



**Université ABOU BAKR BELKAID**  
**Département de Médecine**  
**Centre hospitalo-universitaire \_ Tlemcen**  
**Service de pédiatrie**

Mémoire pour l'obtention du :  
Diplôme de DOCTEUR EN MEDECINE

## ***Particularités de la prise en charge du diabète chez les enfants âgés de moins de 5 ans***

**Réalisé par :**

 **ZERGA Yasmine**

 **CHIALI Sanaa**



**Encadré par : Pr BENDEDDOUCHE**

**Dr MAZARI**

**Année universitaire : 2014 -2015**

## Remerciements

*Un mémoire ne voit jamais le jour dans la solitude d'une tour d'ivoire. Nos remerciements vont à ceux qui nous ont prodigué aides et conseils pour faire aboutir notre projet.*

*Nous témoignons notre gratitude à Monsieur le Pr. S. BENDEDOUCHE qui nous a accueilli dans son service et qui nous a suggéré ce travail.*

*Nous remercions notre encadreur Dr MAZARI de l'aide qu'elle nous a apportée, de son encouragement constant et de son amitié.*

*Nous remercions toutes les personnes qui nous ont soutenus et nous ont aidés à mener à bien notre travail.*

*Nous dédions ce modeste travail à nos très chers parents qui nous ont soutenus, qui nous ont aidés à devenir ce que nous sommes, qui nous ont prodigués de précieux conseils tout au long de nos études.*

*Et à tous les membres de nos familles et aux personnes chères à nos cœurs.*

# Table des matières :

Remerciements .....	1
Table des matières.....	3
Chapitre 1 : partie théorique.....	5
1. Introduction .....	6
2. Classification.....	6
3. Rappel physiologique et Physiopathologie .....	8
4. Etiologie.....	11
5. Pathogénie .....	14
6. Epidémiologie .....	16
7. Anatomie pathologique .....	16
8. Diagnostic positif : .....	17
8.1. Clinique.....	17
8.2. Examens complémentaires.....	18
8.3. Appréciation du degré de gravité.....	19
9. Formes cliniques.....	20
10. Diagnostic différentiel.....	26
11. Evolution.....	27
11.1. Evolution immédiate.....	27
11.2. Rémission partielle : « lune de miel » .....	27
11.3. Evolution à moyen et à long terme.....	28
12. Complications.....	30
12.1. Complications aiguës.....	30
12.2. Complications chroniques.....	33
13. Traitement et prise en charge.....	54
13.1. Particularités liées à l'âge.....	54
13.2. Objectifs .....	54
13.3. Insulinothérapie.....	55
13.4. Diététique.....	61
13.5. Activité physique.....	68
13.6. Suivi.....	69
14. Dépistage et prévention du diabète type 1.....	70

Chapitre 2 : partie pratique.....	74
1. Objectif.....	75
2. Patients et méthodes.....	75
3. Résultats.....	77
4. Analyse et discussion.....	87
5. Conclusion.....	89

Bibliographie

« Soudainement, la routine d'une enfance normale est remplacée par des injections, une auto-surveillance de la glycémie, des horaires de repas réguliers... »

# Chapitre 1 : Partie théorique

# 1. Introduction

Le mot diabète vient du grec ancien 'dia-baino' qui signifie 'au travers' en référence à la forte polyurie qui caractérise la maladie

Le diabète sucré est une anomalie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique due à un déficit de la sécrétion de l'action de l'insuline ou les deux à la fois, et présente donc plusieurs formes qui ont toutes en commun des urines abondantes (polyurie)

Le diabète de l'enfant reste le plus souvent un diabète de type 1 (insulinodépendant) secondaire à la destruction auto-immune des cellules pancréatiques insulinosécrétrices, qui entraîne un trouble du métabolisme des hydrates de carbone provoquant une hyperglycémie avec glucosurie

Le DID est une maladie grave sévère essentiellement par les complications micro et macro angiopathiques qu'elle engendre à l'âge adulte

## 2. Classification :

📌 **DT1** : dû à la destruction des cellules b des îlots pancréatiques par un processus auto-immun

On distingue :

- Type 1a : caractérisé par la présence d'auto anticorps circulants contre les cellules b, anticorps anti-insuline et parfois association avec d'autres maladies auto-immunes (thyroïdite, maladie d'Addison, maladie cœliaque)
- Type 1b : dit idiopathique avec un taux bas d'insuline et de peptide C sans étiologie auto-immune évidente
- 📌 **DT2** : associant insulino-résistance et diminution de l'insulinosécrétion endogène à des degrés variables

