

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

تلمسان الجزائر

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE MEDECINE

**MEMOIRE PRESENTE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME
DE DOCTORAT EN MEDECINE.**

THEME :

**CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DU DIABETE TYPE 1
CHEZ L' ENFANT SERVICE DE PEDIATRIE CHU TLEMEN**

PRESENTE PAR :

CHIKH BLED SOUMIA

CHERIF NOUR EL HOUDA

BAADA FATIMA

BRIREDJ BOUCHRA

SOUS LA DIRECTION DE :Dr SENOUCI

LE CHEF DE SERVICE :Pr BENEDDOUCHE

ANNEE UNIVERSITAIRE :2018-2019

Remerciement :

Nous tiendrons à exprimer toute notre reconnaissance à notre directrice de mémoire Dr. SENOUCI. Nous la remercions de nous avoir encadrer, orienter, aider et conseiller.

Nous adressons nos sincères remerciements à tous les assistants, les résidants et les épidémiologistes, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et ont accepté de nous rencontrer et de répondre a notre questions durant nos recherches.

Nous remercions nos très chers parents qui ont toujours été là pour nous. Nous remercions nos sœurs et nos frères pour leurs encouragements.

Nous remercions Pr. Bendeddouche pour son accueil et sa soutenance.

A tous ces intervenants, nous présentons nos remerciements, notre respect et notre gratitude.

Liste des figures :

Figure A Incidence de DT1 avant l'âge de 15 ans entre 1990-1999. Diamond

Figure B : Incidence de DT1 avant l'âge de 15 ans à Oran, Alger et Constantine entre la période 1990-1999 au 2014. Diamond

Figure C : physiopathologie de l'acidocétose

Figure 1 : Répartition des enfants diabétiques suivants selon le sexe.

Figure 2 : Répartition des enfants diabétiques suivants selon la tranche d'âge au moment de l'étude.

Figure 3 : Répartition des enfants diabétiques selon l'âge au moment du diagnostique.

Figure 4 : Répartition des mères des enfants diabétiques selon la pathologie maternelle associée

Figure 5 : Répartition du DT1 selon le diabète gestationnel

Figure 6 : Répartition du DT1 selon les antécédents familiaux de diabète

Figure 7 : Répartition du DT1 selon les familles multiplexes

Figure 8 : Répartition du DT1 selon les circonstances de découverte

Figure 9 : Répartition du DT1 selon le bilan d'auto immunité (An Anti GAD)

Figure 10 : Répartition du DT1 selon le bila d'auto immunité (Ac Anti ilots)

Figure 11 : Répartition du DT1 selon le bilan d'auto immunité (Ac Anti IA2)

Figure 12 : Répartition du DT1 selon le bilan d'auto-immunité (Ac Anti insuline)

Figure 13 : Répartition du DT1 selon l'HbA1c moyenne

Figure 14 : Répartition selon une maladie cœliaque associée

Figure 15 : Répartition du DT1 selon les tests sérologiques de la maladie cœliaque (Anti gliadine)

Figure 16 : Répartition du DT1 selon les tests sérologiques de la maladie cœliaque (Anti Transglutaminase)

Figure 17 : Répartition du DT1 selon les tests sérologique de la maladie cœliaque (Anti endomysium)

Figure 18 : Répartition du DT1 selon les tests sérologiques de la maladie cœliaque (cœliaque test)

Figure 19 : Répartition des enfants diabétiques selon le sexe et l'interprétation du bilan thyroïdien

Figure 20 : Répartition du DT1 selon la pathologie associée au diabète

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Répartition des enfants diabétiques selon le sexe et la tranche d'âge à l'étude

Tableau 2 : Répartition des enfants diabétiques selon le sexe et l'âge au moment du diagnostic

Tableau 3 : Impact de l'insuline rapide et l'IMC au moment de l'étude chez l'enfant diabétique

Tableau 4 : Impact de l'insuline lente et l'IMC à l'étude chez l'enfant diabétique

Tableau 5 : Répartition des enfants diabétiques selon le terme et poids de naissance

Tableau 6 : répartition des cas en fonction des antécédents familiaux de diabète

Tableau 7 : répartition des cas en fonction de la pathologie maternelle associée

Tableau 8 : Répartition des enfants diabétiques selon la tranche d'âge de la mère à la naissance

Tableau 9 : Répartition du DT1 selon les circonstances de découverte

Tableau 10 : Répartition du DT1 selon le NBRE d'hypoglycémie dans les 6 derniers mois de l'étude

Tableau 11 : Répartition du DT1 selon NBRE d'hypoglycémies symptomatiques convulsives

Tableau 12 : Répartition du DT1 selon le nombre d'hospitalisation par cétose

Tableau 13 : Répartition du DT1 selon le nombre d'hospitalisation par acidocétose

Tableau 14 : Répartition du DT1 selon le sexe et une maladie cœliaque connue

Tableau 15 : Répartition des enfants diabétiques selon le sexe et l'interprétation du bilan thyroïdienne

Liste des abréviations:

AC : anti corps

OMS : organisation mondiale de santé

DT1 : diabète type 1

DT2 : diabète type2

HGPO : hyperglycémie provoqué par voie orale

HLA: human leucocyturie antigen

GAD: glutamic acid decarboxilase

MODY: maturity onest of diabetes in the young

HbA1C: hemoglobin glyquée

ACD: acidocétose

ATP: adenosine tri phosphate

RD : rétinopathie diabétique

RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante

RDP : rétinopathie diabétique proliférante

OMC : œdème maculaire cystoïde

FO : fond d'œil

HTA : hypertension artérielle

GH: growth hormon (hormone de croissance)

TSH: thyroid stimulating hormon

LDL: lipoprptein de basse densité (low density of lipoproteine)

HDL: high density of lipoproteine

ACE: enzyme de conversion d'angiotensine

TABLE DE MATIERES :

Remerciment

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

PREMIERE PARTIE : étude théorique

Introduction	15
1- Définition de diabete.....	15
2- Type de diabete chez l'enfant :.....	15
2.1-Le diabete de type 1 ou auto immun.....	15
2.1.1 Pathogénie	16
2.1.2 Immunologie.....	16
2.1.3 Génétique.....	16
2.1.4 Physiopathologie.....	16
2.2-Autre diabète de l'enfant :.....	17
2.2.1. Le diabete tupe 2.....	17
2.2.2Le MODY.....	17
2.2.3Le diabète et polyendocrinopathies auto immunes.....	18
2.2.4Les diabètes mitochondriaux.....	18
2.2.5Le diabète et la mucoviscidose.....	18
2.2.6Le diabete iatrogene.....	18
3-Epidémiologie du diabète type 1 chez l'enfant :.....	18

3.1-Dans le monde : étude Diamond.....	18
3.2-En Europe.....	19
3.3-En Afrique, le bassin méditerranéen et le Maghreb.....	19
3.4 En Algérie.....	20
3.4.1 Oran.....	20
3.4.2 Alger.....	21
3.4.3Constantine.....	21
4-Diagnostic clinique et biologique du diabete type 1 chez l'enfant : ...	22
4.1 Circonstances de découverte.....	22
4.1.1Les signes de l'hyperglycémie.....	22
4.1.2L'acidocétose	22
4.2 Examens complémentaires.....	23
4.2.1 Affirmer le diabète.....	23
4.2.2 Rechercher une Acidocétose.....	23
4.2.3 Affirmer la nature auto -immunes du diabète.....	23
4.2.4 Affirmer le caractère insulinooprive du diabète.....	23
4.2.5 Evaluer l'équilibre glycémique moyen : l'HbA1c.....	24
4.3 Circonstances rare de diagnostic.....	24
4-4 Appreciation du degre de gravite	24
5- complications du diabete chez l'enfant : clinique et duagnostic	24
5.1 Mortalité.....	24
5.2 Acidocétose diabétique.....	25

5.3 Hypoglycémie iatrogène :.....	27
5.3.1.Définitions	27
5.3.2. Hypoglycémie mineure, hypoglycémie majeure.....	28
5.3.3. Physiopathologie	29
5.3.4 Etiologies.....	29
5.3.5. Signes cliniques.....	31
5.4. Complications microvasculaires :.....	32
5.4.1. La rétinopathie diabétique	32
5.4.2.La néphropathie diabétique	36
5.5. Les Complications macro vasculaires	41
6. Maladie auto immunes associées au DT1.....	44
6.1. Maladie coeliaque :.....	44
6.1.1.Introduction.....	44
6.1.2.-Physiopathologie.....	44
6.2. Atteinte thyroïdienne	46
6.2.1- En fonction de l'altération du bilan thyroïdien :.....	46
-L'hypothyroïdie.....	46
-L'hyperthyroïdie.....	48
6.2.2- Du point du vu étiologique :	50
-thyroïdite d Hashimoto.....	50
-maladie de basedow.....	51
6.2.3- Le dépistage de la thyroïdite auto immune au cours du diabète.....	53
6.3. Autres maladies auto immunes.....	53
7. Hypothes sur l'augmentation du diabete type 1	54

7.1 Susceptibilité génétique.....	54
7.2 L'autoimmunité.....	54
7.3 Risque familial.....	55
7.4 L'hypothèse hygieniste.....	56
7.4.1 Les observations.....	56
7.4.2 L'hypothèse hygieniste.....	56
7.5 Facteurs environnementaux.....	56
7.5.1 Facteur de risques alimentaires	56
7.5.2 Vitamine D.....	56
7.5.3 Infections virales.....	56
7.5.4 Les toxiques.....	57
7.6 Les transformations socio-économiques, le niveau de richesse (PIB), la croissance accélérée et l'obésité infantile.....	57
7.6.1 Les observations.....	57
7.6.2 L'hypothèse de l'accélération.....	57
7.7 D'autres facteurs de risque.....	57
8 Prise en charge du diabète sucré chez l'enfant.....	57
8.1 Introduction.....	57
8.2 Traitement : une approche multidisciplinaire.....	58
8.2.1 Insulinothérapie.....	58
8.2.2 Nutrition.....	60
8.2.3 Activités physiques.....	61
8.2.4 Surveillance.....	61
8.2.5 Équilibre métabolique.....	62

8.3 Traitement des complications.....	62
8.3.1 Traitement de l'acidocétose.....	62
8.3.2 Traitement de l'oedeme cerebral.....	67
8.3.3 Traitement de l'hypoglycémie.....	68
8.4. Vivre avec le diabete sucré.....	68
8.4.1 Evolution clinique initiale.....	68
8.4.2. Aspects affectifs.....	68
8.4.3 Contribution de l'environnement social et associatif.....	69
Résumé.....	70
Abstract.....	71
DEUXIEME PARTIE : étude pratique.....	72
1. OBJECTIFS.....	73
2. MATERIELS ET METHODES.....	74
2.1. Type d'étude.....	74
2.2. Population d'étude.....	74
2.3. Critères d'inclusion.....	74
2.4. Recueil de données.....	74
2.5. Analyse de données.....	74.
3. RESULTATS.....	75
3.1. Caractéristiques des enfants diabétiques :.....	75
3.1.1. Répartition des enfants selon le sexe.....	75
3.1.2. Répartition des enfants selon la tranche d'age au moment de l'étude.....	75

3.1.3. Répartition des enfants selon la tranche d'âge et sexe au moment de l'étude.....	76
3.1.4. Répartition des enfants selon la tranche d'âge au diagnostique.....	76.
3.1.5. Répartition des enfants selon la tranche d'âge et sexe au diagnostique	77
3.2. Antécédents physiologiques et pathologiques des enfants :.....	77
3.2.1. Poids et terme de naissance.....	77
3.2.2. Pathologie maternelle associée	78
3.2.3. Type de la pathologie maternelle associée	78
3.2.4. Antécédents de diabète gestationnel des mères des enfants diabétiques Age de la mère à la naissance de l'enfant	79
3.2.5. Tranche d'âge de la mère à la naissance.....	80
3.2.6. Antécédents familiaux de diabète.....	80
3.2.7. Répartition des cas en fonction des antécédents familiaux.....	81
3.2.8. Familles multiplex.....	82
3.3. Circonstances de découverte du diabète.....	82
3.4. Le bilan d'auto-immunité.....	83
3.5. .Caractéristiques anthropométriques de l'enfant au moment du diagnostique	85
3.6. L'équilibre glycémique :.....	87
3.6.1. Nombre d'hypoglycémie dans les 6 mois qui suivent la découverte du diabète	87
3.6.2. Nombre d'hypoglycémie symptomatique (convulsive)	87
3.6.3. Nombres d'hospitalisation par cétose	88

3.6.4. Nombres d'hospitalisation par acidocétose	88
3.6.5. HbA1c moyenne	89
3.7. Pathologies auto-immunes associées :.....	89
3.7.1. La maladie cœliaque :.....	89
-le sexe.....	
-tests sérologiques.....	
3.7.2. La thyroïdite auto-immune.....	92
-le sexe	
-Anticorps antithyroïdiens.....	
-le bilan thyroïdien (interprétation du bilan thyroïdien).....	
3.8. Pathologie associée.....	93
4. DISCUSSION.....	95
5. CONCLUSION.....	96
Bibliographie.....	98
Annexes.....	100

PREMIERE PARTIE : ETUDE THEORIQUE

Introduction:

Le diabète est une maladie qui se développe quand le corps ne parvient pas à contrôler la quantité de glucose (sucre) présente dans le sang. Cela se produit si le corps ne produit pas assez de l'hormone appelée insuline. Il existe deux types de diabète. Le type de diabète 1 correspond à une production insuffisante d'insuline par le corps. Le type de diabète 2 correspond à une production insuffisante d'insuline par le corps ou à une utilisation incorrecte de l'insuline. Ce type de diabète est généralement lié au surpoids. Si ce diabète n'est pas soigné, il peut entraîner des problèmes de santé à long terme, car le niveau élevé de glucose dans le sang peut affecter les vaisseaux sanguins. Au Royaume-Uni, le diabète affecte deux millions de personnes, mais il pourrait y avoir jusqu'à un million de personnes supplémentaires affectées sans qu'elles ne le sachent. Neuf personnes sur dix ont le diabète de type 2. Les dépistages de routine sont la façon la plus efficace de le diagnostiquer.

Le **diabète de type 1** représente 5 à 10 % de tous les cas de diabète. Cette forme de la maladie apparaît le plus souvent durant l'**enfance** ou l'adolescence, d'où son appellation ancienne de « diabète juvénile ».

Ce type de diabète apparaît le plus souvent pendant l'enfance, à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, rarement chez les personnes plus âgées. Il touche environ 10 % des personnes diabétiques. Le diabète de type 1 était autrefois connu sous le nom de diabète **insulinodépendant** ou diabète juvénile. Il se caractérise par l'absence totale de production d'**insuline**. La personne diabétique de type 1 dépend donc d'injections quotidiennes d'insuline ou d'une **pompe à insuline** pour assurer sa survie.

1- Définition du diabète :

- GLYCÉMIE A JEUN $\geq 1,26$ g/l à 2 reprises
- OU ≥ 2 g/l:
 - À n'importe quel moment de la journée
 - À 2 heures d'une HGPO (Hyperglycémie Provoquée par voie Orale, après 75 g de sucre)
- INTOLÉRANCE AUX GLUCIDES : glycémie comprise entre 1,10 g/l et 1,25 g/l
 - Avec : HbA1c supérieure à 6

2- Type de diabète chez l'enfant :

2-1-le diabète type 1 ou auto immun :

2-1-1-Pathogénie :

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune correspondant à la destruction progressive des cellules β des îlots de Langeras, qui normalement synthétisent l'insuline aboutissant à une carence absolue en insuline.

Ce cadre inclut le diabète dit de type 1 lent, dont l'évolution vers l'insulinopénie complète est très étalée dans le temps. *(Il existe une forme beaucoup moins fréquente, dont le cadre Nosologique est imprécis, appelée diabète de type 1 non auto-immun, touchant particulièrement les sujets Noirs originaires de l'Afrique sub-saharienne).*

L'hyperglycémie apparaît lorsqu'environ 90 % des cellules β ont été détruites.

La survenue d'un diabète de type 1 nécessite :

- des facteurs génétiques prédisposant
- des facteurs déclenchant

- le développement du processus auto-immun

2-1-2- Immunologie :

Le rôle du système immunitaire dans la physiopathologie du diabète de type I est établi (étude chez des modèles animaux et chez l'homme). Il est admis que les cellules productrices d'insuline sont détruites par un phénomène auto-immun. L'auto anticorps sont présents plusieurs mois ou années avant la survenue d'un diabète (constatation chez les apparentés de 1er degré de patients diabétiques).

Il s'agit des :

- anticorps anti îlots Langerhans (ICA)
- Anticorps anti GAD (glutamic acid decarboxylase)
- anticorps anti insuline (IAA)...

Les mécanismes déclenchant cette réaction auto immune ne sont pas déterminés. Ils font Probablement intervenir des facteurs extérieurs et d'environnement.

2-1-3-Génétique:

Le DT1 est une maladie à caractère familial qui se développe sur un terrain prédisposant sans doute multi génique. Cette susceptibilité au diabète est pour une grande partie déterminée par des gènes localisés sur le bras court du chromosome 6 au niveau du système majeur d'histocompatibilité (Complexe HLA). Il existe en particulier une relation entre la fréquence du diabète et les antigènes HLA DR 3 et DR 4 et surtout l'association des deux (DR2 semble au contraire protecteur). Il s'est avéré en fait que les gènes de susceptibilité se situent au niveau de la région DQB1 avec une association fréquente avec le génotype DQB1 0302/0201.

Des gènes d'autres localisations pourraient intervenir aussi (gène de l'insuline ...) ,il ne s'agit pas de gènes du diabète mais **de prédisposition** au diabète, déterminant un terrain susceptible de développer un diabète. Chez les jumeaux monozygotes, lorsqu'un jumeau est diabétique, l'autre jumeau ne développe un diabète que dans 36 % des cas, la prédisposition ne rend donc que très partiellement compte de la survenue du diabète.

2-1-4 PHYSIOPATHOLOGIE :

L'insuline facilite le transport du glucose dans la cellule. La carence en insuline entraîne un déficit énergétique intracellulaire lié au défaut de transport du glucose à travers la membrane cellulaire. Ce déficit énergétique entraîne la mise en jeu de mécanismes de régulation dont le but est une augmentation de la pression intracellulaire du glucose, permettant ainsi à un niveau de plus en plus élevé de glycémie un passage de glucose vers la cellule afin d'assurer les besoins énergétiques.

L'équilibre habituel entre l'insuline d'une part et les hormones hyperglycémiantes d'autre part n'existe plus. A côté de la carence en insuline, il y a toujours augmentation du cortisol, de l'adrénaline, du glucagon, de l'hormone de croissance. Il en résulte une hyperglycémie liée à l'augmentation du débit hépatique du glucose (augmentation de la glycogénolyse et surtout de la néoglucogenèse). Cette hyperglycémie a des effets secondaires responsables de la symptomatologie du diabète : élimination de glucose par le rein dès que la glycémie dépasse le seuil rénal (environ 1,80g/l). Lorsque la **glycosurie** devient importante le rein dilue ce glucose dans un volume d'eau plus élevé et la **polyurie** apparaît suivie d'une **polydipsie** destinée à compenser les pertes hydriques.

Dans un deuxième temps les cellules ne reçoivent pas assez de glucose et l'organisme fait Appel a une deuxième source d'énergie : les corps cétoniques produits par le foie à partir des acides Gras. La néoglucogenèse qui se fait au dépend des masses musculaires et la mobilisation des acides gras du tissu adipeux expliquent l'**amaigrissement**.

La survenue d'**acétone** doit être considérée comme un signe d'**alarme**, l'accumulation d'acétones conduites à une acidose métabolique (**acidocétose diabétique**).

2-2 AUTRE DIABETE DE L'ENFANT :

2-2-1 Diabète type 2 :

FREQUENCE ET EPIDEMIOLOGIE :

Jusqu'à une date récente, on pensait que le diabète de type 2, tel que l'on le voit chez l'adulte, n'existait pas chez l'enfant. D'abord décrit aux Etats Unis chez les Amérindiens (tribu Pim) puis dans d'autres populations (Afro américains, hispaniques ...), il représente actuellement en Europe 5% des diabètes de l'enfant. Sa prévalence s'est considérablement accrue au cours des dernières années aussi bien dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés. la cause majeure est **la prévalence de l'obésité** et la résistance à l'insuline qui en découle

ETIOLOGIE :

Le diabète de type 2 est le plus souvent **associé à l'obésité**, il est la résultante de **facteurs Génétiques, environnementaux et comportementaux**.

PHYSIOPATHOLOGIE :

Comme chez l'adulte, le DT2 de l'enfant est caractérisé par une **résistance à l'insuline et un Hyperinsulinisme**. Secondairement, **les réserves en insuline diminuent** et la sécrétion insulinique s'épuise. L'insulinorésistance est responsable de l'acanthosis nigricans souvent associé , ainsi que chez la fille d'un syndrome des ovaires polykystiques

CLINIQUE :

Le DT2 survient surtout à l'adolescence et les filles sont plus touchées que les garçons il peut être asymptomatique : examens biologiques chez des enfants obèses ou en surpoids inversement, l'existence d'une cétose n'élimine pas le diagnostic de DT2, un certain nombre se révèlent même par une acido cétose un acanthosis nigricans est très souvent observé dès la première consultation chez l'enfant.

DIAGNOSTIC :

C'est souvent un diagnostic d'élimination dans un **contexte d'obésité** ou surcharge pondérale avec **des antécédents familiaux** , présence de l'acanthosis nigricans sur le plan biologique absence d'anticorps et hyperinsulinisme (sur l'HGPO)

2-2-2 Diabetes type MODY ::(Maturity Onset of Diabetes in the Young)

C'est un diabète non insulino-dépendant lié à une mutation génétique (il existe plusieurs mutations caractéristiques de différents MODY (1 à 5).

Ils sont rarement symptomatiques. Ils généralement découverts lors d'une surveillance systématique dans un contexte familial ou sur une glycémie à jeun modérément élevée lors d'un bilan fait pour un autre motif. Les perturbations glycémiques sont variables et il y a quelquefois nécessité d'avoir recours à l'insuline.

La transmission de ce diabète se fait sur le mode **autosomique dominant**. On retrouve des membres atteints dans plusieurs générations. La confirmation du diagnostic est faite par analyse génétique.

2-2-3 Le diabète et polyendocrinopathies auto immunes :

La survenue **d'autres pathologies auto-immunes** est plus fréquente chez les diabétiques de type I et en particulier chez les enfants, la maladie cœliaque et les thyroïdites auto-immunes.

2-2-3-1 la maladie cœliaque :

les AC antitransglutaminases sont recherchés au moindre doute clinique, mais la symptomatologie est rarement typique et le diagnostic est souvent fait plusieurs mois ou années après la découverte du diabète. La biopsie jéjunale confirme le diagnostic et le régime sans gluten s'impose.

2-2-3-2 thyroïdite auto-immune :

les AC antithyroïdiens sont régulièrement surveillés. Leur positivité s'accompagne plus ou moins tardivement d'altération de la fonction thyroïdienne et nécessite une supplémentation par extraits thyroïdiens.

2-2-4 Les diabètes mitochondriaux :

Le diabète mitochondrial est la forme la plus fréquemment rencontrée de diabète par mutation ou délétion de l'acide désoxyribonucléique (ADN) mitochondrial. Il est caractérisé par une transmission maternelle et un phénotype évocateur : indice de masse corporelle bas, petite taille (chez les seules patients masculins), atteinte extra pancréatiques (surdité neurosensorielle, dystrophie musculaire réticulée, atteinte neurologique et musculaire, cardiomyopathie).

Le diabète se présente cliniquement comme un type1 ou un type2 (80% des cas), et est liée à un déficit primitif de l'insulinosécrétion secondaire à la dysfonction de la chaîne respiratoire mitochondriale.

2-2-5 Le diabète et la mucoviscidose :

L'atteinte pancréatique de la mucoviscidose peut altérer la sécrétion insulinaire entraînant un diabète. Son apparition est plus fréquente avec l'allongement de la durée de vie dans la mucoviscidose. Le traitement nécessite le recours à l'insuline, le diabète est généralement facile à équilibrer. Le recours à l'insuline améliore l'état nutritionnel et la fonction respiratoire des patients même si les perturbations glycémiques ne sont pas majeures.

2-2-6 Le diabète iatrogène :

Des médicaments contribuent à l'apparition du diabète : corticostéroïdes, certains médicaments antipsychotiques (neuroleptiques dit atypiques), certains médicaments antiviraux contre le VIH, certains anticancéreux, des médicaments diurétiques, des contraceptifs hormonaux (surtout à forte dose d'œstrogène ou de progestatifs).

3. Épidémiologie du diabète type & chez l'enfant :

3-1 Dans le monde : étude DIAMOND :

Plusieurs rapports ont suggéré que l'incidence de DT1 était en augmentation dans le monde entier en raison du manque d'information disponible et de connaissances limitées des implications de DT1 sur la santé publique, le groupe d'étude Diabètes Epidémiologie 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 de DT1 chez les enfants âgés de moins de 15 ans à travers le monde³ Les registres (prospectifs et/ou rétrospectifs) ont permis de

recueillir des données standardisées sur l'incidence de diabète à partir de 1990 et jusqu'au 1999 dans 112 centres sur 57 pays.

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 de diabète à 5/100000 enfants par an .

l'incidence de DT1 standardisée sur l'âge et le sexe, de 1990 au 1999, variait de 0.1, en Chine et en Venezuela à 40/100 000/an en Finlande.

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.

En Australie et en Nouvelle Zélande, l'incidence est comparable à celle de l'Europe centrale et occidentale. La majorité des pays asiatiques a une incidence très basse à intermédiaire ; estimé entre 1 et 9/100 000/an.

Dans les populations sud-américaines, l'incidence varie de 1 à 10/100 000/an.

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

3-2 En Europe :

L'épidémiologie de 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. Cette augmentation est importante en Europe centrale et peu prononcée en Sardaigne (pays au 2^{ème} rang mondial et européen d'incidence de diabète de type 1 de l'enfant) et en Europe du Nord, c'est-à-dire que l'augmentation de diabète est plus marquée dans les pays à incidence faible que dans ceux où l'incidence est la plus haute. Il semble que l'incidence de 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, le bassin méditerranéen et le Maghreb :

En Afrique, en raison d'absence d'étude régulière nous disposons de très peu d'information sur l'incidence de DT1 : en Tanzanie, elle était de 1.5 entre 1982 et 1991, au Soudan elle est passée de 5.9 en 1987 à 10.3 en 1991.

Dans le bassin méditerranéen, l'incidence du DT1 est proche de celle de l'Algérie.

En France, elle est en augmentation continue, elle était de 7.41 pour 100000 enfants en 1988 passée à 9.58 en 1997 pour atteindre son pic en 2004 à 13.51 pour 100000 enfants.

En Espagne 12.3/100000, en Italie 8.8/100000 et en Grèce elle était de 10/100000.

Au Maghreb, en Tunisie : l'incidence de DT1 était de 6.76-6.95 entre 1990 et 1994, pour la Libye elle est passée de 7 /100000 durant la période 1981-1990 à 8.3/100000 en 2003 et pour le Maroc elle était de 20/100000 en 1997.

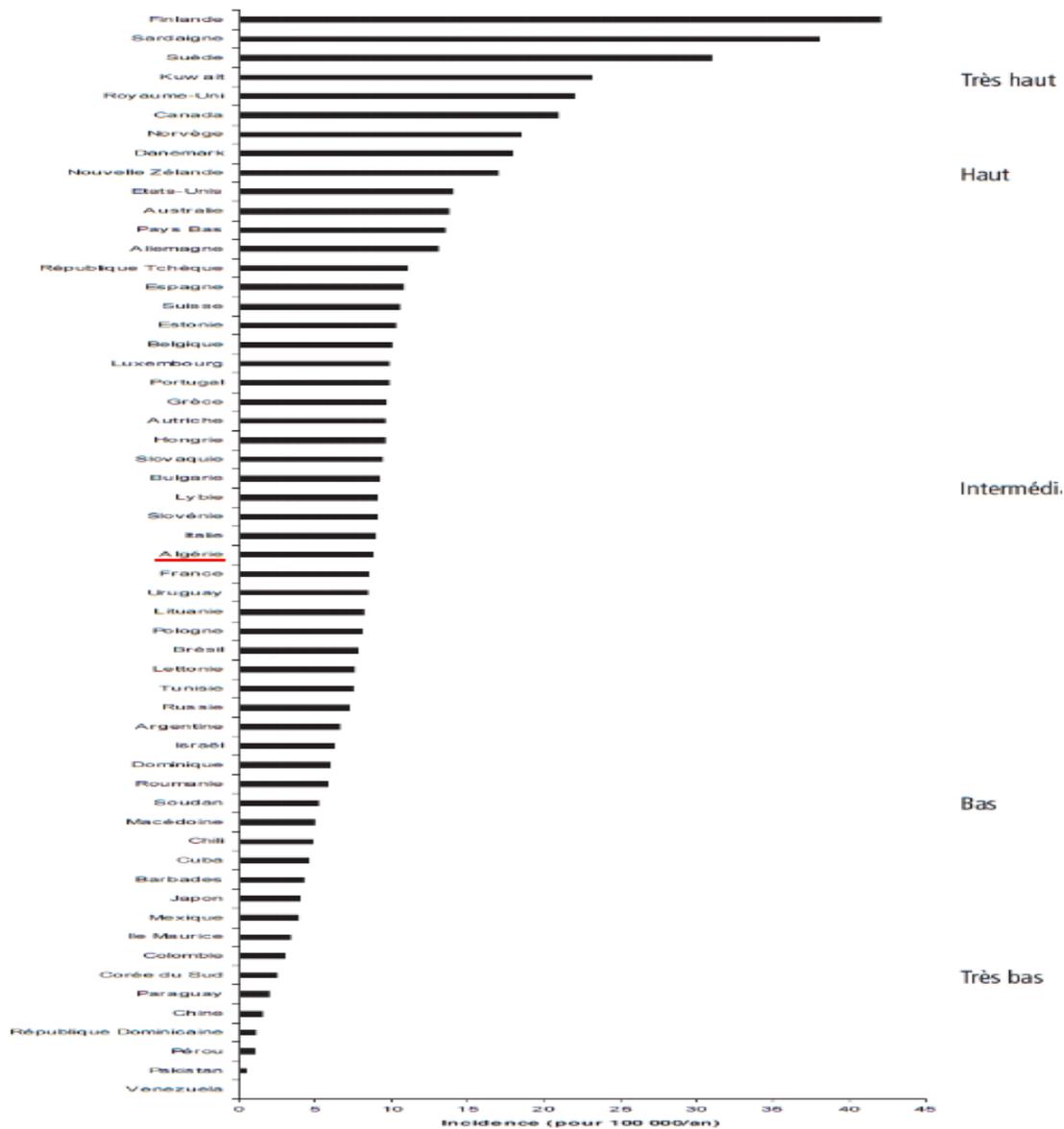


Figure A: Incidence de DT1 avant l'âge de 15 ans entre 1990-1999. Damon

3-4 En Algérie :

3-4-1 ORAN :

L'incidence du DT1 chez les enfants moins de 15 ans résidants à Oran est de 30.93 pour 100000 enfants au cours de l'année 2014 avec une incidence en fonction d'âges :

- 25.04 pour 100000 enfants âgés de 0-4ans
- 34.15 pour 100000 enfants âgés de 5-10ans
- 36.40 pour 100000 enfants âgés de 10-14ans

En 2015, 152 nouveaux cas de 0-14 ans;

- 0-4 ans= 49 (31%),
- 5-9 ans= 56 (37%),
- 10-14 ans= 47 (31%); 85G, 67 F

La prévalence de DT1 en 2014 était de 125/100000 enfants de moins de 15 ans, soit 1 enfant diabétique pour 800.

