabétiques hospitalisés. Cette fréquence a augmenté entre 2009 et 2016. L'âge moyen de découverte du diabète a significativement diminué, passant de 20 mois en 2009 à 12 mois en 2016. 15% des nourrissons avaient un antécédent familial de DT1. Notre étude a démontré la saisonnalité du diabète avec 35% des cas découverts en automne. Le principal motif de consultation était l'acidocétose (40%). La moyenne des HbA1c au diagnostic était de 9,5% +/- 2,6, une valeur inférieure à celle des enfants d'âge supérieur. La phase clinique du diabète du nourrisson est donc plus précoce, évolue plus rapidement, mais se manifeste plus sévèrement. En conclusion, le diabète du nourrisson reste une maladie rare même si sa fréquence augmente continuellement. La formation des médecins doit être axée sur le diabète des plus jeunes et sur la prévention de l'acidocétose du fait de sa gravité potentielle et de son évolutivité chez le nourrisson.

**Mots clés** : Diabète de type 1 ; nourrisson ; acidocétose



## **Abstract**

Type 1 diabetes (T1D) is a serious disorder of the carbohydrate metabolism linked to the destruction of the pancreas' beta cells, resulting to insulinopenia. Its frequency is increasing in Algeria and through the world. In infants, this frequency is the lowest but the one that increases the most. We led a retrospective study of T1D cases in children under 2 years old hospitalized between 2009 and 2016 in the General Pediatrics Department of the Tlemcen Mother and Child Hospital, in order to set the epidemiological profile of this disease and to specify the circumstances of its discovery. Infants represented 11.49% of diabetic children in our departement. This frequency increased between 2009 and 2016. The average age of discovery of diabetes decreased significantly from 20 months in 2009 to 12 months in 2016. 15% of infants had a family history of T1D. Our study showed the seasonality of diabetes with 35% of cases discovered in fall. The main purpose of consultation was ketoacidosis (40%). The average HbA1c levels at diagnosis were 9.5% +/- 2.6, witch are lower than those found in older children. The T1D clinical phase in infant is in consequence earlier, evolves more rapidly, but manifests more severely. To conclude, infant diabetes remains a rare disease even though its frequency is continually increasing, therefore, the physicians' training should focus on the diabetes of the youngest and the prevention of ketoacidosis, because of its potential severity and its evolution in the infant.

**Keywords** : Type 1 diabetes ; infant ; ketoacidosis

# Table des matières

Liste des figures .....	X
Liste des tableaux .....	XI
Abréviations .....	XII
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : Revue bibliographique</b> .....	<b>2</b>
1 Définition du diabète .....	3
2 Types de diabète chez l'enfant .....	4
2.1 Le diabète de type 1 ou diabète auto-immun .....	4
2.1.1 Pathogénie .....	4
2.1.2 Génétique .....	6
2.1.3 Immunologie .....	6
2.1.4 Physiopathologie .....	8
2.2 Le diabète du nourrisson .....	8
2.3 Autres diabètes de l'enfant .....	9
2.3.1 Le diabète de type 2 .....	9
2.3.2 Diabète et polyendocrinopathie auto-immune .....	10
2.3.3 Les diabètes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) .....	10
2.3.4 Le diabète néonatal .....	11
2.3.5 Les diabètes mitochondriaux .....	12
2.3.6 Le diabète dans le syndrome de WOLFRAM (DIDMOAD) .....	12
2.3.7 Le diabète de la mucoviscidose .....	13
2.3.8 Le diabète iatrogène .....	13
3 Epidémiologie du diabète de type 1 chez l'enfant .....	14
3.1 Dans le Monde : étude Diamond .....	14
3.2 En Europe .....	16
3.3 En Afrique, bassin méditerranéen et Maghreb .....	16
3.4 En Algérie .....	17
3.4.1 Oran .....	17
3.4.2 Alger .....	17
3.4.3 Constantine .....	18
4 Diagnostic clinique et biologique du diabète de type 1 .....	19
4.1 Circonstances de découverte .....	19
4.1.1 Les signes d'hyperglycémie .....	19
4.1.2 L'acidocétose .....	19
4.2 Examens complémentaires .....	20
4.2.1 Affirmer le diabète .....	20
4.2.2 Rechercher une acidocétose .....	21
4.2.3 Affirmer la nature auto-immune du diabète .....	23
4.2.4 Affirmer le caractère insulino-prive du diabète .....	23
4.2.5 Évaluer l'équilibre glycémique moyen : l'HbA1c .....	23

4.3	Circonstances rares de diagnostic.....	24
5	Complications du diabète de l'enfant : clinique et diagnostic.....	25
5.1	Mortalité .....	25
5.2	Acidocétose diabétique.....	25
5.3	Hypoglycémie iatrogène.....	27
5.3.1	Définitions .....	27
5.3.2	Hypoglycémies mineures, hypoglycémies majeures .....	27
5.3.3	Physiopathologie .....	28
5.3.4	Etiologies.....	28
5.3.5	Signes cliniques.....	29
5.4	Microangiopathie.....	29
5.4.1	Microangiopathie rénale.....	30
5.4.2	Microangiopathie oculaire.....	31
6	Hypothèses sur l'origine de l'augmentation du diabète de type 1 .....	32
6.1	Susceptibilité génétique .....	32
6.2	L'auto-immunité.....	32
6.3	Risque familial.....	33
6.4	L'hypothèse hygiéniste.....	33
6.4.1	Les observations .....	33
6.4.2	L'hypothèse hygiéniste .....	34
6.5	Facteurs environnementaux .....	34
6.5.1	Facteurs de risque alimentaires .....	34
6.5.2	Vitamine D .....	35
6.5.3	Infections virales .....	36
6.5.4	Les toxiques.....	37
6.6	Les transformations socio-économiques, le niveau de richesse (PIB), la croissance accélérée et l'obésité infantile .....	37
6.6.1	Les observations .....	37
6.6.2	L'hypothèse de l'accélération .....	37
6.7	D'autres facteurs de risque .....	38
7	Prise en charge du diabète sucré chez l'enfant.....	39
7.1	Introduction .....	39
7.2	Traitement : une approche multidisciplinaire.....	39
7.2.1	Insulinothérapie .....	39
7.2.2	Nutrition .....	43
7.2.3	Activités physiques .....	43
7.2.4	Surveillance .....	44
7.2.5	Equilibre métabolique .....	44
7.3	Problème particulier : l'enfant d'âge préscolaire et le nourrisson.....	45
7.4	Traitement des complications.....	47
7.4.1	Traitement de l'acidocétose.....	47
7.4.2	Traitement de l'oedème cérébral.....	48
7.4.3	Traitement de l'hypoglycémie.....	48
7.5	Vivre avec le diabète sucré.....	49
7.5.1	Évolution clinique initiale .....	49
7.5.2	Aspects affectifs .....	49
7.5.3	Contribution de l'environnement social et associatif.....	50

<b>DEUXIEME PARTIE : Partie pratique .....</b>	<b>52</b>
1 Objectifs .....	53
2 Patients et méthodes .....	53
2.1 Type d'étude.....	53
2.2 Population.....	53
2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	53
2.4 Recueil de données.....	54
2.5 Définition des paramètres étudiés .....	55
2.6 Analyses des données.....	55
2.7 Organisation de la prise en charge au niveau du service.....	55
3 Résultats .....	58
3.1 Fréquence des nourrissons hospitalisés pour DT1 .....	58
3.2 Caractéristiques des nourrissons diabétiques .....	60
3.2.1 Répartition des nourrissons selon le sexe.....	60
3.2.2 Répartition des nourrissons selon l'âge au diagnostic .....	61
3.2.3 Caractéristiques anthropométriques de l'enfant au moment du diagnostic.....	63
3.3 Antécédents physiologiques et pathologiques.....	64
3.3.1 Poids et terme de naissance .....	65
3.3.2 Vaccination.....	65
3.3.3 Prophylaxie anti-rachitique .....	65
3.3.4 Pathologies associées .....	65
3.3.5 Antécédents familiaux de diabète .....	66
3.4 Saisonnalité du diabète.....	67
3.5 Circonstances de découverte du diabète.....	68
3.6 Bilan biologique .....	68
3.6.1 Glycémie capillaire au moment du diagnostic .....	69
3.6.2 Glycosurie et Cétonurie.....	70
3.6.3 HbA1c au diagnostic .....	72
3.7 Insulinothérapie .....	72
4 Discussion .....	73
4.1 Population étudiée .....	73
4.2 Fréquence des nourrissons hospitalisés pour DT1 .....	73
4.3 Caractéristiques des nourrissons diabétiques .....	74
4.3.1 Sexe .....	74
4.3.2 Age au diagnostic .....	74
4.3.3 Caractéristiques anthropométriques au diagnostic.....	74
4.4 Antécédents familiaux.....	75
4.5 Antécédents personnels .....	75
4.5.1 Terme et poids de naissance .....	75
4.5.2 Vaccination.....	75
4.5.3 Vitamine D .....	76
4.6 Saisonnalité du diabète.....	76
4.7 Circonstances de découverte .....	77
L'Acidocétose diabétique.....	77
4.8 Bilan biologique à l'arrivée.....	78
4.8.1 Glycémie capillaire .....	78

4.8.2 Glycosurie et cétonurie.....	78
4.8.3 HbA1c .....	78
<b>Conclusion.....</b>	<b>78</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>79</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>83</b>

## Liste des figures

Figure 1. Histoire naturelle du diabète de type 1. ....	5
Figure 2. Mécanismes physiopathologiques des altérations métaboliques au cours du DT1 ....	8
Figure 3. Incidence du DT1 avant l'âge de 14 ans entre 1990 et 1999, Diamond.....	15
Figure 4. Corrélation entre la glycémie moyenne des 3 mois et l'HbA1c.....	24
Figure 5. Différents schémas d'insulinothérapie chez l'enfant (A à D).....	41
Figure 6. Avant et après traitement par pompe d'un enfant de 4 ans.....	46
Figure 7. Nombre d'enfants diabétiques hospitalisés par année.....	59
Figure 8. Taux de nourrissons diabétiques hospitalisés .....	60
Figure 9. Répartition des nourrissons diabétiques selon le sexe .....	60
Figure 10. Répartition des nourrissons selon la tranche d'âge .....	62
Figure 11. Répartition des cas selon la saison de découverte .....	67
Figure 12. Résultat de la glucosurie à la bandelette urinaire.....	70
Figure 13. Résultat de la cétonurie à la bandelette urinaire .....	71

## Liste des tableaux

Tableau 1. Risque absolu de diabète pour un apparenté de premier degré .....	6
Tableau 2. Symptômes d'hypoglycémies.....	29
Tableau 3. Nombre des hospitalisations entre le 01/01/2009 et le 30/09/2016.....	58
Tableau 4. Répartition annuelle des nourrissons diabétiques .....	59
Tableau 5. Répartition des nourrissons selon la tranche d'âge.....	61
Tableau 6. Age moyen au diagnostic par année.....	63
Tableau 7. Poids et taille des nourrissons.....	64
Tableau 8. Poids de naissance des nourrissons diabétiques .....	65
Tableau 9. Antécédents familiaux de diabète.....	66
Tableau 10. Circonstances de découverte du diabète.....	68
Tableau 11. Caractéristiques de la glycémie au moment du diagnostic.....	69
Tableau 12. Répartition des nourrissons selon les valeurs de la glycémie capillaire.....	69
Tableau 13. Résultats du labstix des urines.....	70
Tableau 14. Répartition des taux de l'HbA1c au moment du diagnostic .....	72

# Liste des abréviations

Ac : anticorps

AC : Acido-Cétose

ADA : American Diabetes Association

EHS : Etablissement Hospitaliser Spécialisé

GAD : Ac anti glutamate decarboxylase

GH : Growth Hormone

IAA : Ac anti-insuline

IA2 : Ac anti tyrosine phosphatase

IC : Intervalle de Confiance

ICA : Ac anti-îlots

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSP : Institut National de Santé Publique

SPUPD : syndrome polyuro-polydipsique



# Introduction

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui est responsable de la destruction des cellules bêta du pancréas d'où le déficit en insuline. Elle atteint principalement l'enfant et l'adulte jeune. Il s'agit d'une maladie grave autant à la phase aiguë du diagnostic qu'au long cours avec le risque de complications.

L'incidence annuelle du diabète dans la population pédiatrique ne cesse d'augmenter. Cette augmentation touche surtout les enfants de moins de 5 ans et conduit à un rajeunissement de la population pédiatrique au moment du diagnostic.

Il nous a semblé intéressant d'étudier l'épidémiologie du diabète du nourrisson au niveau de du Service de pédiatrie générale de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé (EHS) Mère et Enfant de Tlemcen. Nous nous sommes intéressés au profil épidémiologique de l'affection et aux circonstances de sa découverte.

**PREMIERE PARTIE**  
**Revue bibliographique**

## 1 Définition du diabète

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par un état d'hyperglycémie chronique. Cet état peut être causé par une carence en insuline ou par une insulino-résistance. Dans certains cas, les deux mécanismes peuvent coexister.

Le diabète est défini chez l'adulte et chez l'enfant par (définition ADA 2003) (1):

- Glycémie plasmatique après au moins huit heures de jeûne supérieure à 1,26 g/L soit 7 mmol/L.

ou

- Glycémie plasmatique post-prandiale supérieure à 2 g/L soit 11,1 mmol/L.

ou

- Glycémie plasmatique à T120 d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (charge en glucose de 1,75 g/kg avec un maximum de 75 g) supérieure à 2 g/L soit 11,1 mmol/L. Cette épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) ne doit être réalisée qu'en l'absence des deux premiers critères et n'est pas recommandée en routine.

Il est précisé qu'en l'absence d'hyperglycémie certaine associée à une décompensation métabolique aiguë, les critères de glycémie plasmatique (hors HGPO) doivent être confirmés par des tests répétés [1].

## **2 Types de diabète chez l'enfant**

Les termes de diabète insulino-dépendant et de diabète non insulino-dépendant ne sont plus employés car ils sont source de confusion et classent les patients selon le traitement et non selon l'étiologie ; les termes diabète de type 1 et diabète de type 2 doivent être utilisés depuis 2003 [1].

Le diabète de type 1 représente plus de 90 % des diabètes de l'enfant. Le diabète de type 2 et les autres types de diabète sont beaucoup plus rares, les principaux sont développés dans ce chapitre. L'ensemble des types de diabète définis lors de la commission de 2003 est présenté en Annexe 1.

### **2.1 Le diabète de type 1 ou diabète auto-immun**

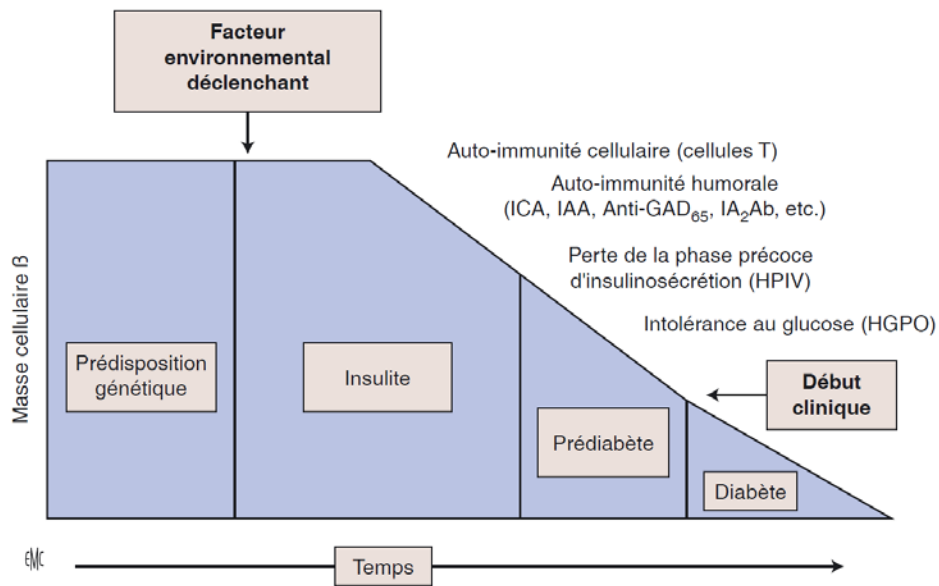
#### **2.1.1 Pathogénie**

Le pancréas endocrine contient les îlots de Langerhans qui sont constitués de 4 types de cellules dont les principales, les cellules bêta, sécrétant l'insuline.

Le diabète de type 1 est lié à la destruction auto-immune de ces cellules bêta du pancréas. Chez un individu présentant une prédisposition génétique et sous l'influence de facteurs environnementaux, les îlots de Langerhans sont infiltrés par les cellules mononucléées donnant le statut d'insulite. Dans ces infiltrats sont retrouvés principalement des lymphocytes T CD8 dirigés contre des auto-antigènes de la cellule bêta, avec lesquels coexistent des lymphocytes T CD4, des lymphocytes B et des macrophages. Le processus de destruction implique essentiellement l'immunité à médiation cellulaire (de type Th1) et pourrait passer, entre autres, par des mécanismes d'apoptose [2].

Le déroulement de la maladie est classiquement représenté en trois phases successives (cf Figure 1) :

- Une phase de latence caractérisée par les prédispositions génétiques.
- Une phase pré-clinique silencieuse comprenant l'atteinte auto-immune responsable de l'insulite suivie de la phase de pré-diabète où la glycémie à jeun est encore préservée mais la glycémie après charge en glucose est pathologique du fait d'une sécrétion d'insuline diminuée mais encore équivalente à 20 % de la sécrétion normale.



**Figure 1.** Histoire naturelle du diabète de type 1.

- La phase clinique de diabète avec l'état d'hyperglycémie par carence en insuline; moins de 10-15 % des cellules bêta sont fonctionnelles [2].

Les causes exactes de la maladie restent encore aujourd'hui mal connues. Selon le modèle traditionnel, le diabète de type 1 est l'aboutissement clinique d'une cascade d'événements immunologiques séquentiels survenant chez un individu génétiquement prédisposé et déclenchée par des facteurs environnementaux hypothétiques (certains stimulateurs, d'autres protecteurs), aboutissant à terme à la destruction complète des cellules b (Fig. 1). À ce jour, aucun agent environnemental causant à lui seul un diabète de type 1 n'a pu être mis en évidence chez l'homme : infection virale (rubéole, coxsackie, cytomégalovirus, rotavirus, entérovirus, etc.), mode d'alimentation au cours de la petite enfance (allaitement maternel prolongé versus exposition précoce aux protéines du lait de vache, introduction précoce ou tardive des céréales), type et âge des vaccinations, exposition aux toxines, influences climatiques, etc.

Récemment, des auteurs ont rapporté l'existence de modifications caractéristiques des profils métaboliques des patients évoluant ultérieurement vers un diabète de type 1 (taux sériques réduits de succinate, de phosphatidylcholine, de phospholipides et de cétoleucine, taux augmenté d'acide glutamique), bien avant l'apparition d'autoanticorps circulants, permettant de définir une nouvelle voie de recherche dans la physiopathologie du diabète de type 1 (« approche métabolomique ») [2].

### 2.1.2 Génétique

Le diabète de type 1 représente une maladie hétérogène dont l'hérédité est polygénique. Ce caractère héréditaire se traduit par un risque accru de la maladie chez les apparentés au premier degré (frère, soeur, parent, enfant) d'un sujet diabétique de type 1 par rapport à la population générale. Environ 10 % à 13 % des enfants chez lesquels un diabète de type 1 vient d'être diagnostiqué ont déjà un apparenté au premier degré diabétique de type 1 [3], alors que la prévalence du diabète dans la population générale est de 0,3 %. L'intensité de ce risque individuel varie selon le nombre et le type d'apparenté(s) atteint(s) (Tableau 1). La concordance du diabète entre jumeaux monozygotes est en moyenne de 33 % [3].

### 2.1.3 Immunologie

L'activation anormale de l'immunité à médiation cellulaire de type Th1 (lymphocytes T) chez des individus prédisposés entraîne une réaction inflammatoire à l'intérieur des îlots de Langerhans (insulite). L'immunité à médiation humorale de type Th2 (lymphocytes B) est activée secondairement, aboutissant à la formation d'anticorps dirigés contre des autoantigènes insulaires, détectables chez une majorité de sujets diabétiques au début de la maladie. Plusieurs auto-antigènes insulaires ont été identifiés chez l'homme. La réaction auto-immune débute contre un nombre restreint d'auto-antigènes, puis s'étend. L'auto-antigène déclenchant la maladie reste inconnu, mais la pro-insuline reste le meilleur candidat.

La présence d'un, voire de plusieurs, autoanticorps peut précéder l'apparition des symptômes cliniques du diabète de type 1 de plusieurs années. La plupart des enfants développant un diabète de type 1 avant l'âge de 10 ans avaient déjà des autoanticorps détectables avant l'âge de 2 ans.

**Tableau 1.** Risque absolu de diabète pour un apparenté de premier degré d'un sujet [4]

Patient diabétique	Risque
Père	6 % (pour son enfant)
Mère	2 % (pour son enfant)
Père et mère	30 % (pour leur enfant)
Frère ou sœur	5 % (pour le frère ou la sœur)
Jumeau monozygote	33 % (pour son jumeau)
Deux personnes atteintes	30 %
Population générale	0,3 %

Les risques absolus de diabète associés à la détection d'autoanticorps chez les apparentés de premier degré d'un diabétique étant bien supérieurs à ceux associés à la

détection de molécule HLA de susceptibilité, la recherche de ces autoanticorps est à la base du dépistage du diabète auto-immun de type 1.

Les anticorps anti-cellules d'îlots (islet-cell antibodies [ICA]) sont des anticorps dirigés contre plusieurs spécificités antigéniques intracytoplasmiques. Ils sont présents chez 80 % des enfants diabétiques au début de la maladie, contre moins de 1 % dans la population générale.

Les anticorps antiglutamate décarboxylase (GAD), enzyme exprimée dans le cerveau et la cellule b, sont présents chez près de 80 % des enfants diabétiques insulino-dépendants au début de la maladie et chez 3 % des apparentés de premier degré. Lorsqu'ils sont les seuls autoanticorps détectés au début de la maladie, ils semblent associés à une progression plus lente de celle-ci (maintien prolongé d'une insulinosécrétion résiduelle).

Les anticorps anti-IA2 (protéine transmembranaire ayant une activité tyrosine phosphatase) sont présents dans 38 % à 51 % des diabètes juvéniles au début et chez 7 % des apparentés.

Enfin, des anticorps anti-insuline (IAA) sont présents chez 30 % à 40 % des enfants diabétiques à la découverte de la maladie, plus fréquemment avant l'âge de 5 ans. Dans l'histoire naturelle de la maladie, ce sont souvent les premiers anticorps à apparaître.

Lors du diagnostic de diabète de type 1 avant 20 ans, 96 % des enfants ont au moins un autoanticorps détectable ; 70 % des enfants ont au moins trois autoanticorps positifs sur les quatre (les ICA étant les plus fréquents). En pratique, cela signifie que l'absence d'autoanticorps à la découverte d'un diabète insulino-dépendant chez un enfant doit faire discuter la nature auto-immune de celui-ci. En revanche, les autoanticorps disparaissent progressivement avec l'ancienneté du diabète, en 5 à 10 ans environ.

Récemment, de nouvelles techniques de détection de marqueurs de l'auto-immunité dirigée contre les cellules bêta ont été élaborées. Ces techniques, basées sur la détection et la quantification des lymphocytes T CD8+ activées par certains autoantigènes de la cellule bêta (pré-pro-insuline, GAD, islet glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein [IGRP]) dans des prélèvements sanguins ne sont pas encore utilisées en routine. Pourtant, la détection de lymphocytes T activés selon ces techniques permettrait de distinguer un sujet présentant un diabète de type 1 à son début d'un sujet normal avec une sensibilité de 86 % et une spécificité de 91 %. De plus, la sensibilité de ce test atteindrait 100 % lorsqu'il est associé à la détection des autoanticorps.