📌 **Autres types de diabète :** Tableau 1 : autres types de diabètes

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anomalies génétiques de la fonction de la cellule <math>\beta</math> :</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chromosome 20, HNF-4a (MODY1)</li> <li>• Chromosome 7, glucokinases (MODY 2)</li> <li>• Chromosome 12, HNF-1a (MODY 3 )</li> <li>• Chromosome 13 IPF-1 (MODY4)</li> <li>• Mutation mitochondriale ADN 3243</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anomalies génétiques de l'action de l'insuline :</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'insulinorésistance de type A</li> <li>• Léprechaunisme</li> <li>• Syndrome de Rabson-Mendenhall</li> <li>• Diabète lipo-atrophique</li> <li>• Autres</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Maladies du pancréas exocrines :</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancréatopathie fibrocalculeuse</li> <li>• Pancréatite</li> <li>• Traumatisme / pancréatectomie</li> <li>• Néoplasie</li> <li>• Mucoviscidose</li> <li>• Hémochromatose</li> <li>• Autres</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Endocrinopathies :</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome de Cushing</li> <li>• Acromégalie</li> <li>• Phéochromocytome</li> <li>• Glucagonome</li> <li>• Hyperthyroïdie</li> <li>• Hyperaldostéronisme primaire</li> <li>• Somatostatine</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Secondaire à des médicaments ou des toxiques chimiques :</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticoïdes</li> <li>• Diurétiques thiazidiques</li> <li>• Contraceptiques oraux</li> <li>• Interféron <math>\alpha</math></li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infections :</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rubéole congénitale</li> <li>• Cytomégalovirus</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Formes rares de diabète d'origine auto-immune :</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome auto-immun avec Ac anti-insuline</li> <li>• Ac anti-récepteurs de l'insuline « Stiff Man »</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Autres syndromes génétiques parfois associés au diabète :</li> </ul>	Trisomie 21, ataxie de Friedreich, chorée de Huntington, dystrophie myotonique, porphyrie, syndrome de Klinefelter, Lawrence-Moon-Biedel, Prader-Willi, Turner et Wolfram

### 3. Rappel Physiologie – physiopathologie :

#### a. Physiologie :

##### L'INSULINE :

C'est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules  $\beta$  des ilots de Langerhans pancréatiques sous forme d'une pro hormone dite Pro insuline, sous action enzymatique elle est scindée en deux composants :

- l'insuline formée de 54 acides aminés dont 21 constituent la chaîne  $\alpha$  et 30 la chaîne  $\beta$  ces deux chaînes sont reliées par des ponts disulfures
- le peptide C ou peptide de connexion formé de 35 AA, joue le rôle de structure

## 📌 L'INSULINOSECRETION :

Il existe une insulino-sécrétion de base permanente, moins importante la nuit que le jour, sur laquelle surviennent des à-coups provoqués par l'apport alimentaire. L'hyperglycémie postprandiale entraîne une élévation de l'insuline. A l'inverse l'effort physique important, le stress psychique ou physique entraîne une sécrétion importante d'adrénaline, provoquant une inhibition momentanée de la sécrétion d'insuline

- chez l'enfant non diabétique, la sécrétion d'insuline est d'environ 1 UI/Kg/24h

## 📌 REGULATION DE L'INSULINO-SECRETION :

L'agent insulino-stimulant le plus puissant est le glucose, d'autres facteurs régulent aussi la sécrétion d'insuline :

Certains acides aminés (leucine, arginine, lysine, phénylalanine, valine, méthionine) font augmenter la sécrétion d'insuline

Il existe 3 hormones inhibitrices de l'insulino-sécrétion : l'insuline elle-même (rétrocontrôle), l'adrénaline et les autres catécholamines, et la somatostatine

Il existe 3 hormones stimulatrices de l'insulino-sécrétion : les agents cholinergiques, le glucagon, certaines hormones gastro-intestinales (polypeptide pancréatique et le GIP)

## 📌 ROLE DE L'INSULINE :

L'insuline est le seul système hypoglycémiant de l'organisme. Elle stimule le stockage et l'utilisation du glucose ; elle a aussi des effets biologiques importants sur les autres métabolismes :

### ▪ action sur le métabolisme du glucose :

- au niveau du foie :

Elle augmente la mise en réserve du glucose par l'hépatocyte

Elle diminue la glycogénolyse

Elle inhibe la gluconéogenèse

- au niveau des cellules musculaires :

Elle augmente la captation du glucose

- action sur le métabolisme lipidique :  
Elle stimule la synthèse de triglycérides  
Elle inhibe la lipolyse  
Elle favorise la céto-genèse dans le plasma portal
- action sur le métabolisme protidique :  
Elle diminue la concentration des acides aminés dans le sang en inhibant la protéolyse  
Elle stimule la synthèse de toutes les protéines dans le muscle
- action sur les métabolismes minéraux :  
Elle favorise le transport endocellulaire du potassium

## **b. 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 néo glycogénolyse et surtout de la néo glycogénèse). 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 glucosurie 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 à une deuxième source d'énergie : les corps cétoniques produits par le foie à partir des acides gras.

La néoglucogénèse 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'acétone conduit à une acidose métabolique (acidocétose diabétique)