L'incidence annuelle de nouveaux de DT1 est en augmentation continue avec un taux d'accroissement annuel moyen de 9.67% entre 1997 et 2012 pour les enfants de moins de 15 ans. Cet accroissement est plus élevé pour les enfants de 5 à 9 ans qui est de 11.15%, 9.41 pour les enfants de 0-4 ans et de 6.42 pour les enfants de 10-14 ans

3-4-2 ALGER :

A Alger : 167 enfants âgés de moins de 15 ans résidant dans la wilaya d'Alger ont été recensés comme nouveaux diabétiques de type 1 durant l'année 2010.

En 2009, la prévalence de diabète type 1 était évaluée de 1.38‰ : 0.40‰ pour les enfants de moins de 5 ans, 1.54‰ pour les enfants âgés de 5 à 9 ans et 2.350‰ pour les enfants âgés de 10 à 14 ans.

En 2009, l'incidence de diabète type 1 était de 22.8 cas pour 100 000 enfants âgés de moins de 15 ans et résidant à la wilaya d'Alger.

L'enquête de l'évolution menée dans les huit dernières années a trouvé une augmentation significative de l'incidence de DT1 chez l'enfant moins de 15 ans et en particulier les trois dernières années en raison du bon enregistrement des nouveaux cas :

On note une incidence de :

-22,3 cas pour 100 000 en 2010

-26,0 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

-29,0 cas pour 100 000 en 2015

Les résultats ont montré une incidence cumulative aux cours des 6 dernières années évaluée à 26.9 pour 100 000, où 1303 enfants diabétiques ont été diagnostiqués

L'incidence du diabète de type 1 chez les enfants âgés de moins de 15 ans dans la wilaya d'Alger durant l'année 2016 était de **29,35 pour 100 000 enfants**. (IC à 95 % = [29,21-29,39]) sans augmentation significative par rapport à l'année 2015 (29,00 cas pour 100 000, p value=0,88).

3-4-3 CONSTANTINE

Incidence annuelle est *autour de 12 cas pour 100.000 enfants de moins de 15 ans.*

Cette incidence augmente avec l'âge : elle était de 6.15 pour 100 000 (0-4 ans), de 11.39 pour 100 000 (5-9 ans) et de 19.29 pour 100 000 (10-14 ans),

Avec des pics certaines années de 17 pour 100.000 en 2003 ainsi qu'une augmentation significative passant de 9.75 pour 100 000 entre 1990-1994 à 14.33 pour 100 000 entre 2000-2004, p=0.00005. cette augmentation a touché la tranche d'âge de 10 à 14 ans

La Prévalence du DT1 était de 0,58 ‰ en 200.

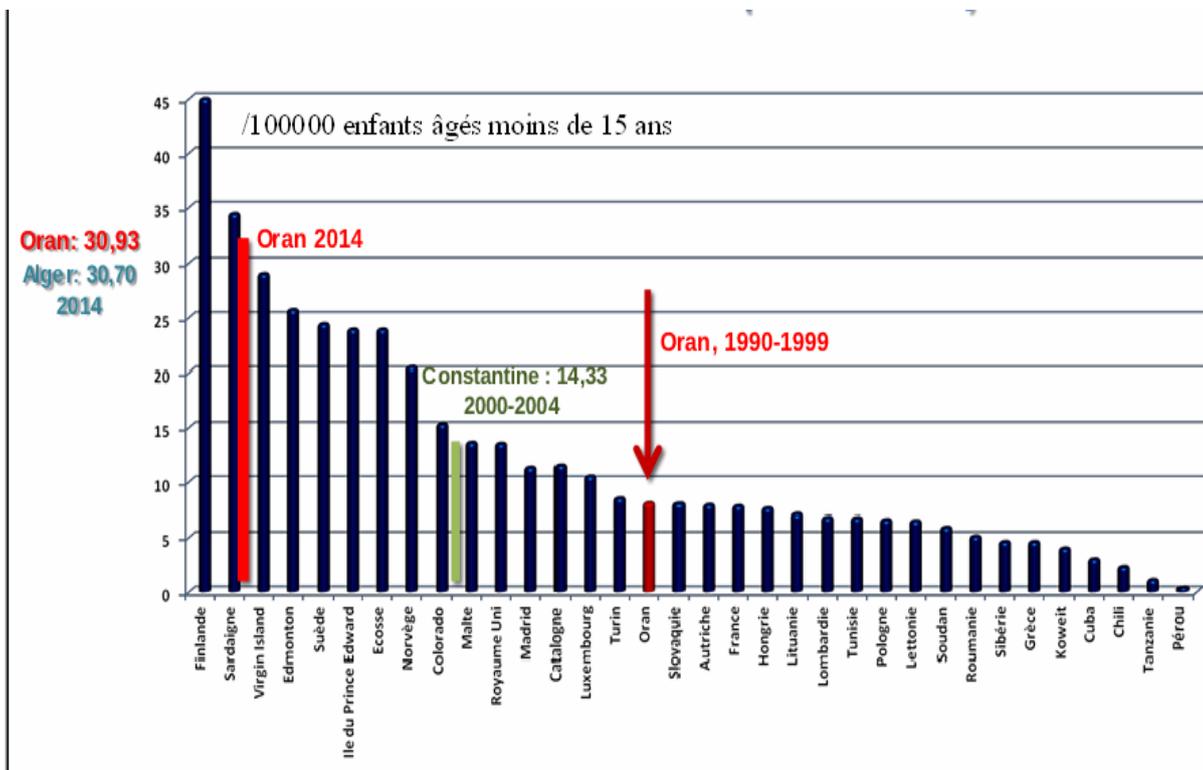


Figure B : Incidence de DT1 avant l'âge de 15 ans à Oran, Alger et Constantine entre la période 1990-1999 au 2014. Damon

4-Diagnostic clinique et biologique du diabète type1 chez l'enfant :

4-1-Circonstances de découvertes :

4-1-1 Signes d'hyperglycémie :

les signes révélateurs sont le plus souvent la polyurie et la polydipsie. La polyurie peut être responsable d'une énurésie qui est quelquefois le premier signe remarqué. Le tableau se complète en quelques jours ou quelques semaines et les signes cardinaux du diabète sont au complet : **polyurie – polydipsie – amaigrissement**. La polyphagie est moins constante chez l'enfant que chez l'adulte, mais l'amaigrissement contraste avec une conservation de l'appétit. Cependant lorsque la cétose apparaît, on peut observer une anorexie, des nausées.

Il existe souvent une asthénie, mais aucun autre signe somatique.

Chez le nourrisson, le diabète peut se manifester par une déshydratation (y penser en particulier devant une déshydratation sans diarrhée), parfois un tableau de constipation rebelle liée à la déshydratation.

Autres signes : mycose ou candidose vulvaire

4-1-2 L'acidocétose :

Dans 20 à 25 % des cas, le diabète est **encore découvert au stade d'acidocétose** qui révèle alors le diabète : l'enfant se présente dans un état de déshydratation avec altération de l'état général, polypnée, souvent douleurs abdominales. A posteriori on retrouve la polyurie et la polydipsie.

4-2 Examens complémentaires :

4-2-1 Affirmer le diabète :

Le diagnostic ne pose en général pas de difficultés. **Il faut y penser** devant une polyurie et/ou polydipsie. C'est indispensable pour **diminuer la fréquence des acidocétoses inaugurales**. **Le diagnostic positif** repose sur les examens d'urines et le dosage de la Glycémie.

Dans les urines : la recherche de glycosurie peut se faire dans le cabinet du médecin. Il existe souvent une acétonurie (**glycosurie + acétonurie permettent d'affirmer le diagnostic**). Le dosage de la glycémie confirme ce diagnostic (elle est souvent supérieure à 2 g/l).

Le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1C) apprécie l'importance de l'hyperglycémie. Cependant, quelquefois la glycémie à jeun peut ne pas être très élevée. Dans ce cas l'étude du cycle glycémique apporte la certitude diagnostic.

Il est très rare qu'il soit nécessaire de réaliser une épreuve d'hyperglycémie provoquée.

4-2-2 Rechercher une acidocétose :

C'est la conséquence d'un déficit insulinaire profond. Si elle survient en dehors de la période initiale, c'est le témoin d'un traitement mal conduit et il ne devrait plus se voir (défaut de surveillance, négligence de l'acétonurie). L'acidocétose associe une déshydratation intra et extracellulaire, des déperditions électrolytiques, en particulier en potassium. L'accumulation de corps cétoniques est responsable d'une acidose métabolique.

Les signes sont d'installation progressive : exagération de la polyurie et de la polydipsie, amaigrissement, souvent troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales.

L'examen met en évidence : - une déshydratation mixte avec langue rôtie, yeux excavés, pli cutané, tendance au collapsus. En contraste avec la déshydratation, la diurèse est conservée, les urines abondantes. Une polypnée est toujours présente, respiration ample et profonde prenant parfois le type kussmaul. Les troubles de la conscience sont tardives : il y'a d'abord une asthénie intense, puis une obnubilation.

Le diagnostic peut ne poser un problème que si le diabète n'est pas connu. L'hyperglycémie est toujours supérieure à 3 g/l. L'acidose ne se traduit pas un effondrement de la réserve alcaline, puis secondairement du pH, souvent au-dessous de 7,10.

4-2-3 Affirmer le caractère auto immunitaire du diabète :

Lorsque le diabète est diagnostiqué, son origine auto-immune est affirmée s'il existe des ICA, des anticorps anti-GAD, antiIA2 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, anti-surrénales, anti-endomysium et/ou antitransglutaminases 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 courante, l'évaluation de l'insulinosécrétion résiduelle est inutile, mais importante dans le cadre d'investigations et d'études cliniques. L'insulinosécrétion peut être appréciée à l'aide d'un test de stimulation du peptide C par le glucagon. Chez l'enfant non diabétique, les valeurs moyennes sont de 0,42 pmol/ml à jeun (0,11-1,14) et de 1,78 pmol/ml après stimulation (0,57-3,52).

À la découverte du diabète, les valeurs moyennes sont de $0,11 \pm 0,01$ pmol/ml à jeun (0,020,8) et de $0,25 \pm 0,03$ pmol/ml après stimulation (0,02-1,4). Lorsque le diabète est révélé par une acidocétose, l'insulinosécrétion est effondrée : peptide C stimulé $0,16 \pm 0,02$ pmol-l.

4-2-5 Evaluer l'équilibre glycémique moyen : l'HbA1c

L'objectif reste : le plus de glycémies normales possibles, en sachant que lorsque la sécrétion insulinique est épuisée, un équilibre parfait est rarement possible.

L'hémoglobine glyquée (HbA1C) est un examen de surveillance important car elle reflète l'équilibre glycémique des 2 à 3 derniers mois. Les normes varient avec le laboratoire (généralement 4 à 6 %).

L'objectif de l'hémoglobine A1C est d'être < 7 % dans la phase de rémission partielle, inférieure à 7,5 % après (technique de référence : HPLC)

4-3 Circonstance rares de diagnostic :

Rarement le diabète est découvert fortuitement devant une analyse d'urine systématique, lors d'une visite scolaire, ou avant une vaccination.

4-4 APPRECIATION DU DEGRE DE GRAVITE :

Le diagnostic étant affirmé, il faut **apprécier le degré de décompensation pour déterminer le traitement initial.**

A l'examen clinique : poids, taille, appréciation de **l'état de déshydratation**, recherche d'un foyer infectieux, perturbations de l'état général, de la conscience.

Analyse d'urine : Présence ou non **d'acétone**

En cas d'acétone positif : électrolytes sanguins, gazométrie pour détecter un tableau d'acidose (acidocétose), défini par un pH < 7,30 l'existence d'une cétose impose l'hospitalisation immédiate pour débiter le traitement avant la survenue de l'acidocétose.

Bilan à faire secondairement :

cholestérolémie et triglycérides : s'ils sont perturbés il faut les reconstrôler après équilibration du diabète.

Le dosage du C peptide apprécie la sécrétion insulinique résiduelle

Le dosage des anticorps anti îlot de Langerhans, anti GAD confirme s'il est positif le caractère auto-immun (mais la négativité ne l'élimine pas).

5-COMPLICATIONS DU DIABETE TYPE I CHEZ L'ENFANT :

5-1-Mortalité :

Le DT1 déclaré chez l'enfant est associé à une surmortalité. De façon générale, on observe une variation géographique de la mortalité des patients diabétiques de type 1 entre d'une part, l'Europe du Nord et de l'Ouest où la mortalité est basse, et d'autre part, l'Europe de l'Est et le Japon où la mortalité est élevée, alors que les États-Unis se situent en position intermédiaire. Les données suggèrent qu'une bonne partie de l'excès de décès lié au diabète pourrait être prévenue. Des études ont suggéré que le taux de mortalité chez les patients diabétiques de type 1, ajusté sur le taux d'incidence, était inversement proportionnel à l'incidence du DT1. Ceci pourrait s'expliquer par une gratuité des soins et un accès aux soins plus simple dans certains pays.

Causes de décès :

Les causes de mortalité liées au DT1 de l'enfant doivent être étudiées pendant l'enfance ou l'adolescence, mais aussi jusqu'à l'âge de jeune adulte, car l'exposition importante à l'hyperglycémie pendant une période prolongée de l'enfance et de l'adolescence peut être responsable de l'apparition des complications chroniques chez le jeune adulte. Les données disponibles sur les

causes de mortalité chez les jeunes diabétiques de type 1 portent heureusement sur des effectifs réduits. Elles sont donc d'interprétation délicate, d'autant que la durée de suivi des cohortes d'enfants est variable.

D'autres résultats des registres européens ont rapporté que les complications métaboliques aiguës étaient responsables de la plupart des cas de décès chez les enfants, notamment à cause des épisodes d'ACD inaugurales. La deuxième cause la plus fréquente concernait les morts violentes. Ainsi, en Norvège, les causes les plus fréquentes de décès dans les dix premières années du diagnostic de diabète étaient les complications métaboliques aiguës (42 % ; hypoglycémie, ACD), puis les morts violentes (29 % ; suicide, accidents, intoxications, etc.)

Lorsque l'ancienneté du diabète dépasse 30 ans, ce sont les maladies cardio-vasculaires qui représentent la cause la plus fréquente de décès. L'incidence des maladies cardio-vasculaires.

5-2-Acidocétose diabétique :

Définition :

L'acidocétose diabétique est la conséquence d'une carence profonde en insuline. Son apparition nécessite dans la quasi-totalité des cas plusieurs jours sinon plusieurs semaines de désordres métaboliques sévères. On parle de cétose lorsque la réserve alcaline plasmatique est supérieure à 17 mol/l, d'acidocétose quand la réserve alcaline est comprise entre 10 et 17 mol/l, et c'est arbitrairement que l'on définit le coma acidocétoïque pour une réserve alcaline inférieure à 10 mol/l.

Physiopathologie de l'acidocétose diabétique :

L'acidocétose diabétique est avant tout la conséquence d'une carence profonde en insuline. Cette carence peut être absolue, c'est le cas lors de la découverte d'un diabète de type 1. Cette carence peut être relative, chez un patient diabétique de types 1 ou 2 dont les besoins en insuline s'accroissent brutalement, du fait d'une pathologie intercurrente grave, infectieuse, traumatique. Cette carence relative en insuline peut également résulter d'une cause iatrogène entraînant une baisse de l'insuline-sécrétion (pour les diabétiques de type 2) et/ou l'apparition brutale d'une insuline-résistance sévère. Dans ce dernier cas, les capacités d'insuline-sécrétion résiduelle du patient sont suffisantes pour que, passé l'épisode aigu, la patiente puisse éventuellement maintenir un équilibre glycémique en l'absence d'un apport exogène d'insuline. Lorsque le déficit en insuline se développe et devient sévère, la pénétration du glucose tant dans le tissu adipeux, le foie, que dans les muscles squelettiques est interrompue et la lipolyse ainsi que la protéolyse se développent. Les acides gras libres sont libérés en grande quantité à partir du tissu adipeux et vont servir de combustible aux muscles et aux autres tissus périphériques, mais vont être aussi le substrat pour la formation de corps cétoniques en grande quantité. Dans le foie, la glycogénolyse et la gluconéogenèse sont activées en même temps que la synthèse des corps cétoniques. Parallèlement à cette carence en insuline, se développe une augmentation du taux circulant des hormones dites de "stress" et une déplétion volumique intra-vasculaire. Les conséquences de ces perturbations étant principalement l'hyperglycémie, l'hyperosmolarité et la cétose, qui sont des signes biologiques cardinaux de l'acidocétose diabétique.

artérielle, qui traduisent la déshydratation extracellulaire, souvent associés à une sécheresse des muqueuses buccales traduisant une déshydratation intracellulaire. L'acidocétose s'accompagne d'une hypothermie qui va pouvoir masquer cliniquement un processus infectieux. La recherche d'un foyer infectieux (pouvant être à l'origine de la décompensation acidocétosique) doit être systématique. L'examen clinique doit rechercher toute autre cause pouvant être à l'origine de l'acidocétose, qu'il s'agisse d'un accident vasculaire, d'une cause iatrogène ..)

Signes biologiques:

a/ L'hyperglycémie se situe le plus souvent entre 3 et 5 g/l et n'est donc pas majeure comme dans le coma hyperosmolaire. Elle peut même être parfois très modérée entre 1,50 et 2 g/l, cette situation se rencontrant plus particulièrement dans un contexte d'éthylisme.

Elles sont la traduction d'une hypovolémie sévère avec réduction de la filtration glomérulaire importante, entraînant une diminution de la glycosurie, moyen de défense contre l'hyperglycémie.

b/ La cétose sera rapidement mise en évidence au lit du patient, à l'aide bandelettes urinaires utilisant le nitroprussiate (bandelettes Kétodiastix, Kéto-diabur) qui donnera une couleur violette en présence d'acéto-acétate. . L'acétone peut également être recherchée en capillaire.

c/ Le métabolisme des lipides est souvent très altéré . Outre une élévation des acides gras libres et du glycérol, il existe une grave perturbation dans le métabolisme des chylomicrons et des VLDL qui s'accumulent (par inhibition de l'activité lipoprotéine lipase qui est dépendante de l'insuline).

d/ Electrolytes et équilibre acido-basique : Les pertes sont forcément variables, en fonction de la durée d'évolution de l'acidocétose et de la capacité que le patient avait de maintenir un apport hydro-électrolytique pour compenser les pertes. Le pH sanguin peut être abaissé jusqu'à 6,8 et s'accompagne d'une baisse de la bicarbonatémie (inférieure à 10 mmol/l dans le coma acidocétosique et comprise entre 10 et 17 mmol/l dans l'acidocétose). L'osmolarité plasmatique est augmentée ,la natrémie peut être normale, basse ou élevée, fonction de l'importance des pertes respectives d'eau et de sel.

En résumé :

L'association d'un amaigrissement rapide et d'une cétonurie sont les signes cliniques et biologiques les plus évidents, spécifiques de l'acidocétose diabétique, qui sera confirmée par une mesure de la réserve alcaline (bicarbonatémie) et du pH sanguin artériel ; la mesure de l'insulinémie n'a aucun intérêt dans le diagnostic de l'acidocétose.

L'ACD reste une cause importante de décès et de morbidité chez les enfants. En général, les facteurs qui mènent à une ACD non inaugurale sont une déficience en insuline à cause de son omission, d'une maladie aiguë ou d'une infection.

5-3-Hypoglycémie iatrogène :

5.3.1.Définition :

L'hypoglycémie, est le fait d'avoir une glycémie (taux de glucose dans le sang) trop basse. Le seuil diffère selon la maladie qui provoque les hypoglycémies :

- moins de 0,60 g/l ou 3,3 mmol/l dans le diabète de type 1 (maladie due à une absence d'insuline, cf fiche médicale),
- moins de 0.54g/L ou 3 mmol/L dans les maladies métaboliques (maladies qui touchent les voies impliquées dans l'utilisation du glucose).

C'est une définition biologique (c'est-à-dire qui se voit dans le bilan sanguin). L'hypoglycémie peut se manifester par des signes cliniques non spécifiques.

Dans le diabète, seuls les patients traités par insuline ou par sulfamides hypoglycémiant, peuvent présenter une hypoglycémie vraie et un coma hypoglycémique. Certaines associations médicamenteuses potentialisent l'effet hypoglycémiant de l'insuline et des sulfamides. Le sujet diabétique, comme tout sujet, peut présenter des hypoglycémies d'autre origine, que nous ne ferons que citer : alcool, hypoglycémie organique par tumeur insulinosécrétante du pancréas ou insuffisance hypophysaire et surrénalienne. Quelles que soient les circonstances de survenue de cet accident hypoglycémique, il s'agit toujours d'une urgence thérapeutique. Le traitement doit être débuté dès la simple suspicion clinique, sans attendre les résultats d'un dosage glycémique, qui ne viendra que confirmer éventuellement le diagnostic après mise en route du traitement.

En résumé l'hypoglycémie se définit par la :Triade de Wipple

1. Glycémie plasmatique < 3,9 mmol/l
2. Symptômes typiques
3. Amélioration des symptômes à la prise de glucose Hypoglycémie selon le rapport du groupe de travail de l'ADA 2005 .

5-3-2 Hypoglycémies mineures, hypoglycémie majeure :

Hypoglycémie mineur :

Sont perçues et corrigeables par ingestion de glucides par l'enfant (ou administré par son entourage si petit enfant).donc On parle d'hypoglycémie « mineure », lorsque l'enfant perçoit les signes et se resucré lui-même (selon ses capacités pour son âge)

Hypoglycémie iatrogène mineure : fréquente chez le diabétique bien équilibré.
Prise en charge urgente : resucrage oral, glucagon (si troubles de conscience).

L'éducation thérapeutique pour la reconnaissance des signes d'hypoglycémie.

Elles sont évitables chez un patient bien équilibré ,de fréquence variable ,en général plusieurs fois par semaine.

Hypoglycémies sévères :

Sont définies par la présence de signes de neuroglycopenie et la nécessité de l'intervention d'un tiers c'est-à dire lorsque l'enfant nécessite l'aide d'une autre personne pour prendre son traitement (pour un enfant en âge et en capacité de se prendre en charge seul). L'hypoglycémie sévère est associée à des altérations de la fonction cognitive (défaut de concentration, irritabilité...) et surtout à des effets indésirables sur la qualité de vie des élèves. Néanmoins des études tendent à montrer qu'il existerait des séquelles neurologiques pour des valeurs inférieures à 0.2g/L

prolongées (pendant plusieurs heures).

Les facteurs de risque sont des erreurs dans la prise en charge du diabète, un diabète ancien, des antécédents d'hypoglycémie sévère et la non-reconnaissance des signes d'hypoglycémie. Un facteur déclenchant est rarement retrouvé : erreur de dose, injection IM, erreur alimentaire, effort physique prolongé.

5-3-3 Physiopathologie :

Chez le sujet normal, la glycémie varie entre 0.8 en fin de nuit et 1.2 g/l 1h30 après un repas (4.4 - 6.7 mmol/l).

- Il est possible de trouver des glycémies à jeun ou après effort entre 0.6 et 0.8g/l chez des sujets jeunes et/ou très sportif mais généralement sans aucun signe d'appel.
- Glucose principal substrat énergétique du cerveau : 600 kcal/J (150g), 70 mg/min ; réserves de glycogène cérébral très faibles
 - Glucose carburant quasi exclusif sauf si jeûne prolongé (utilisation progressive des corps cétoniques, tolérance de glycémies < 0.50 g/l)
 - Glucose --> passage barrière hémato-méningée --> Neurones --> Glycolyse --> ATP --> maintien de l'activité de la pompe Na/K dépendant de l'ATPase => glucose = substrat vital pour le cerveau. Passage de la barrière hémato-méningée (Glut 1*) puis à l'intérieur des neurones (Glut 3*) : transporteurs du glucose dont l'activité est facilitée par hypoglycémie chronique et réduite par l'hyperglycémie chronique (* dont les Km très bas garantissent un passage de glucose vers le SNC même pour des niveaux glycémiques faibles).

Chez le diabétique :

Neuroglucopénie : carence en glucose dans le SNC à partir de < 0.6 g/l <=> vitesse de transport < à la vitesse de glycolyse => baisse de l'activité de la pompe Na/K dépendant de l'ATPase => œdème cérébral --> trouble fonctionnel puis lésion irréversible = signes neuropsychiatriques à minima --> à majeurs, séquelles neurologiques irréversibles (profondeur et durée).

- Réactions d'adaptation à l'hypoglycémie : réponse neuro-hormonale, hormones
- contre-régulatrices (adrénaline => signes adrénérgiques = CV, sudation) => dits signes d'alarme.
- Les autres hormones participent à la réponse hormonale : glucagon, cortisol et GH (hormone de croissance) leur déficit peut constituer une cause d'hypoglycémie de jeûne

5-3-4 Etiologies :

Hypoglycémie de cause exogène :

Hypoglycémie médicamenteuse :

De nombreux médicaments peuvent provoquer des hypoglycémies. Les hypoglycémies dues aux médicaments sont très fréquentes, récurrentes chez un patient et peuvent être graves. Certains médicaments sont hypoglycémisants par eux mêmes, d'autres peuvent accroître l'action des ADO.

Les ADO demeurent les principales causes d'hypoglycémies iatrogènes avec l'insulinothérapie. Ce sont les insulinosécréteurs et surtout et surtout les sulfamides hypoglycémisants (renvoi corpus diabète type 2) qui sont en cause. La Metformine, les inhibiteurs des alpha-glucosidases (Acarbose, Miglitol), les thiazolidine-diones ne sont jamais responsables d'hypoglycémies s'ils ne sont pas associés aux insulino-sécréteurs ou à l'insuline.

Hypoglycémie factice :

- Dans le cas d'une hypoglycémie factice par auto-injection d'insuline, les glycémies basses sont contemporaines d'insulinémies très élevées et d'un C-peptide indosable.
- Une situation délicate est constituée par l'hypoglycémie factice par autoadministration de sulfamides hypoglycémiant, ici insulinémies et C-peptides sont élevés, des études pharmacologiques plasmatiques et urinaires sont à pratiquer ainsi qu'une enquête clinique très soigneuse.

Hypoglycémie de cause tumorale :

Insulinome :

- 50% des insulinomes font une hypoglycémie durant les 24 premières heures, environ les 2/3 "parlent" dans les 48 premières heures et 90 à 100% dans les 72 h de jeûnes. En somme très peu d'insulinomes nécessitent une épreuve dynamique: test de provocation de l'insulinosécrétion (glucagon, leucine, tolbutamide) qui ne sont pas sans danger et restent d'interprétation délicate (chevauchement des valeurs normales hautes et des valeurs pathologiques).

- Affirment le diagnostic :

* Glycémie du laboratoire inférieure à 0.5g/L

*Insulinémie élevée non freinée malgré l'hypoglycémie

Des tests de stimulations par tolbutamide ou glucagon sont classiquement décrits mais très peu utilisés car dangereux (hyperstimulation de l'insulinosécrétion et résultats mal codifiés).

- L'affirmation du diagnostic d'insulinome impose : la recherche d'autres endocrinopathies dans le cadre d'une polyadénomatoïse de type I (MEN I) : adénomes parathyroïdiens, hypophysaires ou pancréatiques : VIPomes ou gastrinomes.

- Dans un contexte d'hypoglycémie de jeûne lorsqu'il ne s'agit pas d'insulinome, d'autres examens sont plus rarement demandés (causes rares + examens très spécialisés)

Hypoglycémies par tumeur extra-pancréatiques :

- Les hypoglycémies par tumeurs extra-pancréatiques (tumeurs mésoenchymateuses, hépatomes, corticosurrénales) sont généralement aisément affirmées dans un contexte évocateur, toutefois la réalisation d'une courte épreuve de jeûne (grande quantité de matériel hypoglycémiant IGF II) enregistre une évolution hypoglycémique en regard d'insulinémies indosables.

- Des situations peuvent entraver la production hépatique de glucose (néoglucogénèse, glycolyse) hépatites fulminantes, hépatomes, métastases hépatiques, cirrhoses, insuffisances hépato-cellulaires évoluées.