## 2.1.4 Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques du diabète sont résumés dans la Figure 2.

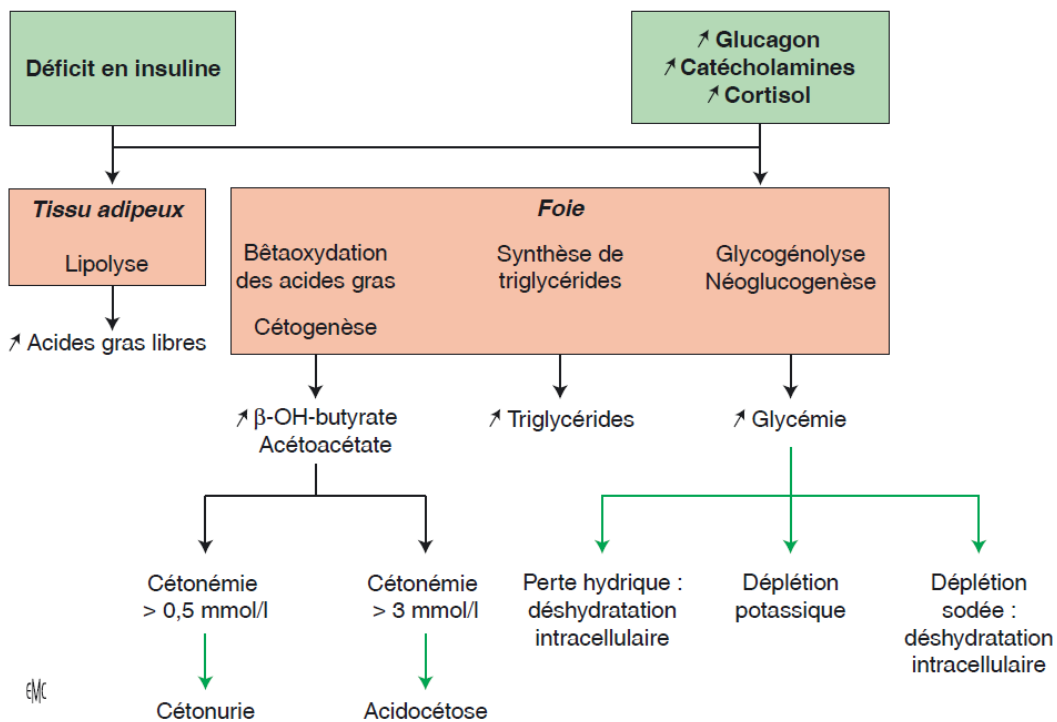


Figure 2. Mécanismes physiopathologiques des altérations métaboliques au cours du DT1

## 2.2 Le diabète du nourrisson

L'incidence du diabète chez les moins de 2 ans a nettement augmenté au cours de ces 25 dernières années. Ce sont dans la majorité des cas des diabètes de type 1 d'origine auto-immune.

Il est caractérisé par une durée plus brève des symptômes cardinaux (de 3 à 35 jours, 13 jours en moyenne), une fréquence accrue d'acidocétose révélatrice (50 % des cas) [5]. Elle peut se produire en quelques heures à l'occasion d'un épisode infectieux oto-rhino-laryngologique ou d'une gastroentérite [5].

La plupart ont des ICA et 80 % ont des IAA. Le peptide C à jeun et stimulé par le glucagon est effondré, témoignant d'une carence insulinaire profonde.

Les hypoglycémies sévères sous traitement sont plus fréquentes. L'enfant n'exprime pas toujours ce qu'il ressent, les injections peuvent être difficiles et la résorption d'insuline plus aléatoire. Ces diabètes sont traités plus favorablement à l'aide d'une pompe à insuline sous-cutanée.



Dans un nombre non négligeable de cas de diabète découverts avant l'âge de 1 an, lorsque les autoanticorps sont négatifs, il s'agit en fait de diabète monogénique : des mutations peuvent être identifiées dans les gènes KCNJ11, ABCC8, de la glucokinase et de l'insuline.

## **2.3 Autres diabètes de l'enfant**

### **2.3.1 Le diabète de type 2**

Le diabète de type 2 est un désordre métabolique causé par différents facteurs (sociaux, comportementaux, environnementaux et génétiques) entraînant dans un premier temps une résistance à l'insuline avec hyperinsulinémie et dans un second temps un défaut de sécrétion de l'insuline par la cellule bêta [1]. La part génétique du diabète de type 2 est mal connue car multigénique [6]. Ce diabète est rare chez l'enfant mais son incidence est en augmentation continue parallèlement à l'augmentation de l'incidence de l'obésité.

Dans les séries américaines, 50 % des diabètes de l'enfant sont de type 2. Quatre-vingt cinq pour cent des enfants présentant un diabète de type 2 sont obèses au diagnostic ce qui entraîne un certain degré d'insulinorésistance [6]. Ce diabète apparaît généralement à la puberté (période d'insulinorésistance via l'augmentation de sécrétion des hormones stéroïdes et de l'hormone de croissance) chez des enfants obèses avec des antécédents familiaux de diabète de type 2. Certaines ethnies semblent présenter des prédispositions génétiques (Afro-Américains, Hispaniques, Indiens, Asiatiques).

Le diagnostic va se poser par élimination du type 1 (insulinémie et peptide C à jeûn normaux ou élevés, absence d'haplotype de susceptibilité) et devant des arguments cliniques et anamnestiques (obésité, acanthosis nigricans, antécédents familiaux de diabète de type 2 et autres désordres métaboliques) [2]. Les auto-anticorps spécifiques du diabète (principalement anti GAD et anti-IAA) peuvent être positifs au diagnostic ; leur fréquence peut aller jusqu'à 30 % des patients dans certaines études.

Le mode de découverte est différent du diabète de type 1: glycosurie généralement sans cétonurie, syndrome polyuro-polydipsique absent ou modéré, perte de poids absente ou modérée. Cependant la présentation peut être trompeuse car 25 % ont une cétonurie au diagnostic et 5 % sont en acidocétose [6]. Un acanthosis nigricans est présent dans 90 % des cas au diagnostic. Le syndrome des ovaires polykystiques est associé au diabète de type 2 dans 10 % des cas chez l'adolescente [6].

Il est recommandé de mesurer la glycémie à jeun d'un enfant obèse lorsqu'il existe au moins deux des facteurs de risque suivants : antécédents familiaux de diabète de type 2 ; minorité ethnique ; clinique évocatrice d'insulinorésistance (acanthosis nigricans, hypertension, dyslipidémie, hyperandrogénie ovarienne fonctionnelle).

Le traitement du diabète de type 2 chez l'enfant n'est pas encore à ce jour spécifiquement codifié : il s'appuie comme chez l'adulte sur le régime, l'activité physique, la metformine, puis les autres antidiabétiques oraux, voire l'insulinothérapie. C'est vers la prévention que les efforts doivent actuellement se concentrer en France (lutte contre l'obésité et la sédentarité).

### **2.3.2 Diabète et polyendocrinopathie auto-immune**

Le diabète peut parfois s'inscrire dans un syndrome de polyendocrinopathie auto-immune, dont trois types ont été décrits.

Le type I est rare, monogénique, de transmission autosomique récessive. Il est diagnostiqué à l'âge pédiatrique et ne présente pas d'association préférentielle avec certains groupes HLA. Il comporte essentiellement une hypoparathyroïdie (89 % des cas), une insuffisance surrénalienne (60 %), une candidose cutanéomuqueuse chronique (75 %) et une insuffisance gonadique (45 %). Le diabète de type 1 apparaît au cours de l'évolution dans 18 % des cas. D'autres manifestations sont possibles (hépatite auto-immune, diarrhée, etc.). Il est lié à une mutation dans un gène codant un facteur de transcription impliqué dans la tolérance immunitaire, le gène auto-immune regulator (AIRE) situé sur le chromosome 21.

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

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

### **2.3.3 Les diabètes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)**

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), monogénique,

de transmission autosomique dominante. L'existence d'antécédents familiaux de diabète chez les apparentés du premier degré ainsi que l'absence d'autoanticorps du diabète orientent vers un diabète MODY. Il est lié à un défaut primaire du fonctionnement des cellules bêta du pancréas. On en distingue au moins six sous-types actuellement (voir Annexe 2), selon le gène concerné par la mutation présente à l'état hétérozygote. Ces gènes concernent la glucokinase et cinq facteurs de transcription, qui sont tous exprimés dans les cellules bêta.

Le screening glycémique et génétique familial réalisé lorsqu'un MODY est découvert est important : lorsque les apparentés du premier degré ne présentent pas la mutation, aucune surveillance n'est nécessaire tandis que, dans le cas contraire, un dépistage régulier du diabète est conseillé.

#### **2.3.4 Le diabète néonatal**

Le diabète néonatal est défini par un état d'hyperglycémie persistant survenant avant le 6ème mois de vie. Les autoanticorps spécifiques du diabète de type 1 sont négatifs. Exceptionnel, il touche 1 enfant sur 300 000.

Il en existe deux types :

- Le diabète néonatal transitoire se manifeste dans les premières semaines de vie dans le cadre d'un retard de croissance intra-utérin, puis disparaît en quelques mois. Il récidive sous forme d'un diabète définitif, souvent vers l'adolescence. Certaines causes ont été identifiées : anomalies du chromosome 6 (duplication paternelle, isodisomie paternelle, anomalie de la méthylation), mutation du gène KCNJ11 et du gène ABCC8 qui codent pour le canal potassique ATP-dépendant de la cellule bêta (sous-unité Kir6.2 et SUR1 respectivement).
- Le diabète néonatal définitif se manifeste très rapidement après la naissance (mauvaise prise pondérale, déshydratation, hyperglycémie) car la sécrétion d'insuline devient insuffisante. Certaines causes moléculaires sont connues : mutation du gène KCNJ11 et du gène ABCC8 qui codent pour le canal potassique ATP-dépendant de la cellule bêta (sous unité Kir6.2 et SUR1, respectivement), agénésie pancréatique liée à une mutation homozygote du gène IPF1, mutation homozygote du gène de la glucokinase...

### **2.3.5 Les diabètes mitochondriaux**

Les diabètes mitochondriaux sont des formes monogéniques très rares de diabète, liées à des mutations dans l'acide désoxyribonucléique mitochondrial. Ils peuvent se présenter parfois comme un diabète de type 1 (20 % des cas), le plus souvent comme un diabète de type 2. L'origine mitochondriale peut être évoquée en l'absence d'autoanticorps associés au diabète de type 1, s'il existe des antécédents personnels ou familiaux compatibles avec une maladie mitochondriale de transmission matrilineale (diabète, surdité bilatérale de perception, déficits neurosensoriels, intellectuels ou musculaires).

L'anomalie moléculaire la plus fréquente est la mutation ponctuelle du gène codant l'acide ribonucléique de transfert de la leucine (A3243G ARNt Leu (UUR)). Sa fréquence est estimée à moins de 1 % des diabétiques. L'âge de début est compris entre 20 et 70 ans (en moyenne 38 ans). Le diabète est initialement non insulino-dépendant et devient insulino-dépendant dans les 2 ans dans la majorité des cas.

### **2.3.6 Le diabète dans le syndrome de WOLFRAM (DIDMOAD)**

Il s'agit d'une affection neurodégénérative comportant plusieurs atteintes regroupées sous l'acronyme DIDMOAD : diabète insipide (diabetes insipidus), diabète sucré (diabetes mellitus), atrophie optique (optic atrophy), surdité (deafness). D'autres signes neurologiques (syndrome cérébelleux, neuropathie périphérique, vessie neurogène, retard mental, nystagmus, épilepsie, démence) ont été décrits. Les manifestations psychiatriques (dépression, psychose) semblent être très fréquentes. Le diabète sucré est la première manifestation et survient en moyenne vers l'âge de 6 ans, tandis que l'atrophie optique apparaît en moyenne vers l'âge de 11 ans. Le diabète est d'emblée insulino-dépendant dans plus de 95 % des cas. Soixante-treize pour cent des patients développent un diabète insipide et 62 % développent une surdité de perception au cours de la deuxième décennie. Les anomalies de l'appareil urinaire sont décrites chez 58 % des patients au cours de la troisième décennie ; les complications neurologiques dans 62 % des cas au cours de la quatrième décennie. La médiane de survie est de 30 ans (25-49 ans), le décès étant dû à l'importance de l'atteinte du système nerveux central ou bien aux conséquences de l'atteinte de l'appareil urinaire.

Le mode de transmission est habituellement autosomique récessif. Deux gènes en cause ont été identifiés jusqu'à présent. Le gène nucléaire WFS1 (Wolfram syndrome 1), localisé en 4p16.1, serait muté chez 90 % des patients. Il code une protéine transmembranaire

présente dans le réticulum endoplasmique, la wolframine, impliquée dans l'homéostasie calcique. Une mutation du gène WFS1 induirait une augmentation du stress dans le réticulum endoplasmique induisant l'apoptose. Un deuxième gène CISD2, localisé en 4q22-24 et codant également une protéine du réticulum endoplasmique, a été retrouvé muté dans un petit nombre de familles, suggérant ainsi une hétérogénéité génétique dans cette maladie. Les souris KO pour le gène CISD2 présentent un tableau typique de Wolfram. Histologiquement, il est observé une dysfonction mitochondriale dans leurs cellules musculaires et neuronales. Ce gène CISD2 induirait donc une atteinte mitochondriale responsable du phénotype clinique.

Les critères diagnostiques du syndrome de Wolfram sont un diabète sucré et une atrophie optique progressive bilatérale, débutant avant l'âge de 15 ans. L'utilisation de ces trois critères donne une valeur prédictive positive de 83 %, une valeur prédictive négative de 1 %. La prévalence de cette maladie est de 1/770 000 dans la population générale, 1/150 chez les diabétiques insulinodépendants depuis l'enfance. La fréquence des hétérozygotes est de 1/354.

### **2.3.7 Le diabète de la mucoviscidose**

Le diabète dans le cadre de la mucoviscidose est de plus en plus fréquent du fait de l'augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose. Il apparaît à l'adolescence et chez l'adulte jeune ; sa fréquence est inférieure à 10 % avant 10 ans et égale à 30 % à l'âge de 30 ans. L'âge moyen de survenue est de 20 ans. Il est lié à plusieurs mécanismes : carence en insuline (par atteinte du pancréas endocrine) et à une résistance à l'insuline liée aux infections répétées et à certains traitements (glucocorticoïdes et bronchodilatateurs). Son apparition entraîne une augmentation de la morbidité et de la mortalité ; en effet la survie à 30 ans passe de 60 à 20 % quand le diabète apparaît.

### **2.3.8 Le diabète iatrogène**

Plusieurs traitements sont connus pour entraîner des diabètes transitoires ou permanents. Les glucocorticoïdes et la L-asparaginase sont responsables d'une insulino-résistance aboutissant au diabète. Ce diabète disparaît plus ou moins rapidement à l'arrêt du traitement. Le tacrolimus et la ciclosporine peuvent induire une destruction des cellules  $\beta$  de Langerhans responsable d'un diabète permanent.

### **3 Epidémiologie du diabète de type 1 chez l'enfant**

#### **3.1 Dans le Monde : étude Diamond**

Plusieurs rapports ont suggéré que l'incidence du DT1 était en augmentation dans le monde entier. En raison du manque d'information disponible et des connaissances limitées des implications du DT1 sur la santé publique, le groupe d'étude Diabetes Epidemiology Research International Group (DERI) avait commencé un recueil de données globales sur l'incidence vers la fin des années 1970 et le début des années 1980. Les efforts du groupe Deri ont conduit à une augmentation du nombre de registres d'enfants diabétiques dans le monde et ont permis la mise en place, en 1990, du projet international du diabète de l'enfant : Diabète mondial (Diamond) par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

L'objectif principal de Diamond était de surveiller l'incidence du DT1 chez les enfants âgés de moins de 15 ans à travers le monde. Les registres (prospectifs et/ou rétrospectifs) ont permis de recueillir des données standardisées sur l'incidence du diabète à partir de 1990 et jusqu'en 1999 dans 112 centres sur 57 pays [10].

La population étudiée est de 84 millions d'enfants soit 4,5 % de la population mondiale avec 43 013 cas de diabète de type 1 soit une incidence globale du diabète à 5 / 100 000 enfants par an [10].

L'incidence du DT1, standardisée sur l'âge et le sexe, de 1990 à 1999, variait de 0,1 en Chine et au Venezuela à 40/100 000/an en Finlande (Figure 4).

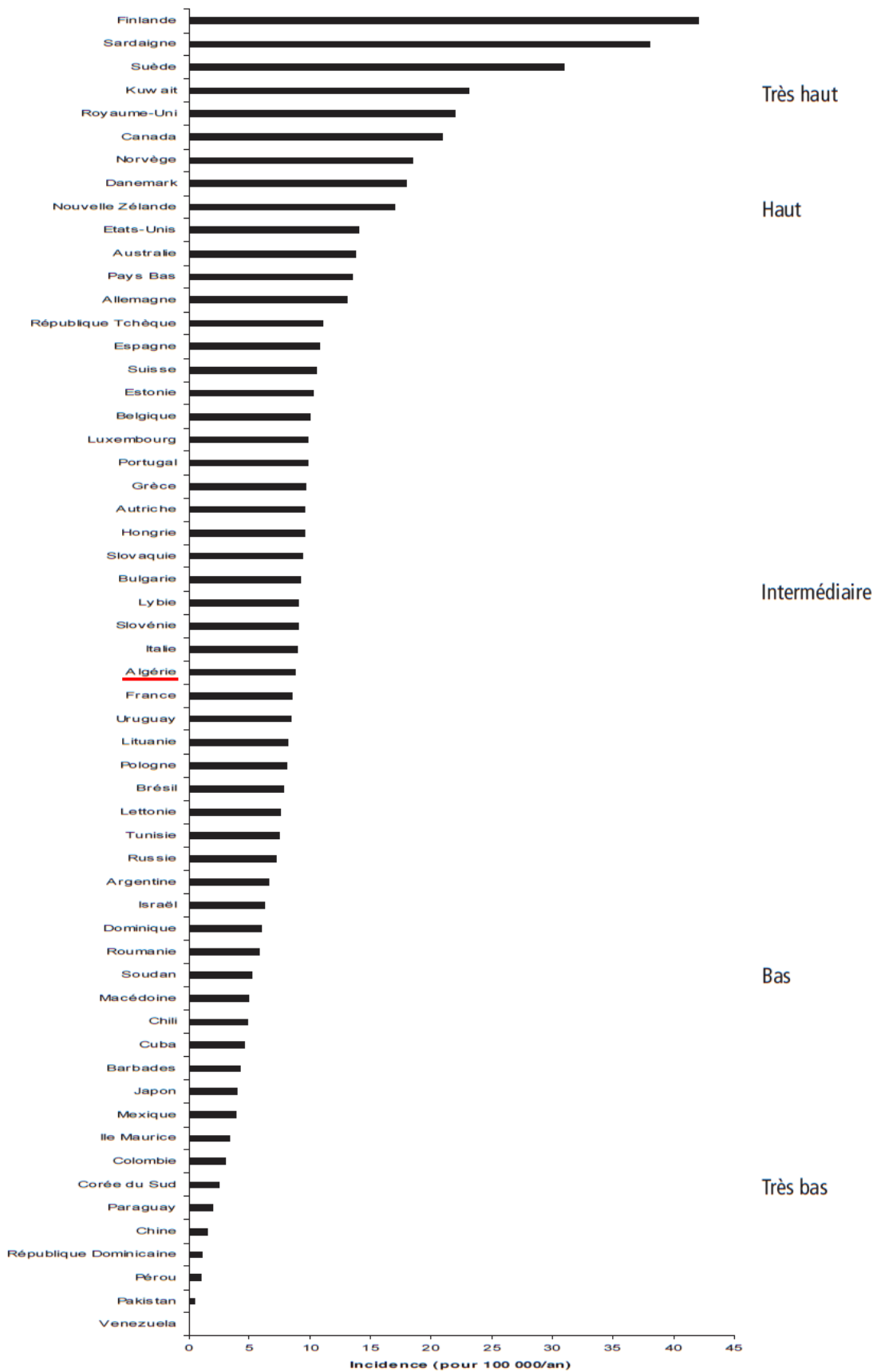
Dans le continent américain, l'incidence est élevée dans les populations Caucasiennes des Etats-Unis et du Canada proche de celle de la Norvège et de la Suède [10].

En Australie et en Nouvelle Zélande, le taux d'incidence est comparable à celui de l'Europe centrale et occidentale [10].

La majorité des pays asiatiques a une incidence très basse à intermédiaire, estimée entre 1 et 9/100000/an.

Dans les populations sud-américaines, l'incidence varie de 1 à 10/100000/an.

En Océanie, l'incidence était élevée à très élevée, variant de 14 à 22/100 000/an.



**Figure 3.** Incidence du DT1 avant l'âge de 14 ans entre 1990 et 1999, Diamond

## **3.2 En Europe**

L'épidémiologie du diabète de type 1 de l'enfant de moins de 15 ans est étudiée dans 36 centres dès 1988 par le groupe EURODIAB complétée secondairement par l'EURODIAB Tiger. Le registre comprend initialement 24 423 enfants diabétiques entre 1988 et 1998 sur une population de 20 millions. Est considéré comme diabète de type 1 tout diabète idiopathique insulino-dépendant. L'Europe est partagée en 9 régions : Finlande, Sardaigne, Europe du Nord (Danemark, Norvège, Suède), Europe Atlantique (Grande Bretagne et Islande), Baltique (Lituanie, Lettonie, Estonie), Europe Centre-Ouest (Autriche, Belgique, Allemagne, Luxembourg, Tchécoslovaquie), Europe Centre-Est (Hongrie, Roumanie, Pologne, Slovaquie), Europe méditerranéenne (Italie, Portugal, Espagne) et les Balkans (Grèce, Bulgarie, Yougoslavie). L'incidence est la plus importante en Finlande (43,9/100 000 par an), la Sardaigne occupe le second rang (européen et mondial) avec une incidence de 37,8/100 000 enfants par an ce qui en fait une exception parmi les pays du sud de l'Europe, le taux est 5 à 7 fois supérieur à celui de l'Italie continentale. Les plus faibles incidences sont retrouvées en Europe centrale, du Sud et de l'Est (en dernière position la Macédoine avec 3,6/100 000 par an). La répartition ne correspond pas stricto sensu à un gradient Nord-Sud mais plutôt à un gradient double Nord-Sud et Ouest-Est.

L'augmentation annuelle du diabète en Europe est de 3,2 % selon les données de l'EURODIAB publiées en 1999 [12]. Cette augmentation est importante en Europe centrale et peu prononcée en Sardaigne (Pays au deuxième rang mondial et européen d'incidence du diabète de type 1 de l'enfant) et en Europe du Nord, c'est-à-dire que l'augmentation du diabète est plus marquée dans les pays à incidence faible que dans ceux où l'incidence est la plus haute [12]. Il semble que l'incidence du diabète de type 1 de l'enfant dans les régions européennes à haut risque ait atteint un plateau (excepté pour la Finlande).

## **3.3 En Afrique, bassin méditerranéen et Maghreb**

En Afrique, nous disposons de très peu d'informations sur l'incidence du DT1 : au Soudan elle est passée de 5,9 à 10,3 entre 1987 et 1991 [149, 152] et en Tanzanie, elle était de 1,5 entre 1982 et 1991 [13].

Dans le bassin méditerranéen, des incidences proches de l'incidence algérienne sont retrouvées en France (7,41 / 100 000 enfants par an en 1988 à 9,58 en 1997 à 13,51 en 2004 en Aquitaine, Lorraine, Haute et Basse Normandie et 10,6 entre 2005 et 2009 au Limousin),



en Grèce (10 pour 100 000), en Italie (8,8 pour 100 000), et Espagne (12,3 pour 100 000). La Sardaigne reste une exception avec 37,8 pour 100 000. [12].