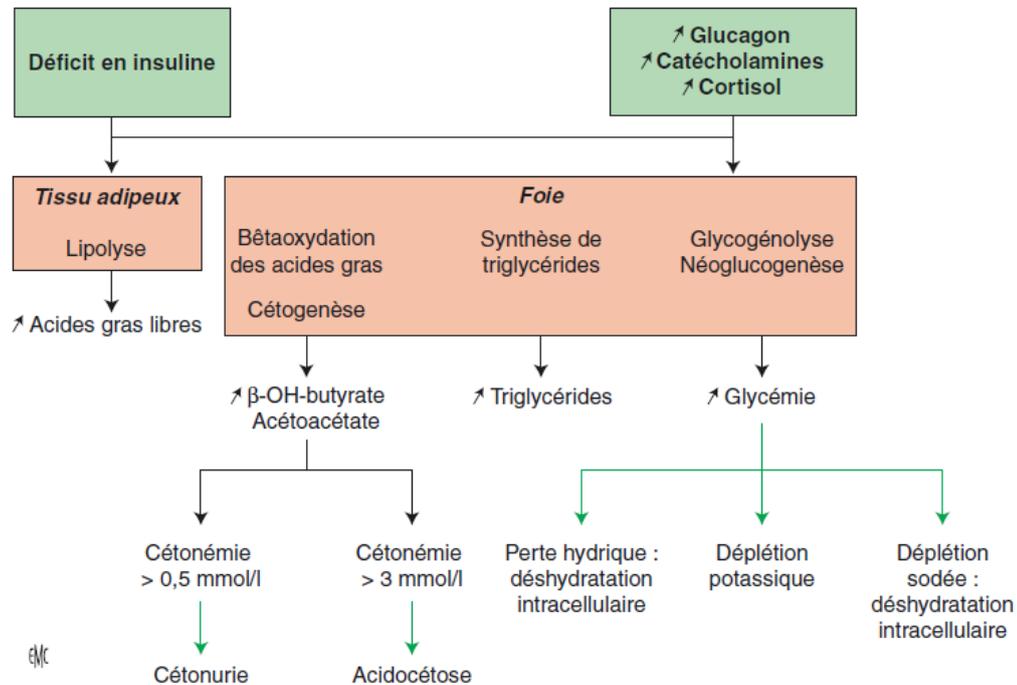


Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques des altérations métaboliques observées au cours du DT1.

## 4. Etiologie :

Le DT1 est provoqué par la destruction progressive des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans de pancréas. Le mécanisme responsable de cette destruction n'est pas entièrement compris. L'hypothèse retenue actuellement fait intervenir trois facteurs : *prédisposition génétique – auto-immunité – environnement*.

### Prédisposition génétique au diabète :

Le DT1 est une maladie à caractère familial qui se développe sur un terrain prédisposant sans doute multigénique. Cette susceptibilité au diabète est pour une grande partie déterminée par des gènes localisés sur le bras 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 DR3 et DR4 et surtout l'association des deux (DR2 semble au contraire protecteur). Il s'est avéré en fait que les gènes des susceptibilités 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.

### **Mécanisme d'auto-immunité :**

Le rôle du système immunitaire dans la physiopathologie du DT1 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. Les auto-anticorps sont présents plusieurs mois ou années avant la survenue d'un diabète (constatation chez les apparentés de 1<sup>er</sup> degré de patients diabétiques).

Il s'agit des :

- anticorps anti-ilots Langerhans (CA)
- anticorps anti-GAD (glutamic acid decarboxylase)
- anticorps anti-insuline

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

**Les facteurs extérieurs et d'environnement** seraient susceptibles d'altérer les cellules  $\beta$  et de déclencher cette réaction auto-immune.

- Des virus sont depuis longtemps suspectés. L'infection par le virus de la rubéole in utero, le virus coxsackie sont diabétogènes mais ne rendent compte que d'un très petit nombre de diabète.
- Les variations géographiques importantes de l'incidence du diabète, l'accroissement très rapide dans certaines populations (Finlande), le fait que le risque chez les populations migrant rejoint rapidement celui du pays de destination sont des éléments en faveur de facteurs environnementaux, mais ils n'ont pas pu être mis en évidence jusqu'à présent.
- 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.
- Les protéines de lait de vache ont été suspectées 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 de lait de vache et une protéine de surface des îlots de Langerhans.

- L'hypothèse hygiéniste : la réduction du contact microbien à un âge précoce limiterait la stimulation des mécanismes de défense immune, interférant avec la maturation du système immunitaire et exposerait à une plus grande fréquence des maladies auto-immunes.
- La 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.

Par contre :

- Les facteurs souvent invoqués : choc affectif, traumatisme, infections ne peuvent avoir aucun rôle révélateur d'un diabète potentiel déjà en train de s'installer.
- Dans le DT1, l'alimentation sucrée ne favorise pas la survenue de diabète (déculpabilisation des parents)

Au total il semble que la maladie diabétique évolue en plusieurs phases : prédisposition génétique isolée, puis processus auto-immun avec sécrétion insulinaire conservée, puis secondairement diminution de la sécrétion d'insuline détectable seulement par des explorations (dosage de l'insuline au cours d'hyperglycémie provoquée IV) et enfin apparition des signes cliniques lorsque la sécrétion insulinaire est très réduite (10% de la sécrétion initiale). L'évolution se fait probablement sur plusieurs mois, quelques fois plusieurs années avec de grandes variations d'un enfant à l'autre.

Conséquences pratiques de ces connaissances :

- Malgré le caractère génétique de la maladie, seulement 20 à 25% des enfants qui débute un diabète ont des antécédents familiaux connus de DT1.
- Lorsqu'il existe un DT1 chez un enfant, le risque de développer un diabète pour un enfant de la fratrie est de 5 à 6%. Il est très faible si les frères n'ont pas d'allotype commun et augmente à 12% s'ils sont allotypiques. Le risque le plus important étant chez les sujets allotypiques DR3-DR4 : 16%.
- Si un des parents est diabétique, le risque dans la descendance est de 5% environ (contre 0,2% dans la population générale)
- Les anticorps peuvent permettre de dépister le risque de diabète chez les apparentés. Ceci prendra tout son intérêt si un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur peut intervenir pour interrompre le processus de destruction cellulaire, mais jusqu'à présent ces traitements sont restés sans effets ou seulement très transitoires.