- Les hypoglycémies secondaires à des insuffisances des hormones contre régulatrices : cortisol et GH s'inscrivent dans des cadres cliniques évocateurs : Addison, hypopituitarisme. La substitution règle le problème. Ces situations sont rares chez l'adulte

En somme un bilan d'hypoglycémie et son traitement requièrent une équipe très spécialisée : l'alcool peut par son propre métabolisme hépatique, s'accompagne de l'inhibition de la néoglucogénèse et des hypoglycémies de jeûne : chez l'enfant, chez l'adulte non alcoolique lorsque l'ingestion d'alcool s'inscrit dans un contexte de jeûne, les alcoolémies sont modérées mais le diagnostic est souvent confondu avec un coma éthylique.

Autres causes d'hypoglycémie :

Hypoglycémie auto-immune :

Elle est rare et se rencontre principalement chez des patients présentant des maladies de type polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux ou vascularite. Deux causes sont alors possibles :

- Soit hypoglycémie médicamenteuse générée par le traitement de fond de maladie

- Soit activité activatrice des récepteurs à l'insuline par une dysglobuline (principalement IgM) rencontrée au cours de ces maladies.

Hypoglycémies post-stimulatives :

Très discutée, son existence est pourtant certaine, chez les patients gastrectomisés ou ayant une pyloroplastie. L'hypoglycémie est ici due à un asynchronisme entre la digestion et les hormones gastro-intestinales (GIP, GLP1). En effet, une irruption brutale au niveau intestinal de sucre contenu dans le bol alimentaire, associé à un des hormones gastro-intestinales, peuvent donner lieu à des hypoglycémies survenues 1h30 à 2h après la prise des repas, caractérisées par des signes neuroadrénergiques, mais sans signes neuroglucopéniques. Cependant, ce diagnostic ne sera évoqué que si la glycémie est basse (< 0,5 g/l).

5-3-5 Signes cliniques :

Aucun signe n'est spécifique donc retard diagnostique fréquent donc importance de l'affirmation biologique (indispensable; sauf si urgence traitement préalable obligatoire).

Les signes sont de deux types :

1/ les symptômes neurovégétatifs liés à la stimulation du système nerveux autonome : survenant pour un seuil glycémique aux alentours de 0.60 g/l : mains moites, sueurs froides, pâleur des extrémités et du visage, tremblements des extrémités, tachycardie avec palpitations, plus rarement troubles du rythme, poussées hypertensives, crises d'angor chez les patients ayant une insuffisance coronarienne connue ou latente, nausées voire vomissements. Ces symptômes s'accompagnent d'asthénie et d'une sensation de faim.

2/ les symptômes neuroglycopéniques liés à la souffrance du système nerveux central, dits intenses. neuroglycopéniques, survenant pour un seuil glycémique inférieur à 0.50 g/l : sensation de malaise avec asthénie importante, troubles de la concentration intellectuelle, sensation de dérobement des jambes, paresthésie des extrémités, céphalées, impressions vertigineuses, troubles psychiatriques, multiples et trompeurs (confusion aiguë, agitation, troubles de l'humeur et du comportement, état pseudo-ébrio...), troubles neurologiques sévères (crises convulsives généralisées ou localisées), troubles moteurs déficitaires, troubles visuels à type de diplopie ou de vision trouble.

Donc les manifestations de l'hypoglycémie sont propres à chacun. Souvent chaque enfant manifesterà les mêmes types de symptômes. Il convient d'être vigilant en cas de répétition des hypoglycémies car les signes peuvent s'amoinrir voire rarement disparaître par « désensibilisation ». Le cerveau se ressensibilise avec l'augmentation de la fréquence du temps passé en glycémie normale.

Les conséquences des hypoglycémies dépendent de la fréquence et de l'importance de celles-ci.

Examens complémentaires :

Le diagnostic d'hypoglycémie chez le diabétique traité est un diagnostic d'interrogatoire. Il ne nécessite pas d'explorations complémentaires. En présence d'un coma chez un diabétique traité. Devant un coma :

- l'injection de G30 % en IV doit être effectuée sans attendre aucun résultat. Epilepsie essentielle. Surtout : accident vasculaire cérébral. Le resucrage par voie intraveineuse est un excellent test

diagnostic : le retour à une conscience normale est immédiat en cas de coma d'origine hypoglycémique. Mais le coma hypoglycémique peut entraîner un AVC véritable.

5-4- COMPLICATIONS MICROVASCULAIRES :

5-4-1-La rétinopathie diabétique :

Physiopathogénie et définition :

La rétinopathie diabétique est une conséquence de l'hyperglycémie chronique . Les premières lésions histologiques de la rétinopathie diabétique sont l'épaississement de la membrane basale, la perte des péricytes puis la perte des cellules endothéliales des capillaires rétiens aboutissant à leur obstruction. A proximité des petits territoires de non-perfusion capillaire ainsi créés, des microanévrismes se développent sur les capillaires de voisinage. De nombreux mécanismes sont impliqués dans la pathogénie de la RD : activation de la voie de l'aldose-réductase conduisant à l'accumulation intracellulaire de sorbitol, la glycation des protéines entraînant un épaississement des membranes basales, le stress oxydatif, l'activation du système rénine-angiotensine, l'inflammation, des modifications du flux sanguin rétinien, et une hypoxie relative entraînant la sécrétion locale de facteurs de croissance angiogéniques tel que le VEGF. La dilatation et l'occlusion des capillaires rétiens sont les premières lésions cliniquement décelables de la rétinopathie diabétique, aboutissant à deux phénomènes intriqués : hyper-perméabilité capillaire menant à l'œdème rétinien, et parallèlement occlusion capillaire menant à l'ischémie rétinienne. Les phénomènes occlusifs et œdémateux évoluent de façon concomitante, les phénomènes œdémateux prédominant dans la région centrale de la rétine, la macula, et les phénomènes occlusifs affectant surtout la rétine périphérique. L'occlusion étendue des capillaires rétiens crée une ischémie rétinienne. Lorsque celle-ci est étendue, il se produit une prolifération réactionnelle de néovaisseaux par production de facteurs de croissance, dont le VEGF : c'est la rétinopathie diabétique proliférante. Des complications peuvent alors survenir :

- hémorragie intra-vitréenne par saignement des néovaisseaux pré-rétiens ou pré-papillaires,
- décollement de la rétine dû à la traction exercés sur la rétine par du tissu fibreux de soutien des néovaisseaux (prolifération fibro-vasculaire) : on parle de décollement de rétine par traction.
- voire une prolifération de néovaisseaux sur l'iris (néovascularisation irienne) et dans l'angle iridocornéen, pouvant provoquer comme au cours des occlusions de la veine centrale de la rétine un glaucome néovasculaire par blocage de l'écoulement de l'humeur aqueuse. Au niveau de la macula , l'accumulation de liquide dans le compartiment extra-cellulaire de la rétine habituellement virtuel aboutit à la constitution d'un œdème maculaire. Les exsudats profonds (ou «exsudats secs») sont secondaires à la précipitation de lipoprotéines plasmatiques dans l'épaisseur de la rétine

Diagnostic :

Circonstances de découverte :

La rétinopathie diabétique (RD) peut être révélée par une baisse d'acuité visuelle . Celle-ci est en général tardive et ne survient qu'après une longue période d'évolution silencieuse de la rétinopathie diabétique, déclenchée par les complications de la RD. La rétinopathie diabétique doit être dépistée par l' examen ophtalmologique systématique réalisé lors de la découverte du diabète ou lors de la surveillance ophtalmologique annuelle de tout diabétique.

Le diagnostic de la RD repose sur l'examen biomicroscopique du fond d'oeil après dilatation pupillaire, complété par des photographies du fond d'oeil. Cet examen permet d'identifier les différents signes de la RD :

- les microanévrismes réiniens sont les premiers signes ophtalmoscopiques de la RD. Ils apparaissent sous forme de lésions punctiformes rouges de petite taille. Ils prédominent au pôle postérieur. Les microanévrismes peuvent se thromboser et disparaître spontanément. Mais l'augmentation du nombre des microanévrismes est un bon indice de progression de la RD ;
- les hémorragies réiniennes punctiformes peuvent être associées aux microanévrismes ;
- les nodules cotonneux sont de petites zones blanches, d'infarctus localisé de la rétine interne. Ils siègent essentiellement au pôle postérieur du fond d'oeil. Si leur localisation est péripapillaire, on doit suspecter des poussées d' hypertension artérielle associées (50% des diabétiques de type 2 sont hypertendus et peuvent donc présenter au FO des lésions mixtes de RD et de rétinopathie hypertensive) ;
- d'autres signes sont évocateurs d'ischémie réinienne sévère compliquant la RD :
 - des hémorragies intraréiniennes «en taches», sont le témoin d'une occlusion capillaire récente en périphérie réinienne.
 - des hémorragies en flammèches évoquent une rétinopathie hypertensive associée.
 - des dilatations veineuses irrégulières « en chapelet » ou de boucles veineuses.
 - des anomalies microvasculaires intraréiniennes (ou AMIR) sont des dilatations et télangiectasies vasculaires développées en périphérie des territoires d'occlusion capillaire; ce serait des néovaisseaux intra-réiniens.
 - des néovaisseaux pré-réiniens et prépapillaires caractérisent la RD proliférante.
 - des hémorragies pré-réiniennes ou intravitréennes survenant à partir des néovaisseaux ;
- d'autres signes sont évocateurs de l'hyperperméabilité capillaire au niveau de la macula :
 - un oedème maculaire cystoïde (OMC) qui se traduit par un épaissement microkystique de la rétine maculaire .

○ des exsudats lipidiques qui sont des accumulations de lipoprotéines dans l'épaisseur de la rétine oedématisée. Ils forment de dépôts jaunes souvent disposés en couronne autour des anomalies microvasculaires dont ils proviennent (exsudats circinés).

Examens complémentaires :

1/La photographie du fond d'œil :

La photographie du fond est la base des classifications modernes de la RD ; C'est l'examen de référence pour diagnostiquer la RD, elle permet d'avoir un document de référence. Des photographies du pôle postérieur et de toute la périphérie sont réalisées. La photographie permet de visualiser les différents signes de la RD, et de quantifier l'ischémie rétinienne périphérique.

En effet, la gravité de celle-ci est estimée par le nombre et la sévérité d'un certain nombre de signes cliniques (hémorragies intra-rétiniennes «en taches», anomalies veineuses, AMIRs). La photographie du fond d'œil est également utilisée pour le dépistage de la RD qui d'adresse aux patients sans RD connue.

2/Angiographie fluorescéinique :

Elle n'est qu'un complément de l'examen et de la photographie du fond d'œil. Elle ne doit pas être demandée de façon systématique. Elle aide au traitement par photocoagulation au laser des oedèmes maculaires et évalue le degré d'ischémie maculaire. Elle permet de déceler une hyperperméabilité capillaire (diffusion de colorant) et d'apprécier la perfusion capillaire rétinienne.

3/ Tomographie en cohérence optique (Optical Coherence Tomography (OCT)) :

L'OCT est essentielle pour le diagnostic et le suivi de l'oedème maculaire en montrant des coupes en profil de la macula et en permettant de mesurer l'épaisseur de l'oedème maculaire.

4/Échographie en mode B :

Elle est utile, en cas d'hémorragie du vitré massive empêchant l'examen du fond d'œil, pour dépister un éventuel décollement de rétine par traction sous-jacent.

Modalités de dépistage et de surveillance :

Dépistage :

Il s'adresse aux diabétiques sans RD. Un large consensus existe pour recommander une surveillance annuelle du fond d'œil de tout patient diabétique, de préférence par photographie du fond d'œil, à défaut par biomicroscopie à la lampe à fente, après dilatation pupillaire. Chez un diabétique de type 1 : le début du diabète est connu avec précision. La RD ne survient en général pas avant 7 ans d'évolution du diabète. Un examen du fond d'œil par photographies du fond d'œil sera réalisé à la découverte du diabète, puis tous les ans, ou éventuellement à partir de la 5^{ème} année de diabète, il n'est pas nécessaire que le premier examen ophtalmologique soit réalisé avant l'âge de 10 ans. Si le diabète est ancien et mal équilibré, s'il existe une RD, un contrôle ophtalmologique tous les 3 à 6 mois est nécessaire. Au cours de la grossesse, un examen du fond d'œil est nécessaire avant celle-ci si elle est programmée, sinon en début de grossesse. En l'absence de RD, une surveillance est effectuée tous les 3 mois. En présence d'un RD, la surveillance a lieu

tous les mois, surtout si la grossesse n'a pas été programmée. Chez un diabétique de type 2 : dépistage de la RD impératif dès la découverte du diabète. Celle-ci est présente dans 20 % des cas à la découverte du diabète.

Surveillance :

Le rythme de surveillance ophtalmologique des diabétiques dépend de la sévérité de la RD.

- En l'absence de RD : surveillance annuelle du fond d'oeil (FO) + photographies
- RD non proliférante minime : surveillance annuelle du FO + photographies
- RD non proliférante modérée à sévère : FO + photographies +/- angiographie tous les 4 à 6 mois. Une photocoagulation panrétinienne est envisagée en cas de RD non proliférante sévère (RD préproliférante)
- RD proliférante : photocoagulation panrétinienne, contrôle 2 à 4 mois après la fin du traitement. La surveillance de la RD doit être renforcée lorsqu'il existe un risque d'évolution rapide de la RD dans les situations suivantes :
 - au cours de la puberté et de l'adolescence. Période à haut risque d'évolution, particulièrement entre 16 et 20 ans, surtout si le diabète est instable.
 - en cas d'une équilibration trop rapide de la glycémie (mise sous pompe à insuline ou injections multiples d'insuline pour les diabétiques de type 1 ou mise sous insuline pour les diabétiques de type 2). S'il existe une RD proliférante ou une RD non proliférante sévère (préproliférante), une photocoagulation panrétinienne doit être réalisée avant ou pendant la période de normalisation glycémique.
 - en cas de chirurgie de la cataracte. Elle expose à un risque de progression de la RD durant l'année post-opératoire.
 - en cas d'oedème maculaire - une surveillance est effectuée tous les 4 mois.

Classification de la rétinopathie diabétique :

La classification de la RD est établie en fonction du risque visuel lié à la sévérité de l'ischémie rétinienne (voir tableau). Elle débute par un stade de rétinopathie diabétique non proliférante minime puis modérée, et évolue vers la rétinopathie diabétique non proliférante sévère (ou préproliférante) caractérisée par une ischémie rétinienne étendue, puis vers le stade de rétinopathie diabétique proliférante caractérisée par la prolifération de néovaisseaux à la surface de la rétine et/ou sur la papille. L'oedème maculaire peut s'associer à tous les stades de RD. Cependant, son incidence augmente avec la sévérité de la rétinopathie.

-Pas de rétinopathie diabétique Rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP, absence de néovaisseaux)

-Rétinopathie diabétique proliférante (RDP ; selon la taille et la localisation des néovaisseaux) : Chaque stade de rétinopathie peut être associé à un certain degré d'oedème maculaire diabétique ; l'oedème maculaire est classifié minime, modéré ou sévère, selon sa localisation par rapport au centre de la macula. Il est considéré comme sévère lorsqu'il atteint le centre de la macula.

- RD non proliférante minime (quelques microanévrismes ou hémorragies punctiformes).
- RD non proliférante modérée (par exclusion si ni RDNP minime ni RDNP sévère)
- RD non proliférante sévère (ou RD préproliférante) : règle du "4, 2, 1" (hémorragies rétinienne dans les 4 quadrants et/ou dilatations veineuses dans 2 quadrants et/ou AMIR dans 1 quadrant)
- RDP proliférante minime
- RDP proliférante modérée
- RDP proliférante sévère
- RDP proliférante compliquée (hémorragie intravitréenne, décollement de rétine tractionnel, glaucome néovasculaire)

Evolution :

L'évolution de la rétinopathie diabétique est habituellement lente, et se fait progressivement tout au long de la vie du diabétique. La baisse visuelle liée à l'œdème maculaire est progressive, mais peut à la longue entraîner une cécité. Une hémorragie intra-vitréenne par saignement des néovaisseaux, un décollement de rétine ou un glaucome néovasculaire entraînent une perte brutale et quasi-complète de la vision.

5-4-2 La néphropathie diabétique :

Introduction :

L'atteinte rénale chez le diabétique s'intègre dans le cadre des complications micro-angiopathiques. Elle correspond à une atteinte glomérulaire. Sa prévalence a augmenté (par augmentation de la prévalence du diabète, sa survenue plus précoce, et l'amélioration de la prise en charge cardio-vasculaire des diabétiques). Il s'agit de la première cause de mise en dialyse dans les pays développés et sa proportion progresse (25 à 50%) par augmentation de la prévalence du diabète de type 2. Or, les patients diabétiques dialysés chroniques ont un risque de décès vasculaire deux fois plus important que les dialysés non diabétiques et 100 fois plus important que la population générale. La mortalité est supérieure à 25% dans les deux ans qui suivent la mise en dialyse chez les diabétiques.. Il s'agit donc d'une des complications du diabète qui conditionne le pronostic vital. Un dépistage précoce en améliore le pronostic. . La néphroprotection permet en effet de ralentir la dégradation de la fonction rénale et le risque d'insuffisance rénale chronique terminale, avec ses conséquences humaines et économiques. La néphroprotection comporte plusieurs axes : le contrôle glycémique strict, le contrôle tensionnel, le contrôle de la protéinurie et les traitements agissant au niveau glomérulaire comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou les antagonistes de l'angiotensine 2 (ARA2).

Facteurs de risque pour la ND :

1/Facteurs de risques métaboliques :

-Rôle de l'hyperglycémie :

Le mauvais contrôle glycémique est associé à une augmentation du risque de ND. Chez le diabétique de type 1, l'étude du DCCT (1993) a montré que le risque de développer une microalbuminurie était réduit de 43% dans le groupe traité intensivement par rapport au groupe traité conventionnellement (HbA1c inférieure de 2 points en moyenne dans le groupe intensifié, sur une période de 6,5 ans). Le risque de survenue d'une protéinurie était quant à lui réduit de 56 % par le traitement intensif.

-Les dyslipidémies :

Il n'existe pas d'argument formel permettant de considérer les dyslipidémies comme un marqueur prédictif du développement d'une ND. Cependant, l'albuminurie diminuerait sous statine chez les diabétiques de type 2 dyslipidémiques. Le traitement des dyslipidémies apparaît par ailleurs indispensable en raison du risque vasculaire que court déjà l'ensemble de ces patients.

Les facteurs de terrain :

- Les facteurs génétiques :

Un mauvais contrôle glycémique est un facteur nécessaire, mais non suffisant pour le développement d'une pathologie rénale. Selon les études, quelque soit le type de diabète 50 à 80 % des patients diabétiques ne développeront jamais de néphropathie diabétique. De plus, la prévalence de la ND est plus élevée (40%) dans les populations hispaniques, asiatiques et des DOM-TOM. Ceci permet de penser que les altérations rénales surviennent sur un terrain favorisant particulier. Ce terrain fait intervenir une prédisposition familiale ou ethnique qui a motivé la recherche de gènes candidats -principalement chez le diabétique de type 1.

-Enzyme de conversion de l'angiotensine :

L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE) joue un rôle dans la régulation de la vasomotricité systémique et rénale à travers la formation de l'angiotensine II et le métabolisme des kinines. L'ACE conduit à une vasodilatation de l'artère afférente et une vasoconstriction de l'artère efférente, ayant pour effet une augmentation de la pression intra-glomérulaire. Les niveaux d'ACE plasmatiques et tissulaires sont génétiquement déterminés.. Une relation positive a été décrite entre les taux d'ACE plasmatique les plus bas et un moindre risque de ND en rapport avec un génotype différent. L'allèle D (profil allélique I-D ou DD) était lié à un plus grand risque de ND.

-Contre Transport sodium/lithium des hématies (Na⁺/Li⁺CTT) :

L'hypertension artérielle est fortement impliquée dans l'histoire naturelle de la pathologie rénale et vasculaire du diabète de type 1. Un ensemble de caractères communs pourrait être à l'origine du déclenchement de ces pathologies. L'implication d'un système de contre transport sodium/lithium des hématies (Na⁺/Li⁺ CTT) a été suspectée.. De plus, une augmentation de l'activité de cet échangeur de cations a été retrouvée avec une grande fréquence chez les patients

diabétiques de type 1 avec atteinte rénale. D'autres études sont cependant nécessaires pour préciser sa valeur prédictive.

Au total, il existe des données génétiques préliminaires permettant d'espérer, avec le développement de la biologie moléculaire, l'amorce d'un dépistage génétique des sujets à haut risque pour cette complication fréquente et redoutable qu'est la ND

Facteurs d'environnementaux :

Le tabac Il a été montré que le tabac constituait un facteur de risque indépendant de développement d'une albuminurie chez les adolescents diabétiques de type 1 normotendus. Une étude récente a étendu ces résultats aux patients néphropathiques, hypertendus, bien contrôlés et bénéficiant d'une insulinothérapie optimisée. Elle a retrouvé, après une année de suivi, une aggravation de la néphropathie chez 53% des patients fumeurs contre seulement 11 % des non fumeurs. Le tabac semble donc représenter un facteur de risque important de déclenchement ou d'aggravation d'une ND. Il est donc fondamental, outre le contrôle de la tension artérielle et de la glycémie, de limiter la consommation tabagique chez les patients diabétiques.

Physiopathologie des altérations rénales :

Origines et conséquences :

Les altérations rénales secondaires au diabète sont d'origine plurifactorielle. Ces anomalies peuvent être classées selon trois grands types :

1-Altérations hémodynamiques :

L'hémodynamique rénale semble jouer un rôle important dans la progression de la néphropathie diabétique et pourrait même contribuer à son déclenchement. Deux éléments contribuant à l'hyperfiltration glomérulaire sont à distinguer. Premièrement, l'augmentation primitive ou secondaire de la pression artérielle systémique. Deuxièmement, les modifications de la microcirculation intrarénale que sont l'augmentation des débits capillaires et l'élévation de la pression de filtration intraglomérulaire. L'hypertension artérielle systémique joue le rôle de cofacteur fondamental dans la progression de la ND. Altérations fonctionnelles :

2-L'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) :

Elle est considérée depuis plusieurs années comme un marqueur prédictif d'évolution vers la ND. Plusieurs études ont établi sa valeur comme indicateur spécifique et ont permis la généralisation de son utilisation comme test de dépistage de la néphropathie diabétique. Il existe un consensus pour la définition d'une valeur seuil caractérisant une microalbuminurie permanente : une excrétion urinaire d'albumine comprise entre 30 et 300 mg/24 h, ou entre 20 et 200 µg/min ou entre 20 et 200 mg/l, présente lors de au moins deux dosages sur trois réalisés au cours d'une période de 1 à 6 mois. Dans le diabète de type 1, une microalbuminurie permanente annonce une néphropathie diabétique (elle est prédictive de l'apparition d'une protéinurie et des stades ultérieurs de ND).

Physiopathologie de l'albuminurie pathologique :

Les anomalies de la perméabilité glomérulaire aux macromolécules L'albumine plasmatique a une charge électrostatique négative. Son diamètre est à peu près égal à celui des "pores" de la membrane de filtration des glomérules rénaux. Cette membrane est chargée négativement et s'oppose à la filtration des anions protéiques. Très peu d'albumine passe dans l'urine primitive et l'essentiel de l'albumine filtrée est réabsorbée dans le tubule proximal par un processus actif fonctionnant au maximum de sa capacité. Dans le diabète de type 1, les anomalies primitivement glomérulaires incluent une altération qualitative du filtre glomérulaire, en particulier de la membrane basale (MB). Ces anomalies biochimiques sont précoces et secondaires à la glycosylation des composants de cette MB. Ces changements se traduisent, d'abord, par une modification de la sélectivité de charge vis à vis des macromolécules. Une augmentation de la taille des "pores", c'est à dire une augmentation de la perméabilité glomérulaire survient plus tard dans l'évolution de la ND. La modification des pressions hydrostatiques Elle se fait de part et d'autre du filtre glomérulaire et détermine une élévation du gradient de pression hydrostatique trans-membranaire. Cette élévation, qui favorise aussi la filtration des macromolécules, dépend de deux facteurs : la pression artérielle moyenne systémique et le rapport des résistances en amont (artère afférente) et en aval (artère efférente) du glomérule.

3-Altérations morphologiques :

L'hypertrophie rénale :

Elle a été impliquée comme un facteur pathogénique déterminant de l'altération progressive de la fonction rénale. Caractéristique du diabète initial et réversible, elle peut être mise en évidence par des procédés radiographiques ou échographiques. La taille des reins régresse ordinairement vers la norme avec un traitement insulinaire bien conduit. L'origine de l'hypertrophie semble être l'augmentation de la production locale de facteurs de croissance, principalement d'IGF1, induite par le déséquilibre glycémique. Le rein est, le siège d'une production locale importante d'IGF1, réactionnelle à ces anomalies, induisant l'hypertrophie de cet organe et l'augmentation de la surface de filtration.

Anomalies histologiques glomérulaires :

Des anomalies histologiques rénales caractéristiques sont détectables chez les patients diabétiques de type 1 après environ deux ans d'évolution. On retrouve d'abord des infiltrats artériolaires hyalins et un épaississement de la membrane basale glomérulaire. Il s'agit des lésions les plus précoces. Secondairement, 3,5 à 5 ans après la découverte du diabète, on assiste à une expansion du mésangium correspondant à une hypertrophie cellulaire et matricielle. Les cellules endothéliales et épithéliales sont relativement bien préservées aux stades précoces et ne sont altérées que tardivement dans l'évolution de la néphropathie diabétique.

Les lésions artériolaires :

Elles apparaissent précocement dans l'évolution du diabète, sous la forme d'infiltrats hyalins dans l'espace sous-endothélial des artéριοles afférentes et efférentes. Ces lésions hyalines sont parmi les lésions histologiques les plus précoces et pourraient être importantes dans le développement des lésions glomérulaires.

Les lésions de la membrane basale glomérulaire :

L'expansion de la membrane basale glomérulaire est détectable au bout de 2 ans d'évolution du diabète. Elle s'épaissit d'environ 30% dans les 5 premières années du diabète et son épaisseur a doublé quand la néphropathie se manifeste cliniquement. Un épaissement de la membrane basale est presque toujours présent après 15 à 20 ans d'évolution d'un diabète de type 1.

Classification :

Mogensen a proposé vers la fin des années 80 une classification anatomo-fonctionnelle des stades d'évolution de la ND chez le diabétique de type 1. Cette classification est toujours d'actualité. Il a ainsi défini 5 stades de la néphropathie diabétique qui sont résumés dans le Tableau A.

Le Stade 1 : correspond à une phase d'hypertrophie rénale et d'hyperfiltration. Il est caractérisé par une hyperfiltration glomérulaire présente dès la découverte du diabète et une augmentation de la taille des deux reins.

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

Le Stade 3 : est caractérisé par l'apparition de signes de néphropathie débutante (incipiens) après au minimum 5 ans d'évolution du diabète, mais le plus souvent après 10 à 20 ans. Elle concerne alors 30 à 40 % des diabétiques de type 1. Il est défini par la présence d'une microalbuminurie correspondant à une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine supérieure à 30 mg/24 h mais inférieure à 300 mg/24 h (ou $>$ à 20 mg/L mais $<$ à 200 mg/L).

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

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

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

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

En cas d'apparition d'une néphropathie (microalbuminurie positive et/ou augmentation de la créatininémie +/- HTA) chez un diabétique, on s'assurera des points suivants pour retenir le diagnostic de ND, par argument de fréquence :

- évolution du diabète $>$ 5 ans

- rétinopathie associée (si patient diabétique de type 1, moins spécifique dans le diabète de type 2)
- culot urinaire normal (pas d'hématurie associée)
- morphologie des reins normales à l'échographie rénale
- absence de signes extra-rénaux Une ponction biopsie rénale devra être réalisée dans les autres cas.

5-5-Complications macro vasculaires :

Définition :

On appelle macro angiopathie l'athérosclérose des grosses et moyennes artères rencontrée au cours du diabète. Cette athérosclérose n'est pas spécifique du diabète, mais elle est caractérisée par sa précocité d'apparition, ses localisations multiples (coronaires, artères cérébrales, artères périphériques) et sa gravité évolutive. Son caractère volontiers insidieux et peu symptomatique implique souvent un diagnostic tardif, qui contribue à la gravité du pronostic. De plus, et ceci est particulier au diabète, aux atteintes des gros troncs s'associent des atteintes distales souvent diffuses, qui rendent plus difficiles les perspectives de traitement. On distingue 2 grands types de lésions :

1- l'athérosclérose :

Les remaniements de l'intima et de la média des grosses et moyennes artères par l'accumulation de lipides, glucides complexes, de produits sanguins, de tissu fibreux et de calcium.

1- la médiocalcose :

Les calcifications de la média et de la limitante élastique interne des artères de moyen et petit calibre. Ces lésions ne sont pas spécifiques de la maladie diabétique, mais surviennent plus tôt et avec une fréquence accrue chez les patients en hyperglycémie chronique. Les complications cardio-vasculaires représente la principale cause de mortalité dans le diabète, qu'il s'agisse du diabète de type 1 ou 2. Le diabète constitue un facteur de risque extrêmement fréquent de l'athérosclérose, puisque sa prévalence estimée actuellement en France aux alentours de 4%, devrait doubler dans les 25 ans à venir.

Épidémiologie :

Le diabète est un facteur de risque indépendant des maladies cardio-vasculaires : de nombreuses études épidémiologiques mondiales prospectives ou rétrospectives montrent que le diabète augmente le risque de morbidité cardiovasculaire.

Diabète de type 1 :

Il semble que, dans le diabète de type 1, l'incidence de la coronaropathie dépende de la durée d'évolution du diabète. L'étude anglo-saxonne de la Joslin Clinic montre qu'après au moins 35 ans d'évolution du D1, 60 % des patients sont décédés, dont 25 % par infarctus. Les diabétiques

les plus à risque sont ceux atteints d'une néphropathie protéinurique (microalbuminurie > 300 mg/j) : le risque de voir un événement coronarien est 6 fois plus important que chez le D1 normoalbuminurique.