Au Maghreb, en Lybie l'incidence est passée de 7 durant la période 1981-1990 à 8,3 en 2000 [14]; en Tunisie l'incidence était de 6.76-6.95 entre 1990 et 1994 [14]. Une étude effectuée chez les enfants de la population marocaine a estimé l'incidence à 20 en 1997 [14].

## **3.4 En Algérie**

### **3.4.1 Oran**

L'incidence du DT1 au cours de l'année 2014 chez les enfants de moins de 15 ans était de 30,93 /100 000 enfants [18], avec une incidence de :

- 25,04 / 100 000 enfants âgés de 0-4 ans
- 34,15 / 100 000 enfants âgés de 5-10 ans
- 36,40 / 100 000 enfants âgés de 10-14 ans

La prévalence du DT1 au 31/12/2014 était de 125 / 100 000 enfants âgés de moins de 15 ans, soit 1 enfant diabétique pour 800 [18].

L'incidence annuelle de nouveaux cas de DT1 n'a cessé d'augmenter entre 1997 et 2012. Le taux d'accroissement annuel moyen de l'incidence du DT1 était de 9,67 % entre 1997 et 2012 chez les enfants de moins de 15 ans. Cet accroissement était plus élevé (11,15%) pour les 5-9 ans que pour les autres tranches d'âge (9,41% par an chez les enfants de 0-4 ans et 6,42% chez les 10-14 ans) [18].

Un caractère saisonnier du DT1 a été noté avec des incidences plus élevées en hiver et au début du printemps [18].

### **3.4.2 Alger**

L'incidence du DT1 au cours de l'année 2014 chez les enfants de moins de 15 ans domiciliés dans la wilaya d'Alger est évaluée à 30,7 pour 100 000 enfants.

L'incidence augmente avec l'âge de l'enfant. Elle reste relativement importante chez les plus jeunes, âgés de 0 à 4 ans, de l'ordre de 18,4 pour 100000. Elle est de 41,09 chez les enfants âgés de 5 à 9 ans et de 37,42 chez les enfants âgés de 10 à 14 ans.

L'étude de l'évolution de la pathologie au cours des cinq dernières années montre une augmentation significative de l'incidence du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans,

résidant dans la wilaya d'Alger, et plus particulièrement au cours de ces trois dernières années, probablement due à un meilleur enregistrement des nouveaux cas de diabète. On note ainsi une incidence égale à :

- 21,2 cas pour 100.000 en 2010
- 22,8 cas pour 100.000 en 2011
- 26,0 cas pour 100.000 en 2012
- 26,9 cas pour 100.000 en 2013
- 30,7 cas pour 100.000 en 2014

### **3.4.3 Constantine**

A Constantine, durant la période 1990-2004, 579 nouveaux cas de DT1 ont été recensés (296 G et 284 F) soit un sex-ratio de 1,04. L'incidence moyenne des 15 années était de 11,91 pour 100 000, sans différence entre garçons et filles (11,88 et 11,92 respectivement). L'incidence moyenne par année est variable allant de 7,33 en 1993 à 17,44 pour 100 000 en 2003. L'incidence augmente avec l'âge ; elle a été de 6,15 % pour 100 000 (0-4 ans) ; 11,39 pour 100 000 (5-9 ans) et 19,29 pour 100 000 (10-14 ans). Elle a augmenté dans le temps passant de 9,57 % pour 100 000 entre 1990-1994 à 14,33 pour 100 000 entre 2000-2004,  $p = 0,00005$ . Cette augmentation a touché les enfants de 10 à 14 ans [15, 16].

## **4 Diagnostic clinique et biologique du diabète de type 1**

### **4.1 Circonstances de découverte**

#### **4.1.1 Les signes d'hyperglycémie**

Dans 60 % à 75 % des cas, le diabète est diagnostiqué chez l'enfant devant un syndrome cardinal, c'est-à-dire l'association classique polyuro-polydipsie-polyphagie-amaigrissement, conséquences de l'hyperglycémie [2]. Mais dans 95 % des cas, les symptômes de polyurie, polydipsie, nycturie ou énurésie nocturne sont retrouvés à l'interrogatoire.

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

L'amaigrissement est secondaire à la déshydratation, se corrigeant rapidement à l'instauration du traitement, et à l'état catabolique lié à l'insulinopénie (lipolyse et catabolisme musculaire). Cette perte de poids représente en moyenne 6,5 % du poids total (de 0 % à 22 %) et concerne 45 % des enfants.

#### **4.1.2 L'acidocétose**

L'acidocétose est une complication aiguë grave du diabète, au cours de laquelle la carence absolue en insuline conduit à l'hyperglycémie, une lipolyse excessive, une  $\beta$ -oxydation des acides gras active aboutissant à la production hépatique de corps cétoniques ( $\beta$  hydroxybutyrate et acétoacétate). Les conséquences sont l'acidose métabolique, la déshydratation et les troubles hydroélectrolytiques.

##### *4.1.2.1 Circonstances de survenue*

Dans 25 % à 40 % des cas, le diabète de type 1 est diagnostiqué chez l'enfant au stade de l'acidocétose [7]. Chez les enfants de moins de 2 ans, la fréquence de l'acidocétose est plus élevée au moment du diagnostic (53 %). Le plus souvent, l'acidocétose témoigne de la carence absolue en insuline, après plusieurs semaines de syndrome polyuropolydipsique passé inaperçu ou mal interprété. Le diabète de type 1 chez l'enfant est donc encore trop souvent reconnu en Algérie au stade d'acidocétose marquée. Or, le risque majeur est l'œdème cérébral aigu, première cause de décès et de morbidité liés au diabète chez l'enfant, et dont la

seule prévention est la détection de l'acidocétose révélatrice du diabète. Grâce à une campagne de sensibilisation effectuée dans les écoles, impliquant les professionnels de santé et centrée sur la détection des premiers symptômes (polyurie, polydipsie, énurésie) menée à Parme en Italie pendant 8 années consécutives dans les années 1990, il a été montré qu'il était possible de diagnostiquer le diabète bien avant l'apparition d'une acidocétose [7]. La fréquence de l'acidocétose dans la région de Parme est ainsi passée de 78 % à 12,5 %.

#### *4.1.2.2 Signes cliniques*

Les signes cliniques, outre ceux correspondant à l'hyperglycémie et à la déshydratation intra- et extracellulaire, sont la conséquence de l'acidose.

Les signes respiratoires sont une dyspnée ample et rapide de Kussmaul ou une simple tachypnée. L'haleine a une odeur typique acétonémique.

Les signes digestifs comprennent les nausées, vomissements et douleurs abdominales. Le caractère aigu de la douleur peut orienter à tort vers une urgence chirurgicale abdominale (défense, syndrome pseudoappendiculaire). Le diagnostic peut être facilement redressé à l'interrogatoire devant l'existence d'une polyurie, constamment présente.

Une altération profonde de la conscience est rare. Le coma est présent dans 10 % des cas, la somnolence dans 40 % des cas (l'enfant est fatigué, s'endort, mais est réveillable lorsqu'on le stimule), enfin dans 50 % des cas la conscience est normale. Chez les enfants de moins de 2 ans, 31 % ont une conscience altérée [2]. Les signes du syndrome cardinal sont bien sûr également présents : polyurie, polydipsie, amaigrissement.

## **4.2 Examens complémentaires**

### **4.2.1 Affirmer le diabète**

Une glycémie supérieure ou égale à 200 mg/dl (11 mmol/l) mesurée à n'importe quel moment de la journée, associée aux signes cliniques du diabète, suffit pour faire le diagnostic [1]. La glycosurie, détectée à l'aide d'une bandelette réactive, est abondante. Elle est souvent associée à une cétonurie. Lorsque l'hyperglycémie débute, elle peut être insuffisamment élevée pour entraîner des symptômes. Le diabète est alors diagnostiqué fortuitement sur une glycémie à jeun (glycémie plasmatique à jeun supérieure ou égale à 126 mg/dl à deux reprises) : cette période est très brève dans le diabète auto-immun de l'enfant, en raison de la rapidité de la destruction auto-immune, et cette circonstance de diagnostic est donc rare. De

même, la nécessité d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) pour faire le diagnostic est exceptionnelle : glycémie supérieure ou égale à 200 mg/dl au temps 120 minutes de l'HGPO [1].

## **4.2.2 Rechercher une acidocétose**

### *4.2.2.1 Affirmer l'acidocétose diabétique*

L'acidocétose diabétique apparaît quand la concentration des acides cétoniques dépasse 7 mmol/l. Elle est définie par un pH inférieur à 7,30, des bicarbonates inférieurs à 15 mmol/l, une glycémie plasmatique supérieure à 2,5 g/l, la présence d'une cétonémie et d'une cétonurie supérieure à ++ (mesurée à l'aide d'une bandelette urinaire réactive). Il existe désormais des bandelettes réactives permettant de mesurer la cétonémie en capillaire, avec un résultat immédiat. Lorsque l'acétonémie capillaire dépasse 3 mmol/l, l'acidocétose diabétique est probable [2].

L'acidose métabolique est associée à un trou anionique augmenté dans 50 % des cas (les acides cétoniques accroissent les indosés anioniques), à une acidose métabolique mixte dans 40 % des cas (le trou anionique et la chlorémie sont augmentés) et à une acidose hyperchlorémique dans 10 % des cas (sans trou anionique élevé). L'acidose devient fréquemment hyperchlorémique lors du traitement : la restauration de la volémie augmente la perte urinaire de corps cétoniques, non utilisés pour permettre la régénération de bicarbonates ; le sérum physiologique apporte de grandes quantités de chlore réabsorbées par le tube contourné proximal.

### *4.2.2.2 Anomalies hydroélectrolytiques associées*

La natrémie est normale ou basse, selon l'importance des pertes hydriques et sodées respectives, et selon la glycémie, mais la déplétion sodée au sein de l'organisme est constante. La perte rénale de sodium résulte de la diurèse osmotique (glycosurie massive) et de l'excrétion urinaire des acides cétoniques sous forme de sels de sodium. Elle est favorisée par le défaut de réabsorption tubulaire de sodium dans l'anse de Henlé du fait de la carence en insuline. L'hyperglycémie augmente l'osmolalité extracellulaire, induit un mouvement d'eau du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire et aggrave l'hyponatrémie. L'augmentation de la sécrétion d'hormone antidiurétique (hypovolémie) contribue à retenir l'eau. L'hyperaldostéronisme secondaire tend à maintenir la réabsorption active de sodium.

L'hypertriglycémie, si elle est importante, abaisse la natrémie sans modifier le volume intracellulaire (« fausse hyponatrémie »).

L'hydratation intracellulaire peut être appréciée à l'aide du calcul de la natrémie corrigée ou de l'osmolalité plasmatique :  $Na_c = Na + 2 \times (\text{glycémie [g/l]} - 1)$  (Normale  $140 \pm 5$  mmol/l).

En pratique, chaque gramme de glycémie au-dessus de 1 g abaisse la natrémie de 2 mmol/l.

Bien que les valeurs de la kaliémie soient variables, basses, normales voire élevées du fait de l'acidose, la déplétion potassique dans l'organisme est constante. Elle résulte de la polyurie osmotique, de l'hyperaldostéronisme secondaire à l'hypovolémie et de l'excrétion urinaire des acides cétoniques sous forme de sels de potassium. Elle est aggravée par l'instauration du traitement insulinique qui entraîne un mouvement du potassium du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire. Ceci est à l'origine de deux règles thérapeutiques de l'acidocétose :

- apport de potassium dès le début du traitement en l'absence de signe d'hyperkaliémie sur l'électrocardiogramme (ondes T pointues, élargissement du QRS) ;
- absence d'alcalinisation par des bicarbonates même si l'acidose est importante, car leur apport ne réduit pas la durée de l'acidose et entraîne une chute brutale de la kaliémie. Leur utilisation multiplie également par 4,2 le risque de survenue d'un oedème cérébral [2]. Ils sont donc uniquement indiqués en cas de défaillance myocardique liée à l'acidose et, de manière discutée, si le pH sanguin est inférieur à 6,9.

La protidémie est élevée, du fait de la déshydratation extracellulaire, de même que l'urée et la créatinine, témoins de l'insuffisance rénale fonctionnelle.

Un électrocardiogramme est effectué systématiquement avant de débiter le traitement et doit être répété dans les premières heures. Il recherche des signes électriques de dyskaliémie.

#### 4.2.2.3 *Autres anomalies biologiques*

La concentration plasmatique des acides gras libres et des triglycérides est élevée. La numération formule sanguine peut montrer une polynucléose neutrophile ne témoignant pas obligatoirement d'un processus infectieux (stimulation par les catécholamines et les glucocorticoïdes), et un hémocrite élevé du fait de l'hémoconcentration. Enfin, on peut

observer des élévations non spécifiques des transaminases, de l'amylasémie et des créatine phosphokinases.

#### **4.2.3 Affirmer la nature auto-immune du diabète**

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

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

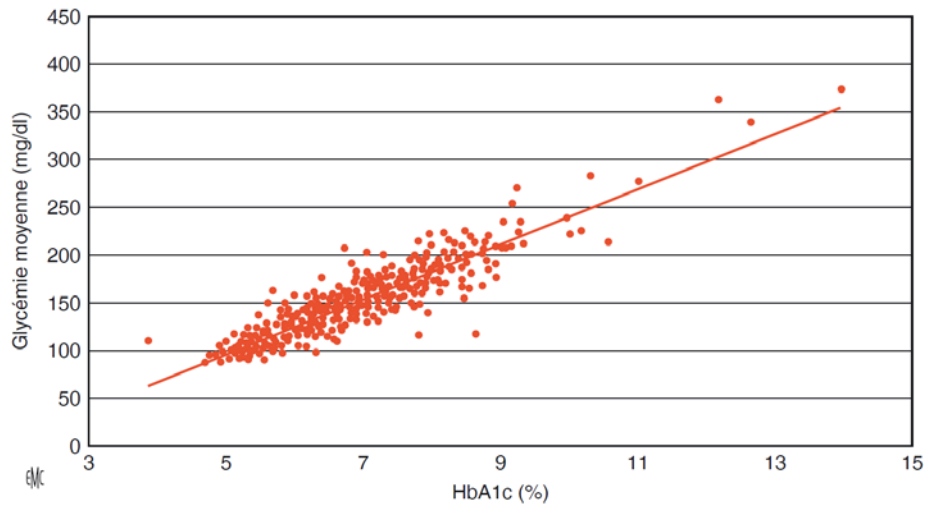
#### **4.2.4 Affirmer le caractère insulino-prive du diabète**

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

#### **4.2.5 Évaluer l'équilibre glycémique moyen : l'HbA1c**

La glycation de l'hémoglobine est l'une des multiples glycations pathologiques que subissent les protéines des diabétiques. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) est corrélée à la moyenne des glycémies des 3 mois précédant le prélèvement (Fig. 3).

Un sujet non diabétique a une HbA1c comprise entre 4 % et 6 %. À la découverte du diabète, l'HbA1c est en moyenne de 11 % [2]. La mesure de l'HbA1c est inutile pour diagnostiquer le diabète, mais indispensable pour contrôler l'efficacité du traitement.



**Figure 4.** Corrélation entre la glycémie moyenne des 3 mois précédents et l'hémoglobine glyquée (HbA1c) à la fin des 3 mois.

### 4.3 Circonstances rares de diagnostic

Rarement, le diabète est diagnostiqué en l'absence de signe clinique, devant une glycémie effectuée fortuitement, ou du fait d'une autre maladie auto-immune (thyroïdite, maladie d'Addison, vitiligo), ou chez un apparenté de premier degré d'un diabétique insulino-dépendant.



## 5 Complications du diabète de l'enfant : clinique et diagnostic

### 5.1 Mortalité

La mortalité chez les enfants et les jeunes adultes diabétiques de type 1 diagnostiqués avant l'âge de 15 ans reste toujours deux à cinq fois supérieure à celles des sujets du même âge dans les pays développés [2].

Dans 50 % à 80 % des cas, les décès survenant pendant l'enfance attribués au diabète sont dus à une acidocétose [2]. Dans 40 % des cas au moins, le décès survient au moment du diagnostic de diabète. Dans 5 % à 10 % des cas, il s'agit d'un *dead-in-bed syndrom*. Ce sont de jeunes patients diabétiques retrouvés morts dans leur lit le matin. Ces décès ne sont en général pas liés à un mauvais contrôle glycémique. Les patients n'ont présenté aucun symptôme annonciateur les jours précédents. Le plus souvent, l'autopsie ne permet pas d'identifier la cause du décès. Ces décès seraient liés à la conjonction d'un dysfonctionnement du système nerveux autonome et d'une hypoglycémie profonde conduisant à un trouble du rythme cardiaque fatal. Les autres causes de décès sont représentées par les morts violentes par accidents ou suicides. À l'adolescence, il existerait un risque accru d'accidents de la voie publique en rapport avec une hypoglycémie. Le taux de suicide chez les jeunes diabétiques pourrait être discrètement plus fort que chez les jeunes non diabétiques.

### 5.2 Acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique, en dehors de la révélation du diabète, survient essentiellement en cas d'arrêt de l'insulinothérapie. Il s'agit en général d'adolescents, plus souvent des filles, non compliant au traitement, refusant les contraintes thérapeutiques et la maladie, présentant des difficultés psychologiques (dépression). L'omission d'insuline chez les filles peut être liée à la crainte de grossir. L'emploi d'une pompe à insuline sous-cutanée peut favoriser l'acidocétose en cas de dysfonctionnement, du fait de l'absence de réserve sous-cutanée d'insuline.

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

L'hypokaliémie peut entraîner des troubles du rythme cardiaque. Elle résulte de la déplétion potassique, constante du fait de la polyurie osmotique, et peut être révélée ou

aggravée par la correction de l'acidose, la restauration du volume extracellulaire et le traitement par insuline. Elle est évitée par un apport rapide et important de potassium, et l'absence de perfusion de bicarbonates alcalinisants. La recherche de signes électriques d'hypokaliémie est systématique, à l'aide d'électrocardiogrammes répétés (aplatissement de l'onde T, apparition d'une onde U, sous-décalage de ST, troubles du rythme).

L'inhalation de liquide gastrique doit être prévenue par l'aspiration de l'estomac chez les patients inconscients.

L'oedème cérébral cliniquement symptomatique complique approximativement 1 % à 3 % des acidocétoses de l'enfant ; son évolution est marquée par 21 % de décès, 21 % de guérison avec des séquelles et 57 % de guérison sans séquelles [2]. Il serait responsable de 50 % à 60 % des décès liés au diabète chez l'enfant. Le risque d'oedème cérébral est plus élevé chez les enfants les plus jeunes et en cas d'acidocétose révélatrice du diabète. L'oedème cérébral se développe chez des patients bien conscients, en moyenne 3 à 13 heures après le début du traitement, parfois même avant le début du traitement (5 % des cas). Il est suspecté devant des céphalées, une modification du comportement, une altération secondaire brutale de la conscience, des convulsions, des signes neurologiques de compression du tronc cérébral (mydriase, bradycardie). Devant une altération secondaire de la conscience chez un enfant traité pour acidocétose, il faut suspecter un oedème cérébral après avoir éliminé une hypoglycémie. Si la suspicion clinique est suffisante, l'emploi immédiat de mannitol intraveineux est nécessaire, sans attendre la confirmation neuroradiologique (tout retard au traitement est préjudiciable), et éventuellement le recours à la ventilation assistée.

Les facteurs de risque d'oedème cérébral chez les enfants en acidocétose sont :

- l'utilisation de bicarbonates ;
- un taux plasmatique d'urée initialement élevé (qui traduit probablement l'importance de la déshydratation) ;
- une pression partielle artérielle en gaz carbonique initialement basse (qui traduit probablement le degré d'acidose et de compensation respiratoire) ;
- un défaut d'augmentation de la natrémie en cours de réhydratation.

La perfusion trop rapide de solutés de réhydratation a été incriminée dans d'autres études, mais sans que son effet soit vraiment démontré.

La physiopathologie de l'oedème cérébral demeure hypothétique et controversée : il pourrait résulter de l'accumulation dans les cellules du système nerveux central d'« osmoles

idiogéniques », c'est-à-dire de molécules exerçant un pouvoir osmotique. Elles maintiennent le volume intracellulaire contre l'augmentation de l'osmolalité extracellulaire due à l'hyperglycémie. Lors de la réhydratation, elles créeraient un appel d'eau vers le secteur intracellulaire en raison de la diminution rapide de l'osmolalité extracellulaire, responsable d'un oedème « mécanique ». Une autre hypothèse est que l'oedème cérébral serait la conséquence d'une ischémie cérébrale, résultant de l'hypocapnie (responsable d'une vasoconstriction cérébrale) et de la déshydratation extrême, les deux ayant pour conséquence la diminution de la perfusion cérébrale, responsable d'un oedème « lésionnel ».

## **5.3 Hypoglycémie iatrogène**

### **5.3.1 Définitions**

L'hypoglycémie est habituellement définie par une glycémie plasmatique inférieure à 60-70 mg/dl. L'arrivée sur le marché d'analogues de l'insuline a permis d'améliorer le contrôle glycémique tout en diminuant la fréquence des hypoglycémies. Les hypoglycémies iatrogènes restent néanmoins le corollaire d'un bon équilibre glycémique. Cependant, la crainte de survenue des hypoglycémies peut interférer avec la volonté d'obtenir des chiffres de glycémies proches de la normale.

### **5.3.2 Hypoglycémies mineures, hypoglycémies majeures**

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

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

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

### 5.3.3 Physiopathologie

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

Le glucagon est l'hormone essentielle de la contre-régulation. Il agit en stimulant la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatique. Les catécholamines agissent de la même manière. Leur rôle ne devient important que lorsque la réponse du glucagon est perdue. Le rôle du cortisol, ou de la growth hormone sur la glycémie est moins crucial. Elles agissent en synergie avec le glucagon pour corriger l'hypoglycémie. Elles interviennent en stimulant la production hépatique de glucose, en diminuant l'utilisation musculaire du glucose et en favorisant la mobilisation des précurseurs de la néoglucogenèse.

Dans le diabète, la réponse du glucagon endogène à l'hypoglycémie s'atténue avec l'ancienneté de la maladie, et le défaut est constant après 5 ans d'évolution du diabète. Il se traduit par un défaut de perception des hypoglycémies mineures. Sa physiopathologie est hypothétique : désensibilisation ou destruction de la cellule  $\alpha$ . La réponse adrénérgique s'atténue également avec l'ancienneté du diabète. La restauration de la réponse adrénérgique à l'hypoglycémie est possible, à condition d'éviter strictement toute hypoglycémie pendant quelques semaines.

### 5.3.4 Etiologies

Les principales causes de l'hypoglycémie sont :

- repas ou collation insuffisants ou sautés
- exercice physique non programmé ou avec une mauvaise adaptation des doses d'insuline et des apports glucidiques supplémentaires
- repas (notamment du soir) insuffisamment glucidique, souvent par méconnaissance des règles d'équivalence diététique
- erreurs dans la réalisation de l'injection d'insuline
- injection dans les zones de lipodystrophie (anomalie du tissu adipeux sous-cutané, due aux injections répétées d'insuline dans une même zone)
- repas trop retardés par rapport à l'injection
- schéma insuliniq ue comportant trop d'insuline d'action rapide
- adaptation trop brutale des doses avec suppléments d'insuline rapide intempestifs

- méconnaissance des symptômes de l'hypoglycémie ou des pratiques d'un re-sucrage suffisant
- très rarement cause organique (gastroparésie, insuffisance hormonale...) [8].