## 5. Pathogénie :

Le diabète de type 1 est la conséquence de la destruction sélective des cellules  $\beta$  des îlots pancréatiques par un processus auto-immun conduisant à une carence profonde en insuline. Les îlots de Langerhans sont infiltrés par des cellules mononuclées (insulite). Dans ces infiltrats sont retrouvés principalement des lymphocytes T CD8 dirigés contre des auto-antigènes de la cellule  $\beta$  avec lesquelles coexistent des lymphocytes CD4, des lymphocytes B et des macrophages. Le processus de destruction implique essentiellement l'immunité à médiation cellulaire (de type Th1) et pourrait passer entre autre par des mécanismes d'apoptose.

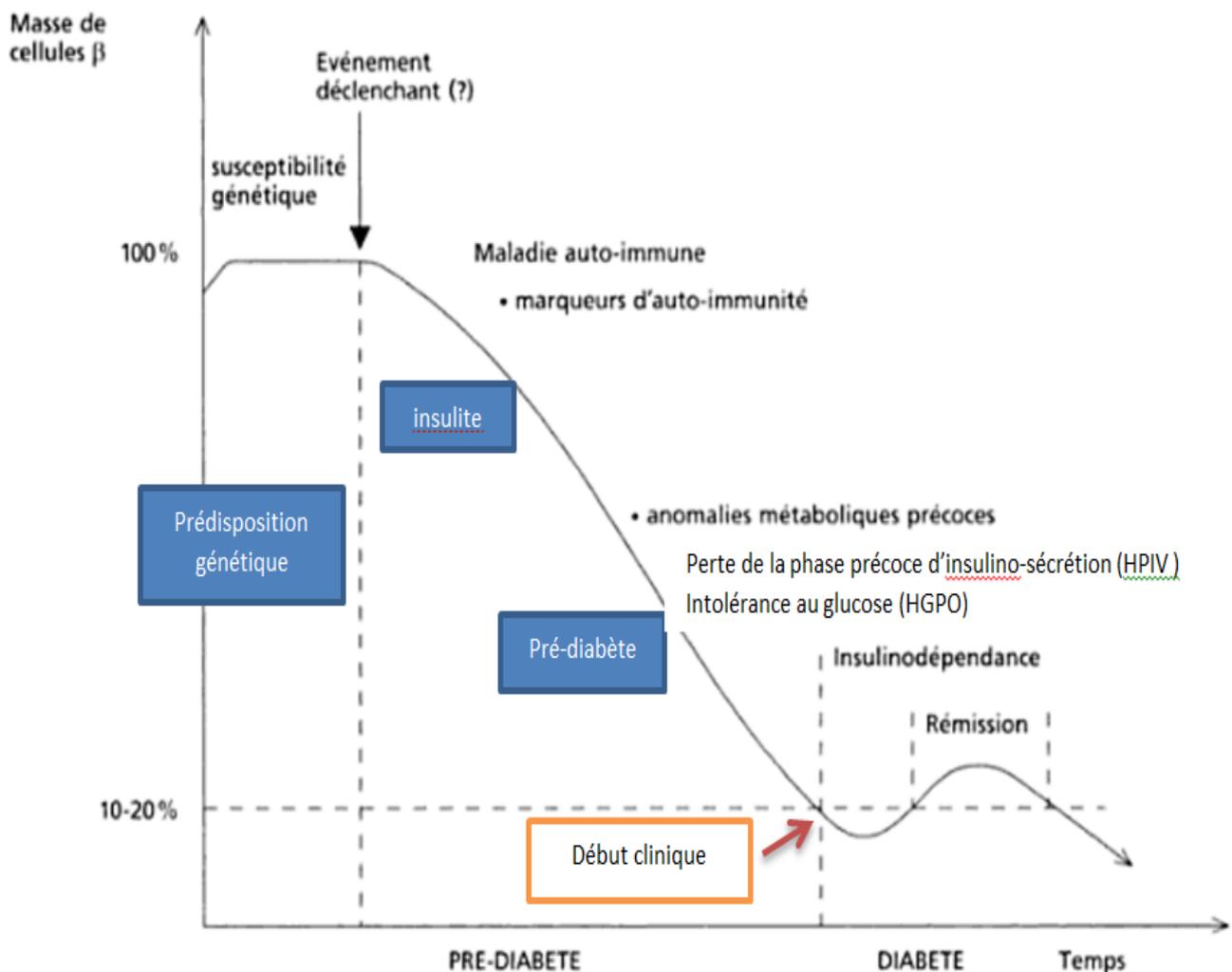
Le déroulement de la maladie est classiquement représenté en trois phases successives :

- Une phase de latence, caractérisées par une susceptibilité génétique (interactions déséquilibrées entre gènes de susceptibilité et gènes de résistance);
- Une phase préclinique, silencieuse, caractérisée par l'activation du système immunitaire contre les cellules des îlots (insulite), l'apparition d'auto anticorps contre des épitopes antigéniques des cellules  $\beta$  et par la destruction progressive des cellules  $\beta$  ;
- Une phase clinique, hyperglycémique, survenant lorsque ne subsiste qu'un faible pourcentage (entre 10% et 50%) de cellules  $\beta$  fonctionnelles.