Diabète de type 2 :

Les complications cardio-vasculaires représentent aussi la principale cause de mortalité et de morbidité dans le diabète de type 2. L'existence d'un diabète multiplie par 2 à 3 le risque d'insuffisance coronaire, d'ischémie myocardique silencieuse, d'accidents vasculaires cérébraux chez les hommes. Chez les femmes, l'existence d'un diabète multiplie ces risques par un facteur 3 à 5. De la même façon, l'existence d'un diabète multiplie le risque d'artérite des membres inférieurs par 4 chez les hommes et par 6 chez les femmes, avec une augmentation majeure du risque d'amputation, multiplié par 10 à 20. Ces éléments amènent à considérer le diabétique de type 2 d'emblée comme un patient vasculaire.

Sexe :

Le diabète fait disparaître la relative protection qu'ont les femmes avant la ménopause vis à vis du risque coronarien. Les femmes diabétiques sont donc à risque cardio-vasculaire particulièrement élevé par rapport aux femmes non diabétiques.

Troubles mineurs de la glycorégulation :

L'accroissement du risque cardio-vasculaire apparaît dès le stade de l'intolérance au glucose. L'Étude Prospective Parisienne note que le risque de mortalité coronaire double dès que la glycémie à jeun est entre 1,25 g/l et 1,4 g/l et triple quand elle est > à 1,4 g/l.

Physiopathologie :

Plusieurs paramètres peuvent intervenir pour expliquer le poids important du diabète en tant que facteur de risque : l'hyperglycémie, l'hyperinsulinisme, les facteurs de risque associés.

1-Rôle de l'hyperglycémie :

L'hyperglycémie en elle-même est un facteur de risque de la macroangiopathie. Son rôle a longtemps été sousestimé, mais il est maintenant démontré que la correction de l'hyperglycémie réduit le risque cardio-vasculaire, non seulement dans le diabète de type 2, mais aussi dans le diabète de type 1 (résultats récents du suivi à long terme dans l'étude DCCT). Dans les deux types de diabète, l'hyperglycémie est responsable d'une athérosclérose accélérée par l'intermédiaire de la glomérulopathie diabétique. Mais plusieurs études épidémiologiques, réalisées dans des populations diabétiques ciblées, montrent également une augmentation de mortalité cardiovasculaire en l'absence de glomérulopathie et de facteurs de risque associés.

2-Rôle de l'hyperinsulinisme :

Dans le DT2 la responsabilité de l'hyperinsulinisme dans la genèse de l'athérosclérose a été mise en avant il y a plusieurs années, elle est maintenant controversée. Plusieurs études effectuées

dans les années 1970-80 avaient suggéré que l'hyperinsulinisme était un facteur de risque de la macroangiopathie, mais ces études utilisaient des kits de dosage dosant en même temps l'insuline "native" et ses précurseurs (notamment la pro-insuline) qui seraient athérogènes. Plusieurs études récentes ne retrouvent pas de lien entre l'insulinémie "vraie" et la mortalité cardio-vasculaire chez les diabétiques.

3-Rôle des facteurs de risque associés :

Tous les facteurs de risque cardio-vasculaire classiques sont retrouvés avec une fréquence accrue chez le diabétique et leur pouvoir pathogène est supérieur dans cette population à celui qu'ils possèdent dans la population générale. Le niveau des facteurs de risque cardio-vasculaire augmente dès le stade d'hyperglycémie modérée à jeun.

4-HTA :

Plus de la moitié des D2 sont hypertendus et les données de l'étude MRFIT montrent le pouvoir délétère de cette association : la mortalité cardio-vasculaire est supérieure chez un diabétique ayant une TA systolique entre 140 et 159 mm Hg que chez un non diabétique ayant une TA systolique entre 180 et 199 mm Hg. On comprend donc l'intérêt d'un contrôle très strict de la pression artérielle chez les patients diabétiques.

5-Anomalies lipidiques :

Les anomalies du métabolisme des lipides sont également plus fréquentes dans la population diabétique, si on excepte les diabétiques de type 1 bien équilibrés qui présentent les mêmes dyslipémies que la population générale. L'hypercholestérolémie de type IIa n'est pas plus fréquente chez le diabétique. Le HDL cholestérol a même tendance à être plus élevé chez les D1 que dans la population générale. Le déséquilibre du D1 s'accompagne, par contre, fréquemment d'une hypertriglycéridémie. Le diabète de type 2 s'accompagne fréquemment de concentrations basses de HDL-cholestérol et d'une élévation des triglycérides (augmentation de la synthèse des VLDL, et diminution de leur épuration par déficit d'action de la lipoprotéine lipase).

6-Autres facteurs de risque :

Le tabagisme, au même titre que les autres facteurs de risque, majore le risque lié au diabète, et les efforts à déployer contre ce facteur de risque sont particulièrement importants dans cette population. Le diabète de type 2 est souvent associé non seulement à l'HTA et à la dyslipémie, mais aussi à la surcharge pondérale androïde et à la sédentarité, contre lesquels il faut également lutter de façon active.

6-Maladies autoimmunes associées eu DT1 :

6-1-Maladie coeliaque :

6-1-1-Introduction :

La maladie cœliaque de l'adulte (MCA) est une entéropathie auto-immune induite par l'ingestion de gluten chez les sujets génétiquement prédisposés. Elle se traduit classiquement par une atrophie villositaire du grêle commençant au niveau du grêle proximal, et pouvant s'étendre à sa totalité, régressive après exclusion du gluten, des principales céréales (blé, seigle, orge et de façon incertaine, l'avoine).

- une prédisposition génétique :
 - HLA DQ2 = 95 % cas, DQ8 = 5 % cas,
 - fréquente (30 à 40 % de la population générale) ;
- un événement déclenchant ou favorisant le processus immunitaire de la maladie :
 - infection intestinale virale,
 - âge d'introduction (< 3 mois, > 6 mois), quantité de gluten ingérée.

Le système immunitaire reconnaît la gliadine modifiée par la TG2 (transglutaminase) ; les lymphocytes T de la lamina propria sont alors stimulés avec production de cytokines. Il s'ensuit une réaction immunitaire cellulaire et humorale, adaptative et innée, locale mais probablement aussi générale.

L'ensemble de cette réaction immunitaire aboutit à des anomalies de différenciation et de prolifération cellulaire et ainsi à l'atrophie villositaire . D'autres facteurs génétiques modulent probablement cette réponse immunitaire, ce qui explique l'existence de plusieurs formes cliniques plus ou moins symptomatiques.

Les personnes souffrant de maladie cœliaque ne doivent jamais manger des produits contenant même la quantité la plus infime de gluten (qui contient la gliadine), puisqu'une seule molécule peut déclencher la réponse destructive. Il est important de noter que certaines personnes peuvent souffrir d'une intolérance au gluten ou souffrir d'allergies sans être atteintes de la maladie cœliaque.

Bien que quelques personnes atteintes de maladie cœliaque ne démontrent pas d'effets évidents, les symptômes courants comprennent l'anémie ferriprive, la diarrhée, la perte de poids, la fatigue, l'essoufflement, les crampes, le ballonnement, l'irritabilité et les problèmes de peau. Ces symptômes peuvent initialement être confondus avec ceux d'autres maladies gastro-intestinales (GI) telles que le syndrome de l'intestin irritable, l'intolérance au lactose ou la maladie inflammatoire de l'intestin. Il est possible que des personnes souffrant de troubles GI non diagnostiqués soient en fait atteintes de maladie cœliaque. Aussi longtemps que le patient suit un régime strict exempt de gluten, la maladie cœliaque en soi occasionne peu de problèmes; plusieurs troubles et risques y sont cependant associés. La prévalence de plusieurs affections est plus élevée chez les patients souffrant de maladie cœliaque que chez le reste de la population générale. Elles comprennent le diabète de type 1, l'anémie, l'arthrite, l'ostéoporose, la maladie du foie, l'infertilité, les problèmes de thyroïde, la dépression, la fatigue, les affections neurologiques et la petite taille.

Il existe des variations dans les statistiques sur la prévalence de la maladie cœliaque à l'échelle mondiale; les chercheurs continuent d'affiner ces chiffres, principalement parce que la compréhension scientifique de cette affection courante s'accroît et que les méthodes de tests s'améliorent. Les chercheurs estiment que jusqu'à 1 % de la population (1 sur 100 à 133 Canadiens) souffre de maladie cœliaque. Le fait d'avoir des membres de la famille atteints de cette affection augmente le risque de développer la maladie cœliaque. Le plus important risque est pour ceux qui ont un frère ou une sœur, un enfant ou un parent atteint de la maladie, puisque dans ce groupe, deux personnes sur dix (20 %) seront aussi atteintes de la maladie. Également à risque plus élevé (mais pas autant) sont ceux dont un membre de la famille de deuxième degré, tel qu'un grandpère,

une tante, un oncle ou un cousin, est atteint de maladie cœliaque. Les personnes atteintes du syndrome de Down ont une possibilité accrue de développer la maladie cœliaque.

6-1-2-Physiopathologie :

Les phénomènes responsables des lésions intestinales sont principalement dus à la rencontre entre un antigène alimentaire, le gluten et les prolamines apparentées, et un individu génétiquement prédisposé. Lors de la digestion, la gliadine passe la barrière épithéliale. Cet antigène est reconnu par les anticorps anti-endomysium.

Ces derniers sont aussi dirigés contre une protéine de la matrice extra-cellulaire qui est la transglutaminase tissulaire. Celle-ci est une enzyme ubiquitaire libérée par les macrophages et les entérocytes. Dans la lamina propria, la gliadine forme donc un complexe avec la transglutaminase qui déamide certains résidus glutamine de la gliadine. L'activation cellulaire T, première lésion immunopathologique, siègerait dans le chorion et non pas dans l'épithélium. Les complexes transglutaminase-gliadine déamidée sont captés par les macrophages et les cellules dendritiques porteurs de l'HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. Le complexe transglutaminase-gliadine déamidée-antigènes de classe II du HLA est ensuite présenté aux lymphocytes T CD4 + spécifiques du chorion, qui vont être activés.

Les lymphocytes T CD4 + vont activer le récepteur cellulaire T (RCT) α/β et induire une réponse en cytokines de type Th2 avec sécrétion d'interleukines. Cette réponse entraîne la production d'anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase par stimulation des lymphocytes B et des plasmocytes. Des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α et interférons sont produites par les lymphocytes CD4 + . Elles peuvent activer des lymphocytes intra-épithéliaux cytotoxiques CD8 + et recruter des cellules inflammatoires comme les polynucléaires neutrophiles, les 15 macrophages ou les monocytes. Les lésions entérocytaires en sont la conséquence. Les macrophages vont synthétiser des métalloprotéines qui vont déstructurer la matrice extracellulaire.

Les fibroblastes permettent l'augmentation de l'expression entérocytaire des antigènes HLA-DR par amplification de la production de transglutaminases. L'architecture de la muqueuse entérocytaire est modifiée, il s'en suit l'atrophie villositaire et l'hypertrophie des cryptes. (16)

D'après la physiopathologie ainsi décrite, les caractéristiques d'une maladie autoimmune sont réunies : la gliadine qui est l'antigène stimulant, le complexe HLA-DQ de classe II, et l'auto-antigène qui est la transglutaminase.

En résumé : les différentes étapes du mécanisme de physiopathologie de la maladie

- franchissement de la barrière épithéliale par la gliadine - formation du complexe gliadine-transglutaminase dans la lamina propria : déamination de la gliadine et augmentation de son immunogénicité
- formation du complexe gliadine-transglutaminase-HLA II et présentation par les macrophages aux lymphocytes T CD4 + - activation des lymphocytes T CD4 +
- activation des plasmocytes à immunoglobuline A de la muqueuse : formation d'anticorps anti-endomysium et sécrétion de cytokines (dont les interleukines IL 8)
- activation par les IL 8 des macrophages qui synthétisent les métalloprotéines - déstructuration de la matrice extra-cellulaire par les métalloprotéines : hypertrophies des cryptes

6-2- Atteinte thyroïdienne :

6-2-1 En fonction de l'altération du bilan thyroïdien :

Hypothyroïdie :

Généralités :

Synthèse des hormones thyroïdiennes :

Les principales étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes sont stimulées par la TSH via son récepteur membranaire, le TSH-R :

- synthèse d'une prohormone, la thyroglobuline ;
- captation d'iode à partir de la circulation sanguine, par le canal NIS (ou symporteur de l'iode) ;
- iodation de la thyroglobuline sur les résidus tyrosyls et couplage de ces résidus tyrosyls au pôle apical de la cellule thyroïdienne par l'enzyme TPO (thyroperoxydase) ;
- recaptation et protéolyse de la thyroglobuline ;
- libération de tri-iodothyronine (T3) pour 20 %, de thyroxine (T4) pour 80 %, mais aussi de thyroglobuline.

Définition de l'hypothyroïdie :

Le déficit en hormones thyroïdiennes peut être secondaire :

- à une atteinte primitive de la glande thyroïde (insuffisance thyroïdienne primitive ou hypothyroïdie primaire, périphérique)
- à une atteinte hypothalamo-hypophysaire (insuffisance thyroïdienne secondaire ou centrale)

1. Atteinte primitive de la glande thyroïde :

La TSH est élevée (par levée du rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes sur la TSH hypophysaire), ce qui pose le diagnostic :

- si la T4 libre (fT4) est normale, on parle d'hypothyroïdie fruste (ou infraclinique) ; la TSH est alors peu élevée, le plus souvent entre 4 et 10 mUI/L ;
- si la fT4 est basse, on parle d'hypothyroïdie patente ; la TSH est alors plus élevée, supérieure à 10 mUI/L. L'hypothyroïdie primaire est la plus fréquente (environ 2 %) ; la prévalence de l'hypothyroïdie est plus importante chez les femmes. Par la généralisation du dosage de la TSH, le mode actuel de découverte le plus fréquent est le bilan systématique ou le bilan pour asthénie. L'hypothyroïdie est le plus souvent fruste.

2. Atteinte hypothalamo-hypophysaire :

La fT4 est basse et la TSH est :

- soit basse, soit normale, donc inadaptée au taux bas de fT4 (ce qui témoigne de l'origine hypothalamo-hypophysaire) ;
- soit légèrement élevée : dans ce dernier cas, la TSH est biologiquement inactive (d'où l'hypothyroïdie) mais immunoréactive (donc dosable) ; elle reste inférieure à 10-12 mUI/L. Elle contraste alors avec une fT4 franchement basse. Ce dernier tableau hormonal évoque une atteinte hypothalamique. C'est le couple fT4 et TSH qui pose le diagnostic. Le piège diagnostique est une TSH normale ou une TSH comprise entre 4 et 10 mUI/L, qui fait faussement conclure à une hypothyroïdie primaire fruste. L'insuffisance thyroïdienne est beaucoup plus rare que l'hypothyroïdie primaire, avec une prévalence estimée à 0,005 %. Elle constitue moins de 5 % des

hypothyroïdies. Il existe le plus souvent un contexte de pathologie hypophysaire qui permet de poser le diagnostic.

Symptômes de base :

La séméiologie est fonction de la profondeur, de l'ancienneté et de l'origine de l'hypothyroïdie. Les symptômes sont absents ou modestes en hypothyroïdie fruste. Les symptômes liés à l'infiltration myxœdémateuse sont absents en cas d'insuffisance thyroïdienne mais les symptômes d'hypométabolisme sont présents et sont souvent associés aux signes d'autres déficits hypophysaires associés (l'insuffisance thyroïdienne est rarement isolée) :

- syndrome d'hypométabolisme : asthénie physique et psycho-intellectuelle, somnolence, hypothermie, frilosité acquise, constipation acquise (symptômes acquis à différencier de symptômes anciens), bradycardie, prise de poids modeste contrastant parfois avec une perte d'appétit ;
- atteinte cutanée et des phanères (photos 47A , 47b et 48) : peau pâle ou jaunâtre (carotinodermie par baisse de transformation du carotène en vitamine A), peau sèche, diminution de la transpiration, dépilation (axillaire, pubienne, queue des sourcils), cheveux secs et cassants, parfois cyanose des lèvres ;
- myxœdème cutanéomuqueux :
 - infiltration de la face dorsale des mains et pieds, des paupières (le matin au réveil surtout) et de l'ensemble du visage, pouvant donner un aspect de faciès lunaire,
 - infiltration laryngée avec voix rauque, de la trompe d'Eustache avec hypoacousie, de la langue avec macroglossie et ronflements.
 - syndrome du canal carpien .
- atteinte neuromusculaire :
 - enraidissement, crampes et myalgies.
 - plus rarement : tendinites, arthralgies, neuropathies périphériques, syndrome cérébelleux .
- retentissement endocrinien :
 - galactorrhée rarement (hyperprolactinémie possible mais en fait très rare en cas d'hypothyroïdie primaire profonde, avec TSH > 50).
 - troubles des règles divers (oligoménorrhée, ménorragies, anovulation).
 - troubles de la libido.

Anomalies biologiques :

1. Anomalies hématologiques :

Des anémies de tout type peuvent être observées, souvent macrocytaires. L'hypothyroïdie peut alors révéler une anémie de Biermer associée dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune : l'anémie de Biermer doit être suspectée si la macrocytose ne régresse pas avec le traitement de l'hypothyroïdie. Des troubles de la coagulation par défaut d'adhésivité plaquettaire ainsi que des anomalies des facteurs de l'hémostase peuvent également être retrouvés.

2. Anomalies ioniques et métaboliques :

Ces anomalies sont les suivantes :

- hypercholestérolémie (LDL) quasi constante en hypothyroïdie patente, plus rarement hypertriglycéridémie (VLDL) par diminution de la dégradation des lipoprotéines ;
- augmentation des CPK par infiltration des fibres musculaires, avec parfois augmentation des ASAT, de la LDH ;
- hyponatrémie de dilution (opsiurie, augmentation de l'ADH)

Hyperthyroïdie :

Définition :

L'hyperthyroïdie constitue l'ensemble des troubles liés à l'excès d'hormones thyroïdiennes au niveau des tissus cibles ; on parle de syndrome de thyrotoxicose, auquel s'associent des troubles variés selon l'étiologie.

Manifestations cliniques :

Leur intensité dépend du degré de la thyrotoxicose, de sa durée et du terrain. C'est l'association de plusieurs troubles qui fait évoquer le diagnostic ; par ordre de fréquence décroissant, on trouve les manifestations suivantes.

1. Troubles cardiovasculaires :

Quasi constants, ils doivent être distingués des complications cardiaques, ou cardiothyroïdose. Ils se caractérisent par :

- une tachycardie régulière, sinusale, exagérée lors des efforts et des émotions, persistant au repos, avec palpitations et parfois dyspnée d'effort
- une augmentation de l'intensité des bruits du cœur (éréthisme), avec parfois un souffle systolique de débit ;
- un pouls vibrant, une élévation de la PA systolique.

2. Troubles neuropsychiques :

Ces troubles sont caractérisés par :

- une nervosité excessive, une agitation psychomotrice et une labilité de l'humeur ;
- un tremblement fin et régulier des extrémités (manœuvre « du serment ») ;
- une fatigue générale.
- insomnie.

3. Thermophobie :

Elle est accompagnée d'une hypersudation, avec les mains chaudes et moites.

4. Amaigrissement :

Cet amaigrissement est :

- rapide et souvent important ;
- contrastant avec un appétit conservé ou augmenté (polyphagie) ;
- rarement suivi d'une prise paradoxale de poids lorsque la polyphagie « dépasse » l'hypercatabolisme.

5. Autres signes Polydipsie :

La conséquence de l'augmentation de la production de chaleur. Amyotrophie : prédominant aux racines et accompagnée d'une diminution de la force musculaire (signe « du tabouret »).

Augmentation de la fréquence des selles :

- par accélération du transit ;
- avec parfois une véritable diarrhée motrice. Rétraction de la paupière supérieure découvrant l'iris, avec asynergie oculopalpebrale (il existe une innervation sympathique de la paupière supérieure, cf. infra), très rare en dehors de la maladie de Basedow.

Rarement, gynécomastie chez l'homme et troubles des règles (de tous types) chez la femme, mais la fertilité est conservée le plus souvent.

Examens complémentaires :

1. Confirmation de la thyrotoxicose :

La TSH est effondrée, sauf dans certaines étiologies exceptionnelles (examen à demander en première ligne d'après l'HAS). L'élévation de la T4 libre ou de la T3 libre (il existe des hyperthyroïdies à T3 seule élevée) permet d'apprécier l'importance de la thyrotoxicose.

2. Retentissement de la thyrotoxicose :

Perturbations non spécifiques et non constantes, mais pouvant révéler la maladie :

- leuconeutropénie avec lymphocytose relative ;
- élévation des enzymes hépatiques ;
- diminution du cholestérol et des triglycérides (fonction des chiffres antérieurs) ;
- hypercalcémie modérée ;
- discrète hyperglycémie (parfois), et surtout aggravation d'un diabète associé.

3. complications de la thyrotoxicose :

-Complications cardiaques (cardiothyréoses) :

Ces complications ont les caractéristiques suivantes :

- elles peuvent être révélatrices ;
- elles peuvent être graves ;
- elles atteignent surtout les personnes fragiles : personnes âgées, personnes avec une pathologie cardiaque associée.

a. Troubles du rythme cardiaque :

Il s'agit principalement de troubles du rythme supraventriculaires à type de fibrillation auriculaire (FA) (risque évalué à 30 % chez les personnes âgées ayant une TSH effondrée), et plus rarement de flutter ou de tachysystolie.

b. Insuffisance cardiaque :

L'insuffisance cardiaque est :

- associée généralement à une FA ;
 - classiquement, à prédominance droite .
 - accompagnée d'un débit cardiaque élevé ou normal.
- c. Aggravation ou révélation d'une insuffisance coronaire L'hyperthyroïdie ne crée pas la maladie mais peut l'aggraver du fait de l'augmentation du débit et de la consommation en O₂ du myocarde.

-Crise aiguë thyrotoxique :

Elle est exceptionnelle, survenant surtout après thyroïdectomie en l'absence de préparation médicale. Exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, avec fièvre, déshydratation, troubles cardiovasculaires et neuropsychiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

- Ostéoporose :

Surtout observée chez les femmes ménopausées, l'ostéoporose est due à l'action ostéoclastique des hormones thyroïdiennes et prédomine au niveau du rachis avec un risque de tassement vertébral.

6-2-2-Du point de vue étiologique :

Thyroidite d'Hachimoto :

Définition :

La thyroïdite de Hashimoto se définit par la présence d'un goitre associée à la présence d'anticorps anti-TPO à des taux souvent très élevés. Très rarement, en cas de négativité des anti-TPO, la présence des anticorps antithyroglobuline permet d'affirmer le diagnostic. Elle est due à une infiltration lymphocytaire du parenchyme thyroïdien secondaire à une réaction auto-immune survenant sur un terrain génétique favorisant (complexe majeur d'histocompatibilité...) et est probablement favorisée par des facteurs d'environnement (mal connus)

La thyroïdite évolue au cours du temps vers l'hypothyroïdie par destruction progressive des thyrocytes (élévation progressive de la TSH). Dans ce contexte auto-immun s'associe parfois d'autres atteintes familiales ou personnelles : vitiligo, diabète de type 1, insuffisance surrénale ou ovarienne, polyarthrite rhumatoïde, Biermer, etc., ce qui fait alors entrer le patient dans le cadre des polyendocrinopathies auto-immunes. La croissance rapide du goitre ou d'une zone pseudonodulaire au cours de l'évolution doit faire évoquer la possibilité d'un lymphome (qui complique moins de 1 % des thyroïdites auto-immunes).

Examens complémentaires :

L'échographie : doit être réalisée systématiquement. Elle montre un goitre globalement hypoéchogène qui contient des zones hyperplasiques pseudonodulaires hyperéchogènes. La vascularisation est hétérogène avec accentuation de la lobulation, visible par des incisures créant une rétraction du parenchyme prédominant à la face postérieure des lobes. L'échostructure hypoéchogène et hétérogène permet de poser le diagnostic de thyroïdite en l'absence d'anticorps, ce qui en fait est rare. L'échographie permet également d'avoir un bilan morphologique initial. La scintigraphie ne doit pas être réalisée (hétérogène, images de pseudo-nodules chauds trompeuses, Elle peut cependant être utile dans une situation en fait très rare : la thyrotoxicose lors de la phase initiale de la thyroïdite d'Hashimoto. Le tableau diffère alors de celui de la maladie de Basedow : fixation faible et hétérogène de l'isotope comparée à la fixation globale et intense du Basedow. Les autres critères différentiels sont le goitre hétérogène et pseudonodulaire à l'échographie, et l'absence d'anticorps anti-récepteur de la TSH.

Thyroidite de Basedow :

Définition :

Il s'agit de la plus fréquente des causes d'hyperthyroïdie. Elle atteint dans certaines séries 1,9 % des femmes et 0,4 % des hommes (soit 1 % de la population). Elle touche surtout la femme jeune. Les caractéristiques de cette maladie sont les suivantes :

- c'est une maladie auto-immune due à des anticorps stimulant le récepteur de la TSH
- elle survient sur un terrain génétiquement prédisposé ;
- elle est parfois associée à d'autres maladies auto-immunes, chez le propositus ou dans la famille ;
- elle évolue spontanément par poussées, suivies de rémissions.

a. Particularités cliniques :

Aux signes de thyrotoxicose, présents à des degrés divers, s'associent dans les formes typiques :

- un goitre d'importance variable, diffus, homogène, élastique, vasculaire (présence d'un souffle à l'auscultation de la thyroïde) ;
- des manifestations oculaires (orbitopathie ou ophtalmopathie):
 - spécifiques de la maladie, mais inconstantes cliniquement (environ 50 % des cas, surtout chez les fumeurs),
 - dues à une atteinte inflammatoire des muscles orbitaires (myosite), des tissus péri-oculaires et de la graisse rétro-orbitaire,
 - sans relation avec le degré de thyrotoxicose,
 - qui peuvent précéder, accompagner ou suivre la thyrotoxicose.

Les manifestations ophtalmologiques sont :

- la rétraction palpébrale et l'asynergie ;
- des signes inflammatoires : hyperhémie conjonctivale avec larmoiement, picotements, photophobie
- une exophtalmie (protrusion du globe oculaire, bilatérale mais souvent asymétrique, réductible dans les formes non compliquées) :
 - mesurable grâce à l'ophtalmomètre de Hertel,
 - œdème des paupières pouvant masquer l'exophtalmie,
 - inflammation de la conjonctive avec chemosis,
 - limitation du mouvement du regard par atteinte d'un ou plusieurs muscles, pouvant occasionner une diplopie. Les signes de gravité, tels qu'une orbitopathie maligne, constituent une urgence.

L'orbitopathie basedowienne peut mettre en jeu le pronostic visuel. Il existe plusieurs classifications appréciant l'importance des lésions et leur gravité. Sont de mauvais pronostic :

- une exophtalmie importante, non réductible, avec inoclusion palpébrale : risque d'ulcération cornéenne ;
- la paralysie complète d'un ou plusieurs muscles (fausse paralysie par rétraction musculaire)
- l'atteinte du nerf optique, par compression à l'apex orbitaire +++ (baisse de l'acuité visuelle) : neuropathie optique .
- l'hypertonie oculaire avec souffrance papillaire due à la compression du globe par les muscles rétractés.

b. Examens ophtalmologiques systématiques +++ :

La collaboration d'un ophtalmologiste est indispensable pour :

- la mesure de l'acuité visuelle ;
- l'étude de la cornée ;
- l'examen de l'état de la papille ;
- l'étude de l'oculomotricité, du champ visuel ;
- l'étude du tonus intraoculaire. Dans les formes importantes, l'imagerie par IRM permet de mesurer le degré de protrusion, de visualiser l'hypertrophie des muscles et de la graisse rétro-orbitaires et d'apprécier le risque de compression du nerf optique ainsi que son caractère évolutif (hypersignal en IRM).

c. Autres signes :

La dermopathie (myxœdème pré tibial), exceptionnelle, a les caractéristiques suivantes :

- elle est de même nature que l'orbitopathie, et est spécifique de la maladie de Basedow
- elle se manifeste par un « placard » rouge, surélevé, induré de la face antérieure des jambes, parfois des chevilles.

d. Examens complémentaires :

Lors de manifestations oculaires spécifiques, le diagnostic de maladie de Basedow est assuré. Dans les autres cas, il repose sur :

- l'échographie, montrant une glande globalement hypoéchogène et très vascularisée ;
- la scintigraphie, montrant une hyperfixation diffuse et homogène de l'isotope . Dans les formes typiques (goitre diffus soufflant, signes oculaires), elle n'est pas indispensable ;
- la mesure des anticorps antirécepteur de la TSH, en sachant :
 - que le titre initial n'a pas d'intérêt pronostique ;

- qu'il est sans intérêt d'en suivre l'évolution en cours de traitement (HAS) ;
- qu'en fin de traitement, leur persistance est un facteur prédisposant à la rechute, tandis que leur disparition ne permet pas d'affirmer la guérison.

6-2-3-Le dépistage de la thyroïdite auto immune au cours de diabète :

Les thyroïdites représentent des maladies thyroïdiennes couramment rencontrées en médecine ambulatoire. La plus fréquente est la thyroïdite auto-immune : thyroïdite de Hashimoto, subaiguë lymphocytaire ou du post-partum. En l'absence de variation du volume et de la fonction, la thyroïdite de Hashimoto peut être suspectée lors de la découverte d'un nodule ou de plages hypoéchogènes lors d'une échographie des vaisseaux cérébraux, d'une élévation des anticorps antithyroïdiens dans un bilan de dépistage ou encore par le pathologue sur une pièce opératoire.

Se manifestant par un syndrome inflammatoire, des douleurs cervicales et d'une hyperthyroïdie, la thyroïdite de De Quervain pose fréquemment un problème diagnostique. La thyroïdite aiguë liée à une infection et la thyroïdite de Riedel sont exceptionnelles.