### 5.3.5 Signes cliniques

Les symptômes traduisant l'hypoglycémie sont subdivisés en deux types : ceux correspondant à la réaction neurologique et ceux témoignant de la neuroglycopénie (Tableau 2) [2]. Les hypoglycémies survenant durant le sommeil peuvent passer inaperçues et se traduire par des céphalées matinales ou des difficultés de réveil.

Chez le jeune enfant, l'absence de verbalisation conduit plus facilement à l'hypoglycémie sévère. Donc son entourage doit savoir reconnaître les signes d'une hypoglycémie.

De plus, l'hypoglycémie chronique ou les hypoglycémies mineures répétées favorisent l'apparition d'hypoglycémie d'emblée sévère par le phénomène de « non-reconnaissance de

**Tableau 2.** Symptômes d'hypoglycémies

Réaction neurologique	Neuroglycopénie
Signes adrénérgiques :	Difficultés de concentration
Tremblements	Fatigue
Tachycardie	Faiblesse
Anxiété	Sensation de chaleur
Signes cholinérgiques :	Difficultés à parler
Sueurs	Incoordination
Faim	Troubles du comportement
Paresthésies	Coma
Pâleur	Convulsions
	Cécité corticale, hémiparésie

l'hypoglycémie ». Ce phénomène, progressivement réversible après adaptation du traitement, doit être expliqué aux parents.

## 5.4 Microangiopathie

Les complications microangiopathiques sont exceptionnelles chez l'enfant.

### 5.4.1 Microangiopathie rénale

La néphropathie diabétique comporte plusieurs stades : tout d'abord infraclinique, le premier stade cliniquement détectable est l'apparition d'une microalbuminurie (définie par une albuminurie entre 20 et 100  $\mu\text{g}/\text{j}$ ) ; elle peut ensuite évoluer vers une macroalbuminurie (albuminurie supérieure à 200  $\mu\text{g}/\text{j}$ ), puis vers une insuffisance rénale chronique. La microalbuminurie est parfois observée dès l'adolescence chez les patients diabétiques de type 1. La probabilité de survenue d'une microalbuminurie persistante est corrélée à la durée du diabète (5 % des patients après 10 ans, 10 % après 13 ans), et à l'équilibre glycémique moyen. Elle serait plus fréquente chez les patientes de sexe féminin. Les années de diabète précédant la puberté contribuent de manière significative au risque de survenue d'une microalbuminurie en période postpubertaire.

L'International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) recommande le dépistage de la néphropathie annuellement à partir de l'âge de 11 ans et 2 ans d'évolution du diabète, ou à partir de 9 ans et 5 ans de diabète, par le dosage de la microalbuminurie sur les urines des 24 heures ou les premières urines du matin.

Le risque d'apparition d'une microalbuminurie augmente avec la valeur de l'HbA1c moyenne (avec un risque de plus de 50 % pour une HbA1c supérieure à 11 %). À l'inverse, diminuer l'HbA1c de 1 % réduit le risque d'apparition ou de progression de la microalbuminurie d'un tiers.

Plusieurs études avaient montré que la microalbuminurie apparaissait après 7 à 25 ans d'ancienneté de diabète (mais pas après), était le premier signe de la néphropathie diabétique et évoluait dans 60 % à 85 % des cas vers une protéinurie macroscopique dans les 6 à 14 ans. Plus récemment, il a été montré que la microalbuminurie pouvait diminuer voire disparaître au cours du temps, avec une incidence cumulative de régression de la microalbuminurie de 58 % sur 6 ans [9]. Les facteurs associés à la régression de la microalbuminurie sont l'amélioration de l'équilibre glycémique (HbA1c inférieure à 8 %), une pression artérielle systolique inférieure à 115 mmHg, des taux de triglycérides et de cholestérol normaux. L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène n'était pas associée à cette régression. La régression de la microalbuminurie serait donc un phénomène fréquent ; la microalbuminurie n'évoluerait donc pas inexorablement vers une néphropathie diabétique progressive.

#### **5.4.2 Microangiopathie oculaire**

Des cas de rétinopathie préproliférante sont décrits, chez des enfants âgés de 12 ans et plus, et ayant plus de 5 ans d'évolution du diabète. L'ISPAD recommande le dépistage de la rétinopathie annuellement à partir de l'âge de 11 ans et 2 ans d'évolution du diabète, ou à partir de 9 ans et 5 ans de diabète, au moyen d'une photographie du fond d'oeil idéalement.

Le risque de microangiopathie oculaire dépend de l'HbA1c moyenne et de facteurs génétiques (agrégation familiale). À l'inverse, diminuer l'HbA1c de 1 % réduit le risque d'apparition ou de progression des lésions de rétinopathie d'un tiers.

## **6 Hypothèses sur l'origine de l'augmentation du diabète de type 1**

L'augmentation constante de l'incidence du DT1 au cours des deux dernières décennies a soulevé d'importantes questions sur ses facteurs déclenchants. Les facteurs de risque de DT1, qui ont été jusqu'à présent évoqués et étudiés, sont climatiques, géographiques ou démographiques, alimentaires et infectieux. Cette augmentation de l'incidence du DT1 est apparue trop rapidement pour s'expliquer par des changements de la susceptibilité génétique. Cet accroissement rapide de l'incidence a plutôt été attribué aux changements de facteurs environnementaux détaillés ci-dessous [11].

### **6.1 Susceptibilité génétique**

La susceptibilité génétique au DT1 est assez bien connue. Elle est médiée principalement par les gènes du système HLA de classe II [2]. La combinaison génétique la plus à risque est le HLA DBQ\*D201/\*0302, en déséquilibre de liaison avec le DR3/DR4. Les variantes génétiques du système HLA sont nombreuses et complexes. Depuis la mise en évidence de l'association du DT1 à HLA DR3/DR4, les études génétiques ont été nombreuses. Mais la susceptibilité génétique du DT1 n'est toujours pas totalement élucidée et toujours sujette à controverse. Néanmoins, on sait qu'uniquement 10 % des personnes génétiquement susceptibles développent la maladie, ce qui sous-entend que des facteurs environnementaux sont nécessaires pour déclencher la destruction des cellules bêta [20].

Un deuxième variant de susceptibilité se situe dans la région du gène de l'insuline, appelé IDDM2, qui est connu sous le nom du polymorphisme 5' du gène de l'insuline (VNTR-INS) [21]. La présence de l'allèle à risque du VNTR-INS augmente le risque de DT1, en particulier chez les personnes qui n'expriment pas le locus HLA de susceptibilité [21].

Bien que plus de 50 % de la susceptibilité génétique au DT1 soit attribuable à la région HLA [21,23] et 10 % au loci VNTR-INS [21], d'autres loci sont également en cause, mais leur part attribuable n'est pas bien connue [21]. Leur liste ne cesse de s'étendre, mais leur réelle contribution clinique n'est probablement pas très élevée.

### **6.2 L'auto-immunité**

L'apparition des auto-anticorps est le premier signe détectable de l'auto-immunité chez l'homme. Actuellement, quatre auto-anticorps sont identifiés [20] :

- les anticorps anti-îlots (islet cell antibodies : ICA) ;



- les auto-anticorps anti-insuline (insulin antibodies : IAAs) ;
- les anticorps anti-GAD (décarboxylase de l'acide glutamique) ;
- les anticorps contre la tyrosine phosphatase membranaire : anti- IA2.

D'après les études familiales, la positivité de trois ou quatre autoanticorps est associée à un risque élevé de développer un DT1 au cours des 5 à 10 années suivantes ; le risque est estimé entre 60 et 100 %. Des études préliminaires effectuées en population générale indiquent que la valeur prédictive des auto-anticorps pour le DT1 est du même ordre de grandeur dans la population générale des pays à forte incidence de la maladie [20]. C'est moins vrai dans les pays à incidence plus faible.

### **6.3 Risque familial**

L'étude Eurodiab a confirmé que le risque de développer un DT1 dans une fratrie était supérieur à celui de la population générale. Il existait une association positive forte entre le taux d'incidence dans la population générale et la prévalence du DT1 dans la fratrie [22]. Des études finlandaises ont également retrouvé que les apparentés au premier degré avaient 15 à 20 % plus de risque de développer un DT1 par rapport à la population générale.

Les parents diabétiques ont également un risque accru d'avoir un enfant diabétique. La transmission se ferait préférentiellement d'un père à sa fille, et de façon plus prépondérante dans la tranche d'âge 0-4 ans [22].

### **6.4 L'hypothèse hygiéniste**

#### **6.4.1 Les observations**

En Sardaigne, après la deuxième guerre mondiale, l'amélioration du niveau socio-économique et des normes d'hygiène (qui accompagnent la lutte antivectorielle) a conduit, par exemple, à l'éradication du paludisme. Les zones avec un passé de morbidité importante due à la malaria semblent avoir actuellement un risque moindre de DT1. Le Plasmodium falciparum et les infections parasitaires sembleraient jouer un rôle protecteur sur le DT1. La disparition de la malaria aurait donc conduit à des changements radicaux après les années 50 en Sardaigne.

Une étude comparative entre la Lituanie et la Suède a signalé qu'un contact précoce aux antigènes microbiens pourrait prévenir l'apparition du diabète auto-immun et que

certaines infections non spécifiques lors de la première année de vie réduiraient le risque de diabète infantile [20].

#### **6.4.2 L'hypothèse hygiéniste**

Ces observations et d'autres publications antérieures ont donné lieu à l'hypothèse hygiéniste, déjà proposée pour d'autres maladies en augmentation telles que l'asthme chez l'enfant. Dans les pays développés, on observe une diminution de l'incidence de nombreuses maladies infectieuses, grâce aux traitements par antibiotiques, à la vaccination, à l'amélioration de l'hygiène et aux meilleures conditions socio-économiques. Paradoxalement, l'incidence des maladies autoimmunes, dont le DT1, est en constante augmentation.

Cette hypothèse suggère une relation entre la diminution de l'incidence des maladies infectieuses et l'augmentation des maladies autoimmunes, ce qui suppose un effet protecteur des infections contre les maladies immuno-médiées [20]. 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 [20].

### **6.5 Facteurs environnementaux**

L'élévation du taux d'incidence du DT1, plus particulièrement chez les jeunes enfants, amène à rechercher des facteurs de risque tels que l'exposition foetale ou néonatale aux virus, ou des changements de pratiques alimentaires, lesquels sont détaillés ci-dessous.

#### **6.5.1 Facteurs de risque alimentaires**

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 DT1, indépendamment de la durée de l'allaitement. Autrement dit, l'introduction précoce de protéines du lait de vache, chez des enfants à prédisposition génétique au DT1, pourrait constituer un facteur de risque supplémentaire. Mais ces résultats sont toujours débattus. La consommation précoce du lait de vache serait un facteur de risque potentiel mais de faible amplitude. L'augmentation de la réponse humorale contre les protéines du lait de vache a été observée chez des enfants diabétiques et non dans leur fratrie. Une méta-analyse a retrouvé d'une part, qu'un allaitement maternel inférieur à 3 mois était associé à un risque de DT1 multiplié par 1,4 ; et a suggéré, d'autre part, que 30 % des cas pourraient être évités par

l'éviction du lait de vache lors des quatre premiers mois de vie. Le risque était plus élevé chez les enfants porteurs des haplotypes HLA de susceptibilité au DT1 [11]. D'autres études ont montré des associations entre la consommation per capita du lait de vache et le risque de DT1 chez les enfants de plusieurs pays industrialisés. Parmi la fratrie des enfants affectés, une consommation de lait supérieure à un demi-litre par jour augmenterait par trois le risque de DT1 [11]. Les résultats sont toutefois très variables d'une étude à l'autre et d'un pays à l'autre, ce qui peut être lié aux habitudes de puériculture ou à d'autres facteurs de confusion.

La protéine incriminée dans le déclenchement de ces différentes réponses est le sérum albumine bovine (BSA). Des anticorps anti-BSA sont produits à cause d'une consommation précoce de lait de vache et pourraient être un facteur déterminant précoce de l'augmentation de la maladie [35]. L'insuline bovine a également été incriminée.

D'autres facteurs alimentaires ont été invoqués, tels que l'introduction précoce de céréales dans l'alimentation de l'enfant de moins de 4 mois. Cela accélérerait l'apparition d'anticorps dirigés contre les cellules bêta, face aux antigènes des céréales en raison du système immunitaire intestinal immature de l'enfant, principalement chez des enfants génétiquement susceptibles [11]. De même, l'introduction précoce d'aliments qui contiennent du gluten semblerait être un facteur de risque supplémentaire de développement de DT1 chez les enfants de parents diabétiques de type 1. Le risque de développer des anticorps contre les cellules bêta serait multiplié par 5 chez les enfants exposés au gluten avant d'atteindre l'âge de 3 mois, et ce risque ne serait pas réduit avec l'allaitement. Il a été également observé qu'une introduction précoce de fruits, de baies et de tubercules comestibles augmenterait le risque de développer un DT1.

Ces résultats proviennent principalement d'observations faites dans des pays particuliers, à forte incidence, comme la Finlande. Par analogie à ce que l'on sait des allergies et de la maturation du système immunitaire, ces études ne plaident pas en faveur d'une diversification alimentaire trop précoce chez le nourrisson.

### **6.5.2 Vitamine D**

Plusieurs études, notamment celles du réseau européen Eurodiab, ont montré que la supplémentation en vitamine D dans le jeune âge était associée à une baisse de l'incidence du DT1. Une étude finlandaise a montré que la supplémentation en vitamine D pendant la petite enfance protégeait contre le risque ultérieur de développer un DT1 ; ainsi, la maladie était

moins importante chez les enfants supplémentés régulièrement à la dose recommandée. La vitamine D est connue pour réguler la croissance et la différenciation de certains tissus et pour agir sur le système immunitaire. Ses effets sont médiés par le récepteur de la vitamine D (VDR). Le VDR est retrouvé dans 30 tissus différents, dont quelques variants dans les cellules des îlots du pancréas. Plusieurs études ont souligné l'existence d'une relation entre le DT1 et un des quatre polymorphismes du gène du VDR. Ce facteur environnemental spécifique pourrait modifier le gène du VDR chez des enfants ayant une déficience en vitamine D [11].

### **6.5.3 Infections virales**

D'autres facteurs de risque suspectés pendant la période périnatale sont les infections virales, notamment aux entérovirus (OR=1,61) [11], et plus particulièrement le virus Coxsackie B. Le rôle des entérovirus a été étudié de plusieurs façons, notamment par l'intermédiaire de l'étude de la saisonnalité de la découverte de l'affection. La saisonnalité du diagnostic de la maladie est bien connue et a été confirmée par l'étude Eurodiab qui a montré l'existence d'un pic hivernal dans tous les pays d'Europe, pour les deux sexes et au niveau de toutes les tranches d'âge entre 0 et 14 ans [20]. En outre, des expositions aux entérovirus, in utero et principalement dans l'enfance, sont associées au risque de développer ultérieurement un DT1 dans un délai très variable [11].

La fréquence des infections à entérovirus a diminué, pendant ces dernières décennies, dans les pays développés, mais en dépit de ceci, l'incidence du DT1 a augmenté. Ce paradoxe peut être expliqué par "l'hypothèse de la polio", introduite par Viskari et al. : plus un virus est répandu dans une population, moins les formes générées par l'agression de ce virus sont graves. Ce qui permettrait d'expliquer que du fait de la diminution des infections virales, on observe une réduction des mécanismes de défense à tous les âges. Dans le cas du DT1, cette réduction des mécanismes de défense conduirait à une toxicité accrue des entérovirus sur le pancréas ou plus indirectement.

En ce qui concerne les mécanismes sous-jacents, il a été proposé que des composants de l'enveloppe virale aient une parenté d'épitopes avec un auto-antigène (la GAD 65 dans la cellule bêta) ou bien que l'infection virale et le DT1 soient réunis par une même susceptibilité génétique liée au HLA. Le sujet du tropisme pancréatique du virus lui-même est toujours débattu [11].

#### **6.5.4 Les toxiques**

La streptozotocine est un antibiotique identifié vers la fin des années 50. Au milieu des années 60, il a été montré que la streptozotocine était sélectivement toxique aux cellules bêta des îlots de Langerhans, à l'origine du diabète. Depuis cette date, ce médicament est utilisé comme modèle animal de DT1 (modèle STZ). De nos jours, aucun autre médicament n'a été en cause dans la destruction des cellules bêta.

Entre 1991 et 1996, une étude menée en Franche-Comté a analysé les retombées sur la santé de l'accident de Tchernobyl. Les résultats ont montré que l'augmentation de l'incidence a été à peu près la même que celle obtenue par Eurodiab, suggérant qu'il n'y a pas eu de conséquence visible sur l'incidence du diabète de l'enfant dans cette région [11].

### **6.6 Les transformations socio-économiques, le niveau de richesse (PIB), la croissance accélérée et l'obésité infantile**

#### **6.6.1 Les observations**

Les transformations socio-économiques survenues après la seconde guerre mondiale ou suite au passage à l'économie de marché (comme par exemple en Lituanie) ont mené à des bouleversements sociaux. Ainsi, en Sardaigne, des changements se sont produits au cours des 50 dernières années. Aujourd'hui, il existe un meilleur accès au système de santé et aux aliments hautement caloriques, et le poids et la taille ont également augmenté. Plusieurs études réalisées dans cette région italienne ont retrouvé un lien entre la croissance économique et la prise de poids chez l'enfant et l'augmentation de l'incidence du DT1. Des études effectuées dans le cadre du réseau Eurodiab ont montré que les taux d'incidence du DT1 en Europe étaient corrélés aux indicateurs de prospérité nationale, dont le PIB qui est lui-même associé aux habitudes de vie et peut expliquer en partie la grande variation des taux d'incidence [11].

#### **6.6.2 L'hypothèse de l'accélération**

L'hypothèse de l'accélération du développement du diabète, développée par T. Wilkin et al., suggère qu'une prise de poids excessive entraîne une résistance à l'insuline. Cette résistance à l'insuline force les cellules bêta à produire plus d'insuline. Les cellules bêta soumises à cette pression sont plus exposées aux troubles auto-immunitaires [1].

La surcharge alimentaire augmente la résistance périphérique à l'insuline, et accroît la demande sur les cellules bêta, et le processus de destruction auto-immune devient irréversible [7,10]. Le niveau de richesse d'un pays peut donc avoir un effet accéléré sur la croissance de l'enfant, ce qui constitue un facteur de risque invoqué de diabète infantile.

Cette hypothèse suppose que les enfants ayant un indice de masse corporel (IMC) élevé seront plus susceptibles de développer un DT1, une situation similaire à celle du diabète de type 2 (DT2). L'auteur conclut que plus la fréquence de l'obésité des enfants augmente dans un pays, plus la prévalence du DT1 y augmente. Enfin, plus l'IMC d'un enfant est élevé, plus tôt se déclarera son DT1. Mais cette hypothèse n'est pas confirmée par les observations dans divers pays [11].

## **6.7 D'autres facteurs de risque**

La relation entre les vaccinations et l'augmentation de l'incidence du DT1 de l'enfant a été analysée en Europe. Les vaccins pédiatriques testés sont ceux développés contre la tuberculose, la poliomyélite, le tétanos, la diphtérie, la coqueluche, la rubéole, la rougeole, les oreillons, l'*Haemophilus influenzae*, la varicelle et l'hépatite B. Les résultats de ces études ne soutiennent pas l'hypothèse d'une association entre ces vaccins recommandés chez les enfants et un risque accru de DT1. Les rumeurs que le risque de diabète pourrait être modifié par des changements dans le calendrier de vaccinations ne paraissent également pas fondées. Plus généralement, l'implication des vaccinations dans l'accroissement des maladies auto-immunes est débattue et n'est en aucun cas démontrée.

En revanche, plusieurs autres facteurs d'environnement seraient impliqués. Parmi ceux-ci, on peut citer le poids et la taille à la naissance, l'âge maternel et paternel lors de la conception, la pré-éclampsie maternelle, la détresse respiratoire néonatale. Toutes ces études soulignent l'importance des expositions précoces in-utero ou périnatales, mais ces travaux sont encore contradictoires et les mécanismes d'action sous-jacents ne sont pas précisément connus [11].

## **7 Prise en charge du diabète sucré chez l'enfant**

### **7.1 Introduction**

Le diabète de l'enfant possède de nombreux points communs avec le diabète insulino-dépendant à début plus tardif, notamment le mécanisme responsable de la destruction cellulaire (certaines étiologies rares de découverte récente faisant toutefois exception à cette règle), la physiopathologie des complications et les principes fondamentaux du traitement.

Néanmoins, comme pour les autres pathologies chroniques, le traitement est influencé dans une large mesure par les grandes étapes du développement et par les caractéristiques particulières du comportement chez l'enfant. Le vaste ensemble de caractéristiques physiologiques, psychologiques et sociales susceptibles de s'intriquer les uns aux autres demande à être analysé et intégré dans les programmes thérapeutiques. Cette exigence suppose que des équipes de diabétologie pédiatrique extrêmement spécialisées travaillent en collaboration étroite avec les centres médicaux de première ligne [23].

L'incidence du diabète augmente chez les jeunes dans le monde entier, ce qui constitue pour les soignants un défi sérieux. De l'avis de tous, les complications à distance sont liées non seulement à la qualité de l'équilibre glycémique, mais aussi à l'ancienneté de la maladie. Le risque de complications est donc plus grand lorsque le diabète débute dans l'enfance.

Nous disposons maintenant de stratégies efficaces pour améliorer le contrôle glycémique.

Seul le traitement du diabète sucré de type 1, le plus fréquent chez l'enfant, est développé ici.

### **7.2 Traitement : une approche multidisciplinaire**

#### **7.2.1 Insulinothérapie**

Les traitements comprennent toujours une insuline d'action rapide, une insuline d'action prolongée, qu'elle soit intermédiaire ou lente. Dans la plupart des pays, l'insuline est présentée en solution à 100 U/ml.

Les injections d'insuline sont de réalisation facile mais exigent une technique rigoureuse. La rotation des points d'injection s'impose pour prévenir l'apparition d'une

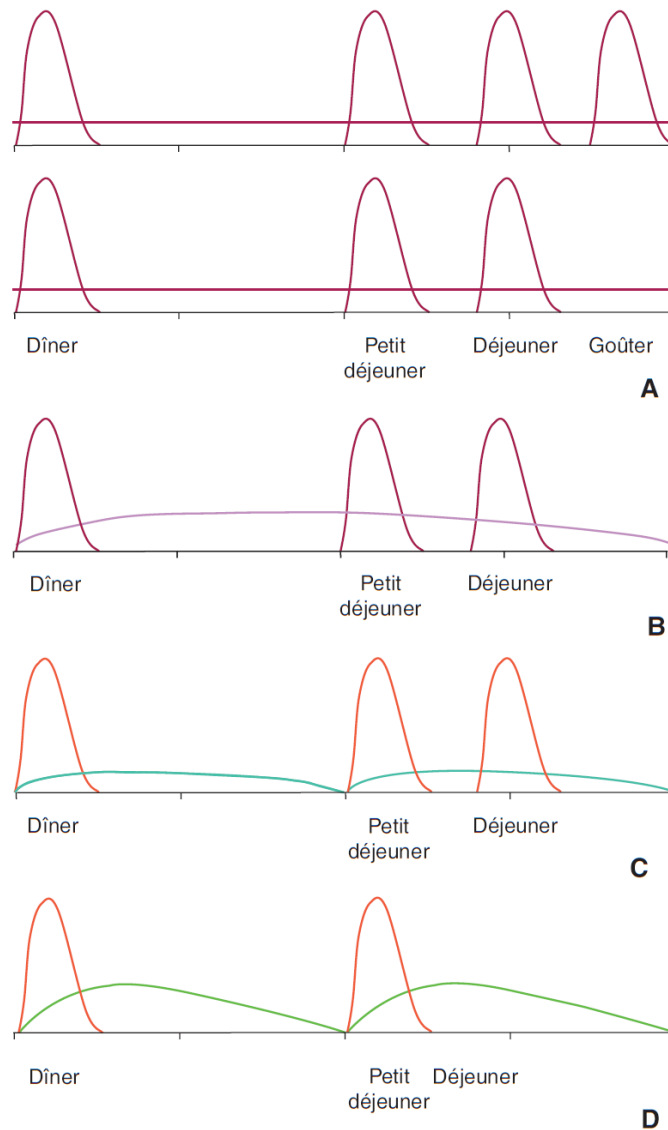
lipohypertrophie. Les injections doivent être faites dans le tissu sous-cutané [24, 25]. L'âge auquel un enfant diabétique peut réaliser les injections lui-même varie d'un sujet à l'autre. Si le malade est très jeune, ce sont les parents qui doivent injecter l'insuline. Les enfants font les injections eux-mêmes s'ils le souhaitent à partir de 8 à 12 ans. Toutefois, les parents de grands enfants continuent souvent à administrer les injections, notamment le matin.