Les causes exactes de la maladie restent encore aujourd'hui mal connues. Selon le modèle traditionnel, le DT1 est l'aboutissement clinique d'une cascade d'évènements immunologiques séquentiels survenant chez un individu génétiquement prédisposé et déclenché par des facteurs environnementaux hypothétiques (stimulateurs, d'autres protecteurs), aboutissant à terme à la destruction complète des cellules  $\beta$ . A ce jour aucun agent environnemental causant à lui seul un DT1 n'a pu être mis en évidence chez l'homme : infection virale (rubéole, coxsackie, cytomégalovirus, rotavirus, entérovirus, etc.), mode d'alimentation au cours de la petite enfance (allaitement maternel prolongé versus exposition précoce aux protéines de lait de vache, introduction précoce ou tardives des céréales), type et âge de vaccinations, exposition aux toxines, influences climatiques, etc.

Récemment, des auteurs ont rapportés l'existence de modifications caractéristiques des profils métaboliques des patients évoluant ultérieurement vers un DT1 (taux sériques réduits de succinate, de phosphatidylcholine, de phospholipides et de cétoleucine, taux

augmenté d'acide glutamique), bien avant l'apparition d'auto-anticorps circulants, permettant de définir une nouvelle voie de recherche dans la physiopathologie du DT1 (« approche métabolique »).



*Figure 2 : Représentation schématique de l'histoire naturelle du DT1*

Histoire naturelle du DT1. ICA : anticorps anti-ilots de Langerhans ; GAD : glutamate décarboxylase ; IA2a : anticorps anti-tyrosine phosphatase ; HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; HPIV hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse.

## 6. Epidémiologie :

L'incidence du diabète type 1 a augmenté dans le monde en particulier dans la population plus jeune surtout chez les 0-4 ans. Selon l'OMS on note 180 millions de cas dans le monde en 2000 et l'on atteindra les 360 millions en 2030.

En Algérie :

- Constantine : incidence moyenne de 1990 à 2004 : 1,91 pour 100 000
- L'enquête INSP et UNICEF de 2008 chez des enfants de 0-15 ans a montré une prévalence de 0,5% et une incidence de 11-12 pour 100 000

## 7. Anatomie pathologique :

**L'insulite**, infiltrat inflammatoire des ilots de Langerhans, est la caractéristique histologique du DT1. L'étude de l'insulite chez l'homme se heurte à des limites évidentes. Les techniques d'imagerie, utilisant par exemple des ligands radio marqués des lymphocytes T, sont balbutiantes et les rares études histologiques de biopsie pancréatique sous laparoscopie ont donné des informations partielles. Le pancréas endocrine de sujets décédés dans la semaine suivant le diagnostic contient toujours des ilots qui comportent des cellules  $\beta$  ; leur pourcentage augmente parallèlement à l'âge de découverte du diabète. la masse résiduelle des cellules  $\beta$  au moment du diagnostic n'a pu être appréciée de façon fiable que dans de rares cas ; **chez l'enfant elle serait de 20%.**

Les cellules  $\beta$  présentent des aspects de dégranulation et de vacuolisation ou au contraire d'hyperactivité. Il a longtemps été considéré que la capacité de régénération des cellules  $\beta$  est pratiquement nulle ; en fait, des néo-ilots formés à partir de structures ductulaires ont été décrits.

Une insulite est observés chez tous les enfants, mais chez moins de 50% des sujets adultes. L'insulite est spécifiques des ilots qui contiennent encore des cellules  $\beta$  et respecte les autres qui prennent un aspect désorganisé et atrophique. Différents aspects d'insulite peuvent être observés : infiltrat péri-insulaire par des macrophages (possible stade précoce), infiltrat lymphocytaire péri-insulaire (« péri-insulite ») ou pénétrant les ilots.

La destruction des cellules  $\beta$  semble rapidement complète chez le petit enfant, alors que 40% des sujets de plus de 15 ans conservent à long terme des cellules  $\beta$  qui échappent à l'infiltrat inflammatoire.

Chez l'homme au stade tardif où elle a été étudiée, l'insulite est composée de lymphocytes T avec une prédominance de lymphocytes CD8+, des lymphocytes CD4+ et des macrophages sont également présents ; les lymphocytes B sont rares.

## 8. Diagnostic positif :

### 8.1. Clinique :

#### a) Circonstances de découverte :

Le début du diabète peut être brutal et se manifeste par un coma ; cet état d'acidocétose peut aussi survenir après une longue période de polyurie-polydipsie qui n'avait jusque-là pas inquiété les parents.

Le début peut être progressif : c'est le cas le plus fréquent marqué par une soif anormale, une polyurie, une fatigue inexplicée.

Le diagnostic peut être fortuite à l'occasion d'une fièvre, d'une vaccination, d'une consultation pour énurésie, l'examen des urines révèle alors la présence de sucre.

Les nausées, vomissements et douleurs abdominales liés à l'acidocétose font parfois errer le diagnostic

#### b) Age de début :

Le diabète peut survenir à tous les âges, mais toutes les équipes sont frappées par la fréquence actuelle de la survenue du diabète chez les enfants jeunes (avant 5 ans).

#### c) Sexe :

Le diabète survient avec une égale fréquence chez le garçon que chez la fille.

#### d) Phase d'état :

Le diagnostic est facile ; 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

L'examen clinique est généralement sans particularités :parfois avant que ne s'installe le coma acidocétosique ;une polypnée avec respiration ample peuvent être retrouvées, l'auscultation pulmonaire est strictement normale.