Les thyroïdites représentent un vaste ensemble de pathologies thyroïdiennes, liées à des étiologies aussi bien inflammatoires qu'infectieuses, comportant des évolutions cliniques et biologiques très diverses.¹ Leur classification, comme celle des autres maladies thyroïdiennes, reste discutée aussi bien dans la littérature qu'en clinique.² Certaines formes ont une expression clinique facilement reconnue, comme la phase douloureuse de la thyroïdite de De Quervain, alors que d'autres ne sont identifiées que par un examen histologique ou cytopathologique sans aucune manifestation préalable, comme la thyroïdite lymphocytaire ou de Hashimoto.³ Comme toute inflammation, la thyroïdite peut être de nature aiguë, subaiguë et chronique et souvent se présenter sous une forme nodulaire.⁴

Ce travail a ainsi pour but de détailler le mode de présentation, le diagnostic différentiel, la thérapeutique et l'évolution des différentes formes de thyroïdite pouvant être rencontrées par le médecin praticien.

6-3-Autres maladies auto immunes :

Les maladies les plus fréquentes concernent :

- **La thyroïde** : thyroïdite (défaut de fonctionnement de la glande thyroïde)
- **L'intestin** : intolérance au gluten ou maladie coeliaque (défaut d'absorption intestinale lié à une intolérance au gluten).

Plus rarement :

- **La peau** : vitiligo (dépigmentation de la peau en plaques blanches)
- **Les cheveux** : alopecie (chute des cheveux et autres poils)
- **Les surrénales** : insuffisance surrénale (défaut de fonctionnement de la glande surrénale)
- **La parathyroïde** : hypoparathyroïdie (défaut de fonctionnement de la glande parathyroïde)
- **L'estomac** : anémie de Biermer (anémie par carence en vitamine B12, secondaire à un défaut d'absorption intestinale de facteur intrinsèque lié à une maladie auto-immune de l'estomac)

7-hypothèses sur l'augmentation du diabète :

7-1-susceptibilité génétique :

Il s'agit d'une susceptibilité plurigénique avec au moins 10 gènes en cause :

- Le 1^{er} et le principal se situe sur le chromosome 6 au niveau des gènes ou du système HLA de classe II avec un risque relatif de 3 à 5, lorsqu'il existe un antigène HLA DR3 ou DR4. Le risque relatif atteint 20 à 40 lorsque les deux antigènes DR3 et DR4 sont associés, ce qui veut dire que l'association DR3-DR4 est fréquente dans la population diabétique alors qu'elle est exceptionnelle dans la population non-diabétique. Ainsi, le risque pour des frères et sœurs peut être précisé en fonction de l'identité HLA avec le diabétique. Le risque est de 15 % lorsque les frères ou sœurs présentent les deux haplotypes HLA en commun avec le diabétique. Il n'est que de 7 % lorsqu'ils n'ont qu'un seul haplotype en commun et il est inférieur à 1 % lorsque les deux haplotypes sont différents.
- Le 2^{ème} gène repéré se situe dans la région du gène de l'insuline mais d'autres régions du génome sont impliquées. Leur étude permettra peut-être d'améliorer le dépistage du risque génétique. Mais elle devrait surtout permettre de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie.

Il est important de connaître le risque de survenue d'un diabète insulino-dépendant dans la fratrie d'un enfant diabétique ou lorsque l'un des deux parents est diabétique pour pouvoir répondre aux questions des patients. Le risque pour une mère diabétique insulino-dépendante d'avoir un enfant diabétique est environ 2 % alors que le risque est de 4 à 5 % lorsque c'est le père qui est diabétique insulino-dépendant.

Les facteurs déclenchants :

Des facteurs d'environnement sont probablement à l'origine du déclenchement du processus auto-immunitaire. Ils pourraient expliquer « le gradient nord-sud » du DID : en effet, un enfant finlandais a 7 à 8 fois plus de risque de développer un diabète insulino-dépendant qu'un enfant français. Ceci est en faveur de l'existence de facteurs environnementaux bien que les facteurs génétiques puissent également rendre compte de ce gradient.

Le rôle des virus dans la pathogénie du diabète de type 1 est suspecté mais non démontré. En faveur de cette hypothèse, la haute prévalence du diabète de type 1 (environ 20 %) en cas de rubéole congénitale ou la présence du virus coxsackie B4 isolé dans le pancréas d'enfant décédé lors d'une acido-cétose inaugurale. Certains virus pourraient présenter un antigène commun avec des protéines de cellule B (virus coxsackie ou cytomégalovirus).

L'infection virale pourrait être responsable de la sécrétion de cytokines, en particulier d'interféron γ , favorisant par différents mécanismes le développement de la réaction auto-immune au niveau pancréatique.

7-2-L'autoimmunité :

Plusieurs arguments expérimentaux et cliniques plaident en faveur d'une contribution des défaillances du système immunitaire au développement du diabète de type 1 (DT1). D'une part, on dispose de modèles animaux tels que la souris nonobese diabetic (NOD), modèles certes imparfaits mais qui reproduisent plusieurs caractéristiques du DT1 humain: les expériences, dans ces modèles, montrent qu'il est possible de transmettre la maladie par transfert de lymphocytes T d'une souris diabétique à une souris saine. D'autre part, on dispose d'arguments cliniques: détection d'auto-

anticorps anti-îlot chez les patients DT1, forte association de la maladie avec des allèles HLA de Classe II de prédisposition, qui codent pour des fonctions immunitaires, enfin présence d'infiltrats immunitaires dans les îlots pancréatiques des sujets atteints.

Le fonctionnement du système immunitaire :

Avant d'exposer les mécanismes de la réponse auto-immune du DT1, il faut rappeler brièvement le fonctionnement du système immunitaire. Les choses ne sont pas très différentes qu'il s'agisse de la réponse physiologique vis-à-vis d'un microbe ou d'une cellule cancéreuse ou de la réponse pathologique vis-à-vis d'une cellule du soi comme la cellule bêta. La première ligne de défense se met en place de façon rapide mais relativement stéréotypée, par l'intermédiaire des cellules du système immunitaire inné telles que les neutrophiles et les macrophages. Ces cellules agissent en sécrétant des médiateurs de l'inflammation comme les cytokines et d'autres molécules. C'est dans un deuxième temps que cette réponse devient plus ciblée, par l'intermédiaire du deuxième bras du système immunitaire constitué par les cellules du système adaptatif (lymphocytes B et T). C'est une réponse plus ciblée car ces cellules sont capables de reconnaître les structures moléculaires, aussi appelées antigènes, propres à chaque microbe ou cellule du soi. Cette reconnaissance spécifique a lieu par l'intermédiaire des anticorps pour les lymphocytes B et des récepteurs d'antigène (aussi appelés TCR) pour les lymphocytes T.

On s'aperçoit que les allèles HLA de Classe II, qui sont codés par le locus DQB1, ont, de loin, le poids le plus important, alors que les autres gènes de prédisposition identifiés ont un rôle plus marginal. Les allèles HLA de prédisposition au DT1 sont les variantes DQ2 et DQ8, qui confèrent un risque particulièrement élevé lorsqu'elles sont héritées ensemble.

L'association de DQ2 et DQ8 est particulièrement rare dans la population générale, mais fréquente chez les diabétiques. Il faut également rappeler que l'allèle DQ2 est en déséquilibre de liaison avec l'allèle DR3, et l'allèle DQ8 avec l'allèle DR4, une notion utile pour interpréter les typages HLA qui peuvent parfois être demandés en clinique. L'allèle DQ6 est, en revanche, un allèle protecteur en déséquilibre de liaison avec DR15. Le deuxième message des études génétiques conduites jusqu'à ce jour est que la majorité des gènes associés au DT1 produisent des protéines impliquées dans des fonctions immunologiques.

7-3-Risque familial :

L'existence d'un terrain génétique de susceptibilité au diabète de type I est démontrée. Le déterminisme de la maladie est polygénique. Des études du génome ont permis de localiser des régions génétiques impliquées dans la susceptibilité au diabète de type 1, mais pas encore d'identifier les gènes. La région génétique de plus forte susceptibilité (appelée IDDM1) est située sur le bras court du chromosome 6, dans le CMH qui comprend les gènes HLA. Elle intervient pour 40% de l'ensemble du risque génétique. La région promotrice du gène de l'insuline (IDDM2) contribue pour 10% à ce risque. En ce qui concerne le système HLA, 90 à 95% des sujets caucasiens qui développent un diabète de type 1 dès l'enfance ou l'adolescence sont porteurs des allèles DR3 et/ou DR4, DQB1 * 0302. Les sujets hétérozygotes DR3/DR4 ont 50 fois plus de risques de développer un diabète que la population générale. D'autres allèles comme DR15 (ancien DR2) DQB1*0602 semblent au contraire "protecteurs" vis-à-vis du diabète de type I. Cependant, ces facteurs génétiques ne peuvent expliquer à eux seuls le déclenchement du processus auto-immun, seuls 10% des cas de diabète de type 1 sont familiaux, et le taux de concordance entre jumeaux n'est « que » de 50%.

7-4-L'hypothèse hygiéniste :

7.4.1 Les observations :

Une étude faite en Sardaigne ,après la fin de la deuxième guerre mondiale a montré que l'amélioration de niveau socio-économique et surtout après l'éradication de certaines infections tel que le paludisme et la malaria a conduit à des changements radicaux après les années 50 et semblaient jouer un rôle protecteur sur le DT1.

Une autre étude comparative faite en Suède et en Lituanie a montré que la précocité d'un contact aux antigènes microbiens et certaines infections non spécifiques pourraient prévenir l'apparition du diabète auto-immun et le diabète infantile

7.4.2 L'hypothèse hygiéniste

La cause du diabète de type 1 n'est pas encore bien définie. Toutefois, ce type de diabète pourrait trouver sa source dans des causes de nature héréditaires, environnementaux (alimentation, stress) ou par une infection provoquée par une bactérie ou un virus.

On ne sait pas précisément ce qui déclenche la destruction des cellules du pancréas productrices d'insuline par les cellules du système immunitaire.

Il semble que certaines personnes soient prédisposées à la maladie par leur **hérédité**. Mais la génétique n'est pas si déterminante : dans 90 % des nouveaux cas, on ne retrouve aucun antécédent de diabète de type 1 dans la famille.

Par ailleurs, si un des parents est diabétique, le risque de le devenir pour l'enfant ne dépasse pas 2 à 3 %. Ceci signifie que des **facteurs environnementaux**, comme **l'alimentation ou le stress**, peuvent aussi intervenir. D'ailleurs, on constate une augmentation des nouveaux cas de diabète de type 1 dans le monde depuis une trentaine d'années.

Certains chercheurs ont également émis l'hypothèse qu'une **infection par un virus ou une bactérie** pourrait être à l'origine du dérèglement du système immunitaire qui deviendrait alors agressif pour les cellules bêta des îlots de Langerhans.

7.5 Facteurs environnementaux :

7.5.1 Facteur de risques alimentaires : les protéines du lait de vache ont été suspectés au cours des dernières années mais il n'y a aucune preuve formelle (discordance dans les résultats concernant la fréquence du diabète par rapport à l'allaitement maternel). Ce serait lié à l'existence d'une séquence protéique commune entre la protéine du lait de vache et une protéine de surface des îlots Langerhans .

7.5.2 Vitamine D : plusieurs études ont montré que la supplémentation en vitamine D dans le jeune âge était associée à une diminution de l'incidence du diabète

7.5.3 Infections virales : des virus sont depuis longtemps suspectés. L'infection par le virus de la rubéole in utero.

Le virus coxsackie sont diabéto-gènes mais ne rendent compte que d'un très petit nombre de diabète. La réduction du contact microbien à un âge précoce limiterait la stimulation des mécanismes de défense immunitaire, interférant avec la maturation du système immunitaire et exposerait à une plus grande fréquence des maladies auto-immunes.

7.5.4 Les toxiques : des facteurs toxiques ont été mis en évidence chez des modèles animaux et, chez l'homme, il est rapporté des cas de diabète par ingestion accidentelle de rodenticide.

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

7.6.1 Les observations :

La transformation socio économique survenue après la 2^{ème} guerre mondiale suite au passage à l'économie de marché a conduit à des bouleversements sociaux. Aujourd'hui, il existe un meilleur accès au système de santé et à l'alimentation riche en calories et une augmentation de poids et de la taille. Des études faites à la région italienne et autres dans le cadre du réseau Eurodiab, ont montré qu'il existait une relation étroite entre la croissance économique et la prise du poids et l'incidence de diabète type 1 en Europe qui est corrélée aux inducteurs de prospérité nationale, dont le PIB qui est lui-même associé aux habitudes de vie et peut expliquer en partie la grande variation de taux d'incidence de DT1 chez l'enfant.

7.6.2 .L'hypothèse de l'accélération :

L'hypothèse de l'accélération de développement de diabète développée par T. Wilkinet al., suggère que la prise de poids entraîne une résistance à l'insuline qui force les cellules beta de produire plus d'insuline ces cellules sont plus exposées aux troubles auto-immunitaires irréversibles.

Cette hypothèse suppose que les enfants ayant un IMC élevé sont plus susceptibles de développer un DT1, une situation similaire à celle du DT2.

L'auteur de cette hypothèse conclut que l'augmentation de la fréquence de l'obésité et IMC conduit à l'augmentation de la prévalence du DT1 mais cette hypothèse n'est pas confirmée par les observations de certains pays.

7.7 D'autres facteurs de risque :

D'autres facteurs sont également à ne pas négliger :

- le surpoids ;
- la sédentarité (absence d'activité physique régulière) ;
- certains problèmes psychosociaux (activité professionnelle, troubles de l'alimentation, etc.).

8- Prise en charge du diabète sucré chez l'enfant

8.1 Introduction :

Les diabétiques peuvent vivre longtemps et en bonne santé dès lors que leur diabète est détecté et convenablement pris en charge. Une bonne prise en charge basée sur un protocole normalisé peut contribuer à prévenir les complications et les décès prématurés dus au diabète moyennant: un ensemble restreint de médicaments ; des interventions destinées à promouvoir un mode de vie sain; l'éducation des patients pour faciliter les autosoins ; un dépistage régulier pour la détection et le traitement précoces des complications par une équipe pluridisciplinaire. Des moyens de diagnostic et de prise en charge du diabète doivent être disponibles dans les centres de soins de

santé, notamment un système de recours et de renvoi établi. Dans les pays à forte charge de morbidité liée au diabète, à la tuberculose et au VIH/sida, ces affections coexistent souvent et leur prise en charge intégrée est recommandée. L'accès limité aux médicaments essentiels (notamment l'insuline d'importance vitale) et aux technologies dans les pays à revenu faible ou intermédiaire est préoccupant.

8.2.Traitement :une approche multidisciplinaire :

La prise en charge nutritionnelle :

est au premier plan pour les diabètes associés à une surcharge pondérale

L'activité physique : est à encourager vivement, elle conditionne en grande partie le contrôle pondéral et diminue la résistance à l'insuline

Les Antidiabétiques oraux : parmi les antidiabétiques oraux, seule la Metformine peut être utilisée chez l'enfant, à partir de 10 ans .Elle ne doit être envisagée qu'associée aux mesures hygiéno-diététiques

L'insuline : Lorsqu'il existe des signes cliniques,polyurie et /ou polydipsie , l'insuline s'impose et souvent le diagnostic avec un DT1 ne sera fait que secondairement. En cas de diabète associé à une surcharge pondérale, sans manifestation d'hyperglycémie, le traitement peut être commencé par le régime, puis la metformine associée si l'enfant a plus de 10 ans. Si après 3 mois, le taux d'HbA1C reste supérieur à 7,5%,il faut introduire l'insuline

La surveillance :

-Une auto surveillance glycémique est bien sûr nécessaire moins fréquente s'il n'y a pas de traitement insulinique

-L'HbA1C est à surveiller tous les 3 mois. Objectif

8.2.1.Insulinothérapie :

Le traitement a un double objectif :

- permettre à l'enfant la vie la plus normale possible malgré des contraintes quotidiennes

- obtenir un équilibre glycémique optimal pour limiter le risque de complication à long terme. Les premiers jours de traitement sont très importants :

- Il est important de normaliser rapidement la glycémie, car il semble que l'hyperglycémie soit délétère pour les cellules bêta des îlots de Langerhans, elle participe à l'épuisement pancréatique et normaliser rapidement la glycémie aide à une reprise partielle de la sécrétion insulinique.

- Pendant ces premiers jours les parents et l'enfant vont apprendre à connaître le diabète ; le traitement va nécessiter leur participation très active. L'annonce du diabète, de son mode de traitement représentent pour eux un bouleversement important ; les aider à assumer cette prise en charge du traitement nécessite de mettre à leur disposition une aide efficace affective, médicosociale et technique (par une équipe multidisciplinaire). Ce traitement repose sur plusieurs axes :

L'insuline : elle est indispensable. Il n'existe pas d'autre traitement du diabète de l'enfant.

Les insulines utilisées :

A l'heure actuelle les insulines utilisées sont synthétisées par génie génétique (virus codant pour l'insuline). En France, elles sont désormais concentrées à 100 unités/ml (flacons et cartouches pour stylos). Il faut toujours utiliser les seringues correspondantes et se méfier dans certains pays (où l'insuline est encore concentrée à 40 unités/ml)

On différencie les insulines par leur durée d'action : - les insulines rapides début 15 à 30 mn après l'injection durée 5 à 6 heures (Actrapid, insuline rapide umuline, insuman rapide ...) Elles sont souvent remplacées actuellement par :

-les analogues rapides de l'insuline : un ou deux acides aminés sont modifiés au niveau de la molécule d'insuline et la disponibilité de l'insuline est plus rapide : ils agissent sitôt après l'injection et pendant 3 heures avec un pic d'insuline plus important (HUMALOG des laboratoires Lilly, NOVORAPID, laboratoires NOVO, APIDRA, laboratoire AVENTIS).

- les insulines semi-lentes ou intermédiaires agissent 2 à 3 heures après l'injection et pendant 12 à 15 heures . les insulines NPH : NPH umuline , NPH insulatard les analogues lents de l'insuline, dont l'action est plus régulière, sont d'introduction récente ,et semblent apporter un réel progrès . Leur action est davantage reproductible (LANTUS qui se fait en une seule injection et LEVEMIR généralement en 2 injections) Elles sont toujours associées à des injections d'analogues rapides faites avant les repas. Ils ne sont pour l'instant pas utilisés avant l'âge de 6 ans.

Le choix du schéma d'insulinothérapie : on ne dispose pas du traitement idéal qui permettrait une régulation glycémique parfaite :

- la sécrétion physiologique d'insuline comporte une sécrétion basale et des pics d'insuline au moment des repas. Cette sécrétion est en grande partie autorégulée par la glycémie. L'insuline sécrétée par le pancréas est libérée dans le système porte, permettant une concentration élevée d'insuline au niveau du foie, ce qui permet le stockage du glucose pendant la période de digestion.

L'apport exogène d'insuline se fait par des dépôts sous cutanés d'insuline qui vont aboutir tout au long des 24 H à une insulinémie qui dépend du profil de résorption des insulines. On cherche à faire coïncider les pics maximum d'insuline avec les repas, mais on a plus du tout le caractère auto-régulé avec la glycémie.

- l'objectif est de se rapprocher le plus de la sécrétion physiologique du pancréas :

-l'insuline de base (correspond à la sécrétion entre les repas) est assurée par les insuline lente : NPH ou analogues lents : LEVEMIR matin et soir ou LANTUS

-l'insuline pour les repas : insulines rapides ou de préférence analogues rapides

- Le choix du schéma : il n'y a pas de consensus , le choix va dépendre de l'âge , des conditions de vie

-avant 6 ans :NPH matin et soir et analogue rapide matin midi et soir

-6 à 10 ans, traitement en 2 injections : il permet souvent des résultats satisfaisants pendant quelques années chez les enfants entre 6 et 10ans : mélange matin et soir d'insuline rapide et semi lente. Nous l'utilisons pour simplifier le traitement à un age où les enfants sont en partie autonomes (pour les contrôles glycémiques , mais pas pour les injections .) Lorsque les résultats ne sont plus satisfaisants l'après midi, il faut introduire l'injection avant le repas de midi.

-Après 10 ans, l'injection à midi est vite indispensable, on utilise un analogue lent (en 1 ou 2 fois) associé à un analogue rapide avant chaque repas. Ces schémas permettent plus de souplesse au niveau des horaires des repas.

- L'insuline se fait par voie sous cutanée profonde en utilisant plusieurs zones d'injection et sur chaque zone une large surface (mais en gardant une certaine fixité de la zone pour chacun des différents horaires d'injection) Conseils actuels : injection du matin : bras ou abdomen, midi abdomen, soir cuisse ou fesses, ou bien, bras, abdomen pour insuline rapide et cuisse et fesse pour insuline lente

- seringues ou stylos ? le stylo à l'avantage de la facilité de préparation, souvent sa meilleure acceptation, mais il est préférable chez l'enfant d'ajuster à chaque injection l'insuline rapide et l'insuline semi lente et conduit donc à faire 2 injections au lieu d'1 avec la seringue. Le choix est donné à l'enfant et aux parents. Pour les analogues lents, il n'y a pas de mélange possible, c'est toujours le stylo.

8.2.2 Nutrition :

l'alimentation d'un enfant diabétique doit être la plus physiologique possible. Les besoins nutritionnels sont les mêmes que ceux d'un enfant non diabétique de même âge et de même poids - en énergie : Les besoins quotidiens sont estimés à environ 1000 calories + 100 calories par année d'âge. Il n'y a lieu de limiter l'apport calorique que s'il exista une surcharge pondérale.

- l'équilibre nutritionnel doit également être le même que chez un enfant non diabétique

*glucides : 50 à 55 % de l'apport calorique

* lipides : 30 à 35 %

*protides : 15 % environ

Mais pour éviter les variations glycémiques liées à l'alimentation, celle-ci doit être adaptée à la répartition de l'insuline, ce qui conduit à donner des conseils spécifiques au diabète :

- répartition des glucides dans la journée : adaptée au schéma d'insuline, en 3 repas et 2 collations avec les schémas classiques, mais pas de collations avec les analogues lents. Si collation avec féculent l'après midi, nécessité d'une injection supplémentaire de rapide - régularité des horaires, mais assouplis avec les analogues lents

- régularité des quantités d'un jour à l'autre - sans conseiller un régime pesé en permanence, qui augmente les contraintes, il faut apprendre à l'enfant à avoir une quantité équivalente de glucides à chaque repas (la pesée peut être utile au début pour repérer visuellement les quantités équivalentes des différents féculents)

- les sucres simples pris isolément entre les repas doivent être évités. Les conseils diététiques sont donnés après une enquête alimentaire familiale de façon à s'adapter aux habitudes de chaque famille. Ils doivent permettre l'installation d'habitudes alimentaires applicables à toute la famille. Consommer tous les groupes d'aliments permet d'arriver au mieux à un apport régulier. Il convient aussi d'éviter l'aspect négatif d'interdits accumulés. Les desserts sucrés seront proposés 2 à 3 fois par semaine à condition de les intégrer dans l'équilibre du repas. Il n'en reste pas moins qu'il existe assez souvent des difficultés :

- faible goût pour les légumes pour beaucoup d'enfants - difficultés au niveau de la collation : celle de la matinée est souvent mal acceptés chez les enfants dans le secondaire ; le goûter de l'après-midi est souvent trop important et trop tardif. -Difficultés pour prendre un petit déjeuner à l'adolescence.

8.2.3 Activités physiques :

L'activité physique est une mesure efficace du contrôle glycémique dans le traitement du diabète de type 2. Cette évidence n'est pas aussi claire pour le diabète de type 1. Cependant, les diabétiques de type 1 bénéficient des mêmes avantages du sport que la population générale.

Pour beaucoup de patients diabétiques de type 1, surtout les jeunes, le sport représente un élément important de la prise en charge de leur maladie et de leur qualité de vie. Pourtant, il s'agit souvent d'un défi autant pour le patient que pour le médecin, surtout par le risque d'hypo mais aussi d'hyperglycémies qui peuvent survenir lors de l'activité physique.

Il existe des recommandations générales concernant l'apport en glucides et la réduction des doses d'insuline, mais celles-ci doivent être adaptées individuellement à chaque patient et dépendent de manière importante du type et de l'intensité de l'activité physique.

8.2.4 Surveillance :

Les moyens de surveillance sont :

Les glycémies instantanées, sur une goutte de sang capillaire prélevée au bout du doigt. Les appareils auto piqueurs et les lecteurs sont de plus en plus performants (auto piqueurs peu douloureux, rapidité, facilité pour déposer la goutte qui peut être de plus en plus petite Les glycémies sont faites 3 à 6 fois par jour, souvent 6 fois pour les plus jeunes, les plus grands les espacent ; il faut trouver l'équilibre entre ce qui est acceptable pour l'enfant et ce qui permet une appréciation satisfaisante de l'équilibre en alternant les horaires. Il est important d'avoir des glycémie avant les repas mais aussi des glycémies post prandiales (pour ajuster les insulines rapides). -Les analyses d'urines : recherche de glycosurie et acétonurie, à l'aide des bandelettes urinaires test. La présence d'une glycosurie veut dire que depuis la dernière miction la glycémie a dépassé le seuil rend (1,80 g/l). Elles sont moins importantes si les glycémies sont fréquentes.

Il reste souhaitable de les faire au réveil et indispensable en cas d'hyperglycémie pour rechercher une acétonurie. NB :un lecteur permet actuellement de doser l'acétonémie Les résultats sont consignés sur carnet de surveillance

8.2.5 Equilibre métabolique :

L'objectif reste : le plus de glycémies normales possibles, en sachant que lorsque la sécrétion insulinaire est épuisée, un équilibre parfait est rarement possible. L'hémoglobine glyquée (HbA1C) est un examen de surveillance important car elle reflète l'équilibre glycémique des 2 à 3 derniers mois. Les normes varient avec le laboratoire (généralement 4 à 6 %). L'objectif de l'hémoglobine A1C est d'être < 7 % dans la phase de rémission partielle, inférieure à 7,5 % après (technique de référence :HPLC).

Evolution immédiate :

Très vite après le début de l'insulinothérapie, l'état de l'enfant est transformé, les signes fonctionnels disparaissent, il reprend du poids. Un équilibre glycémique satisfaisant peut le plus souvent être rapidement obtenu à condition d'apporter des doses d'insuline suffisantes, presque toujours supérieures à 1 unité/kg/jour, souvent 1,5 et jusqu'à 2 unités/kg/jour. Ceci peut être facilement réalisé par un traitement par pompe à insuline pendant quelques jours (2 à 3 jours) puis le relais est pris par les injections discontinues. L'enfant peut reprendre rapidement dès la sortie de l'hôpital une activité normale et en particulier sa scolarité, mais également les activités physiques. L'activité physique est à encourager, elle est bénéfique à l'équilibre du diabète et à l'épanouissement de l'enfant. Elle a tendance à faire baisser la glycémie et il faut simplement prendre des précautions (suppléments d'alimentation, adaptation de l'insuline). Il faut privilégier les activités d'endurance. Par contre il faut l'éviter ponctuellement en cas d'hyperglycémie avec cétose.)

La croissance de l'enfant diabétique :

Elle doit être normale, en poids et en taille. La courbe de développement staturo pondéral est un élément important de la surveillance. Un diabète mal équilibré retentit d'abord sur le poids puis sur la taille. Tout ralentissement doit faire suspecter un manque d'insuline. Au contraire une prise de poids excessive est souvent associée à une alimentation et des doses d'insuline excessive. La puberté se fait normalement si le diabète est bien équilibré.

8.3 Traitement des complications :

8.3.1 Traitement de l'acidocétose :

Si le traitement de l'acidocétose a longtemps fait l'objet de controverses, actuellement tout le monde s'accorde sur un mode de réanimation. L'approche thérapeutique est un ensemble, dont les éléments sont indissociables, qui va s'appuyer sur une surveillance attentive de l'évolution métabolique et clinique.

Dès le diagnostic d'acidocétose confirmé, le traitement va pouvoir être débuté, il va s'appuyer sur une organisation rigoureuse des soins et de la surveillance du traitement.

A) Organisation des soins :

Le patient doit être installé dans un environnement autorisant, si nécessaire, une réanimation intensive. La pose d'un cathéter veineux percutané de bon calibre est de réalisation aisée chez un sujet le plus souvent jeune, mais compte-tenu de la déshydratation parfois importante,

parfois d'un collapsus cardio-vasculaire, la mise en place d'une voie veineuse centrale est parfois nécessaire.

La pose d'une sonde naso-gastrique n'est pas systématique ; elle a pour but de soulager le patient souvent nauséux et de prévenir les inhalations dont le risque est d'autant plus important qu'il existe des troubles de la conscience. Le sondage urinaire n'est pas systématique non plus, chez un patient qui le plus souvent peut uriner normalement.

B) Bilan initial et surveillance :

Le bilan à l'entrée doit comporter :

• *Sur le plan clinique :*

- Une mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque qui donneront un aperçu rapide de l'état d'hypovolémie.

- Une mesure de la fréquence respiratoire permettant de juger de l'importance de l'acidocétose et de son évolution.

- La prise de la température : l'hypothermie accompagne l'acidocétose.

- La recherche d'un foyer infectieux évident, en particulier cutané, de manière systématique.

• *Sur le plan biologique :*

Il faut évaluer la glycémie, l'importance de la cétonurie ou de la cétonémie, au lit du patient, les techniques actuelles permettant une réponse immédiate.

On demande en urgence, un dosage des électrolytes plasmatiques (sodium, potassium, chlore, calcium et phosphore), la natrémie permettant rapidement d'évaluer l'importance de l'hyperosmolarité associée à l'acidocétose, la kaliémie devant être interprétée en fonction du degré d'acidose.

La réserve alcaline permettra une appréciation grossière de l'acidose métabolique, elle sera systématiquement complétée par une mesure du pH sanguin (gazométrie) sur sang artériel.

L'évaluation de la fonction rénale sera rapidement appréciée sur la mesure de la créatininémie.

Des prélèvements biologiques systématiques, à la recherche d'une infection bactérienne seront d'emblée réalisés (NFS-P, CRP, uroculture, +/- hémoculture / prélèvement de gorge).