Une injection deux fois par jour est le schéma le plus utilisé au début du traitement [26]. On peut administrer les deux tiers de la dose quotidienne avant le petit déjeuner et un tiers avant le repas du soir. Une insuline rapide et une insuline intermédiaire (habituellement un tiers et deux tiers, respectivement) sont mélangées dans la seringue. Les dispositifs préremplis en forme de stylo sont disponibles. Ils limitent la souplesse du traitement car ils ne permettent pas de modifier facilement le rapport entre l'insuline rapide et l'insuline intermédiaire (Figure 5).

À la fin de la première année de traitement, la dose d'insuline est d'environ 0,8 U/kg/j. Chez l'enfant, il est souvent nécessaire d'adapter la dose quotidienne en raison de variations dans le mode de vie, de maladies fébriles, de variations saisonnières, et du développement somatique et affectif. Pendant la puberté, pour les raisons expliquées par ailleurs, la dose d'insuline est souvent augmentée, se situant entre 1,2 et 1,6 U/kg/j.

Pour surmonter les problèmes liés à la durée d'action de 6 heures des insulines à durée d'action courte, des analogues ont été mis au point. La capacité réduite de ces analogues à former des hexamères se traduit par une absorption plus rapide à partir du tissu sous-cutané, de sorte que leur effet débute plus tôt, mais dure moins longtemps. Ces insulines se sont avérées plus pratiques d'emploi et semblent diminuer les hypoglycémies nocturnes. Les analogues à action rapide abaissent davantage la glycémie postprandiale, par comparaison à l'insuline rapide. Étant donné leur grande rapidité d'action, ces insulines peuvent parfois être injectées immédiatement après les repas. Cette caractéristique est particulièrement utile chez les très jeunes enfants, dont l'appétit est souvent erratique [23].





**Figure 5.** Différents schémas d'insulinothérapie chez l'enfant (A à D)

Les insulines de longue durée d'action telle la glargine (Lantus®) commencent à prendre leur place dans le traitement des enfants et adolescents ayant un diabète de type 1. Leur cinétique plus stable au cours de la journée que celle des insulines d'action intermédiaire, la possibilité d'une seule injection journalière, les rendent attractives. Ainsi, leur combinaison avec un analogue d'action rapide permet la diminution du nombre d'hypoglycémies nocturnes en améliorant de manière non significative le contrôle métabolique sur un temps court, en comparaison de la combinaison insuline rapide et insuline intermédiaire. Leur place exacte chez l'enfant et en particulier les plus jeunes (moins de 7 ans) reste à trouver. Plus récemment, encore l'insuline détémir (Levemir®) a été utilisée. En combinaison avec des analogues rapides de l'insuline, elle est aussi efficace que l'insuline

NPH sur le contrôle de l'hémoglobine glyquée, mais se montre supérieure pour diminuer la fréquence des hypoglycémies nocturnes et la variabilité glycémique [23].

L'administration d'insuline en injections multiples ou en infusion continue sous-cutanée au moyen d'une pompe est devenue extrêmement populaire dans certains centres. Ce sont les appareils modernes, les avancées technologiques et la miniaturisation qui rendent ces stratégies possibles. Des résultats obtenus lors d'études à court terme et dans des populations de malades sélectionnés ont démontré que ces stratégies permettent d'améliorer l'équilibre glycémique. Cette technique est applicable dans toutes les classes d'âge, adolescents, jeunes enfants et même nouveau-nés et nourrissons (notre expérience personnelle). En revanche, dans les vastes populations d'enfants diabétiques non sélectionnés, l'équilibre tend à être similaire avec les injections multiples et avec deux ou trois injections par jour. De plus, les enfants traités par injections multiples reçoivent davantage d'insuline et semblent prendre plus de poids [26]. En ce qui concerne l'administration à la pompe, des données au long cours devront être obtenues pour mieux définir le profil des malades susceptibles de bénéficier de cette modalité thérapeutique. Plus généralement, l'absence de lien entre l'équilibre et le nombre d'injections doit être modulée par le fait qu'il s'agit d'études observationnelles et que les patients bien équilibrés avec deux injections y restent tandis que ceux qui ont un équilibre médiocre sont mis aux injections multiples.

Donc, l'utilisation de la pompe à insuline sous-cutanée à l'âge pédiatrique est encore débattue. Une réunion de consensus consacrée à cette problématique a eu lieu en 2006 [27]. Les faits saillants en sont les suivants :

- la pompe à insuline peut être utilisée à tous les âges pédiatriques, du nouveau-né à l'adolescent ;
- elle peut améliorer l'hémoglobine glyquée des enfants au prix de moins d'hypoglycémies et de moindres fluctuations glycémiques ;
- elle nécessite une formation solide de la part de la famille avec un soutien possible 24 heures sur 24 d'une équipe expérimentée en diabétologie de l'enfant ;
- l'apparition de nouveaux outils de surveillance de la glycémie en continu, couplée à l'utilisation de la pompe, rend presque possible un fonctionnement de type « pancréas artificiel » ;
- l'utilisation de la pompe est plutôt associée à un moindre stress et à une meilleure qualité de vie ;

- son utilisation au long cours et son impact économique, entre autres, nécessitent la poursuite d'autres études cliniques.

Finalement, la place et la méthode de l'insulinothérapie fonctionnelle chez l'enfant restent à définir. En effet, cette modalité d'administration d'insuline en fonction de la quantité de glucides qui sera mangée a été développée chez l'adulte, permettant de rendre le traitement par insuline plus adaptable à la vie quotidienne. L'adaptation à l'enfant, en particulier au petit enfant dont l'appétit est fluctuant et imprévisible, reste à définir.

### **7.2.2 Nutrition**

La prise en charge nutritionnelle des enfants diabétiques a donné lieu à de nombreux malentendus et controverses. Tous s'accordent à dire que les apports nutritionnels nécessaires à une croissance et à un développement normaux sont similaires chez l'enfant diabétique et chez l'enfant bien portant. Toutefois, les apports alimentaires chez les patients diabétiques sont coordonnés avec le schéma d'insulinothérapie et le niveau d'activité physique. Par conséquent, les enfants diabétiques sont privés de la souplesse et de la variabilité des apports alimentaires qui caractérisent l'enfant normal. Les principes de base sont identiques à ceux qui s'appliquent aux diabétiques adultes et ne sont pas détaillés ici. Les besoins énergétiques quotidiens sont identiques à ceux des enfants bien portants, et l'alimentation doit être composée de 55 % de glucides, 30 % de lipides et 15 % de protéines. Les glucides doivent consister principalement en glucides complexes, et le saccharose ou le sucre fortement raffiné doit être évité. La régularité des apports alimentaires et la stabilité de la quantité de glucides sont des points essentiels. Chaque malade doit choisir ses aliments préférés avec l'aide d'un médecin ou d'un diététicien de façon à adapter l'insulinothérapie à l'alimentation plutôt que l'inverse. L'alimentation doit être ajustée aussi souvent que nécessaire pour répondre aux besoins et aux souhaits de chaque enfant [23].

### **7.2.3 Activités physiques**

Les activités physiques sont à encourager chez l'enfant diabétique. L'hypoglycémie est une complication majeure de l'effort, assez souvent à distance de l'effort lui-même (la nuit par exemple pour un effort physique dans l'après-midi). Toutefois, l'enfant et les parents doivent savoir qu'une activité physique intense peut favoriser l'apparition d'une acidocétose si l'équilibre glycémique est médiocre. L'expérience doit permettre à l'enfant diabétique de mettre au point un schéma approprié pour les activités physiques prévues. Certains enfants

n'ont presque pas besoin d'adaptation, tandis que d'autres doivent diminuer leur dose d'insuline de 10 % ou augmenter leur apport de glucides [23].

#### **7.2.4 Surveillance**

La surveillance est fondamentale à l'obtention de l'équilibre glycémique. La mesure de la glycémie a maintenant remplacé la recherche d'une glycosurie. Néanmoins, la recherche d'une glycosurie le matin renseigne sur l'équilibre glycémique pendant la nuit précédente. De plus, la recherche de corps cétoniques urinaires ou sanguins revêt une importance primordiale pendant les épisodes d'hyperglycémie ou de maladie intercurrente. La mesure de la glycémie est essentielle à la prise en charge du diabète. Une technique parfaite est primordiale, et la méthode à suivre doit être expliquée en détail dès la mise en route de l'insulinothérapie. La glycémie doit être mesurée au moins quatre fois par jour et les résultats sont notés dans un carnet. Il s'agit d'un outil extrêmement précieux pour l'éducation de l'enfant et des parents concernant la maladie. Chez les adolescents très motivés et chez les enfants qui reçoivent une insulinothérapie en perfusion sous-cutanée, la surveillance rapprochée de la glycémie est importante pour obtenir un équilibre optimal [23].

L'hémoglobine glyquée doit être dosée tous les 2 à 3 mois. Ce paramètre constitue pour le diabétologue un outil d'une valeur inestimable pour évaluer la qualité de l'équilibre glycémique. Il est important aussi que le malade et les parents connaissent la signification de cet examen.

#### **7.2.5 Equilibre métabolique**

Bien que les diabétologues souhaitent maintenir un meilleur équilibre chez leurs malades, leurs efforts sont dépendants dans une large mesure des conditions socioéconomiques, du terrain psychologique, et des modèles de perception de la santé dans la famille et chez le malade. Ces facteurs jouent un rôle primordial pendant la puberté. À cette période, la prescription autoritaire d'un programme thérapeutique n'est pas conforme à la réalité d'une affection chronique pour laquelle c'est le malade qui est responsable de son propre traitement. Les objectifs doivent être expliqués au malade et acceptés. Il a été démontré qu'une meilleure valeur pour l'hémoglobine glyquée s'accompagne d'un risque plus élevé d'hypoglycémie et d'une tendance à prendre davantage de poids. Il convient de prévenir ces effets en améliorant les connaissances du malade et en garantissant une meilleure

surveillance. Le programme éducatif doit être adapté non seulement au niveau du développement de chaque enfant, mais aussi à son environnement socioculturel [23].

### **7.3 Problème particulier : l'enfant d'âge préscolaire et le nourrisson**

Chez le jeune enfant, une surveillance fréquente de la glycémie est d'importance cruciale pour gérer l'équilibre glycémique en minimisant le risque d'hypoglycémie sévère ou fréquente. Habituellement, les parents ou autres adultes responsables de l'enfant mesurent la glycémie cinq à six fois par jour. Il importe que les parents mesurent la glycémie au moment où ils se couchent afin de détecter les hypoglycémies asymptomatiques ou de donner un encas si la glycémie est inférieure à une valeur déterminée. Chez les enfants qui reçoivent un traitement classique, la survenue d'hypoglycémies nocturnes doit être soupçonnée si la glycémie à jeun est souvent inférieure à 120 mg/dl [23]. Il faut remarquer que l'apport systématique de glucides au repas du soir ne prévient pas toujours les hypoglycémies nocturnes.

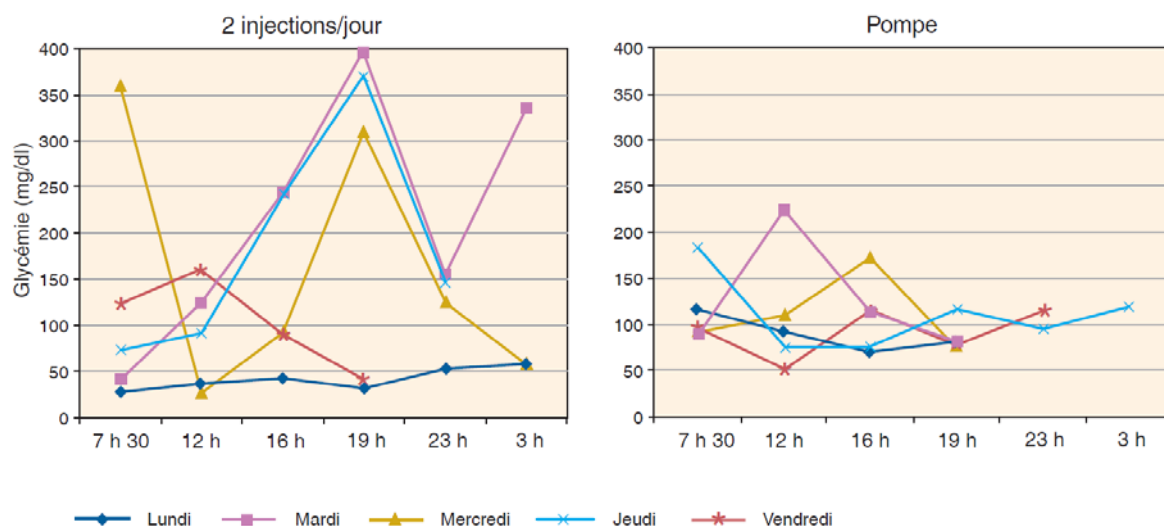
Le meilleur moyen d'éviter les hypoglycémies est de faire appel à un protocole d'insulinothérapie qui minimise l'hyperinsulinémie non physiologique, surtout pendant la nuit. Les injections multiples d'un analogue à durée d'action courte sont utiles à cet égard. Ainsi, la perfusion sous-cutanée continue à la pompe est très efficace pour maintenir un bon équilibre glycémique sans hypoglycémies fréquentes ou sévères [23]. Cette technique exige bien entendu une éducation des parents et une surveillance par une équipe spécialisée dans le diabète pédiatrique. Elle est indiquée avant l'âge de 1 an, ainsi que chez l'enfant d'âge préscolaire en cas d'échec d'un traitement classique bien conduit. La Figure 6 donne un exemple de l'équilibre glycémique obtenu chez un jeune enfant diabétique avec les deux modalités thérapeutiques.

Une caractéristique frappante du diabète chez le jeune enfant est l'instabilité de l'équilibre glycémique. Les facteurs en jeu sont complexes et difficiles à identifier chez un malade donné. Les épisodes hypoglycémiques sont plus fréquents et plus sévères chez les enfants plus jeunes. Les comportements varient de façon imprévisible dans cette tranche d'âge, et les maladies aiguës accompagnées d'une diminution de l'appétit sont fréquentes. Enfin, l'administration des petites quantités d'insuline utilisées chez les malades les plus jeunes contribue peut-être à la variabilité de la glycémie. Les jeunes enfants ne peuvent pas décrire les symptômes qui accompagnent l'élévation ou la baisse de la glycémie et ne comprennent pas les principes qui gouvernent le traitement. Étant donné que l'acquisition de

l'indépendance par rapport aux parents constitue un aspect normal du développement, les mesures prises par les parents pour traiter le diabète de leur enfant constituent une source de conflit. Une fois que le petit enfant commence à rechercher une autonomie, vers l'âge de 2 à 3 ans, les parents doivent imposer des limites, malgré leurs sentiments de culpabilité souvent intenses.

Ces difficultés expliquent pourquoi le diabète chez un très jeune enfant affecte l'ensemble du fonctionnement de la famille. De plus, une étude a mis en évidence un retentissement socioéconomique majeur [28], les mères des enfants de moins de 6 ans arrêtant souvent de travailler ou réduisant leur temps de travail, par comparaison aux mères des enfants plus âgés.

En résumé, la prise en charge des tout-petits est très spécifique, relève de la surspécialité de diabétologie pédiatrique et est fortement consommatrice du temps du personnel soignant. En effet, plusieurs éléments caractérisent la maladie à cet âge : une rapide et grande variabilité glycémique que seul parfois le traitement par infusion continue, par pompe, est capable de réduire ; le danger particulier des hypoglycémies à cet âge ; l'interférence avec les maladies fébriles intercurrentes, fréquentes à cet âge de la vie ; l'immaturation de l'enfant pour participer à son traitement.



**Figure 6.** Avant et après traitement par pompe d'un enfant de 4 ans.

## 7.4 Traitement des complications

### 7.4.1 Traitement de l'acidocétose

L'acidocétose est une urgence qui exige une prise en charge rigoureuse et une surveillance médicale très attentive. De plus, l'admission en réanimation s'impose chez le très jeune enfant, et en cas de coma ou d'acidocétose sévère. Le traitement repose sur la réhydratation par voie intraveineuse et sur une perfusion intraveineuse d'insuline pour mettre fin à la production de corps cétoniques [23]. La glycémie et le pH doivent être normalisés lentement afin d'éviter une chute brutale de l'osmolalité sanguine susceptible de favoriser un oedème cérébral. Un schéma thérapeutique initial est proposé ; il convient alors de modifier le traitement en fonction de l'évolution, qui doit être surveillée de près.

Le bilan biochimique initial doit comporter le dosage dans le sang ou le plasma du glucose, du sodium, du potassium, des bicarbonates, du chlore, de l'urée et de la créatinine, ainsi que la mesure du pH plasmatique veineux. L'osmolalité est donnée par la formule  $2 \times [\text{Na meg/l} + \text{K meg/l}] + \text{glucose mmol/l} + \text{urée mmol/l}$ . Une voie veineuse doit être assurée immédiatement et une solution de chlorure de sodium à 0,9 % administrée à un débit de 8 à 10 ml/kg pendant la première heure, en fonction de la sévérité de la déshydratation. La perfusion doit ensuite être surveillée en permanence. Une fois la réhydratation débutée, l'insulinothérapie est mise en route. La kaliémie doit être mesurée toutes les 2 heures et l'électrocardiogramme surveillé en continu. L'administration de potassium doit être débutée très tôt si la diurèse est satisfaisante. L'administration de bicarbonates n'est pas justifiée, même en cas de pH très bas ; la seule exception à cette règle est peut-être le choc gravissime susceptible d'altérer la fonction myocardique. Le pH augmente et la glycémie diminue à mesure de la correction de l'acidocétose diabétique sous l'effet de la perfusion d'insuline et de la réhydratation. Il convient ensuite d'adapter le débit de la perfusion d'insuline de façon à ce que la réduction n'excède pas 5 mmol/l par heure. La perfusion d'insuline doit être poursuivie jusqu'à la disparition de la cétonurie. La perfusion initiale de soluté physiologique doit être remplacée par une solution glucosée au bout de 2 heures au plus ou lorsque le glucose plasmatique atteint environ 14 mmol/l, le but étant d'empêcher une chute supplémentaire et d'apporter des substrats énergétiques à l'organisme [23]. Pour éviter une rechute, la première injection sous-cutanée d'insuline doit être donnée avant l'arrêt de l'insuline par voie intraveineuse.

#### **7.4.2 Traitement de l'oedème cérébral**

Un oedème cérébral doit être évoqué chez un enfant qui reste obnubilé malgré une amélioration des résultats des examens biochimiques sanguins, ou qui présente des céphalées, une bradycardie ou une hypertension. L'oedème cérébral est probablement la cause de mortalité la plus fréquente dans le diabète de type 1 du sujet jeune, à l'hôpital ou au domicile (enfants trouvés morts dans leur lit [dead in bed syndrome] pour lesquels des analyses post mortem révèlent souvent des évidences de décompensation acidocétosique, suggérant la possibilité d'oedème cérébral) [23]. Le diagnostic repose sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la tomodensitométrie cérébrale (TDM). Toutefois, le traitement doit être institué aussi rapidement que l'exige l'évolution et ne doit pas être retardé par des tentatives d'obtention d'une preuve objective par imagerie par résonance magnétique ou tomodensitométrie.

La conduite à tenir consiste à administrer du mannitol par voie intraveineuse (mannitol à 20 %, 2,5 ml/kg en 15 minutes, répété toutes les heures si nécessaire) et à adresser immédiatement le malade en réanimation, où la prise en charge neurochirurgicale comporte la surveillance des pressions intracrâniennes pour guider le traitement.

Deux idées importantes sont à retenir. D'un côté, l'oedème cérébral est souvent la conséquence du traitement de l'acidocétose et d'un autre côté il est le résultat d'une manifestation sévère de la maladie, ce qui signifie néanmoins qu'une partie des décès liés à l'oedème cérébral est tout à fait évitable. La Société internationale de diabétologie pédiatrique (ISPAD) et la Société européenne d'endocrinologie pédiatrique (ESPE) publient des recommandations et un protocole de traitement, régulièrement remis à jour. La meilleure stratégie thérapeutique consisterait à prévenir l'oedème cérébral en traitant la décompensation métabolique avant le stade d'acidocétose sévère.

#### **7.4.3 Traitement de l'hypoglycémie**

Le traitement d'une hypoglycémie discrète consiste à administrer du glucose par voie orale (habituellement 5 g pour 20 kg de poids). Les comprimés de glucose, les boissons sucrées comme les jus de fruits frais ou les boissons gazeuses sans édulcorants artificiels, selon les aspects pratiques, permettent d'augmenter rapidement la glycémie ; il convient d'ajouter un en-cas contenant des glucides lents si l'épisode survient plusieurs heures avant le prochain repas. Il ne faut pas administrer de glucose par voie orale chez un enfant inconscient. Les parents doivent être capables d'administrer une injection de glucagon (1 mg par voie



intramusculaire, efficace aussi en cas d'administration sous-cutanée), qui permet d'obtenir la récupération en moins d'un quart d'heure. Un traitement parentéral n'est nécessaire que si une obnubilation sévère expose l'enfant à des complications en cas d'administration per os.

La prévention des hypoglycémies sévères est un point essentiel. Cela suppose des vérifications plus fréquentes du glucose sanguin chez les petits, une participation plus active des parents, des enseignants et des autres personnes qui ont la charge des enfants et, enfin, une meilleure observance du schéma thérapeutique par les enfants plus grands.

## **7.5 Vivre avec le diabète sucré**

### **7.5.1 Évolution clinique initiale**

Au moment du diagnostic de diabète, les besoins en insuline sont corrélés à la sévérité des anomalies métaboliques. En cas d'acidocétose, les besoins en insuline pendant les premiers jours sont habituellement plus élevés qu'en cas de manifestations plus discrètes. Chez la quasi-totalité des malades qui ont un diabète de diagnostic récent, les besoins quotidiens en insuline diminuent pendant la première semaine du traitement. Chez l'enfant, il est habituellement nécessaire de diminuer progressivement la dose quotidienne de 1 à 0,5 unité/kg, voire moins. Une rémission partielle, définie de façon arbitraire comme un besoin en insuline inférieur à 0,5 unité/kg avec des paramètres métaboliques normaux, s'observe dans environ les deux tiers des cas.

La rémission clinique est due à une amélioration de la synthèse et de la sécrétion de l'insuline, comme le démontrent les dosages pendant cette période du peptide C sérique à l'état basal ou après stimulation [23]. Les études faisant appel aux techniques du clamp ont montré qu'une amélioration de la sensibilité tissulaire à l'insuline contribue aussi à la rémission.

La rémission dure de quelques mois à 1 ou 2 ans. Bien qu'il existe sur ce point des différences d'opinion, l'insulinothérapie doit être maintenue, sauf si une dose quotidienne de 0,1 unité par kg est responsable d'hypoglycémie.