## **8.2. Examens complémentaires :**

### **a) Affirmer le diabète :**

- 📌 Une glycémie à jeun (depuis plus de 8h)  $\geq 1.26$ g/l (7 mmol/l)
- 📌 ou signes de diabète et glycémie  $\geq 2$  g/l (11.1 mmol/l).

Rechercher une glycosurie à l'aide d'une bandelette réactive ; qui est souvent associée à une cétonurie.

- 📌 Si la glycémie est entre 1.10 et 1.26 g/l à 2 reprises :

Faire une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) qui consiste à administrer 45g/m<sup>2</sup> de glucose et doser la glycémie après 2h.

Lorsque le diabète est diagnostiqué, son origine auto-immune est affirmée s'il existe des ICA(AC anti-ilots de Langerhans), des anticorps anti-GAD (AC anti glutamate décarboxylase), anti-IA2(AC anti-tyrosine phosphatase) 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, antiendomysium et/ou antitransglutaminase sont présents, si le typage HLA est DR3-DR4 (25 % des diabètes auto-immuns contre 5 % de la population générale).

### **b) Affirmer le caractère insulino-prive du diabète :**

En pratique, l'évaluation de l'insulinosécrétion résiduelle est inutile devant un diabète auto-immun, sauf dans le cadre d'études cliniques, mais est importante si le diabète n'est pas auto-

immun. L'insulinosécrétion peut être appréciée par la mesure du peptide C de base et après stimulation par le glucagon ou un repas test.

### c) Évaluer l'équilibre glycémique moyen :

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

Un sujet non diabétique a une HbA1c comprise entre 4 et 6%, à la découverte du diabète l'HbA1c est en moyenne de 11%.

La mesure de l'HbA1c est inutile pour diagnostiquer le diabète, mais indispensable pour surveiller l'efficacité du traitement.

## 8.3. Appréciation du degré de gravité :

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  $\text{pH} < 7,30$   
L'existence d'une cétose impose l'hospitalisation immédiate pour débiter le traitement avant la survenue d'acidocétose.
- Bilan à faire secondairement :
  - Cholestérolémie et triglycérides : s'ils sont perturbés il faut les reconstrôler après équilibrage du diabète
  - Le dosage du peptide C apprécie la sécrétion insulinaire résiduelle
  - Le dosage des anticorps anti-ilots de Langerhans, anti-GAD confirme s'il est positif le caractère auto-immun (mais la négativité ne l'élimine pas)

## 9. Formes cliniques :

### 9.1. Formes selon l'âge :

#### 9.1.1. Le diabète néonatal :

Le diabète néonatal est exceptionnel, Il est défini par une hyperglycémie persistante, insulino-dépendante, survenant avant l'âge de 3 mois. Les auto anticorps spécifiques du diabète de type 1 sont négatifs.

On en distingue deux sous-types selon la durée de l'insulino-dépendance : le diabète néonatal transitoire et le diabète néonatal permanent

Le diabète néonatal doit être différencié de l'hyperglycémie iatrogène, fréquente, du prématuré ou de l'hypotrophe, soumis à des apports de glucose intraveineux supérieurs à 6-7 mg/kg/min ou à un traitement hyperglycémiant (corticoïdes, théophylline, caféine).

#### 📌 **Clinique et biologie :**

Devant un diabète néonatal authentique, il est difficile de différencier cliniquement une forme qui sera a priori permanente d'une forme transitoire. Le retard de croissance intra-utérin est quasi constant dans les formes néonatales transitoires, moins fréquent dans les formes permanentes L'âge médian au diagnostic est respectivement de 27 jours et de 6 jours dans les formes permanentes et transitoires .Le mode de révélation par acidocétose est plus fréquent dans les formes permanentes tandis que les formes transitoires sont souvent diagnostiquées lors de la surveillance glycémique systématique du nouveau-né hypotrophe .La glycémie peut être normale à la naissance, mais s'élève rapidement ensuite. Les diabètes néonataux permanents sont plus souvent associés à d'autres conditions pathologiques.

L'insulinémie est basse étant donné les niveaux de glycémie. La valeur basse du peptide C, physiologique à cet âge, est difficile à interpréter. Les recherches d'auto anticorps et d'haplotypes HLA de classe II classiquement associés au diabète de type 1 sont négatives. L'échographie pancréatique est dans la majorité des cas normale. De rares cas se présentent avec une hypoplasie pancréatique sévère associée à une insuffisance pancréatique externe.

## 📌 Étiologies des diabètes néonataux

<b>Diabète néonatal transitoire</b>	<i>Anomalie du chromosome 6 détectée</i> Duplications paternelles Isodisomies paternelles Anomalies de méthylation <i>Pas d'anomalie du chromosome 6 détectée</i> Mutation du gène KCNJ11 et surtout du gène ABCC8 qui codent le canal potassique de la cellule bêta : sous-unités Kir6.2 et SUR1, respectivement
<b>Diabète néonatal permanent</b>	Mutation surtout du gène KCNJ11 et aussi du gène ABCC8 qui codent le canal potassique de la cellule bêta : sous-unité Kir6.2 et SUR1, respectivement Mutation du gène de l'insuline Syndrome IPEX : déficit immunitaire, malabsorption intestinale et auto-immunité diffuse (liée à une mutation du gène codant FOXP3) Cytopathie mitochondriale Hypoplasie pancréatique sévère associée à une mutation du gène codant IPF-1 Mutation homozygote du gène de la glucokinase : rechercher une hyperglycémie modérée ou une intolérance au glucose chez les parents (par mutation hétérozygote : MODY 2) Syndrome de Wolcott-Rallison : dysplasie polyépiphysaire ou spondyloépiphysaire (lié à une mutation du gène codant EIF2AK3) Syndrome diabète néonatal, hypoplasie du cervelet et mutation du gène PTF1A Syndrome diabète néonatal, glaucome, hypothyroïdie congénitale, kystes rénaux, fibrose hépatique et mutation du gène GLIS 3 Potentiellement associé à des infections à entérovirus