On réalisera enfin, de manière systématique, une radiographie pulmonaire en urgence, une troponine et un électrocardiogramme, ce dernier examen permettant de suivre attentivement la tolérance des perturbations de la kaliémie.

Dans le cadre de ce bilan pratiqué en urgence, on détectera très souvent des perturbations enzymatiques, portant sur les transaminases TGO, TGP, la lipase et l'amylase. Ces perturbations peuvent correspondre à une pathologie intercurrente, hépatique, cardiaque, pancréatique, mais le plus souvent, elles accompagnent simplement les perturbations métaboliques liées à l'acidocétose diabétique.

C) Signes de gravité à l'admission du patient :

- Acidose sévère avec un pH inférieur à 7 ;

- Kaliémie initiale < 4 mmol/l (nécessité de scoper le patient) ;

- Défaillance cardio-vasculaire ;

- Traitement antérieur en urgence sous forme de bicarbonate administré en quantité massive ;

- Importance de la perte de poids liée à la dénutrition et la déshydratation ;

- Respiration paradoxalement "normale" ;

- Troubles de la conscience, peu fréquents, ils traduisent l'existence d'une hyperosmolarité souvent associée, ou celle d'une pathologie cérébrale associée, plus que le degré d'acidose.

Ne jamais oublier :

- D'apprécier l'état hémodynamique cardio-vasculaire du patient ;
- De tenir compte de la fonction rénale et si possible de l'état rénal antérieur avant la décompensation.

D) Organisation de la surveillance de la réanimation :

- La glycémie sera mesurée par microponctions digitales à l'aide de bandelettes réactives et lecteur de glycémie, toutes les heures ;
- La cétonurie sera appréciée à chaque miction du patient et si possible toutes les 2 à 3 heures ; ou l'acétonémie sera réalisée toutes les 2 à 3 heures ;
- La tension artérielle, le pouls et la fréquence respiratoire seront mesurés toutes les heures ;
- Un bilan électrolytique sanguin, une mesure de la réserve alcaline et de la créatininémie seront appréciés toutes les 3 heures ;
- Un électro-cardiogramme sera pratiqué toutes les 3 heures ;
- On s'assurera de la conservation d'une bonne diurèse et du volume de celle-ci tout au long de la réanimation.

Sur la base de cette évaluation clinique et biologique préalable, grâce à la mise en oeuvre d'une surveillance intensive, le traitement de l'acidocétose diabétique va pouvoir rapidement être débuté. Il a pour but d'empêcher à court terme le décès du patient secondaire à l'acidose, à l'hypokaliémie, au collapsus ou à la régurgitation et à l'inhalation. Il s'appuie principalement sur l'insulinothérapie, qui en inhibant la production de corps cétoniques va permettre la correction de l'acidose. L'objectif est d'obtenir en quelques heures une volémie normale, une glycémie entre 1,50 et 2,50 g/l et la disparition des corps cétoniques dans les urines, permettant la reprise ou la mise en route d'un schéma d'insulinothérapie (par multi-injection ou par pompe externe sous-cutanée).

Le schéma général de réanimation qui est proposé doit être adapté à chaque cas particulier, pouvant justifier telle ou telle modification du traitement.

E) L'insuline :

L'insuline est l'arme essentielle du traitement de l'acidocétose. L'insuline utilisée est l'insuline soluble d'action courte (Actrapid ou Umuline rapide) administrée par voie intra-veineuse de façon continue à l'aide d'une seringue électrique, pour obtenir une insulémie plasmatique dans des zones physiologiques (100µU/ml), de manière stable et continue.

La dose administrée est de 8 à 15U/heure. Ces doses sont suffisantes pour l'obtention d'une insulémie optimale, à condition d'être administrées par voie veineuse continue. Des doses supérieures ne sont pas nécessaires pour l'obtention d'un effet biologique maximal, malgré l'existence d'une insulino-résistance importante, liée à l'acidose et à la présence des hormones du stress.

Chez l'enfant, la dose conseillée est de 0,1U/kg/heure.

La mise en route de l'insulinothérapie IV à la seringue électrique peut être précédée d'une injection IV directe de 10U d'insuline d'action courte (Actrapid ou Umuline rapide). Pour éviter une perte d'insuline par liaison non spécifique de l'insuline aux parois de la seringue et du cathéter, l'insuline sera conservée à une concentration suffisante : dans une seringue de 50cc, 100U d'insuline seront diluées dans 50cc de sérum physiologique à 0,9 pour mille (chloruré isotonique).

L'insulinothérapie IV continue sera poursuivie jusqu'à disparition de la cétonurie ou de l'acétonémie. Il ne faut pas l'arrêter avant, même si la glycémie est normale ou basse (passer alors du glucosé 10%).

Si l'on ne dispose pas d'une seringue électrique, on réalisera cette administration par voie sous-cutanée, à raison de 20U toutes les 2 heures. Compte tenu d'une demi-vie brève de l'insuline administrée par voie veineuse, cette insulinothérapie ne sera

interrompue qu'une heure après la reprise des injections sous-cutanées d'insuline, afin d'éviter la récurrence de l'insulinopénie. Ces multi-injections seront reprises sous la forme d'une injection d'analogue rapide et d'une injection d'insuline intermédiaire trois fois par jour (soit au total 6 injections par jour) pendant 24 à 48 heures, à bonne dose (1 à 1,5 U/kg/j, car besoins insuliniques augmentés au décours de l'acidocétose). Puis un schéma avec une ou 2 injections d'analogues lents par jour et une injection d'analogue rapide à chacun des 3 repas pourra être mis en place.

F) Solution de bicarbonate :

Le traitement de l'acidose liée à l'accumulation de corps cétoniques chez le diabétique est avant tout assuré par l'insulinothérapie intensive, que nous venons de décrire. Il est bien établi actuellement, que l'insulinorésistance liée à l'acidose n'est pas un obstacle suffisant pour empêcher l'insuline de développer son activité antilipolytique, pour inhiber la production hépatique du glucose et pour permettre l'utilisation du glucose par les tissus périphériques. Le raisonnement qui consistait à dire : "il faut corriger rapidement l'acidose pour faciliter l'action de l'insuline" est donc sans fondement.

Par contre, la correction trop rapide de l'acidose métabolique avec passage en quelques heures en alcalose, va entraîner un risque important d'hypokaliémie grave, une réduction du flux sanguin cérébral, une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, et donc un risque d'hypoxie tissulaire accru.

Dans ces conditions, l'administration de solutions de bicarbonate doit être le plus souvent proscrite. Ce n'est que lorsque le pH sanguin artériel est inférieur à 7,1, et en service de réanimation, que l'on décidera en début de réanimation, la perfusion d'une quantité modérée de bicarbonate sous la forme de 500cc à 1 litre au maximum de bicarbonate à 14 pour mille, le but étant de protéger le myocarde, la ventilation pulmonaire, de l'acidose grave. Lorsque le pH est supérieur ou égal à 7,1 en l'absence de danger à court terme, l'insulinothérapie et la réanimation hydro-électrique vont permettre, après les premières heures de réanimation, l'élévation très progressive du pH sanguin qui va atteindre après 6 à 10 heures, 7,25 à 7,35. Au terme de 24 heures, le pH sera normalisé, le taux de bicarbonate étant encore légèrement inférieur à la normale.

On retiendra donc, la nécessité de perfuser du bicarbonate isotonique en faible quantité, uniquement lorsque le pH sanguin est inférieur à 7,1 et que dans le cas contraire, on s'abstiendra de toute correction trop rapide de l'acidose métabolique.

G) Correction hydro-électrique :

a) L'eau :

La quantité d'eau perdue en moyenne dans l'acidocétose est de 5,5 litres +/- 3 litres. Cette eau sera apportée dans un premier temps sous forme de sérum physiologique (solution NaCl à 9 pour mille), dans un deuxième, temps sous forme de sérum glucosé à 5 ou 10%, auquel on ajoute des quantités variables de sodium et de potassium, en fonction des besoins évalués par la surveillance biologique.

Un apport de 500ml toutes les heures permet en moyenne de corriger les pertes en 12 à 24 heures, compte tenu de la poursuite de la diurèse osmotique les premières heures de la réanimation.

b) Le sodium :

La quantité de sodium perdue dans l'acidocétose est de l'ordre de 600 +/- 350 mEq, ce qui correspond en moyenne à 35g de sodium, soit environ 4 litres de chloruré isotonique. Ainsi, la moitié des pertes hydriques correspond à du liquide extra-cellulaire, l'autre moitié à du liquide intra-cellulaire.

c) Le potassium :

La perte de potassium représente le désordre électrolytique le plus préoccupant et doit faire l'objet d'une surveillance très attentive. On évalue à 300 +/- 150 mEq la quantité moyenne de

potassium perdue soit environ 23 g. En l'espace de 12 à 24 heures, cet apport potassique devra être assuré, de manière à éviter hypo et hyperkaliémie.

En présence d'une acidose avec kaliémie normale ou modérément augmentée (< 6mmol/l) et d'une diurèse conservée, l'apport de potassium doit se faire dès le début de la réanimation, au rythme moyen de 1 à 2g/h. Tout retard pris sera difficile à rattraper, car de trop fortes concentrations de potassium sont toxiques pour les veines périphériques.

La correction de l'acidose de manière très progressive permet une plus grande souplesse dans le rythme de correction de la kaliémie, surveillée par un bilan électrolytique toutes les 3 heures.

L'électro-cardiogramme évalue l'évolution du pool global potassique. : Hyperkaliémie avec apparition d'ondes T pointues et élargissement du complexe QRS, hypokaliémie avec allongement de l'intervalle QT, sous-décalage du segment ST, inversion des ondes T, apparition d'une onde U. Le risque d'hypokaliémie est particulièrement important entre 1 heure et 4 heures après le début de la réanimation. Durant cette période, de nombreux facteurs vont concourir à la baisse de la kaliémie:

- la dilution due à la réhydratation ;
- la poursuite de la perte urinaire de potassium, qui reste très importante, majorée par un hyperaldostéronisme secondaire (20 à 50% de potassium administré par la réanimation seront perdus dans les urines) ;
- la correction de l'acidose qui peut être aggravée par un apport intempestif de bicarbonate
- la pénétration intracellulaire du potassium, qui accompagne l'utilisation du glucose grâce à l'insulinisation.

Le potassium peut être administré sous forme de chlorure de potassium ou sous forme de phosphate de potassium.

d) Le glucose :

Les premières heures de la réanimation vont avoir pour conséquence une chute de la glycémie. Le maintien d'une osmolarité plasmatique suffisante est un objectif important dans la prévention de l'oedème cérébral. L'objectif de maintenir une glycémie aux alentours de 2 g/l nécessite parfois très rapidement, l'apport de soluté glucosé. Cet apport est parfois indispensable dès le début de la réanimation, l'hyperglycémie dans l'acidocétose pouvant être modérée.

La poursuite de l'insulinothérapie intensive ayant pour objectif la correction de la cétose, nécessite donc un apport de glucose. Il existe toujours un décalage entre la normalisation glycémique, qui peut être obtenue en quelques heures, et la suppression de la cétose, nécessitant la plupart du temps 12 à 24 heures. Cet apport de glucosé se fera sous forme de soluté à 5 ou 10% de glucose, en fonction de l'évolution glycémique.

H) Rappel des erreurs à éviter :

- Alcalinisation systématique abusive ;
- Considérer que le traitement de l'acidocétose passe par le traitement de l'insulino-résistance et donc l'administration de bicarbonate ;
- Différer la réanimation alors que l'association d'une hyperglycémie, d'une forte cétonurie/cétonémie et d'une polypnée imposent le diagnostic d'acidocétose et la mise en route d'un traitement énergique, sans attendre les résultats des prélèvements biologiques ;
- Réaliser un sondage de la vessie systématique ;
- Oublier de surveiller attentivement l'évolution de la tension artérielle et de l'électrocardiogramme.
- Interrompre trop prématurément l'insulinothérapie par voie veineuse continue, ceci ne doit être décidé qu'après disparition totale de la cétonurie/ cétonémie et réalisation d'une injection d'insuline par voie sous-cutanée, une heure avant ;
- Oublier de prendre un relais par multi-injections, à l'arrêt de l'insulinothérapie par voie veineuse continue
- Enfin, vouloir rapidement normaliser la glycémie, ceci d'autant plus qu'il s'agit d'un sujet jeune.

I) Exemple de protocole de réanimation de l'acidocétose :

a) Mise en garde :

La perfusion de soluté doit être adaptée en fonction de chaque patient et de l'existence éventuelle d'une pathologie intriquée, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, hypernatrémie grave ..., en fonction de la surveillance biologique (glycémie, bilan électrolytique, électrocardiogramme). En cas de kaliémie à la limite inférieure de la normale, les apports potassiques peuvent être augmentés jusqu'à 2g dans 500cc de réhydratation, en alternance avec 1g dans 500 cc, sur la voie veineuse périphérique. Un apport de potassium sur voie centrale, en secteur de réanimation, sera nécessaire en cas d'hypokaliémie avérée.

L'utilisation de bicarbonate ne doit être envisagée que lorsque le pH sanguin est inférieur à 7,1 et dans ce cas, on se limitera à la perfusion de 500cc à 1 litre de bicarbonate isotonique à 14 pour mille.

b) Première période du traitement :

- Infusion continue d'insuline, 8U/horaires ;

- Perfusion d'un flacon de 500cc/heure de sérum salé isotonique, avec 1 g de chlorure de potassium. Dès que la glycémie, qui est surveillée toutes les heures, devient inférieure ou égale à 2,50g/l, on entre dans la deuxième période de traitement.

c) Deuxième partie du traitement :

- Continuer l'insuline en infusion continue, 8U/heure ;

- On remplace la perfusion de sérum salé isotonique par une solution glucosé à 5%, à laquelle sont ajoutés 3 g de chlorure de sodium et 1 g de chlorure de potassium pour 500cc. Cette perfusion sera réalisée au rythme de 500cc/heure et adaptée en fonction de l'évolution des glycémies.

Si la glycémie se situe entre 1,50 et 2,50 g/l, le même type de perfusion peut être poursuivi.

Si la glycémie devient inférieure à 1,50 g/l, on remplace le glucosé à 5% par du glucosé à 10% contenant toujours 1 g de chlorure de potassium et 3 g de chlorure de sodium.

Si la glycémie baisse en dessous de 0,60 g/l (hypoglycémie), on augmente le débit du glucose à 10%, mais on poursuit l'insulinothérapie. Si la glycémie redevient supérieure à 1,50 g/l, afin d'éviter une élévation trop importante de la glycémie, on remplace le glucosé à 10% par du glucosé à 5%.

L'ensemble de cet apport hydro-électrolytique et de glucose se faisant toujours au rythme de 500cc/heure. La fin du protocole de réanimation par insulinothérapie par voie IV continue, étant obtenue lorsque :

- la glycémie se situe entre 1,50 et 2,50 g/l ;

- la cétonurie ou acétonémie a totalement disparu et la bicarbonatémie est supérieure à 18 mmol/l;

- c'est l'heure d'un repas et l'état du patient est compatible avec la reprise d'horaires de repas réguliers : 7h, 12h et 19h. L'administration d'insuline en IV continue ne sera interrompue qu'une heure après l'injection d'insuline par voie sous-cutanée.

NB : La prévention du coma acidocétosique est traitée dans le chapitre "Conduite à tenir en cas de cétonurie".

8.3.2 Traitement de l'oedème cérébral :

◆ L'OC est potentiellement réversible, mais la fenêtre de temps pendant laquelle le traitement au mannitol et à l'hyperventilation est efficace est très courte 3,9,12,15-17.

Si vous pensez qu'un oedème cérébral est en cours de formation, **un traitement immédiat s'impose sans attendre les résultats des études diagnostiques.**

◆ En cas de mal de tête seulement :

Élever la tête du lit à 30 degrés, maintenir la tête en position médiane.

Diminuer le débit liquidien à une dose d'entretien.

Surveiller de près l'échelle de coma de Glasgow et la natrémie.

◆ Diminution du niveau de conscience :

Prendre les mesures précédentes, et ajouter :

un apport d'oxygène par masque,
de 0,2 g/kg à 0,5 g/kg de mannitol par voie intraveineuse (1 mL/kg/dose à 2,5 mL/kg/dose) d'une solution à 20 % pendant 10 à 30 minutes, aux deux heures, au besoin.

♦ Si l'échelle de coma de Glasgow est inférieure à 10 :

Prendre toutes les mesures précédentes et :

Réduire le débit de la perfusion à la moitié de la dose d'entretien.

Hyperventiler au moyen d'un masque insufflateur et amorcer l'induction d'une anesthésie à séquence rapide pour intubation en prenant des précautions quant à la pression intracrânienne.†

Corriger l'hyperosmolalité pendant au moins 48 heures

8.3.3 Traitement de l'hypoglycémie :

Pour les épisodes d'hypoglycémie non sévère, l'ingestion d'hydrates de carbone par le patient suffit à corriger l'hypoglycémie (jus de fruit, sucre, biscuit, repas. . .). Cet effet est transitoire et la prise doit être suivie par un repas ou un en-cas. En cas d'hypoglycémie sévère, la voie parentérale est utilisée. Il s'agit d'injection de 20 à 40mL de soluté glucosé à 30 %. Comme pour la voie orale, il faut continuer l'administration de glucose par voie entérale ou parentérale afin d'éviter la récurrence hypoglycémique. Le glucagon est parfois utilisé chez le diabétique de type 1, mais il n'a aucune indication chez le diabétique non insulino-dépendant car il stimule aussi la sécrétion d'insuline.

8.4. Vivre avec le diabète sucré

8.4.1 Evolution clinique initiale

8.4.2. Aspects affectifs :

Chez les enfants, et en particulier chez les adolescents, l'identification des difficultés affectives et psychiatriques associées au diabète et conséquemment, l'intervention doivent se faire rapidement afin de minimiser les conséquences sur leur développement. Les enfants et les adolescents diabétiques sont exposés à un risque élevé de problèmes psychiatriques, dont la dépression, l'anxiété, les troubles de l'alimentation et les troubles d'extériorisation (**Lawrence et al.,2006 ;Hood et al.,2006 ; Fogel et al., 2010**) Le risque augmente de façon exponentielle pendant l'adolescence (**Northam et al .,2006 ;Hood et al .,2006**). Des études ont montré que les troubles psychologiques sont des prédicteurs d'une prise en charge et d'un contrôle insuffisants du diabète (**Bryden et al., 1999 ; Donnell et al .,2007 ;Korbel et al.,2007 ;Herzer et al.,2009**), par conséquent, de résultats médicaux défavorables(**Stewart et al.,2005 ;Garrison et al.,2005 ; Chida et al.,2008 ;Gonzalez et al.,2008**) . A l'inverse, plus la maîtrise de la glycémie se détériore, plus la probabilité de troubles psychologiques augmente (**Hassan et al.,2006**)

Le diabète n'affecte pas qu'une seule personne.Elle touche l'ensemble de l'entourage. Les parents, amis, frères, sœurs sont eux aussi concernés et affectés émotionnellement. Les membres de l'entourage peuvent aussi apporter un soutien précieux durant les périodes d'instabilité émotionnelle.

8.4.3 Contribution de l'environnement social et associatif

8.4.3.1. colonies de vacances pour les enfants diabétiques :

La première colonie de vacances pour les jeunes ayant un diabète a été organisée en 1953 par Henri Lestradet, jeune pédiatre. Puis elle est devenue une tradition dans plusieurs pays du monde. La mission de ces colonies se concrétise à travers l'organisation de séjours médico-éducatifs permettent aux enfants, éventuellement accompagnés de leurs parents, et aux adolescents, un apprentissage du traitement et du bien vivre avec le diabète. la mise au point d'un programme d'éducation adapté dans un environnement autre que l'hôpital est un objectif primordial qui ne se base pas seulement à soigner l'enfant mais de l'amener à se prendre en charge, de développer son autonomie à chaque instant de vie quotidienne, dans les loisirs que dans les soins, dans un climat de détente et de confiance, en présence d'une équipe médicale et d'animation. elles permettent aussi aux parents d'apprendre à apporter un soutien affectif et matériel à l'enfant.

8.4.3.2. Organisation des soins :

La prise en charge et le suivi doivent être multi disciplinaire dans un centre de diabétologie qui doit réunir tout un staff médical et paramédical pour assurer les soins nécessaires pour les enfants diabétiques comportant notamment un diabétologue pédiatre, des infirmiers pédiatrique ; des diététiciens, une assistante sociale un pédopsychologue ou un pédopsychiatre.

Le suivi se fait par des consultations rapprochées au début et qui peuvent être espacées en fonction de l'évolution et les besoins des malades et leurs parents. ces centres peuvent être créés dans toutes les structures sanitaires et surtout les grands hôpitaux universitaires. ces centres doivent travailler en corrélation avec les centres plus petits les pédiatres et les généralistes.

Les associations jouent un rôle primordial surtout par la réalisation des colonies de séjours, l'éducation et la préservation des différents droits des enfants diabétiques.

Résumé :

Le diabète est l'endocrinopathie la plus lourde chez l'enfant et la plus difficile à gérer ce qui nécessite une prise en charge pluridisciplinaire. Ce travail permet d'études surtout les complications aiguës du diabète chez les enfants diabétiques suivis au niveau du service de la pédiatrie CHU de Tlemcen. Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective chez 260 enfants diabétiques suivis au sein du service de Pédiatrie CHU de Tlemcen pendant la période entre le 06/02/1994 jusqu'au 2019, qui a pour objectif général la description des différentes caractéristiques du diabète type I chez un groupe d'enfants diabétiques. Les résultats ont montrés que les enfants appartenant à la tranche d'âge 10 à 15 ans sont les plus touchés par le diabète type 1 avec une prédominance masculine (un sexe ratio de 1.11). La notion de diabète dans la famille a été rapportée de 27.8%. Les principales circonstances de découvert étaient le syndrome polyuro polydésique 81.3% suivi par l'acidocétose 9% et enfin le coma acidocétosique 2%. La moyenne de l'HbA1c au diagnostic était de 9.21 chez 43.7% de la population d'étude. La complication aiguë la plus fréquente est l'acidocétose chez 66.7 % de la population d'étude. Pour cibler des complications du diabète, les actions de prévention et de leur prise en charge précoce une meilleure connaissance du mode de vie des diabétiques et de leurs habitudes alimentaires et sportives doit être développée à travers le système de surveillance et de suivi, ainsi qu'une attention particulière à l'ancienneté de la maladie et à l'intérêt de la prévention à un âge précoce.

Mots clés : diabète type 1, complications aiguës, analyse descriptive rétrospective.

Abstrat :

Diabetes is the heaviest endocrinopathy in children and the most difficult to manage which requires multidisciplinary management. This work makes it possible to study especially the acute complications of diabetes in diabetic children followed at the pediatric department of Tlemcen University Hospital. This is a retrospective descriptive study of 260 diabetic children followed in the Tlemcen Pediatrics Department in the period between 06/02/1994 and 2019, which aims at describing the various characteristics of the patient. Type I diabetes in a group of diabetic children. The results showed that children in the 10 to 15 age group are the most affected by type 1 diabetes with a male predominance (a sex ratio of 1.11). The concept of diabetes in the family has been reported to be 27.8%. The main circumstances of discovery were 81.3% polyurethane syndrome followed by 9% ketoacidosis and 2% ketoacetic acid coma. The average HbA1c at diagnosis was 9.21 in 43.7% of the study population.

The most common acute complication is ketoacidosis in 66.7% of the study population

To target complications of diabetes, prevention actions and their early management a better knowledge of the lifestyle of diabetics and their eating and sports habits must be developed through the monitoring and monitoring system, as well as special attention to the age of the disease and the interest of prevention at an early age.

Key words: type 1 diabetes, acute complications, retrospective descriptive analysis.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE.

INTRODUCTION :

Le diabète type 1 représente environ 10% de tous les cas de diabète et se déclare à l'enfance (**OMS, 2002**)

Le diabète insulino-dépendant ou diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui touche l'enfant ou le jeune adulte. Il en résulte une destruction des cellules β des îlots de Langerhans, et aboutit à une insulite (**Kukko et al., 2003**).

La présentation clinique du DT1 se distingue par la présence soudaine d'une pléiade de symptômes (polydipsie, polyurie et perte rapide de poids corporel). (**Rayfield., 1978; Lernmark.,1998 ;Onkamo et al.,1999 ; Pitkaniemi, et al.,2004)**

L'étiologie du DT1 est encore mal identifiée. Toutefois, cette forme de diabète comprend les cas attribuables à un processus à médiation immunitaire et les cas de cause inconnue ou idiopathique. De nombreuses études ont rapporté un rôle imputable à plusieurs facteurs de risque, incluant une prédisposition génétique, une infection virale et la situation géographique du patient (**Rayfield.,1978; Lernmark.,1998 ;Onkamo et al.,1999 ; Pitkaniemi, et al.,2004**)

Selon l'OMS, l'épidémie du diabète progresse rapidement dans de nombreux pays.

L'Organisation prévoit qu'en 2030 le diabète sera la 7e cause de décès dans le monde.

La prévalence mondiale du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est passé de 4,7% en 1980 à 8,5% en 2014. En Algérie, le diabète représente 2.59 % de la morbidité chronique infantile (**OMS.,2016**)

La prévalence du diabète type 1 dans la population de Tlemcen est de 3.7% (**Zaoui et al.,2007**)

Ce travail a pour but d'identifier le profil épidémiologique et les complications sévères aiguës du diabète par l'analyse de quelques paramètres anthropométriques et biochimiques.

Pour cela, nous sommes intéressés à une étude rétrospective pour une population des enfants diabétiques suivi au niveau du service de pédiatrie B dans la wilaya de Tlemcen.

1-OBJECTIFS :

Le but de notre travail principal est :

- D'évaluer les différentes caractéristiques épidémiologiques du diabète type 1 chez l'enfant suivis au niveau du service de pédiatrie CHU Tlemcen.

Les buts secondaires :

- Décrire les complications aiguës du diabète
- L'évolution sous traitement insulinique avec la qualité de vie d'un enfant diabétique.
- La fréquence des maladies auto immunes associées au diabète chez l'enfant.

2- MATERIEL ET METHODES :

2-1-Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective sur les dossiers des enfants diabétiques suivis au niveau du service de pédiatrie du CHU- TLEMEN.

2-2-population d'étude :

Notre étude a été faite sur des enfants diabétiques constitués de deux cents soixante (260) malades suivants au niveau du service de pédiatrie du CHU- TLEMEN, durant la période allant du 06/02/1994 au 31/12/2018.

2-3- Critères d'inclusion :

On a inclus dans l'étude tous les enfants diabétiques suivis au niveau du service de pédiatrie du CHU-TLEMEN durant cette période qui ont eu le diabète avant l'âge de 16 ans

2-4-Recueil de données :

Notre étude est de type descriptif rétrospectif dont le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers des malades.

2-4-1 : Un questionnaire constitué de 02 parties a été utilisé pour recueillir les données.

1ère partie : *données inhérentes au patient : sexe, date de naissance,

2ème partie :

- antécédents du patient :
- Poids et terme de naissance, durée d'allaitement, niveau scolaire, statut vaccinal, antécédents médicaux personnels et familiaux.
- données administratives sur la découverte de diabète : mois et année de la découverte, début de traitement par insuline.
- données sur le mode de découverte : motif initial d'hospitalisation, présence d'un syndrome polyuro-polydésique (SPUPD), cétose, acidocétose, hypoglycémie isolée,...
- paramètres cliniques : poids, taille, IMC et TA.
- paramètres para cliniques : dosage d'HbA1c initial, HbA1c moyenne, réalisation d'une bandelette urinaire, chimie des urines ; fonction rénale, dosage de micro albumine, fond d'œil, sérologie de la maladie cœliaque et d'une thyroïdite.
- bilan étiologique du diabète : recherche des anticorps anti-ilots, anti GAD, anti IA2, anti-insuline.
- antécédents familiaux : notion de diabète gestationnel ; diabète familial, famille multiplexe, pathologie maternelle chronique

2-4-2 : Pour l'analyse des données on a utilisé un ensemble de logiciels :

-IBM SPSS Statistics version 21 : ce logiciel a été utilisé pour la saisie puis l'analyse des données avec le calcul de certains indicateurs (khi-deux, moyenne ; écart type)

-Microsoft Excel : pour la réparation des tableaux et l'insertion des graphes

-Microsoft Word : qui a été utilisé pour la mise en forme terminale de notre étude pratique

*Les variables quantitatives et qualitatives ont été exprimées en effectifs, en pourcentages sous forme de tableaux ou graphes

*Le test de Khi 2 a été utilisé pour la comparaison des variables qualitatives.

*Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative, sachant que plus la valeur est petite, plus il est incontestable que les moyennes diffèrent et par conséquent que les variables sont liées.

3-RESULTATS :

3-1- Caractéristiques des enfants diabétiques :

3-1-1- Répartition selon le sexe :

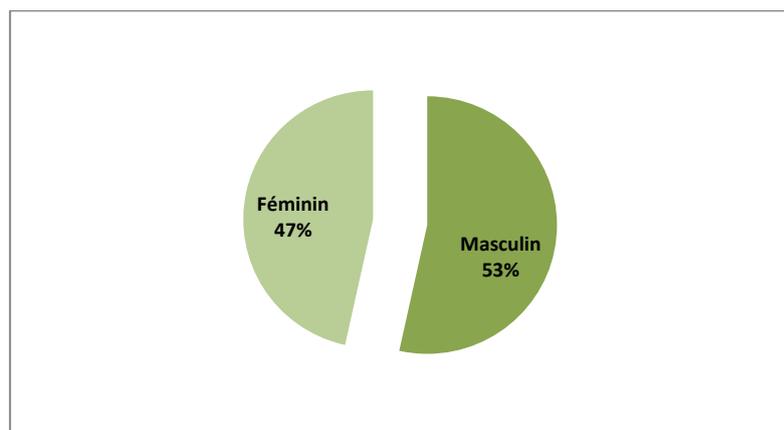


Figure 1 : Répartition du DT1 selon le sexe

Parmi 260 enfants diabétiques, on a retrouvé 138 garçons pour 122 filles, soit un sexe ratio : **1.11** garçons/fille : légère prédominance masculine.