### **7.5.2 Aspects affectifs**

Le risque de difficultés affectives et psychiatriques est élevé en cas de diabète. Toutefois, ces difficultés ne sont pas spécifiques du diabète.

Plusieurs études ont évalué les difficultés psychologiques et leurs conséquences sur le contrôle du diabète. Les résultats sont contradictoires, peut-être en raison de différences dans les méthodologies ou, avant tout, dans les populations. Certaines études sont en faveur d'un retard à la maturation psychologique et d'un risque accru de problèmes psychiatriques, alors que d'autres sont plus optimistes. Selon une étude longitudinale réalisée à Pittsburgh, l'apparition du diabète s'accompagne d'ajustements qui, bien que discrets et transitoires, semblent indiquer un risque accru de pathologie psychiatrique plus tard dans la vie. Le suivi des malades jusqu'à l'adolescence a mis en évidence une incidence accrue de difficultés psychiatriques ou d'idées suicidaires. Des résultats similaires ont été obtenus dans d'autres pays. Toutefois, dans d'autres études longitudinales, l'adaptation psychologique semblait aussi bonne chez les jeunes adultes diabétiques depuis l'adolescence que chez les jeunes adultes bien portants. Un déni de la maladie et un comportement manipulateur peuvent s'observer, donnant lieu à des problèmes très divers comme une mauvaise observance du traitement, l'injection volontaire d'une dose excessive d'insuline responsable d'hypoglycémie ou l'absence d'injection d'insuline risquant de conduire à une acidocétose. Les conflits affectifs majeurs s'accompagnent d'hospitalisations pour hypoglycémie, déséquilibre glycémique majeur ou acidocétose. Un soutien psychologique est souvent nécessaire pour porter le diagnostic et mettre au point la stratégie thérapeutique, toujours complexe. Malheureusement, les enfants et adolescents refusent souvent de voir un psychologue ou de poursuivre une psychothérapie dont l'effet est significatif.

Dans cette situation complexe, le diabétologue joue un rôle privilégié qui exige du tact vis-à-vis du malade et des parents.

### **7.5.3 Contribution de l'environnement social et associatif**

#### *7.5.3.1 Colonies pour enfants diabétiques*

Il existe dans plusieurs pays une longue tradition de colonies de vacances pour enfants diabétiques ; des informations peuvent habituellement être obtenues auprès des associations nationales de parents. L'objectif principal de ces colonies consiste à offrir des vacances agréables, tout en garantissant une assistance médicale en cas de besoin. La mise au point de programmes éducatifs adaptés dans un environnement autre que l'hôpital est un autre objectif important. Les parents tirent souvent profit de ce répit qui leur permet d'échapper à la routine incessante et angoissante de la vie d'une famille confrontée au diabète, bien que les

encourager à participer puisse aussi les aider à gérer les problèmes complexes et le fardeau inévitable qui pèse sur les parents d'un enfant diabétique.

### *7.5.3.2 Organisation des soins*

Le centre de diabétologie doit réunir en un seul lieu tout le personnel médical et infirmier nécessaire pour soigner les enfants diabétiques. L'équipe doit comporter notamment un diabétologue pédiatre, des infirmiers pédiatriques, une infirmière spécialisée dans l'éducation, un diététicien, une assistante sociale et un pédopsychologue ou pédopsychiatre. Cette approche est très efficace et habituellement appréciée des parents et des malades.

Les consultations doivent être fréquentes initialement, mais peuvent ensuite être espacées en fonction des besoins du malade. Dans la majorité des pays, ce type de centre peut être créé dans les grands hôpitaux universitaires. Les centres doivent travailler de façon très étroite avec les centres plus petits et les pédiatres généralistes de façon à permettre aux malades de recevoir un suivi près de leur domicile.

Les associations à but non lucratif sont très utiles pour organiser les colonies de vacances et promouvoir les droits fondamentaux des enfants diabétiques.

## **DEUXIEME PARTIE**

### **Partie Pratique**

# 1 Objectifs

L'objectif de cette étude est d'établir un relevé des cas diagnostiqués de diabète de type 1 chez les enfants âgés de 0 à 2 ans hospitalisés entre le 01/01/2009 et le 30/09/2016 au niveau de l'Unité nourrisson du Service de pédiatrie générale de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé (EHS) Mère et Enfant de Tlemcen afin de déterminer le profil épidémiologique de cette affection pour cette tranche d'âge (0-2 ans) durant cette période (du 01/01/2009 au 30/09/2016).

## 2 Patients et méthodes

### 2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive rétrospective, menée au niveau de l'Unité nourrisson du Service de pédiatrie générale de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé (EHS) Mère et Enfant de Tlemcen, durant la période du 01/01/2009 au 30/09/2016.

### 2.2 Population

La population de l'étude est constituée de l'ensemble des enfants de 0 à 24 mois hospitalisés au niveau du Service de pédiatrie générale de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé (EHS) Mère et Enfant de Tlemcen.

### 2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

Le diabète est défini selon les critères de l'ADA en 2003[1].

Il est considéré de type 1 dans les cas suivants :

- si un ou plusieurs des anticorps recherchés sont positifs.
- s'il est « idiopathique » (les anticorps sont absents ou n'ont pas été recherchés) et insulino-dépendant.

Les critères d'inclusion sont :

- Enfant de 0 - 24 mois au début du traitement.
- Diabète de type 1 ou « idiopathique » et insulino-dépendant.
- Diagnostic posé au niveau du Service de pédiatrie générale l'EHS Mère et Enfant de Tlemcen entre le 1er Janvier 2009 et le 31 Septembre 2016. La date de la première injection d'insuline est considérée comme étant la date de la découverte du diabète.

Les critères d'exclusion sont les diabètes de type 2, MODY et autres types de diabète hors diabète de type 1 (Annexe 1).

## **2.4 Recueil de données**

Le principal support de recherche est le registre manuscrit des hospitalisations du service de pédiatrie ; seuls les dossiers des enfants hospitalisés pour syndrome polyuro-polydipsique, troubles de la conscience, troubles digestifs et dont le diagnostic de sortie était un diabète de type I furent consultés.

Les dossiers des enfants consultant régulièrement au niveau du service pour le suivi de leur diabète étaient classés à part au niveau du secrétariat du service, ce qui a grandement facilité notre tâche.

Chaque patient s'est vu attribuer un code, puis les paramètres suivants ont été recueillis :

- données inhérentes au patient : sexe, année de naissance, antécédents médicaux personnels et familiaux.
- données administratives sur la découverte de diabète : mois, saison et année de la découverte, âge à la 1ère injection d'insuline (le début du diabète est le jour de la 1ère injection d'insuline).
- données sur le mode de découverte : motif initial d'hospitalisation, présence d'un syndrome polyuro-polydipsique (SPUPD), d'un amaigrissement, d'une cétose ou d'une acidocétose diabétique.
- paramètres cliniques : poids, taille, état de conscience.
- paramètres para-cliniques : glycémie capillaire, glycémie veineuse à jeun, dosage d'HbA1c initiale, réalisation d'une bandelette urinaire avec recherche de glycosurie et d'acétonurie.
- bilan étiologique du diabète : recherche des auto-anticorps anti-GAD (anti-glutamate décarboxylase), anti-IAA (anti-insuline), anti-IA2 (anti-tyrosine phosphatase) et anti-ICA (anti-ilots de Langerhans), recherche d'autres maladies auto-immunes (hypothyroïdie, hyperthyroïdie, maladie coeliaque).
- antécédents familiaux : recherche d'une notion de diabète, du type de cet éventuel diabète ; et de maladies auto-immunes avec précision du degré de parenté.

La feuille de recueil de données est présentée en Annexe 4.

On considère les mois d'Octobre à Mars comme la saison hivernale, ceux d'Avril à Septembre comme la saison estivale.

## **2.5 Définition des paramètres étudiés**

La date de la première injection d'insuline est considérée comme étant la date de la découverte du diabète.

La définition du syndrome polyuro-polydipsique est ici une définition clinique subjective correspondant à l'impression que l'enfant boit plus en quantité et plus souvent et urine plus souvent qu'avant. Cette donnée se base sur l'interrogatoire de l'entourage, les nourrissons n'étant pas en âge de comprendre. Les patients sont répartis en 2 groupes selon la présence ou non d'un syndrome polyuro-polydipsique :

- Absence de syndrome polyuro-polydipsique.
- Présence de syndrome polyuro-polydipsique.

L'indice de masse corporelle (IMC) est calculé selon la formule :

$$\text{IMC} = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (cm}^2\text{)}$$

## **2.6 Analyses des données**

Les données sont collectées dans un tableau Excel. Les variables qualitatives ont été codifiées en valeurs numériques (cf. Annexe 7) et sont exprimées dans les résultats en valeur absolue et en pourcentage. Les valeurs quantitatives sont exprimées dans les résultats en valeur moyenne.

Les différentes fonctionnalités du logiciel Microsoft Office Excel 2013 ont été utilisées pour traiter les données et réaliser les représentations graphiques.

## **2.7 Organisation de la prise en charge au niveau du service**

Hospitalisation de courte durée du nourrisson accompagné de sa mère. On démarre immédiatement la prise en charge thérapeutique avec traitement des complications, instauration de l'insulinothérapie avec adaptation des doses afin d'assurer l'équilibre glycémique.

On réalise un bilan initial systématique qui comprend :

- une fonction rénale,
- une formule de numération sanguine,
- une HbA1c,
- un ECBU,
- un bilan ophtalmologique,
- une recherche de maladies auto-immunes associées : maladie coeliaque et dysthyrïdies,
- une intradermo-réaction à la tuberculine,
- une radiographie thoracique de face,

On assure également aux parents des séances quotidiennes en groupe, en présence d'un médecin spécialiste et d'une nutritionniste, une éducation intensive dont le but est d'obtenir une autonomie thérapeutique. Ces séances insisteront sur l'apprentissage :

- De l'insulinothérapie, de la technique et des sites d'injection, et de l'adaptation des doses.
- De l'auto-surveillance glycémique, et de la tenue d'un carnet de surveillance et de traitement.
- Des règles de l'alimentation, avec apprentissage des grandes lignes d'un régime alimentaire adapté (avec une nutritionniste) et des règles d'hygiène de vie.
- De la reconnaissance des complications du diabète et de la conduite à tenir dans ces situations.

A la fin de l'hospitalisation, dont la durée moyenne est d'une dizaine de jours, tout nouvel enfant diabétique est doté en insuline, seringues (ou stylos) et bandelettes réactives.

Le suivi des cas se fait au niveau de la consultation du service. La journée du mardi leur est d'ailleurs spécialement dédiée. Ce suivi est axé essentiellement sur l'évaluation :

- de l'état clinique du malade,
- de ses valeurs de glycémie capillaire notifiées sur un carnet de suivi,
- du respect ou non des règles hygiéno-diététiques
- de la présence d'éventuelles complications



L'éducation thérapeutique prend la majeure part de ces consultations de suivi régulier des malades diabétiques.

L'intervalle de temps entre deux consultations variera en fonction de l'assimilation des consignes par les parents et de la qualité de l'équilibre glycémique.

### 3 Résultats

#### 3.1 Fréquence des hospitalisations de nourrissons pour DT1 par rapport au nombre total des hospitalisations du service

Au cours de la période étudiée, du 01/01/2009 au 30/09/2016, 174 enfants diabétiques ont été hospitalisés au niveau du Service de pédiatrie générale de l'EHS Mère et Enfant de Tlemcen, parmi lesquels on dénombrait 20 nourrissons correspondant à notre tranche d'âge et atteints de diabète de type 1, ce qui représente :

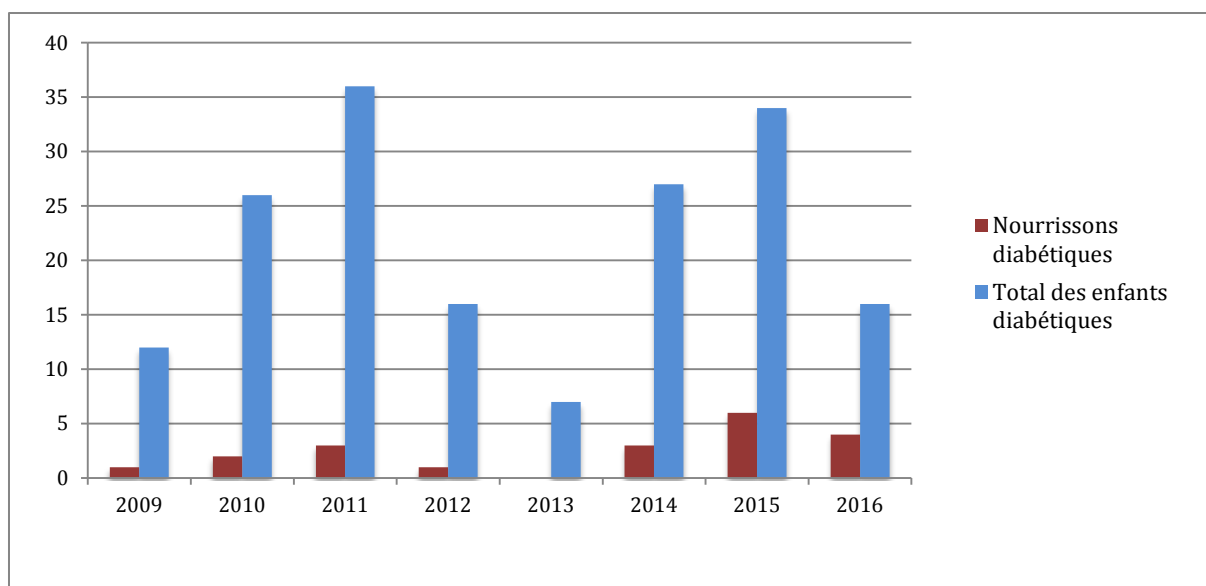
- 1,40% du nombre total des hospitalisations du service (tous diagnostics confondus),
- 11,49% des enfants de moins de 15 ans hospitalisés pour le diagnostic et la prise en charge d'un diabète.

**Au total, ce sont 20 enfants âgés 0 à 24 mois, hospitalisés, diagnostiqués et pris en charge pour un DT1, durant cette période du 01/01/2009 au 30/09/2016.**

Rappelons que pour tout nouveau cas diagnostiqué, l'hospitalisation est indispensable afin d'initier et d'adapter son traitement au niveau du service.

**Tableau 3.** Nombre des hospitalisations au niveau du Service de pédiatrie entre le 01/01/2009 et le 30/09/2016

	<b>Total des hospitalisations</b>	<b>Enfants diabétiques (0-15 ans)</b>	<b>Nourrissons diabétiques (0 – 24 mois)</b>
<b>Effectif</b>	13632	174	20

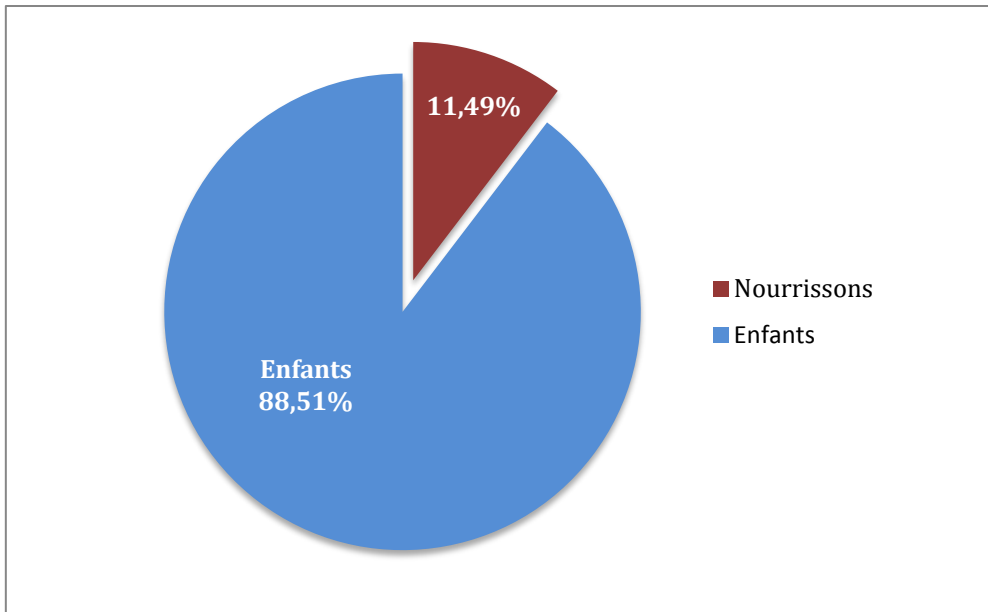


**Figure 7.** Nombre d'enfants diabétiques hospitalisés par année

**Tableau 4.** Répartition annuelle des nourrissons diabétiques par rapport au total des enfants diabétiques hospitalisés

Année	Fréquence
2009	08,33%
2010	07,69%
2011	08,33%
2012	06,25%
2013	00,00%
2014	11,11%
2015	17,64%
2016	25,00%

N.B. Absence de dossiers cliniques de malades hospitalisés durant l'année 2013.

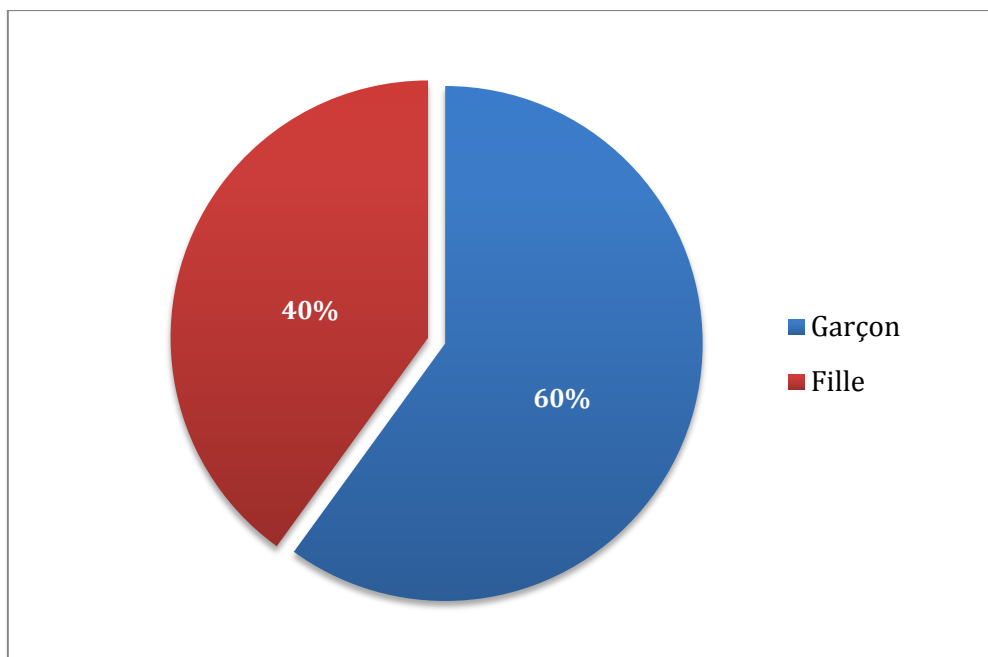


**Figure 8.** Taux de nourrissons diabétiques hospitalisés

## 3.2 Caractéristiques des nourrissons diabétiques

### 3.2.1 Répartition des nourrissons selon le sexe

Parmi les 20 découvertes de diabète, on retrouve 12 garçons pour 8 filles, soit un sex ratio à 1,5.



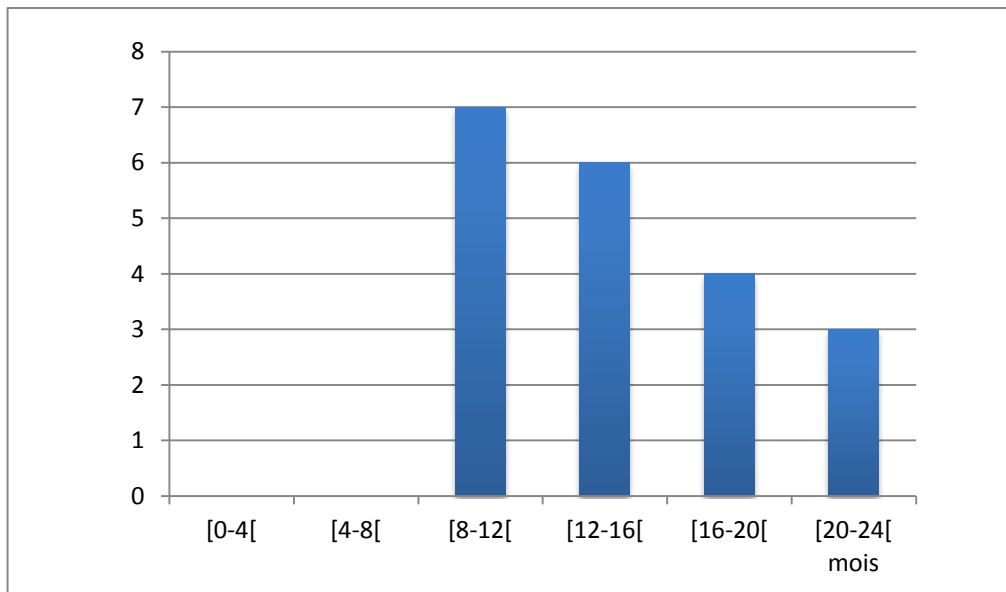
**Figure 9.** Répartition des nourrissons diabétiques selon le sexe

### 3.2.2 Répartition des nourrissons selon l'âge au diagnostic

Parmi les 20 nourrissons étudiés, l'âge varie de 08 à 23 mois révolus. Le tableau suivant représente la répartition des nourrissons selon l'âge au diagnostic :

**Tableau 5.** Répartition des nourrissons selon la tranche d'âge

Âge (mois)	Nombre de cas (%)
[0,8[	0 (0%)
[8,12[	7 (35%)
[12,16[	6 (30%)
[16,20[	4 (20%)
[20,24[	3 (15%)
<b>Total</b>	<b>20</b>



**Figure 10.** Répartition des nourrissons selon la tranche d'âge

Plus du tiers de notre effectif avait moins de 1 an au moment du diagnostic ; la répartition selon la tranche d'âge et le sexe est la suivante :

- Enfants âgés de 0 à 8 mois: 0 garçon et 0 fille (0%)
- Enfants âgés de 8 à 16 mois: 7 garçons et 7 filles (14 soit 70%)
- Enfants âgés de 16 à 23mois : 5 garçons et 1 fille (6 soit 30%)

**Tableau 6.** Age moyen au diagnostic par année

<b>Année</b>	<b>Age (mois)</b>
2009	20
2010	20
2011	12
2012	10
2013	-
2014	13
2015	13,5
2016	12,5

### **3.2.3 Caractéristiques anthropométriques de l'enfant au moment du diagnostic**

Les données sur le poids n'ont pas été précisées chez 02 nourrissons et celles sur la taille n'ont pas été précisées chez 08 nourrissons. Les poids et tailles des nourrissons diabétiques chez lesquels ces paramètres étaient disponibles ont été reportés sur les courbes standardisées de l'OMS[29] (voir Annexes 5 et 6).

L'ensemble des nourrissons de notre effectif, chez qui ces deux paramètres étaient notifiés, avaient une taille et un poids considérés comme normaux, c'est-à-dire entre le 3<sup>e</sup> et le 97<sup>e</sup> percentile (-2DS et +2DS).