## 📌 Évolution

L'insulinothérapie, instaurée au mieux à l'aide d'une pompe à insuline, à des doses moyennes de 0,3 à 1 U/kg/j, en parallèle d'apports caloriques élevés, permet un rattrapage staturo-pondéral spectaculaire, s'il n'existe pas d'autre condition pathologique associée au diabète. Les besoins en insuline sont en général plus faibles dans les formes transitoires.

Si l'insulinothérapie n'est pas instituée, l'évolution se fait vers la déshydratation et la dénutrition.

Dans 50 % à 60 % des cas, il s'agit d'un diabète néonatal transitoire (résolutif avant l'âge de 1 an) : la durée moyenne de l'insulinothérapie est de 6,5 mois dans 60 % à 70 % des cas de

diabète néonatal transitoire, le diabète réapparaît, cette fois de manière définitive, en général au moment de la puberté.

### 9.1.2. Le diabète du nourrisson :

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

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

La plupart ont des ICA (Ac anti-ilots de Langerhans) et 80 % ont des IAA (Ac anti insuline). Le peptide C à jeun et stimulé par le glucagon est effondré, témoignant d'une carence insulinique profonde.

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

### 9.1.3. Le diabète de l'adolescent :

L'adolescence est une période difficile : physiologiquement il existe une **résistance à l'insuline** qui rend plus difficile l'équilibre du diabète. Il existe un risque majoré à ce moment-là de voir apparaître des complications.

C'est une période également **difficile sur le plan psychologique** : l'adolescent a une attitude d'opposition : opposition à la dépendance aux parents, opposition aux contraintes du traitement. Il faut composer avec cette opposition sans la réprimer car elle fait partie du processus d'évolution vers l'autonomie. L'adolescent recherche son identité : il a besoin de s'identifier à ses pairs, or le diabète marque la différence.

C'est le moment où l'on voit le plus souvent des déviations du traitement : tricherie au niveau des résultats, trouble du comportement alimentaire, et des conduites à risque : manipulation de l'insuline, injections sautées ou au contraire suppléments inavoués d'insuline pouvant entraîner des hypoglycémies sévères.

## **9.2. Formes cliniques associées :**

### **9.2.1. Diabète mitochondriaux :**

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

L'intolérance glucidique serait liée à une détérioration progressive avec l'âge de l'insulinosécrétion par les cellules bêta du pancréas, en rapport avec une diminution des concentrations cytosoliques en ATP/adénosine diphosphorique, et non à une insulino-résistance.

### **9.2.2. Syndrome de Wolfram (DIDMOAD) :**

Il s'agit d'une affection neurodégénérative comportant plusieurs atteintes regroupées sous l'acronyme DIDMOAD : diabète insipide (*diabetes insipidus*), diabète sucré (*diabetes mellitus*), atrophie optique (*optic atrophy*), surdité (*deafness*). D'autres signes neurologiques (syndrome cérébelleux, neuropathie périphérique, vessie neurogène, retard mental, nystagmus, épilepsie, démence) ont été décrits. Les manifestations psychiatriques (dépression, psychose) semblent être très fréquentes. Le diabète sucré est la première manifestation et survient en moyenne vers l'âge de 6 ans, tandis que l'atrophie optique apparaît en moyenne vers l'âge de 11 ans. Le diabète est d'emblée insulino-dépendant dans plus de 95 % des cas.

### **9.2.3. Diabète de type « maturity-onset diabetes of 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 sont 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.

L'existence d'antécédents familiaux de diabète chez les apparentés du premier degré ainsi que l'absence d'auto anticorps du diabète orientent vers un diabète MODY. La confirmation du diagnostic est faite par analyse génétique.

#### 9.2.4. Association à des maladies 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.

- **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.
- **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

#### 9.2.5. Le diabète de 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.

### 9.3. Diabète type 2 :

La fréquence du diabète de type 2 augmente chez l'enfant, en association avec l'augmentation de fréquence de l'obésité.

Les causes du diabète de type 2 chez l'enfant sont similaires à celles du diabète de type 2 de l'adulte, incluant à la fois des facteurs polygéniques et environnementaux. De plus en plus de données apparaissent dans la littérature médicale sur les variantes polymorphiques du génome impliqués dans la susceptibilité génétique au diabète de type 2 de l'adulte. De plus, l'environnement intra-utérin, par le biais de modifications épi génétiques induites dans l'unité foetoplacentaire, pourrait engendrer une programmation fœtale de l'obésité et du diabète de type 2. La physiopathologie du diabète de type 2, chez l'enfant comme chez l'adulte, implique à la fois une insulinopénie relative due à un dysfonctionnement des cellules bêta et une insulino-résistance.

Il apparaît en général à la puberté (diminution de l'insulinosensibilité), chez des enfants obèses, avec des antécédents familiaux de diabète et des lésions cutanées d'acanthosis nigricans (classiquement associées à l'insulino-résistance).