3-1-2- Répartition selon la tranche d'âge à l'étude :

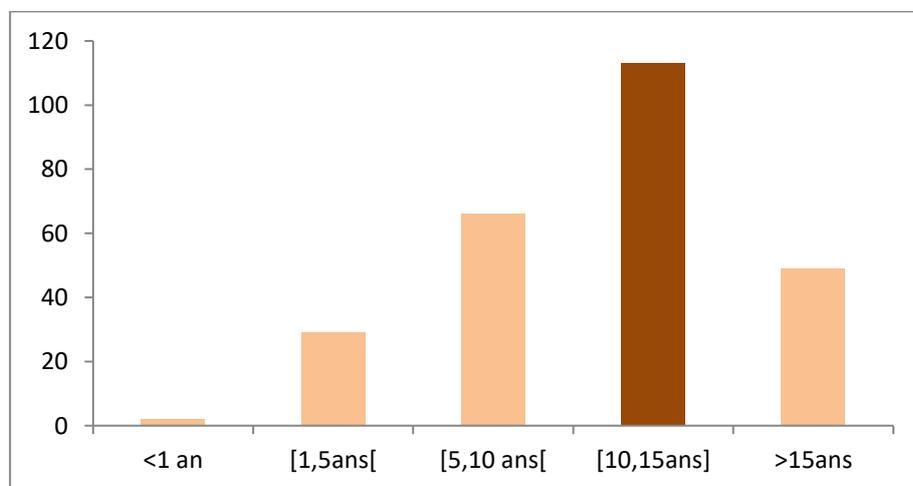


Figure 2 : Répartition du DT1 selon la tranche d'âge

Parmi les 260 enfants étudiés, l'âge à l'étude varie de moins d'1 an à plus de 15 ans, un pic est observé dans la tranche d'âge 10 et 15 ans : 113 enfants soit 43,46 %.

3-1-3- Répartition selon le sexe et la tranche d'âge à l'étude :

Tranche d'âge	SEXE	
	Masculin	Féminin
<1 an	1	1
[1-5 ans [12	17
[5-10 ans [39	27
[10-15ans]	56	57
>15ans	31	18
Total	139	121

Tableau 1 : Répartition du DT1 selon le sexe et la tranche d'âge à l'étude

La majorité des enfants diabétiques (113 soit 46,4 %) avait entre 10 et 15 ans à l'étude, avec 57 filles pour 56 garçons .

3-1-4-Répartition selon la tranche d'âge au diagnostic :

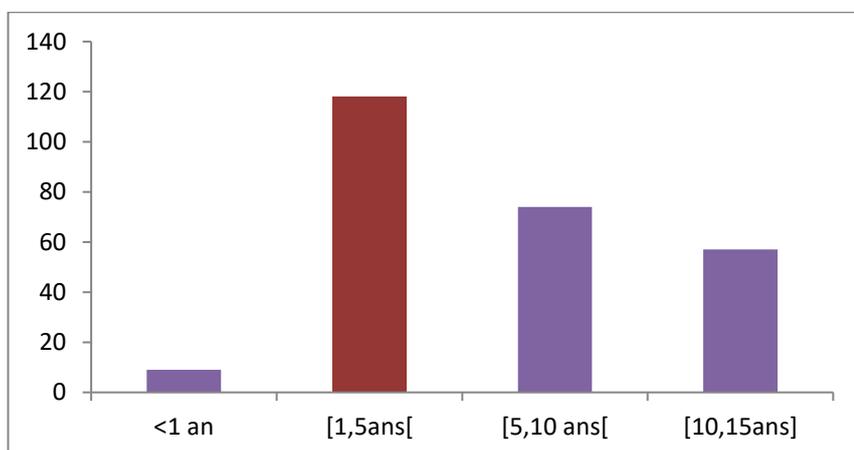


Figure 3 : Répartition du DT1 selon l'âge au moment du diagnostic.

Parmi les 260 enfants diagnostiqués diabétiques, l'âge au diagnostic varie de moins d'1 an à 15 ans dont le pic (118 enfants soit 57.3 %) se situe dans la tranche d'âge 1-5 ans

3-1-5-Répartition selon le sexe et la tranche d'âge au diagnostic :

SEXE	
------	--

Tranche d'âge	Masculin	Féminin
<1 an	4	5
[1-5 ans [59	59
[5-10 ans [43	31
[10-15ans]	32	25
Total	138	120

Tableau 2 : Répartition du DT1 selon le sexe et la tranche d'âge au diagnostic

La majorité des enfants diabétiques (118) avait entre 1 et 5 ans au moment du diagnostic, avec 57 filles pour 57 garçons

3-2-Antécédents physiologiques et pathologiques des enfants :

3-2-1-répartition selon le terme et le poids de naissance :

Poids de naissance	Terme	
	à terme	prématuré
<2000gr	7	2
[2000-4000 g [225	0
[4000- 6000 g]	19	0
Total	251	2

P=0.08

Tableau 3 : Répartition du DT1 selon le terme et poids de naissance

225 des enfants étaient nés à terme soit 96.5 %.

Le poids de naissance varie entre 2000et 4000g. Parmi 253 enfants diabétiques, 225 (88,93 %) sont nés à terme et avaient un poids de naissance normal : entre 2000 et 4000g, 19 enfants (7.5 %) sont nés à terme et avaient un poids de naissance entre 4000 et 6000g, et 2 enfants prématurés (0,79 %) avaient un poids de naissance moins de 2000g.

Un khi- deux=0.08 explique qu'il n'ya pas de relation entre le terme avec le poids de naissance et le diabète chez le groupe étudié

NB : chez 6 patients on n'a pas trouvé le poids sur les dossiers.

3-2-2-Répartition selon une pathologie maternelle associée :

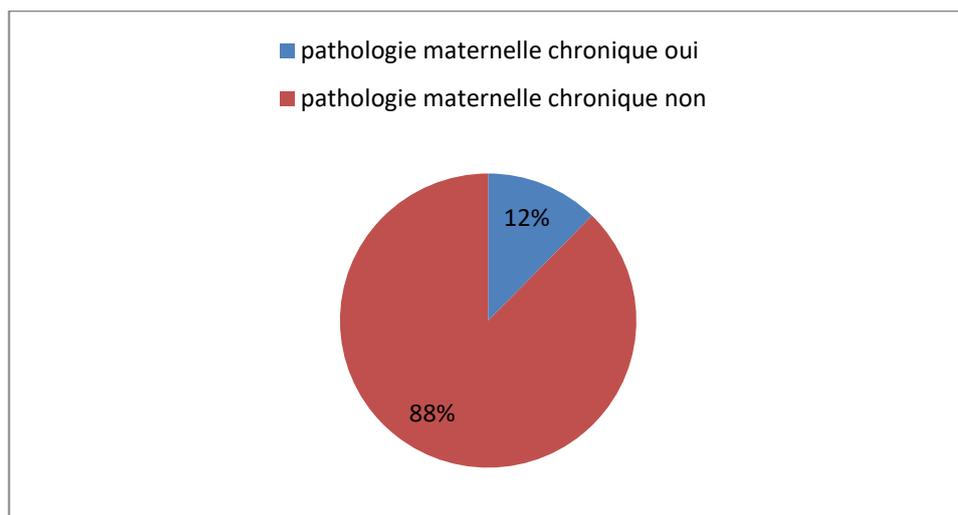


Figure 4 : Répartition des cas en fonction de la pathologie maternelle associée

Parmi 260 mères d'enfants diabétiques, il ya environ 229 mère sans pathologie chronique (88.07 %), et que 31 l'avaient.

3-2-4- Répartition selon le type de la pathologie maternelle :

Type de pathologie	HTA	DIABETE	HYPOTHYROIDIE	ASTHME	CARDIOPATHIES	PATHOLOGIE RHUMATISMALE
Nombre de cas	7	2	13	3	1	4

Tableau 4 : répartition du DT1 selon le type de la pathologie maternelle

On a trouvé 30 mères ayant une pathologie chronique parmi 260 mères au total, et dont la pathologie chronique la plus fréquente était l'hypothyroïdie (13 cas), et la moins fréquente était la cardiopathie : 01 cas.

3-2-4-répartition selon le diabète gestationnel :

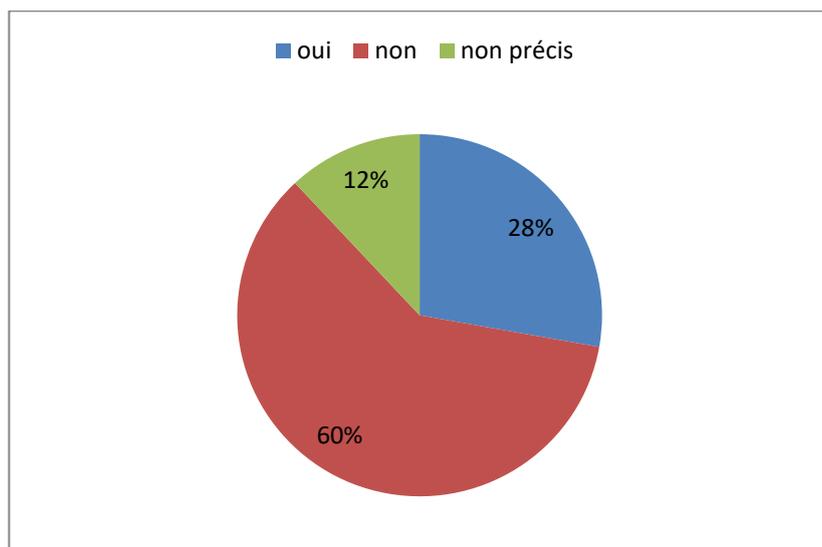


Figure 5 : Répartition du DID selon le diabète gestationnel

Parmi 260 malades, on a trouvé environ 73 enfants nés sur un diabète gestationnel (28,07 %), alors que 156 enfants sans diabète gestationnel et les 31 cas restants n'ont pas été identifiés.

3-2-5-Répartition selon la tranche d'âge de la mère à la naissance :

Tranche d'âge maternel	Fréquence
<20ans	1,6
[20-30[40,9
[30-40[45,6
[40-50]	11,9
Total	100

Tableau5 : Répartition des enfants diabétiques selon la tranche d'âge de la mère à la naissance.

Parmi les 260 mères des enfants diabétiques, 45,6% avait entre 30 et 40 ans à la naissance, environ 41% avaient entre 20 et 30 ans, environ 12 % entre 40 et 50 ans et que 1,6% avaient moins de 20 ans. La majorité des mères (86,5 %) des enfants diabétiques avait entre **20 et 40** ans à la naissance.

3-2-6-Répartition selon les antécédents familiaux de diabète :

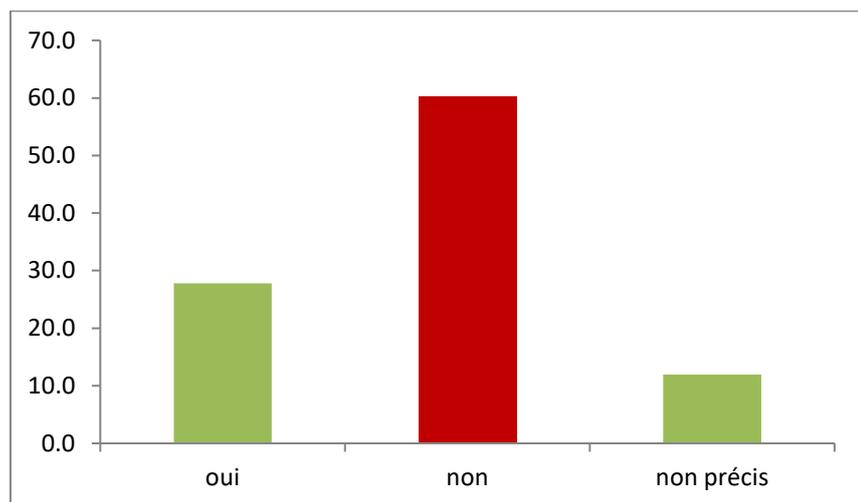


Figure 6 : Répartition du DT1 en fonction des antécédents familiaux de diabète

Parmi un total de 260 enfants, 60,2 % n'avaient pas des antécédents de diabète familial, 27.8 % avaient des antécédents familiaux de diabète et le reste était non identifié.

3-2-7-Répartition des cas en fonction des antécédents familiaux de diabète

Membre de la famille diabétique	Effectif
Frère	16
Sœur	15
Mère	8
Père	23
Oncle paternel	15
Oncle maternel	5
Tante paternelle	4
Tante maternelle	5
Grand père paternel	18
Grand père maternel	8
Grand mère paternelle	12
Grand mère maternelle	8

Tableau 6 : répartition des cas en fonction des antécédents familiaux de diabète

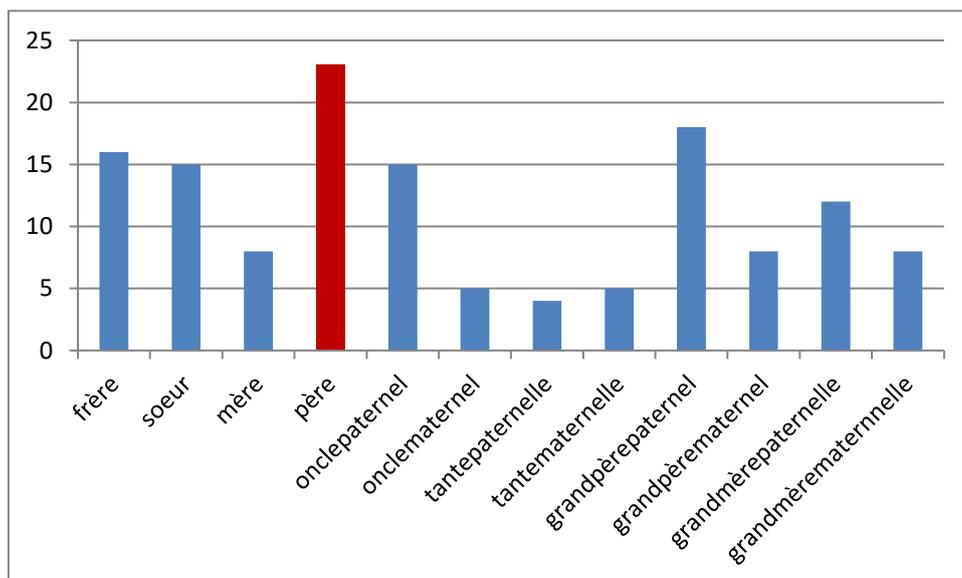


Figure 7 : répartition des cas en fonction des antécédents familiaux de diabète

Parmi l'ensemble d'enfants qui avaient des antécédents de diabète familial, la prédominance était paternelle : 23 pères atteints, puis 18 grand père paternel, et 12 grands-mères paternelles.

Donc, la transmission familiale du diabète est beaucoup plus **paternelle** que maternelle.

3-2-8 Répartition selon les familles multiplexes :

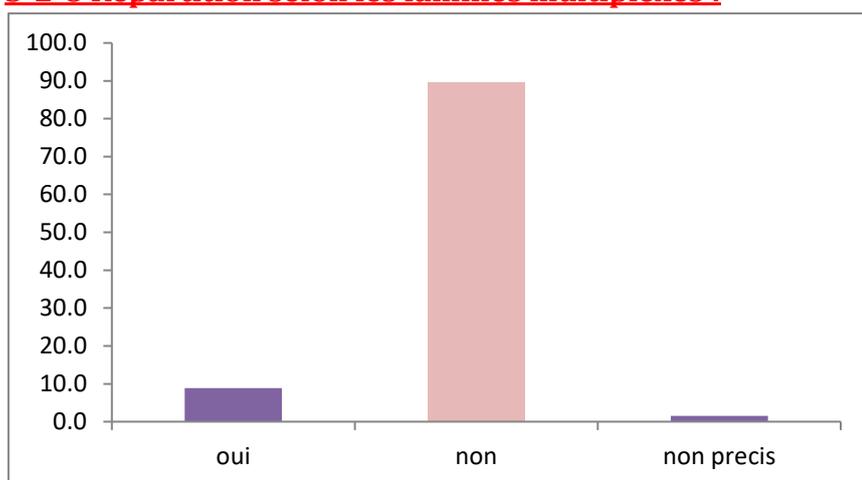


Figure 8 : Répartition du DT1 selon les familles multiplexes

Parmi un total de 260 enfants, 8,8% soit 23 familles multiplexes dont 10 familles avec 3 enfants atteints et 13 familles avec 2 enfants atteints, alors que la majorité (89,6%) ne l'avait pas et le reste était non identifié.

3-3-Répartition selon les circonstances de découverte :

Tableau 7 : Répartition du DT1 selon les circonstances de découverte

Circonstances de découverte	syndrome polyuro-polydipsique	Hyperglycémie isolée	Examen systématique	Acidocétose	Coma acidocétosique	Total
Pourcentage	81,3	2	5,2	9,5	2	100

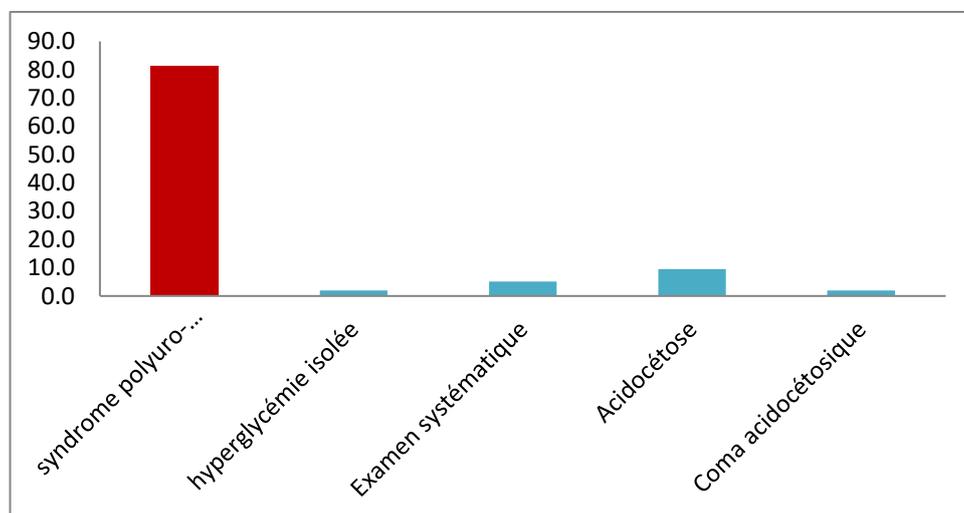


Figure 9 : Répartition du DT1 selon les circonstances de découverte

Le plus souvent, le diabète chez le groupe d'enfants a été découvert à la suite d'un syndrome polyuro-polydipsique (81.3%), 9.5% à la suite d'une acidocétose diabétique, 5.2% à la suite d'un examen systématique (découverte fortuite), et que 2% par un coma acidocétosique ou une hyperglycémie isolée.

3-4-Répartition selon le bilan d'auto immunité :

-AC anti GAD :

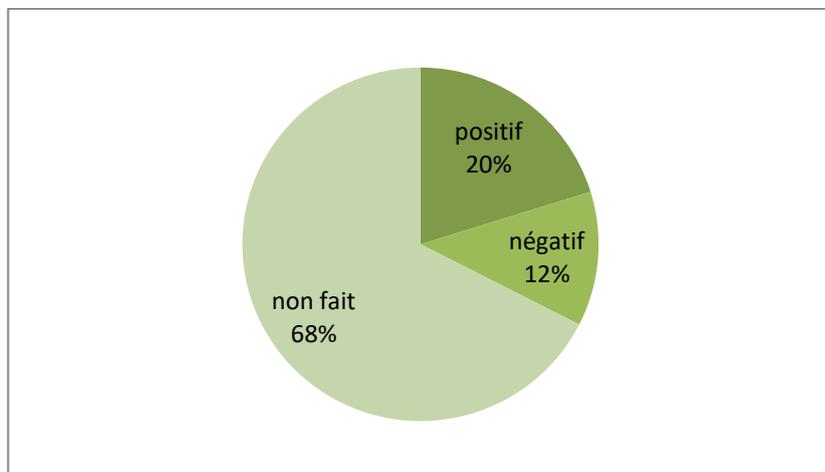


Figure 10 : Répartition du DT1 selon le bilan d'auto immunité (AC Anti GAD)

La plus part des enfants diabétiques (68%) n'ont pas fait le dosage des AC anti GAD, alors que 32% l'ont fait dont 12% avaient une sérologie négative, et 20% avaient un dosage positif d'AC anti GAD.

-AC anti Ilots :

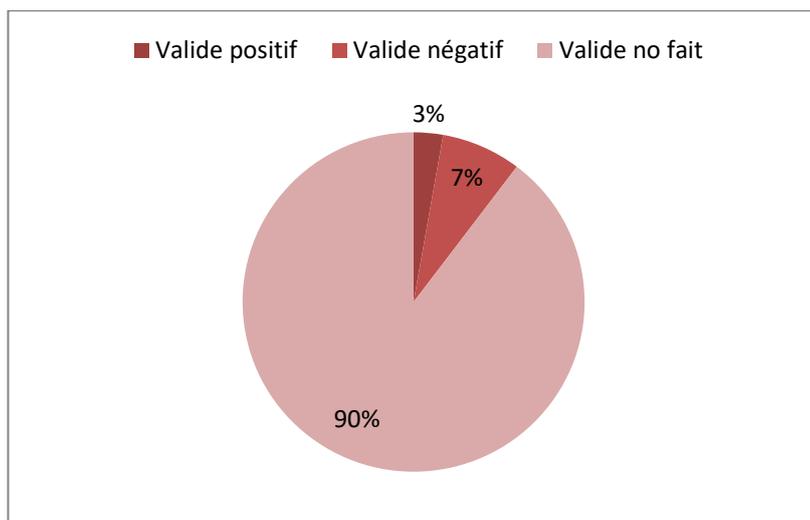


Figure 11 : Répartition du DT1 selon le bilan d'auto immunité (AC Anti ilots)

La plus part des enfants diabétiques (90%) n'ont pas fait le dosage des AC anti Ilots, alors que 10% l'ont fait dont 7% avaient une sérologie négative, et que 3% avaient un dosage positif d'AC anti Ilots.

-AC anti GAD :

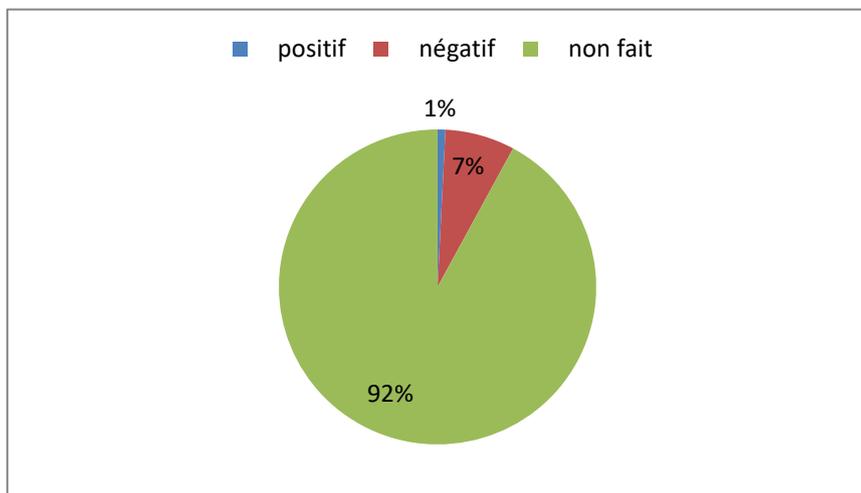


Figure 12 : Répartition du DT1 selon le bilan d'auto immunité(AcAntiIA2)

La plus part des enfants diabétiques (92%) n'ont pas fait le dosage des AC anti IA2, 8% l'ont fait ; dont 7% avaient une sérologie négative, et 1% avaient un dosage positif d'AC anti IA2.

-AC anti insuline :

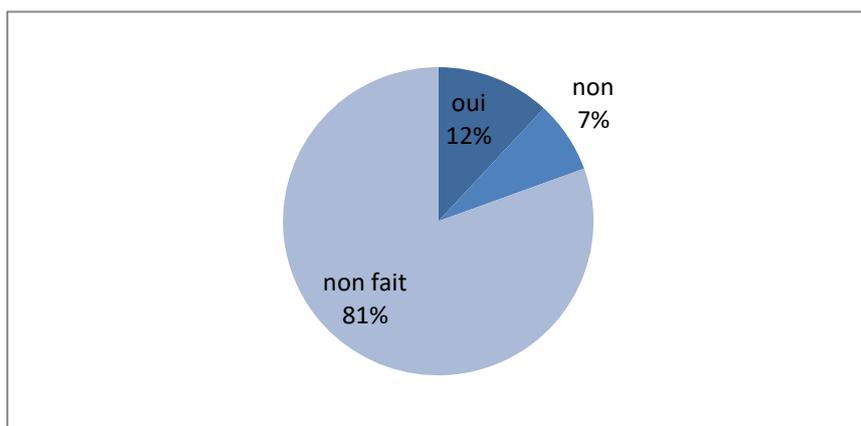


Figure 13 : Répartition du DT1 selon le bilan d'auto-immunité (AC Anti insuline)

La plus part des enfants diabétiques (81%) n'ont pas fait le dosage des Ac anti insuline, 19% l'ont fait. 7% avaient une sérologie négative, et 12% avaient un dosage positif d'AC anti insuline.

3-5- Caractéristiques anthropométriques de l'enfant

-Répartition selon l'impact de l'Insuline rapide sur l'IMC à l'étude au moment de l'étude :

IMC étude	Basal Boulus RAPIDE		
	ASPARTE	LISPRO	GLULISIN E
Insuffisance pondérale	16	4	1
corpulence normale	146	53	6
surpoids	10	5	1
obésité	14	4	0
Total	186	66	8

P=0.49

Tableau 8 : Impact de l'insuline rapide sur l'IMC au moment de l'étude chez l'enfant diabétique

Chez 260 enfants diabétiques, l'insuline rapide n'a pas agit sur l'IMC à l'étude : corpulence normale chez la plupart des enfants diabétiques, dont la répartition selon le type de la rapide est la suivante :

-ASPARTATE : 146 enfants diabétiques de corpulence normale en raison que c'est le type d'insuline rapide qui a été la plus utilisée

-LISPRO : 53 enfants diabétiques de corpulence normale, et c'est la 2^{ème} rapide la plus utilisée après la NOVORAPID

-GLULISINE : 6 enfants diabétiques de corpulence normale, c'est la moins utilisée

P= 0.49: explique que il n'ya pas d'effet de l'insuline rapide sur l'ensemble d'enfants diabétiques à l'étude.

- répartition selon l'impact de l'insuline lente sur l'IMC au moment de l'étude :

IMC entée	Basal Bolus LENTE	
	GLARGINE	DETEMIR
Insuffisance pondérale	17	4
corpulence normale	143	62
surpoids	13	3
obésité	13	5
Total	186	74

P=0.49

Tableau 9 : Impact de l'insuline lente sur l'IMC à l'étude chez l'enfant diabétique

Chez 260 enfants diabétiques, l'insuline lente n'a pas agit sur l'IMC initial : corpulence normale chez la plus

part des enfants diabétiques, dont la répartition selon le type de la basal est la suivante :

-GLARGINE : 143 enfants diabétiques de corpulence normale en raison que c'est le type d'insuline rapide qui a été la plus utilisée

-DETEMIR: 62 enfants diabétiques de corpulence normale, et la 2^{ème} basale la plus utilisée après LENTUS

P= 0.49: explique que il n'ya pas d'effet de l'insuline rapide sur l'ensemble d'enfants diabétiques à l'étude.

3-6-L'équilibre glycémique :

3-6-1-Nombres d'hypoglycémies :

Nombre d'hypoglycémies	Pourcentage
0	7,2
1	14
2	18,9
3	29,2
4	12,9
5	8
6	3,8
Total	100

Tableau 10: Répartition du DT1 selon le nombre d'hypoglycémies dans les 6 derniers mois de l'étude

29,2% parmi le total d'enfant ont subi 3 hypoglycémies dans les 6mois suivant la découverte du diabète, 3,8% avaient 6 hypoglycémies, 17.2% n'avaient aucune hypoglycémie.

3-6-2-Nombre d'hypoglycémies convulsives :

Nombre d'hypoglycémies convulsives	Pourcentage
0	32,2
1	39,8

2	17,4
3	4,5
Total	100

Tableau 11 : Répartition du DT1 selon le nombre d'hypoglycémies symptomatiques convulsives

39,8% parmi le total d'enfant ont subi une seule hypoglycémie convulsive, 4,5% avaient 6, et 32,2% n'av aucune hypoglycémie convulsive .

3-6-3-Nombres de cétozes :

Nombre d'hospitalisations par cétoze	Pourcentage
0	55,7
1	28
2	9,8
3	0,4
4	0,4
Total	100

Tableau 12 : Répartition du DT1 selon le nombre d'hospitalisation pour cétoze

55% parmi le total d'enfant n'ont subi aucune hospitalisation pour cétoze diabétique, 28% avaient une seule cétoze, et 0,4% ont subi 4 cétozes.

3-6-4-Nombre d'acidocétoses :

Nombre d'hospitalisations par acidocétose	Pourcentage
0	66,7
1	23,9
2	3,4
Total	100

Tableau 13 : Répartition du DT1 selon le nombre d'hospitalisations par acidocétose

66,7% parmi le total d'enfants n'ont subi aucune hospitalisation pour acidocétose diabétique, environ 30% avaient une seule acidocétose, et 3,4% en avaient 2.