Le poids et la taille des enfants en fonction de leur âge au moment du diagnostic sont représentés dans le tableau suivant :

**Tableau 7. Poids et taille des nourrissons**

Âge au diagnostic (mois)	Poids moyen (kg)	Taille moyenne (cm)
8	6	66
10	7,1	74
11	10,6 ± 1,4	82 ± 14
13	11	/
14	9,8 ± 1,2	79 ± 0,5
15	8,1	72
17	11	/
18	10,5 ± 0,5	73
20	11,75 ± 0,75	83,5 ± 0,2

### **3.3 Antécédents physiologiques et pathologiques**

Nous nous sommes intéressés aux caractéristiques suivantes :

- le poids de naissance
- le terme à la naissance
- les antécédents familiaux de diabète
- les caractéristiques de l'enfant au moment du diagnostic (poids, taille)
- les circonstances de découverte du diabète
- le bilan biologique au moment du diagnostic (glycémie, glycosurie et cétonurie)



### 3.3.1 Poids et terme de naissance

Le poids de naissance (PN) varie de 2900 à 4300 grammes ; il est en moyenne de 3425  $\pm$  525 grammes. 30% des enfants avaient un PN  $\geq$  3400 grammes et 55% des enfants avaient un PN  $\geq$  3000 grammes.

Cette variable n'a pas été reportée chez 7 enfants (% 35 des cas).

Tous les nourrissons sont nés à terme.

**Tableau 8.** Poids de naissance des nourrissons diabétiques

<b>Effectif</b>	<b>Valeurs extrêmes du poids de naissance (grammes)</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Médiane</b>
20	2900 – 4300	3425 $\pm$ 525	3400

### 3.3.2 Vaccination

Cette donnée était renseignée chez tous les nourrissons diabétiques hospitalisés au niveau de notre service. L'ensemble des 20 nourrissons de notre population avaient un calendrier vaccinal à jour.

### 3.3.3 Prophylaxie anti-rachitique

Cette donnée était renseignée chez 18 (90%) nourrissons diabétiques hospitalisés au niveau de notre service. L'ensemble de ces 18 nourrissons avaient reçu leur dose de vitamine D dans le cadre du programme national de prophylaxie anti-rachitique.

### 3.3.4 Pathologies associées

Une pathologie associée a été retrouvée chez un seul patient ; il s'agit d'une anémie microcytaire hypochrome d'origine ferriprive.

### 3.3.5 Antécédents familiaux de diabète

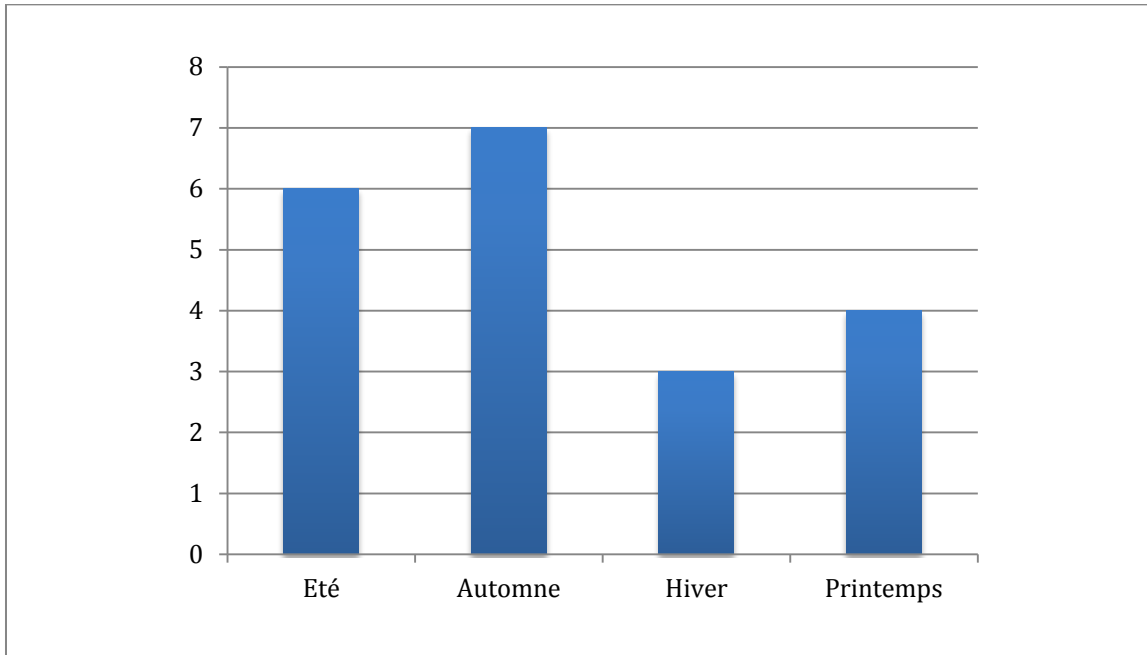
Une histoire familiale de diabète existe dans plus du tiers des cas ; en effet, 7 enfants (soit 35 % des cas) ont au moins un antécédent familial de diabète ; il s'agit de diabète de type 1 dans 42% cas. Ces renseignements sont indiqués dans le tableau suivant :

**Tableau 9.** Antécédents familiaux de diabète

<b>Parent diabétique</b>	<b>Diabète de type 1</b>	<b>Diabète de type 2</b>
Père	1	1
Mère	0	1
Oncle paternel	1	0
Tante maternelle	0	1
Cousin germain	1	2
Grand-père paternel	0	1
Grand-mère maternelle	0	1

### 3.4 Saisonnalité du diabète

Une répartition saisonnière a été recherchée ; l'année a été partagée en 4 trimestres. On note une plus forte incidence en automne (35%) et en été (30%). La fréquence la plus basse est observée en hiver (15%). Ceci est illustré dans le graphique suivant :



**Figure 11.** Répartition des cas selon la saison de découverte

### 3.5 Circonstances de découverte du diabète

Le plus souvent, le diabète est découvert à la suite d'un syndrome polyuro-polydypsique ou d'une cétose inaugurale. Dans plus de la moitié des cas, le diabète est découvert au stade de cétose inaugurale avec ou sans acidocétose.

**Tableau 10.** Circonstances de découverte du diabète

<b>Circonstance de découverte</b>	<b>Effectif (%)</b>
Découverte fortuite	3 (15%)
Syndrome polyuro-polydypsique isolé	2 (10%)
Cétose inaugurale sans acidocétose	7 (35%)
Acidocétose sans signes neurologiques	8 (40%)
Acidocétose avec signes neurologiques	0 (0%)
<b>Total</b>	<b>20</b>

### 3.6 Bilan biologique

Le bilan biologique est composé de :

- la glycémie capillaire au moment du diagnostic
- la glycosurie et la cétonurie
- la glycémie veineuse
- L'HbA1c

### 3.6.1 Glycémie capillaire au moment du diagnostic

La glycémie au moment du diagnostic varie de 2,00 à 5,61 g/l avec 3 valeurs HI.

La glycémie au moment du diagnostic a été reportée chez tous les nourrissons diabétiques hospitalisés de notre série.

**Tableau 11.** Caractéristiques de la glycémie au moment du diagnostic

<b>Effectif</b>	<b>Valeurs extrêmes de la glycémie (g/l)</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Médiane</b>
20	2 – 5,60	4,19	4,42

Les trois quart des nourrissons de notre série avaient une glycémie capillaire  $\geq 4$  g/l au moment du diagnostic.

**Tableau 12.** Répartition des nourrissons selon les valeurs de la glycémie capillaire au moment du diagnostic

<b>Glycémie capillaire au moment du diagnostic (g/l)</b>	<b>Effectif (%)</b>
< 2	0 (0%)
[2,3[	2 (10%)
[3,4[	4 (20%)
[4,5[	6 (30%)
[5,6[	5 (25%)
HI	3 (15%)
<b>Total</b>	<b>20</b>

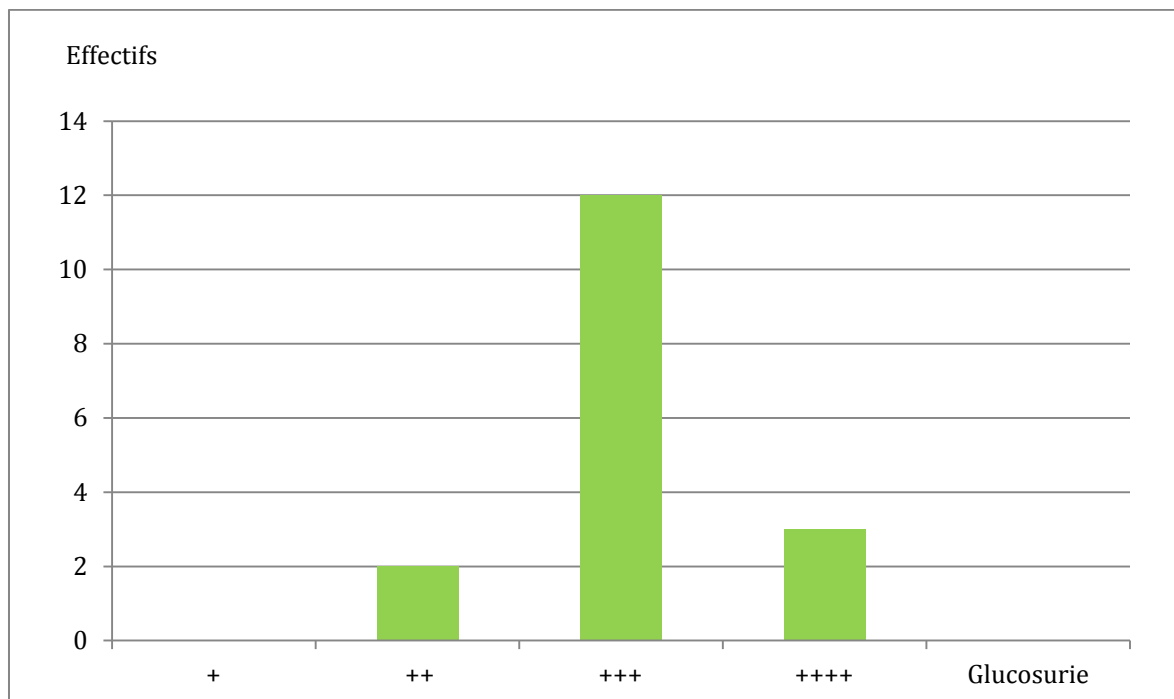
### 3.6.2 Glycosurie et Cétonurie

Un résultat de bandelette urinaire est retrouvé chez la majorité des nourrissons : 17 patients, soit 85%.

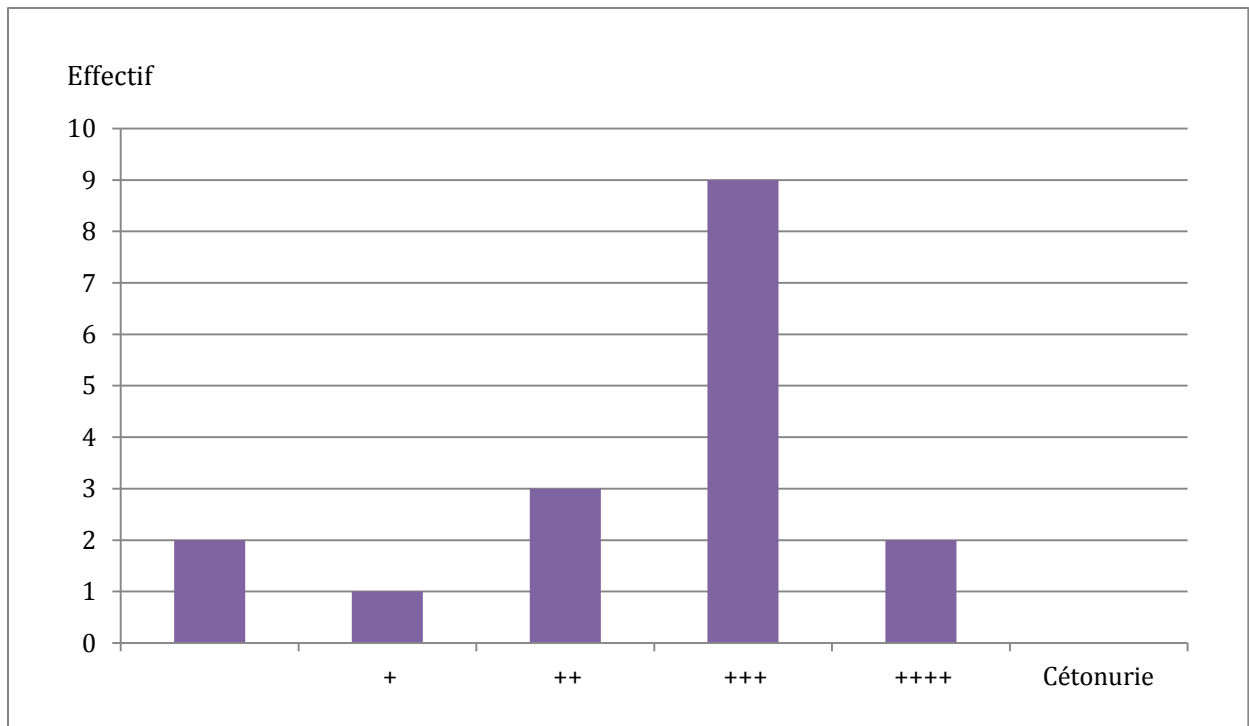
La glycosurie est présente dans 100 % des cas, la cétonurie dans 82 % des cas, ce qui traduit l'insulinopénie en faveur du diagnostic de diabète de type 1.

**Tableau 13.** Résultats du labstix des urines

Examen biologique	Effectif	Examens positifs (%)
Glycosurie	17	17 (100%)
Cétonurie	17	14 (82%)



**Figure 12.** Résultat de la glucosurie à la bandelette urinaire



**Figure 13.** Résultat de la cétonurie à la bandelette urinaire

### 3.6.3 HbA1c au diagnostic

Seuls 14 (soit 70%) patients ont bénéficié de cet examen.

L'HbA1c varie de 6,9% à 12,3%, elle est en moyenne de 9,5%  $\pm$  2,6%. Dans la moitié des cas, l'HbA1c est supérieure à 9,5% .

**Tableau 14.** Répartition des taux de l'HbA1c au moment du diagnostic

<b>HbA1c au moment du diagnostic (%)</b>	<b>Effectif (%)</b>
[ 6,7 [	1 (7,41%)
[ 7,8 [	1 (7,41%)
[ 8,9 [	3 (21,42%)
[ 9,10 [	4 (28,47%)
[ 10,11 [	3 (21,42%)
[ 11,12 [	1 (7,41%)
> 12	1 (7,41%)
<b>Total</b>	<b>20</b>

### 3.7 Insulinothérapie

Tous les les nourrissons de notre cohorte ont bénéficié d'un schéma d'insulinothérapie type Split-mixed, et recevaient une dose moyenne de 0,77 UI/kg/j d'insuline.



## **4 Discussion**

### **4.1 Population étudiée**

Cette étude porte sur l'ensemble des enfants de moins de 24 mois hospitalisés au niveau du Service de pédiatrie générale de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé (EHS) Mère et Enfant de Tlemcen.

Le choix de se limiter aux seuls nourrissons a été motivé par le fait que nous soyons affectés à l'unité Nourrisson pendant notre stage interne au niveau du Service de pédiatrie générale de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé (EHS) Mère et Enfant. Ce choix nous a semblé d'autant plus nécessaire qu'il n'existait dans la littérature aucune étude sur le diabète qui se soit focalisée sur cette seule tranche de la population.

En effet, dans la littérature algérienne [15,16,18,19], européenne [12] et mondiale [10], la population pédiatrique est répartie en trois tranches d'âge : 0-4 ans, 5-9 ans et 10-14 ans. Cela a eu comme conséquence la difficulté, voire l'impossibilité de comparer nos résultats à ceux de la littérature.

D'autre part, cette répartition selon les trois tranches d'âge précédemment citées est également celle adoptée par l'Office National des Statistiques dans le recensement général de la population algérienne [30].

### **4.2 Fréquence des nourrissons hospitalisés pour DT1**

Au cours de la période étudiée, du 01/01/2009 au 30/09/2016, les nourrissons hospitalisés pour la prise en charge d'un diabète de type I représentaient 1,40% de l'ensemble des enfants hospitalisés au niveau du service de pédiatrie, et 11,49% des enfants dont le motif d'hospitalisation était la prise en charge d'un diabète.

Notre étude met en évidence la fréquence hospitalière du DT1 du nourrisson qui a augmenté de 2009 à 2016, nettement au cours des trois dernières années. Ces chiffres rejoignent ceux de l'étude de l'INSP sur le registre du diabète de type 1 de l'enfant de moins de 15 ans au niveau de la wilaya d'Alger [19] et tendent à confirmer les estimations de l'EURODIAB. En effet, l'étude européenne [12] avait prédit un doublement du nombre de cas de diabète des enfants de moins de 5 ans entre 2005 et 2020.

Les études d'Alger [19], européennes [12] et mondiales [10] ont décrit une augmentation de l'incidence du diabète de type I avec l'âge. Il a été démontré que les enfants

des tranches d'âge 5-9 ans et 10-14 ans avaient un risque respectivement 1,6 et 1,94 fois plus élevé de devenir diabétiques que ceux de la tranche d'âge 0-4 ans [11]. Le fait que, dans notre étude, les nourrissons ne représentent que 11,49% des enfants hospitalisés pour diabète nous semble manifestement aller dans ce sens.

### **4.3 Caractéristiques des nourrissons diabétiques**

#### **4.3.1 Sexe**

Dans notre étude, le sex ratio est de 1.5. Il rejoint en partie les résultats l'étude d'Alger 2014 [19] qui relevait un sex ratio d'environ 1.25.

Cependant, dans l'étude mondiale DIAMOND, le sex ratio est de 1,06 [10], et dans l'étude européenne EURODIAB, le sex ratio est de 1,11 [12]. Cette dernière souligne notamment qu'il existerait une prédominance masculine dans les pays à incidence élevée du diabète, et une prédominance féminine dans les pays à incidence moindre, ce qui semble aller dans le sens de notre étude, bien qu'il faudrait encore rappeler que toutes ces études adoptaient la répartition selon les tranches d'âge que nous avons précédemment citées ; les nourrissons étaient donc inclus dans la tranche d'âge 0-4 ans.

#### **4.3.2 Age au diagnostic**

Dans notre échantillon, l'âge moyen de découverte du diabète entre 2009 et 2016 était de 18 mois.

On note également une diminution significative de l'âge au diagnostic qui est passé de 20 mois en 2009 à 12,5 mois en 2016. Cette diminution est classiquement décrite dans d'autres études [10, 11, 12], et semble donc s'appliquer également aux enfants de moins de 24 mois.

Notre échantillon relève aussi l'absence de nourrissons diabétiques diagnostiqués avant l'âge de 8 mois, un résultat constaté également dans l'étude d'Alger où on comptait seulement 2 nourrissons de moins de 8 mois sur un total de 257 enfants [19].

#### **4.3.3 Caractéristiques anthropométriques au diagnostic**

Tous les nourrissons de notre effectif, chez qui les paramètres anthropométriques étaient reportés, avaient une taille et un poids normaux, c'est-à-dire entre le 3<sup>e</sup> et le 97<sup>e</sup>

percentile (-2DS et +2DS). Notre étude ne montre donc pas l'obésité comme facteur de risque dans le diabète de type I chez le nourrisson.

#### **4.4 Antécédents familiaux**

Dans notre étude, 35% des nourrissons ont un antécédent familial de diabète, tous types confondus, et 15% ont une histoire familiale de DT1. Ce dernier paramètre s'élevait à 46% dans l'étude d'Alger chez les enfants de moins de 15 ans [19].

Il a été décrit une plus grande fréquence d'antécédents familiaux de diabète de type 1 chez les enfants présentant un DT1 dans la petite enfance, ce qui suggère l'importance de la part génétique dans l'apparition du diabète de l'enfant [31].

Notre étude semble donc relever une importance moindre des antécédents familiaux de DT1 par rapport aux données de la littérature, cela pourrait être dû au fait que notre échantillon ne comprenne que des enfants de moins de 24 mois, comme cela pourrait être expliqué par un manque de puissance de notre cohorte.

#### **4.5 Antécédents personnels**

##### **4.5.1 Terme et poids de naissance**

Tous les nourrissons de notre échantillon étaient nés à terme, ce qui irait dans le sens d'écarter la prématurité comme facteur de risque du DT1 chez le nourrisson.

Sauf pour un nourrisson qui pesait 4,3 kg à la naissance, tous les nourrissons de notre cohorte avaient un poids compris entre 2,9 et 3,8 kg et étaient donc eutrophes à la naissance. Notre étude ne met donc pas en évidence le petit, ni le grand poids de naissance comme facteurs de risque du DT1.

##### **4.5.2 Vaccination**

L'ensemble des 20 nourrissons de notre cohorte avaient un calendrier vaccinal à jour. La relation entre les vaccinations et l'augmentation de l'incidence du DT1 de l'enfant a été analysée en Europe [11]. Les vaccins pédiatriques testés sont ceux développés contre la tuberculose, la poliomyélite, le tétanos, la diphtérie, la coqueluche, la rubéole, la rougeole, les oreillons, l'*Haemophilus influenzae* et l'hépatite B, soit la quasi-totalité des vaccins inclus dans le calendrier vaccinal algérien. Les résultats de ces études ne soutiennent pas l'hypothèse d'une association entre ces vaccins obligatoires en Algérie et un risque accru de DT1. Les

rumeurs que le risque de diabète pourrait être modifié par des changements dans le calendrier de vaccinations ne paraissent également pas fondées. Plus généralement, l'implication des vaccinations dans l'accroissement des maladies auto-immunes est débattue et n'est en aucun cas démontrée [12].

### **4.5.3 Vitamine D**

La totalité des 18 nourrissons de notre échantillon chez lesquels cette donnée avait été reportée avaient reçu leur dose de vitamine D dans le cadre de la prophylaxie anti-rachitique, ce qui nous semble être un élément encourageant quant au suivi de ce programme national.

Plusieurs études, notamment celles du réseau européen EURODIAB [12], ont montré que la supplémentation en vitamine D dans le jeune âge était associée à une baisse de l'incidence du DT1. Une étude finlandaise a montré que la supplémentation en vitamine D pendant la petite enfance protégeait contre le risque ultérieur de développer un DT1 [11] ; ainsi, la maladie était moins importante chez les enfants supplémentés régulièrement à la dose recommandée.

Ceci dit, le fait que l'ensemble de notre cohorte ait correctement suivi sa prophylaxie anti-rachitique nous place dans l'impossibilité de confirmer ou d'infirmer l'éventuel rôle de facteur protecteur que jouerait la vitamine D.

## **4.6 Saisonnalité du diabète**

Il existe une variabilité des découvertes de diabète selon le mois de l'année. En effet, notre étude note une plus forte incidence du diabète du nourrisson en automne (35%) et en été (30%). La fréquence la plus basse est observée en hiver (15%). Ces résultats sont en contradiction avec l'étude d'Alger qui montre que l'incidence la plus élevée est notée en hiver [19].

L'étude EURODIAB montre elle aussi qu'il y a plus de découvertes de diabète en hiver qu'en été quelque soit la tranche d'âge ou le sexe. Cette variation est cependant beaucoup plus importante chez les 10-14 ans (+/- 24,9 %) que chez les 5-9 ans (+/-19,8 %) et chez les 0-4 ans (+/- 8,7 %) [12].

Cette différence avec notre étude est probablement liée au faible effectif de nourrissons diabétiques dans l'étude alors que les études multicentriques européennes regroupent plus de 20 000 enfants diabétiques.

Cette variation saisonnière renforce l'hypothèse d'une origine virale du DT1, essentiellement l'hypothèse du rôle de l'infection à entérovirus. Cependant, l'infection en elle-même entraîne une insulino-résistance et peut accélérer la décompensation métabolique chez un enfant dont le fonctionnement de la cellule beta est altéré.

Notons tout de même que l'étude finlandaise « The Finnish Diabetes Prediction and Prevention study » met en évidence des variations saisonnières de l'apparition des auto-anticorps spécifiques du diabète avec une fréquence plus importante en automne [32].

#### **4.7 Circonstances de découverte**

Dans l'étude de l'INSP à Alger, le DT1 est découvert le plus souvent à la suite d'un syndrome polyuro-polydypsique et dans plus de la moitié des cas, il y a une cétose inaugurale ou une acidocétose avec ou sans trouble neurologique associé [19].

Le groupe EURODIAB décrit les principaux symptômes lors de la première consultation comme étant la polyurie (96% des cas), la perte de poids (61%) et la fatigue (52%) [12].

Dans notre étude, le principal motif de consultations était l'acidocétose (40%). Une cétose inaugurale était retrouvée dans 35% des cas. Ces résultats, ajoutés au fait que le syndrome polyuro-polydypsique ne soit constaté que dans 10% des cas sont expliqués par le très jeune âge de notre échantillon qui s'est limité aux enfants de moins de 2 ans, contrairement aux deux études citées précédemment.

#### **L'Acidocétose diabétique**

La présence d'une acidocétose est un critère de gravité et traduit une décompensation métabolique. L'acidocétose diabétique est la première cause de mortalité chez l'enfant diabétique dans les premières années de vie, essentiellement au moment de la découverte du diabète. De plus sa présence conditionne la prise en charge. Sa recherche est donc licite et obligatoire.

Quarante pour cent des nourrissons de notre étude sont en acidocétose à l'arrivée à l'hôpital. Dans une publication de l'EURODIAB, 42 % des enfants ont une acidocétose inaugurale ; celle-ci est plus fréquente chez l'enfant de moins de 5 ans car la détérioration métabolique est plus rapide et le diabète plus rare donc plus difficile à diagnostiquer [11]. Une étude canadienne publiée en 2010 montre que la fréquence de l'acidocétose inaugurale d'un

DT1 varie selon les tranches d'âge : 39,7 % des moins de 3 ans et 16,3 % des enfants de 3 à 18 ans [33], ces chiffres s'avèrent très semblables à ceux que notre étude a révélé auprès de nourrissons de moins de 2 ans.

Aucun cas d'altération de la conscience ni de coma n'a été constaté dans notre étude, contrairement à l'étude d'Alger (5,8%). Le degré d'altération de la conscience étant dépendant du degré d'acidocétose, nos résultats peuvent être expliqués par la précocité de la prise en charge des nourrissons, avant que l'acidocétose ne puisse causer de troubles neurologiques. On pourrait également mettre en cause la puissance de notre effectif, puisque l'étude EURODIAB avait démontré que la fréquence de symptômes neurologiques était plus importante chez les plus jeunes (39 % chez les 0-4 ans, 6 % chez les 5-9 ans et 18 % chez les 10-14 ans) [12].

En conclusion, la présentation clinique du diabète de type 1 du nourrisson est différente de celle des enfants d'âge supérieur : elle est plus sévère du fait de la plus grande fréquence du diagnostic au stade d'acidocétose.

## **4.8 Bilan biologique à l'arrivée**

### **4.8.1 Glycémie capillaire**

La glycémie au moment du diagnostic est très souvent élevée, 70% des nourrissons de notre série avaient une glycémie capillaire  $\geq 4$  g/l au moment du diagnostic. Ces chiffres rejoignent ceux de l'étude d'Alger, où dépassant 4 g/l dans la moitié des cas [19].

### **4.8.2 Glycosurie et cétonurie**

Dans la quasi-totalité des cas, une glycosurie et une cétonurie sont notées au moment du diagnostic. Des chiffres similaires à ceux de la littérature [11, 19].

### **4.8.3 HbA1c**

L'HbA1c est un reflet de la durée de l'évolution du diabète. La moyenne des HbA1c est de 9,5% +/- 2,6. Ce chiffre est inférieur à celui l'étude l'Alger (10,7% +/- 1,9) [19] et de 11,8 % +/- 4,6 dans l'étude EURODIAB [12] chez les enfants de moins de 15 ans ; ceci laisse supposer que le diabète est diagnostiqué à un stade plus précoce de son évolution naturelle chez le nourrisson, et que la durée de l'état d'hyperglycémie chronique est plus longue chez les enfants les plus âgés.

## Conclusion

Notre étude rétrospective sur les cas de DT1 de l'enfant de moins de 2 ans hospitalisés au Service de pédiatrie de l'EHS Mère et Enfant de Tlemcen, entre 2009 et 2016 a montré que les nourrissons représentaient 11,49% des enfants diabétiques hospitalisés et que cette fréquence avait augmenté entre 2009 et 2016. Nous avons également relevé que l'âge moyen de découverte du diabète avait significativement diminué, passant de 20 mois en 2009 à 12 mois en 2016. Cette évolution est également décrite dans la littérature, et ses causes demeurent difficiles à identifier : alimentation précoce, infections dans la petite enfance, supplémentation en vitamine D... Les hypothèses hygiéniste et accélératrice sont séduisantes.

Les circonstances au diagnostic ont été étudiées ; la présentation clinique du DT1 chez le nourrisson se caractérise par une phase clinique plus précoce, ce qui traduit une évolution plus rapide : l'HbA1c au diagnostic est moins élevée par rapport aux tranches d'âge supérieures. Cependant, la présentation clinique est plus sévère : le diagnostic au stade d'acidocétose est le plus fréquent chez le nourrisson.

Les campagnes de prévention et les formations des futurs médecins doivent ainsi être axées sur le diabète du jeune enfant du fait de sa gravité potentielle et de son évolutivité.

# Bibliographie

1. **The Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus.** Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2003, Vol. 26 (1), pp. 520.
2. **Bouhours-Nouet N, Coutant R.** Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. *EMC-Pédiatrie.* 2011, Vol. 2 (3), pp. 220-42.
3. **Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler A.** Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54(suppl2):S25-S31.
4. **Eisenbarth G, Ziegler A, Colman P.** Pathogenesis of insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. In: Kahn C, Weir G, editors. *Joslin's diabetes mellitus.* Philadelphia: Lea and Febiger; 1994. p. 216-39.
5. **Komulainen J, Kulmala P, Savola K, Lounamaa R, Ilonen J, Reijonen H, et al.** Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22: 1950-5.
6. **ADA.** Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care.* 2000, Vol. 23, pp. 3819.
7. **Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, et al.** Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001;344:264-9.
8. **J.-L. Selam.** Hypoglycémie et diabète insulino-dépendant – Traité de diabétologie coordonné par A. GRIMALDI – Paris : Flammarion Médecine-Sciences 2ème édition, 2009.
9. **Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS.** Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2285-93.
10. **The DIAMOND Project Group.** Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006;23:857-66.
11. **Levy-Marchal C, Fagot-Campagna A, Daniel D.** Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. *INSERM InVES.* 2007, Vol. 166.
12. **Green A, Patterson C, EURODIAB TIGER Study Group.** Trends in the incidence of childhood onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia.* 2001, Vol. 44(3), pp. B3B8.



13. **Kochkar R. Et Al.** Dysthyroïdie Auto-Immune Infraclinique Et Diabète. *Immuno-Analyse Et Biologie Spécialisée* (2008) 23, 386-388
14. **Edna S. Majaliwa1.** Type 1 Diabetes Mellitus In The African Population: Epidemiology And Management Challenges *ACTA BIOMED* 2008; 79: 255-259
15. **Bouderda Z.** Diabète de l'enfant dans la wilaya de Constantine. Etude épidémiologique (1985-1998) et stratégie thérapeutique. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales. Université de Constantine 2000.
16. **Bouderda Z, N. Bouchair, H. Boumaaraf.** Incidence du diabète de l'enfant à Constantine, 1990-2004 *Archives De Pédiatrie*, Volume 15, Issue 5, June 2008, Page 961 P056.
17. **The International Diabetes Federation.** Diabetes Atlas, second edition . 2003.
18. **S. Niar, et col.** Épidémiologie du diabète de type 1 de l'enfant dans le département d'Oran (Algérie), de 1975 à 2014. *Médecine des maladies Métaboliques* - juillet 2015 - Vol. 9
19. **Institut national de santé publique.** Registre du diabète de type 1 de l'enfant de moins de 15 ans au niveau de la wilaya d'Alger, année 2014. [www.sante.dz/insp/registre\\_diabete\\_2014.pdf](http://www.sante.dz/insp/registre_diabete_2014.pdf)
20. **Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala O, Akerblom HK.** Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54 Suppl 2:S125-36.
21. **Steck AK, Bugawan TL, Valdes AM, Emery LM, Blair A, Norris JM, Redondo MJ, Babu SR, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers MJ:** Association of non-HLA genes with type 1 diabetes autoimmunity. *Diabetes* 2005;54:2482-6.
22. **The EURODIAB-ACE Study Group and the EURODIAB ACE Substudy 2 Study Group.** Familial risk of type 1 diabetes in European children. *Diabetologia* 1998;41:1151-6.
23. **M. Polak, J.-J. Robert.** Clinique Prise en charge du diabète sucré chez l'enfant. *EMC-Pédiatrie*. 2011.
24. **Polak M, Beregszaszi M, Belarbi N, Benali K, Hassan M, Czernichow P, et al.** Subcutaneous or intramuscular injections of insulin in children. Are we injecting where we think we are? *Diabetes Care* 1996;19:1434-6.

25. **Tubiana-Rufi N, Belarbi N, du Pasquier-Fediaevsky L, Polak M, Kakou B, Leridon L, et al.** Short needles (8mm) reduce the risk of intramuscular injections in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1621-5.
26. **Mortensen HB, Hougaard P.** Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:714-20. Erratum in. *Diabetes Care* 1997;20: 1216
27. **Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. in collaboration with the participants in the Consensus Meeting.** Consensus statement on the use of insulin pump therapy in the pediatric age group. *Diabetes Care* 2007;30:1653-62.
28. **Tubiana-Rufi N, Moret L, Chwalow J, Czernichow P.** Description de l'état de santé et des facteurs liés au contrôle glycémique chez 165 enfants atteints de diabète insulino-dépendant, âgés de 7 à 13 ans. *Arch Pediatr* 1994;1:982-90.
29. **WHO Growth Charts** ([www.who.int/childgrowth/standards](http://www.who.int/childgrowth/standards))
30. **Office National des Statistiques.** Démographie algérienne en 2013 (<http://www.ons.dz>)
31. **Quinn M, Fleischman A, Rosner B, Nigrin D, Wolfsdorf J.** Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *Journal Pediatrics*. 2006, Vol. 148, pp. 36671.
32. **Long A, Bingley P.** The epidemiology of childhood diabetes. *Pediatrics and Child Health*. 2009, Vol. 19 (7), pp. 3048.
33. **Bui H, To T, Stein R, Fung K, Daneman D.** Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis? *J Pediatr*. 2010, Vol. 156, pp. 472 7.

# Annexes

## Annexe 1 : Les différents type de diabète (17)

### I. Type 1 diabetes ( $\beta$ -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)

- A. Immune mediated
- B. Idiopathic

### II. Type 2 diabetes (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)

### III. Other specific types

#### A. Genetic defects of $\beta$ -cell function

- 1. Chromosome 12, HNF-1\_ (MODY3)
- 2. Chromosome 7, glucokinase(MODY2)
- 3. Chromosome 20, HNF-4\_ (MODY1)
- 4. Mitochondrial DNA
- 5. Others

#### B. Genetic defects in insulin action

- 1. Type A insulin resistance
- 2. Leprechaunism
- 3. Rabson-Mendenhall syndrome
- 4. Lipotrophic diabetes
- 5. Others

#### C. Diseases of the exocrine pancreas

- 1. Pancreatitis
- 2. Trauma/pancreatectomy
- 3. Neoplasia
- 4. Cystic fibrosis
- 5. Hemochromatosis
- 6. Fibrocalculous pancreatopathy
- 7. Others

#### D. Endocrinopathies

- 1. Acromegaly
- 2. Cushing's syndrome
- 3. Glucagonoma
- 4. Pheochromocytoma
- 5. Hyperthyroidism
- 6. Somatostatinoma
- 7. Aldosteronoma
- 8. Others

#### E. Drug- or chemical-induced

- 1. Vacor
- 2. Pentamidine
- 3. Nicotinic acid
- 4. Glucocorticoids
- 5. Thyroid hormone
- 6. Diazoxide
- 7. Adrenergic agonists
- 8. Thiazides
- 9. Dilantin
- 10. Interferon
- 11. Others

#### F. Infections

- 1. Congenital rubella
- 2. Cytomegalovirus
- 3. Others

#### G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes

- 1. "Stiff-man" syndrome
- 2. Anti-insulin receptor antibodies
- 3. Others

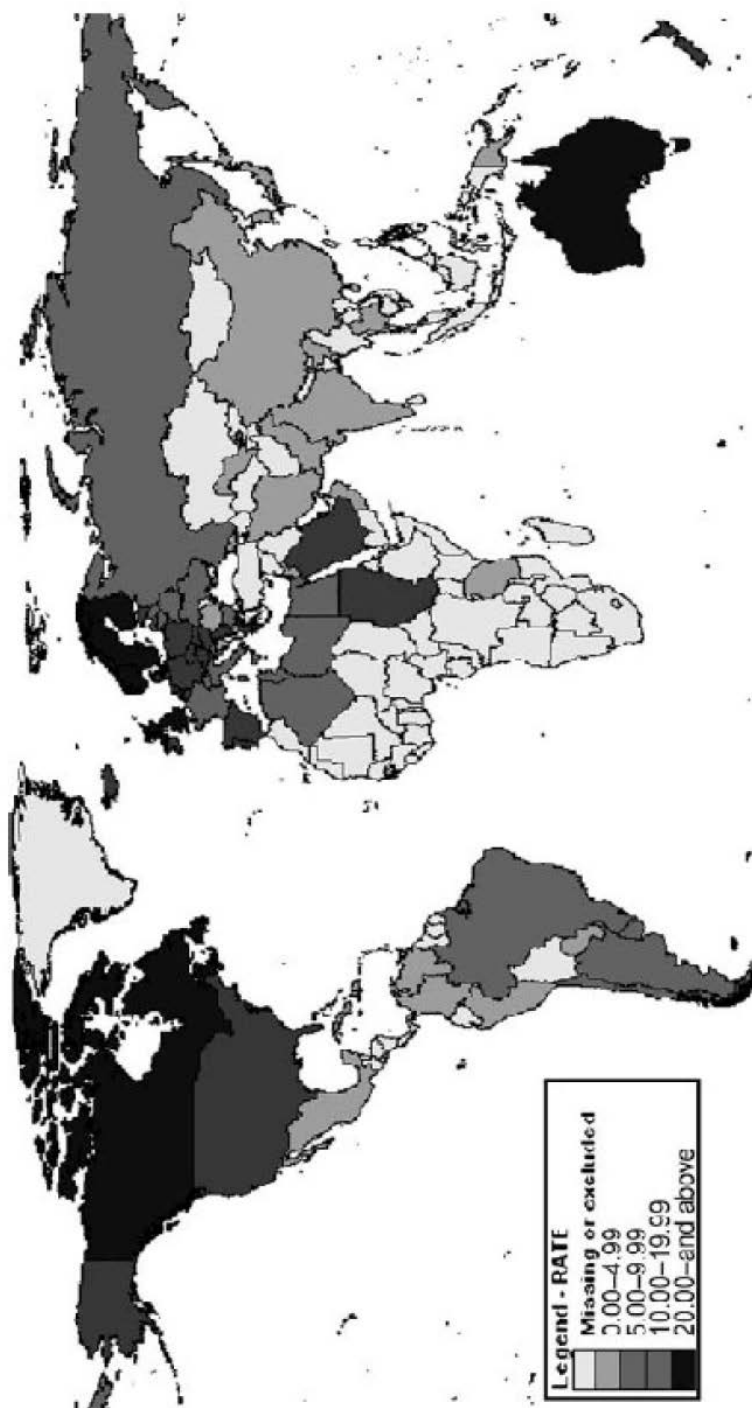
#### H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes

- 1. Down's syndrome
- 2. Klinefelter's syndrome
- 3. Turner's syndrome
- 4. Wolfram's syndrome
- 5. Friedreich's ataxia
- 6. Huntington's chorea
- 7. Laurence-Moon-Biedl syndrome
- 8. Myotonic dystrophy
- 9. Porphyria
- 10. Prader-Willi syndrome
- 11. Others

## Annexe 2 : Les six sous-types de MODY

Sous-type de MODY	Gène Localisation chromosomique	Signes cliniques à l'état hétérozygote	Traitement habituel	Base moléculaire	Signes cliniques à l'état homozygote
MODY 1	HNF-4α 20q	Diabète de forme sévère, complications microvasculaires, baisse des triglycérides, apolipoprotéines AII, CIII et de la lipoprotéine Lp(a) dans le sérum	Antidiabétiques oraux (sulfamides), insuline	Régulation anormale de la transcription du gène dans les cellules β, responsable d'un défaut de signalisation métabolique de l'insulinosécrétion ou d'un défaut de la masse cellulaire β ou des deux	
MODY 2	Glucokinase 7p	Élévation de la glycémie à jeun, intolérance glucidique, diabète de forme peu sévère, complications rares	Régime, activité physique	Défaut de sensibilité des cellules β au glucose, dû à un défaut de phosphorylation du glucose ; défaut du stockage de glucose sous forme de glycogène et augmentation de la néoglucogénèse	Diabète néonatal permanent, insulinorequérant
MODY 3	HNF-1α 12q	Diabète de forme sévère, complications microvasculaires, diabète rénal (glycosurie isolée), polyadénomatose hépatique, sensibilité accrue aux sulfamides	Antidiabétiques oraux (sulfamides), insuline	Régulation anormale de la transcription du gène dans les cellules β, responsable d'un défaut de signalisation métabolique de l'insulinosécrétion ou d'un défaut de la masse cellulaire β ou des deux	
MODY 4	IPF-1 13q	Diabète en général peu sévère	Antidiabétiques oraux, insuline	Régulation transcriptionnelle anormale du développement et du fonctionnement des cellules β	Agénésie pancréatique et diabète néonatal permanent, insulinorequérant
MODY 5	HNF-1β 17cen-q21.3	Diabète, insuffisance pancréatique exocrine, kystes rénaux et malformations rénales avec risque d'insuffisance rénale chronique, anomalies des organes génitaux internes (filles)	Insuline	Régulation anormale de la transcription du gène dans les cellules β, responsable d'un défaut de signalisation métabolique de l'insulinosécrétion ou d'un défaut de la masse cellulaire β ou des deux	
MODY 6	Neuro-D1 2q32	Diabète	Insuline	Régulation transcriptionnelle anormale du développement et du fonctionnement des cellules β	

### Annexe 3 : Carte des incidences du diabète de type 1 de l'enfant dans le monde



Map of published incidence rates (per 100 000) of type 1 diabetes in children. Source: Soltész et al.

## Annexe 4 : Questionnaire

Fiche d'inclusion patient

Date de la première hospitalisation : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

N° patient / \_\_\_\_\_/

N° dossier / \_\_\_/

### Patient

- Nom et Prénom : .....
- Sexe : M / / F / /
- Numéro du dossier du malade
- Date de naissance : /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/
- Poids de naissance (grammes) : /\_\_\_/ g indéterminé /\_\_\_/
- Terme de naissance (semaines d'aménorrhée) : /\_\_\_/ indéterminé /\_\_\_/
- Durée de l'allaitement maternel exclusif : /\_\_\_/ (mois ou jours) indéterminé /\_\_\_/
- Carnet de vaccination à jour : oui / / non / /
- Prophylaxie anti-rachitique faite : oui / / non /

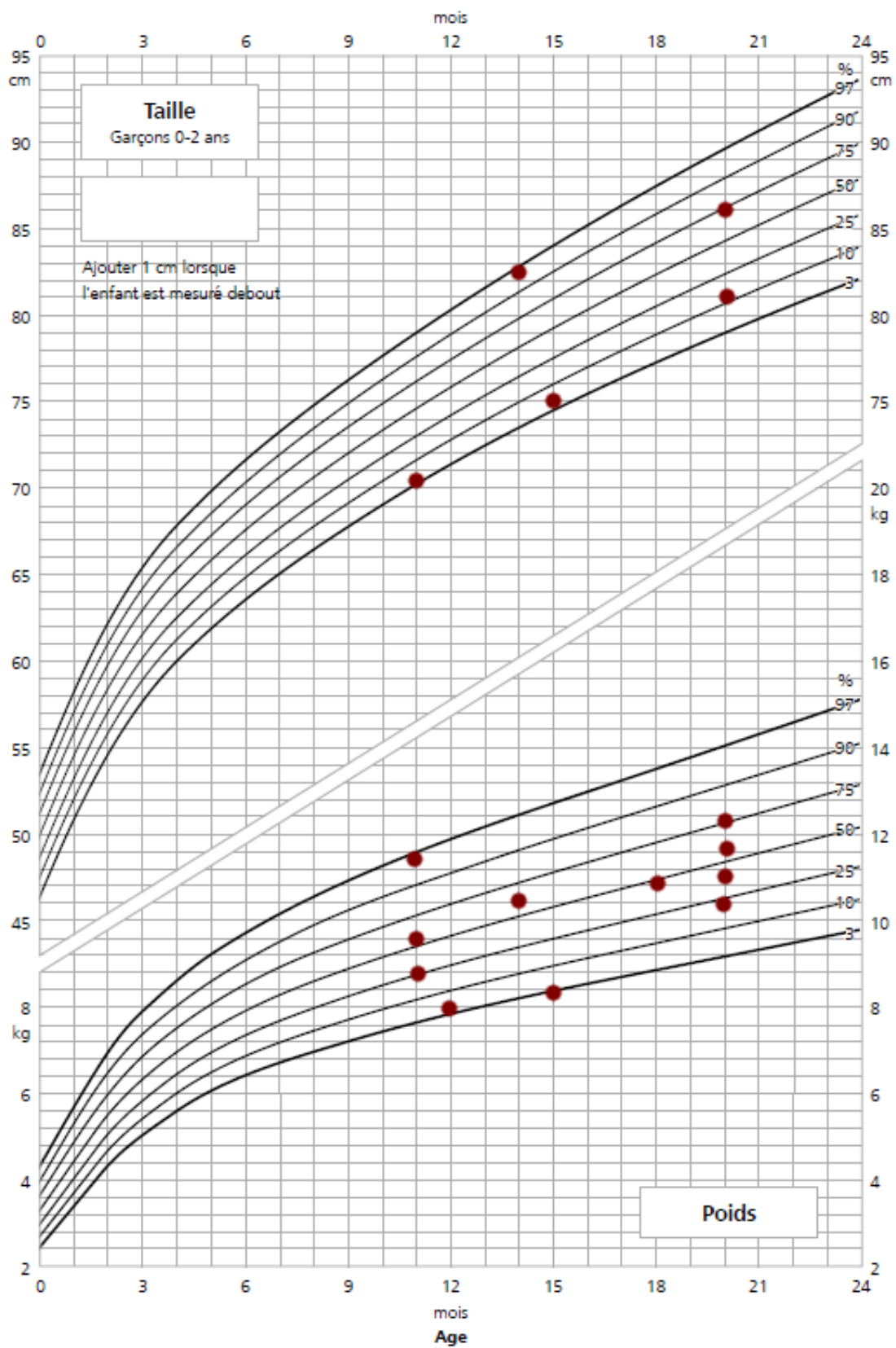
### Famille

- Histoire familiale de diabète : oui / / non / / ne sait pas / /  
Si oui préciser :

	nbreType I	nbreType II
Frère		
Soeur		
Père		
Mère		
Oncle paternel		
Oncle maternel		
Tante paternelle		
Tante Maternelle		
Cousin germain		
Grand-père paternel		
Grand-mère paternelle		
Grand-père maternel		
Grand-mère maternelle		



## Annexe 5 : Poids et tailles des nourrissons de sexe masculin, en fonction de leur âge au moment du diagnostic





## Annexe 6 : Poids et tailles des nourrissons de sexe féminin, en fonction de leur âge au moment du diagnostic