3-6-5-Répartition selon l'HbA1c moyenne :

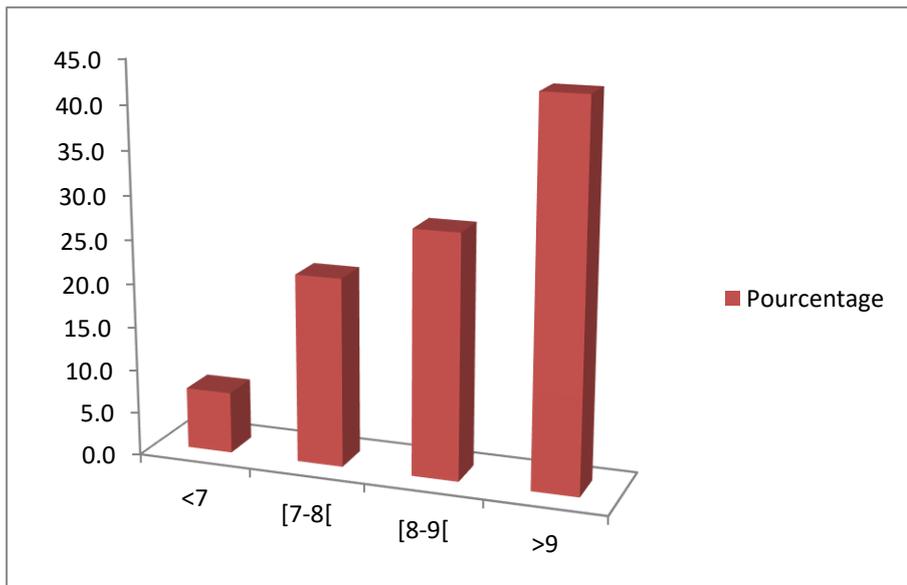


Figure 14 : Répartition du DT1 selon l'HbA1c moyenne

Parmi l'ensemble des malades, 43,3% avaient une Hba1c moyenne supérieure à 9, 21.7% avaient une HbA1c normale (entre 7 et 8) et 7.1 % avec une valeur inférieure à 7. Donc presque la moitié des enfants diabétiques, étaient **mal équilibrés**.

3-7- Pathologies auto-immuns associées :

3-7-1- Répartition du DT1 selon le sexe et maladie cœliaque connue :



Figure 14 : Répartition selon une maladie cœliaque associée

Le plus souvent, les enfants diabétiques n'avaient pas une maladie cœliaque associée (98%), 2% avaient une maladie cœliaque connue.

SEXE	Connu cœliaque	
	oui	non
Masculin	1	138
Féminin	4	117
Total	5	255

Tableau 14 : Répartition du DT1 selon le sexe et une maladie cœliaque connue

Parmi 260 malades, on n'a trouvé que 5 enfants diabétiques connus cœliaques, dont 4 étaient des filles et 1 seul garçon

Donc il y'avait une prédominance féminine pour la maladie cœliaque chez ce groupe d'enfants

-Répartition selon les tests sérologiques :

***AC anti Gliadine :**

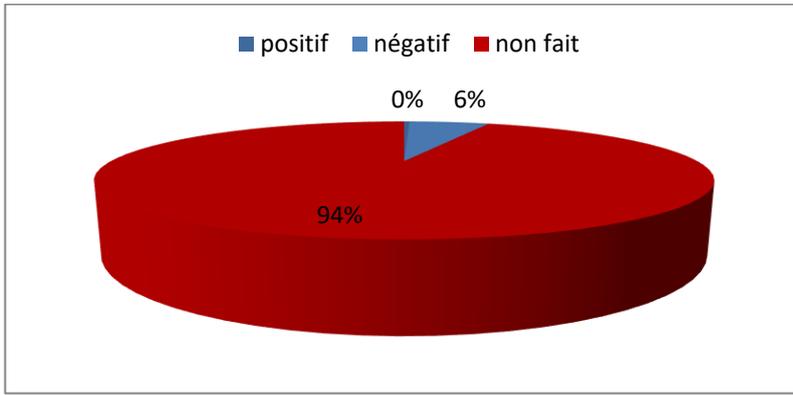


Figure 15 : Répartition du DT1 selon les tests sérologiques de la maladie cœliaque (Anti gliadin)

Parmi le total d'enfants diabétiques, 94% n'ont pas fait le dosage des AC anti Gliadine, alors que 6% l'ont fait dont 6% d'enfant avaient une sérologie négative et 0% positive

***AC anti Transglutaminase :**

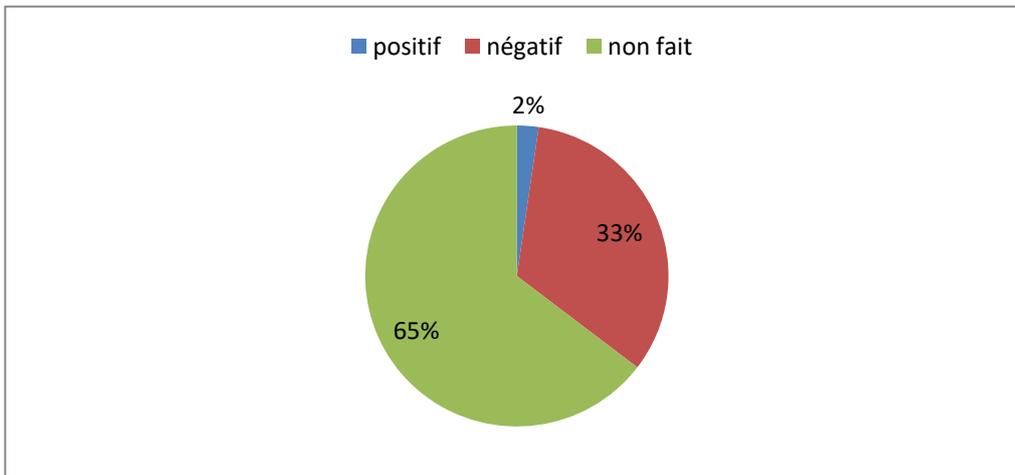


Figure 16 : Répartition du DT1 selon les tests sérologiques de la maladie cœliaque (Anti Transglutaminase)

Parmi le total d'enfants diabétiques, 65% n'ont pas fait le dosage des AC anti Transglutaminase, alors que 35% l'ont fait dont 33% des enfants avaient une sérologie négative et 2% positive

***AC anti endomysium :**

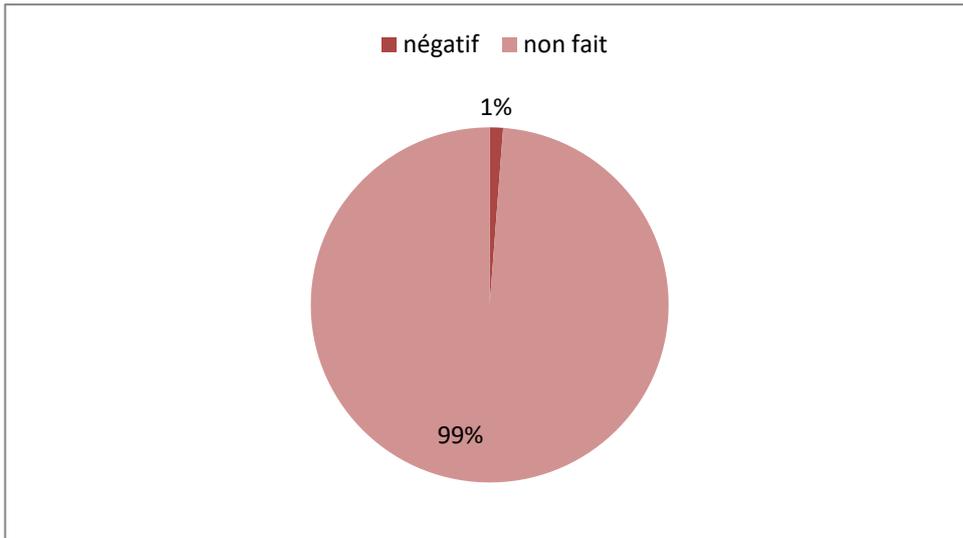


Figure 17 : Répartition du DT1 selon les tests sérologiques de la maladie cœliaque (Anti endomysium)

Parmi le total d'enfants diabétiques, 99% n'ont pas fait le dosage des AC anti endomysium, alors que 1% l'ont fait et il était négatif.

*Cœliaque test :

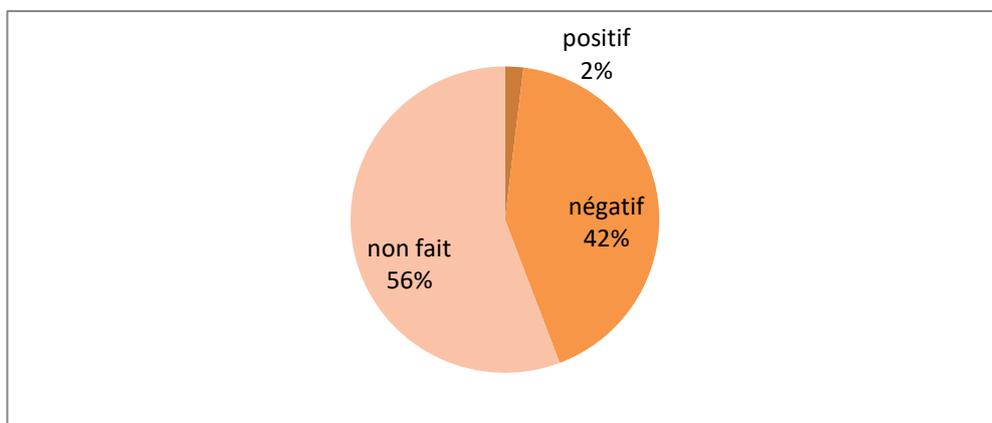


Figure 18 : Répartition du DT1 selon les tests sérologiques de la maladie cœliaque (cœliaque t

Parmi le total d'enfants diabétiques, 56% de malades n'ont pas fait le cœliaque test, alors que 44% l'ont fait dont 42% des enfants avaient un test négatif et 2% positif.

3-7-2-Thyroïdite auto immune :

Répartition selon l'interprétation du bilan thyroïdien et le sexe :

Interprétation du bilan thyroïdien	SEXE		Total
	Masculin	Féminin	
Hypothyroïdie	1	4	5
Hyperthyroïdie	1	4	5
Thyroïdite fruste	2	1	3
TSH, T4 normales et AntiTPO élevés	6	3	9
Total	10	12	22

Tableau 15 : Répartition des enfants diabétiques selon le sexe et l'interprétation du bilan thyroïdien

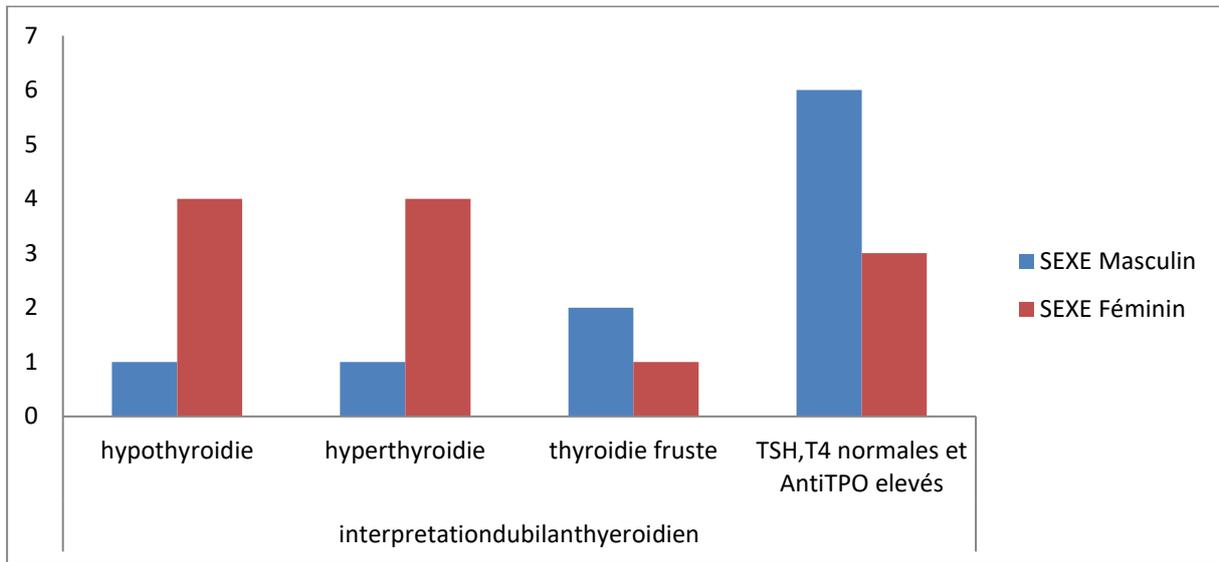


Figure 19 : Répartition des enfants diabétiques selon le sexe et l'interprétation du bilan thyroïdien

Parmi 260 enfant diabétique, on a trouvé 22 qui avaient une thyroïdite auto immune ; dont 12 étaient des filles et 10 garçons et la répartition est la suivante :

- 9 malades avaient une TSH, normales et Anti TPO élevés dont on avait 6 garçons pour 3 filles
- 5 hypothyroïdie et 5 hyperthyroïdie : même répartition pour les 2 pathologies avec 4 filles et un garçon
- 3 thyroïdites frustes : 2 garçons et une fille

Donc la thyroïdite auto immune était à prédominance **féminine** chez ce groupe d'enfants diabétiques

3-8-Répartition selon la pathologie associée au diabète :

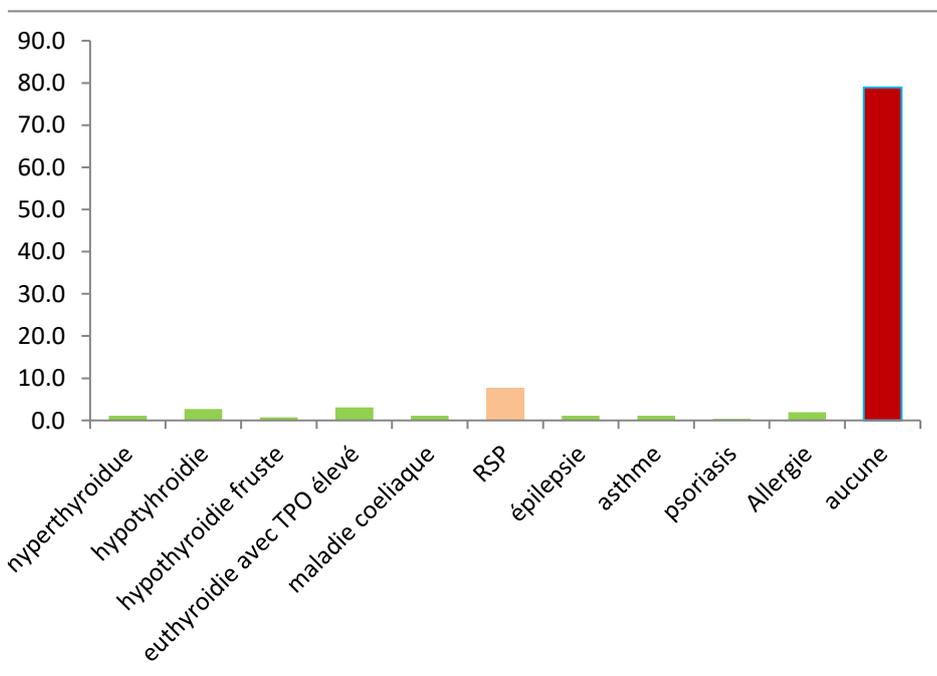


Figure 20 : Répartition du DT1 selon la pathologie associée au diabète

206 enfants (79,2 %) parmi 260 au total n'ont aucune pathologie associée au diabète, pour les 54 restants la pathologie associée la plus fréquente était le retard staturo pondéral(RSP).

4-DISCUSSION :

Le diabète sucré est l'une des pathologies chroniques les plus fréquentes chez l'enfant .essentiellement sous sa forme auto-immune, insulino-dépendante, Communément appelée« type1 ». Depuis ces vingt dernières années, on note une incidence croissante du diabète de type 1 à travers le monde. Plus particulièrement en Europe, le taux d'accroissement annuel a été estimé à 3,4% sur la période 1989-1998 et à 3,3% sur celle étalant du 1999 à 2008, en soulignant de grandes disparités géographiques. Mais Il existe des preuves pour un plateau d'incidence dans certains pays au cours des dernières années. Au delà de l'augmentation globale de l'incidence du diabète de type 1, ces études mettent l'accent sur la tranche d'âge 0- 4 ans qui connaît un taux d'accroissement annuel très important (0-4=7,59% ; 5- 9=4,09% ; 10-14=1,28%). Au regard de ces résultats, certains auteurs suggèrent que les chiffres ne traduisent pas une augmentation globale de l'incidence mais un **décalage vers un plus jeune âge du début de la maladie.**

1-Dans le monde:

Dans la plupart des pays occidentaux, le diabète de type 1 représente plus de 90 % de diabète de l'enfant et l'adolescent. Il représente 5-10 % de la totalité des personnes atteintes de diabète dans le monde. Globalement, environ 80 000 enfants de moins de 15 ans sont estimés à développer leDT1 chaque année à travers le monde. L'incidence de diabète varie considérablement entre les différents pays,

2-En Europe:

Selon les résultats du réseau EUROBIAB le taux d'accroissement annuel a été estimé à 3,4% sur la période 1989-2008 ; l'incidence du DT1 varie dans des proportions significatives en Europe et plus qu'un gradient NORDSUD ; c'est une distribution plus complexe, avec également une opposition ESTOUEST qui est constatée. L'incidence la plus élevée est notée dans la Finlande suivi par les autres pays scandinaves. Elle demeure globalement plus basse dans le bassin méditerranéen, excepté en Sardaigne dont le taux avoisine celui de la Finlande (37,8 cas pour 100 000 habitants), caractérisée par une susceptibilité génétique forte, associée à des conditions environnementales modifiées depuis la seconde guerre mondiale une exception qui en fait un terrain d'étude privilégiée.

3- En Algérie:

On note l'absence des données épidémiologiques fiables reflétant la prévalence et l'incidence précise de l'état diabétique. Cependant on estime plus d'un million de diabétiques, entre 100.000 et 150.000 cas sont de type I dont au moins 10.000 enfants.

4-Dans notre série:

Cette étude a été réalisée sur les dossiers de 260 enfants diabétiques, et qui a permis d'analyser le profil épidémiologique du diabète type 1 dans notre contexte d'étude : Service de pédiatrie CHU-TEMCCEN, on a trouvé :

-une légère prédominance masculine de diabète type I (sexe ratio **1.11**) donc il ya une concordance avec la théorie.

-la grande majorité d'enfants diabétiques (**96,5%**) sont nés à **terme** avec un **poids normal (2000-4000g)**, alors que théoriquement les petits poids de naissance sont plus susceptibles de développer un diabète type I

-La tranche d'âge prédominante lors de découverte du diabète chez notre groupe était de **1 à 5ans**; ce explique **un décalage vers un plus jeune âge du début de la maladie expliqué par les facteurs environnementaux** (alimentation maternelle pendant la grossesse, contraception...)

-la plus part des enfants (60,2%) n'ont pas d'antécédents familiaux de diabète, chez ceux qui les ont (27.8%) ; c'est le père qui a été le plus atteint (**23 cas**), expliquant donc une transmission familiale de diabète à **prédominance paternelle**

-Le poids corporel n'a pas été changé sous l'effet de l'insuline : basal et bolus chez la majorité d'enfants, donc on a déduit qu'il n'y avait pas d'impact de l'insuline sur le poids corporel.

-Dans notre population d'étude ; le mode de la révélation du diabète de type 1 reste le **syndrome polyuro-polydésique dans 81,3 %**.

-Environ la moitié des enfants étaient **mal équilibrés** (HbA1c moyenne supérieure à 9%) ; Ce qui explique la difficulté de l'observance thérapeutique principalement l'insulinothérapie chez l'enfant par rapport à l'adulte ce qui nécessite une bonne éducation thérapeutique.

-la complication aigue la plus fréquente chez les enfants diabétique était **l'hypoglycémie mineure**.

-Dans notre population d'étude ; que 22 enfants avaient une thyroïdite auto immune avec une légère **prédominance féminine**.

-La pathologie associée au diabète la plus retrouvée est le **retard staturo pondéral (RSP)**, qui peut être du à la carence en glucose vu le mal équilibre glycémique, et probablement à une diététique incorrecte (carence en protéine).

CONCLUSION :

Le diabète sucré est la maladie métabolique endocrinienne la plus lourde de l'enfant dont l'évolution peut émaillée de lourdes complications d'où l'intérêt d'un bon suivi par le pédiatre.

Nous avons pu démontrer le changement du profil épidémiologique avec une proportion des enfants prise en charge du diabète de type 1 qui a fortement crû au fil des années. Ce glissement

vers un diabète infantile risque d'avoir des lourdes conséquences en termes de prise en charge qui s très

spécifique et fortement consommatrice vu les caractéristiques de la maladie chez l'enfant ; cela impli une

gestion efficace du diabète limitant non seulement les complications, mais s'associe également à une meilleure

qualité de vie pour les enfants et adolescents atteints de diabète ainsi que leurs parents. D'autre part a pu

identifier la sévérité des complications aigue surtout l'acidocétose diabétique inaugurale qui constitu principal facteur de morbidité et de mortalité. Cela engage principalement les médecins qui évoquent des diagnostics

erronés par méconnaissance des signes précoces du diabète, en soulignant que chez les jeunes enfants la démarche diagnostique reste difficile. Le traitement de des complications aiguës reste avant tout une prise en charge précoce du diabète. Tout doit alors être centré sur l'information des médecins et familles afin d'apporter les connaissances nécessaires pour poser le diagnostic de diabète au stade précoce.

Bibliographie :

1. **Sylvie Tenoutasse, Thierry Mouraux**, Harry Dorchy Clinique de Diabétologie, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, ULB, Bruxelles.
2. **Robert JJ** : Acidocétose diabétique. In : Diabétologie pédiatrique. Czernichow P, Dorchy H, eds. Doin, Paris, 1989 : 139-52
3. **Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D et al.** : ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2009 ; 10 (suppl12) : 118-33
Pediatrie 1975 ; 30 : 19-27
4. **DIAMOND Project Group**. Incidence And Trends Of Childhood Type 1 Diabetes Worldwide 1990- 1999. *Diabet Med* 2006; 23:857-866.
5. **Dorchy H, Gorus F, Vandewalle C et al.** : Manifestations inaugurales du diabète de type 1 chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte de moins de 40 ans. *Ann Pediatr (Paris)* 1998 ; 45 : 543-8
6. **Alberti G, Zimmet P, Shaw J et al.** : Type 2 diabetes in the young : the evolving epidemic. The international diabetes federation consensus workshop. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 1798-811
7. **Rewers A, Chase HP, Mackensie T et al.** : Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002 ; 287 : 2511-8
8. **Turan S, Omar A, Bereket A** : Comparison of capillary blood ketone measurement by electrochemical method and urinary ketone in treatment of diabetic ketosis and ketoacidosis in children. *Acta Diabetol* 2008 ; 45 : 83-5
9. **de Beaufort CE, Swift PGF, Skinner CT et al.** for the Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes : Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care: do advances in diabetes treatment improve outcome?
Diabetes Care 2007 ; 30 : 2245-50
11. **le diabète** physiopathologie principales complications traitement : dr francoise LEVITA mars 2012 .
12. Diabète sucré 1 et 2 chez l'enfant .complications DR NICOLE SER ,dr CLAIRE LE TALLEC : letallec.c@chu-toulouse.fr .
13. Diabète sucre chez le nourrisson thèse de fin d'étude encadré par dr DIB EHS tlemcen 2015/2016

<https://www.frm.org/recherches-autres-maladies/diabete/diabete-de-type-1-quel-esmecanisme-a-lorigine-de-la-maladie>

http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap02_DID-HHB.pdf

https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2017/jndes_2017_mallone.pdf

<https://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/tout-savoir-sur-le-diabete/les-maladies-associees/>
<https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-6/30142>

<http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item246/site/html/cours.pdf>

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733878/document>

<https://badgut.org/wp-content/uploads/GIS-PIH-MQ.pdf>
http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/diarrhee_chronique_enfant/site/html/3.html
<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hepgastro/pathtdbas/hp1/leconimprim.pdf>
http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/MODULE%209/item_129/polycop/129_3_Diabete_FDR.pdf

http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap10_NEPHROP_DIAB.pdf
<http://campus.cerimes.fr/ophtalmologie/enseignement/ophtalmo16/site/html/cours.pdf>
https://www.univ-sba.dz/fmed/images/Des_complications_metaboliques_aigus.pdf
<https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-160/Hypoglycemie-et-diabete>

<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/endoc/nutrition/206/leconimprim.pdf>
http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/diabete_1_2/site/html/2_3.html

<http://www.tousalecole.fr/content/hypoglyc%C3%A9mie>

http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap07_COMPLIC_METAB_AIG_DIAB.pdf

<http://ceed-diabete.org/blog/esperance-de-vie-diabetiques-enfin-de-bonnes-nouvelles/>

www.inserm.fr/sites/default/files/2017-11/Inserm_RapportThematique_SurveillanceDiabeteEnfant.pdf

www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/pediatrie/Item_233_Diabete_sucre_1_2_enfant

revmed.ch/RMS/2013/RMS-389/Sport-et-diabete-de-type

Annexes :

N°patient : / /

Date d'inclusion dans le registre : / /

Origine :

Adresse :

N° tél

Consanguinité : oui non

Patient :

- **Nom et prénom :** **Date de naissance :** / /
- **Sexe :** M F
- **Scolarisé :** oui non **Le niveau :**
- **Rendement scolaire :**
- **Naissance :**

Poids (gr)	Terme(SA)	Age de la mère	Durée d'allaitement exclusif(jour ou mois)

Le mode d'accouchement : voie basse césarienne

Traitement pris par la mère pendant la grossesse :

Pathologie maternelle chronique :

- **Fratrie :**

Nombre de frères	Nombre de sœur	Rang dans la fratrie

Gémélarité : oui non Si oui, vrai jumeaux : oui non

- **Niveau intellectuel** de la mère :
- **Profession** de la mère : du père :
- **Supplémentation en vit D :** - à 1 mois
-à6 mois
-dans l'année qui suit la découverte du diabète

- **Statut vaccinal :**

	Fait à jour	Fait non à jour	Nonfait
Prevenar			
DTPCH			
Hépatite B			

ROR			
BCG			
Grippe saisonnière			

Autres vaccins :

La durée d'administration par rapport à l'apparition du diabète :

Famille :

- Diabète gestationnel de la mère : oui non ne sait pas
- Histoire familial du diabète : oui non ne sait pas
- Famille multiplex : oui non si oui nombre de sujets atteints :

	Type I	Type II	MODY
Frère			
Sœur			
Père			
Mère			
Oncle paternel			
Oncle maternel			
Tante paternelle			
Tante maternelle			
Grand-père paternel			
Grand-mère paternelle			
Grand père maternel			
Grand-mère maternelle			

Diabète du patient :

Date du diagnostic :

- L'age au diagnostic(années) :
- Poids à l'entrée d'hospitalisation initiale// Kg[DS] , poids à la sortie : / /Kg[DS]
- Taille à la sortie d'hospitalisation initiale:/ /cm[DS]
- IMC à la sortie d'hospitalisation initilae(Poids/Taille²):/ /
- IMC maximum antérieur:/ /
- Circonstances de diagnostic :
 - Syndrome polyuro-polydipsique
 - Hyperglycémie isolée
 - Examen systématique
 - Dépistage
 - Acidocétose
 - Coma acidocétosique :
- HbA1c initiale(%):/ /
- Nombre de jours d'hospitalisation initiale:/ /
- immunologie:

- Anticorps anti-ilots : positifs : -avant insulinothérapie négatifs
non fait -après insulinothérapie(année) :
- Anticorps anti GAD : positifs : -avant insulinothérapie négatifs
non fait
- Anticorps anti IA2 : positifs : -avant insulinothérapie négatifs
non fait -après insulinothérapie(année) :
- anti- insuline : positifs : -avant insulinothérapie
négatifs non fait -après insulinothérapie(année) :

Pathologies thyroïdiennes :

Hypothyroïdie :

- TSH :
- T4 :
- Anti TPO : positifs négatifs
non fait
- Anti Thyroglobuline : positifs négatifs
non fait

SI positif ou valeurs ↗ : la date d'apparition par rapport au diagnostic du diabète :

Hypothyroïdie vraie : TSH ↗ + T4 ↘ oui non

Hypothyroïdie fruste : TSH (5-10) + T4 normale oui non

Hypothyroïdie avec TSH, T4 normales avec Anti corps ↗ oui non

S'il est sous traitement : la dose / / (ug/kg) durée

Autres :

Maladie coeliaque :

Connu(e) coeliaque avant DT1 : oui non

- Anti gliadine : positifs négatifs non fait
- Anti transglutaminase : positifs négatifs non fait
- Anti endomysium : positifs négatifs non fait
- Coeliaque test : positifs négatifs non fait

- Groupe HLA : oui non déterminé
- Si oui DR/ / DR/ /

DQ/ / DQ/ /

Insulinothérapie initiale :

- Date début de traitement par insuline : / /
- Infirmière à domicile : oui non
- Si oui : combien de fois par jours:/ /
- Combien de jours par semaine:/ /
- Modalités de traitement :

	Durée de traitement	Type d'insuline et spécialité
Ancien schéma split mix		
Basal -Bolus		
Pompe à insuline		

ADO : oui non

Si oui avec quelle dose : indication :

- **Autres paramètres d'évaluation:**

Atteinte oculaire :

- Fond d'œil initial : normal pathologique :
- Fond d'œil de suivi : normal pathologique :
-Si pathologique quel stade :

Atteinte rénale :

- Chimie des urines :
- Bandelettes urinaires :
- ±Microalb :
- ±fonction rénale :
- TA :
- TRT :

Complications aiguës :

Nombre d'hypoglycémie dans les 6 derniers mois de l'étude :

Nombre d'hypoglycémie symptomatique(convulsive) :

Nombres d' hospitalisation par cétose :

Nombres d' hospitalisation par acidocétose :

HbA1c moyenne :

Autres atteintes :