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

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

### 9.4. Autres associations :

D'autres diabètes peuvent concerner l'enfant :

•	atteinte pancréatique : mucoviscidose, hémochromatose, pancréatectomie, malnutrition, diabète « tropical » : calcifications pancréatiques (Inde, Indonésie, Île Maurice, etc.). Des formes de diabète monogéniques, associées à une insuffisance pancréatique externe, ont été décrites dans quelques familles en rapport avec une mutation dans le gène carboxyl ester lipase (CEL);
•	insulino-résistance : lepréchaunisme (mutations du récepteur de l'insuline), syndrome de Rabson-Medenhall (mutations du récepteur de l'insuline), syndrome de Kahn (insulino-résistance, hyperandrogénie, diabète lipoatrophique) ;

• insulino-résistance et obésité syndromique : syndrome de Prader-Willi, syndrome de Laurence-Moon, syndrome de Bardet-Biedl, syndrome d'Alström ;
• diabète de type 2 à tendance cétosique chez un sujet jeune originaire d'Afrique subsaharienne (« diabète africain »): bien qu'il concerne habituellement des adultes jeunes, quelques cas ont été décrits chez des adolescents dès l'âge de 15 ans. Le tableau initial bruyant évoque plutôt un diabète de type 1 (signes cardinaux du diabète, hyperglycémie importante avec cétose voire acidocétose), et se corrige rapidement après mise sous insuline. L'évolution ultérieure est une rémission avec un équilibre glycémique satisfaisant obtenu sans insuline, sous hypoglycémifiants oraux, voire sous régime seul, avec parfois des récurrences de cétose ;
• syndrome de Turner ;
• trisomie 21 Diabète et cystinose :le diabète serait dû à la destruction des cellules endocrines par les cristaux de cystine

## 10. Diagnostic différentiel :

Pose peu de problème. Peuvent être discutés

- une méliurie, il n'y a pas de signe clinique et dans ce cas, pas d'urgence. La glycémie est normale, le sucre peut être identifié par chromatographie.
- le diabète rénal, affection du tubule rénal. Il n'y a ni hyperglycémie, ni cétose.
- certaines déshydratations sévères du nourrisson, peuvent s'accompagner d'hyperglycémie transitoire.
- le diabète de type 2 peut se présenter comme un diabète de type 1. L'attitude initiale sera la même, le diagnostic sera discuté secondairement.
- au stade d'acidocétose : douleurs abdominales et vomissements avec souvent sur le plan biologique une hyperleucocytose pouvant faire discuter une appendicite. L'analyse d'urines et la glycémie font le diagnostic.

# 11. Evolution :

## 11.1. 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.

## 11.2. La rémission partielle : « lune de miel »

Après quelques jours ou au plus quelques semaines, les besoins en insuline diminuent presque toujours du fait de la disparition de la résistance à l'insuline et de la récupération fonctionnelle des îlots de Langerhans non encore détruits.

Lorsque les besoins en insuline diminuent au-dessous de 0,5 unités/kg/jour, on parle de rémission partielle. Pendant cette phase, l'équilibre est facile, les résultats sont logiques. Il faut être exigeants sur l'équilibre obtenu avec pour objectif des glycosuries négatives, des glycémies normales (0,70-0,80 g/l avant les repas ; 1,00-1,40 g/l en post prandial).

Cette phase risque d'être vécue comme l'amorce d'une guérison. Il est préférable de ne pas interrompre l'insuline. Elle peut durer 1 à 2 ans ; après, la sécrétion insulinaire s'épuise et l'équilibre est moins facile.

## **11.3. Evolution à moyen et long terme :**

### **11.3.1. 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.

### **11.3.2. l'équilibre glycémique :**

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)

### **11.3.3. Les incidents :**

#### **📌 les lipodystrophies :**

Ce sont des zones où le tissu cutané est modifié : on observe soit une atrophie (les lipodystrophies atrophiques sont devenues rares avec les insulines très purifiées dont on dispose actuellement), soit une hypertrophie. Elles sont liées à des injections faites trop souvent au même endroit. Elles sont disgracieuses mais surtout source de déséquilibre du diabète car le tissu sous cutané est mal vascularisé et la résorption de l'insuline devient irrégulière. Il faut éviter leur apparition en utilisant de larges surfaces d'injection.

#### **📌 les hypoglycémies mineures:**

La baisse de la glycémie au-dessous de 0,60 g/l se traduit par la survenue de malaises d'intensité variable.

Les signes les plus fréquents sont : *pâleur, sueurs, fatigue brutale, somnolence, faim impérieuse, petits tremblements, vertiges, sensation de faiblesse, céphalées, modifications du comportement, troubles de la vision*. Il faut y penser devant toute manifestation anormale.

Les hypoglycémies nocturnes sont souvent occultes, elles peuvent se manifester par une agitation pendant le sommeil, des cauchemars.

Reconnaître l'hypoglycémie est en général facile, en cas de doute, il faut faire une glycémie instantanée.

Le traitement de l'hypoglycémie même asymptomatique: administration de sucre chaque fois que la conscience est conservée (doses moyenne : un sucre par 20 kg de poids, 2 sucres pour 20 kg si la glycémie est inférieure à 0,40).

Après une hypoglycémie, il faut :

- En rechercher la cause (alimentation, activité importante sans précaution, erreur de dosage...)
- diminuer la dose d'insuline le lendemain (celle qui agit dans la période de temps où est survenue l'hypoglycémie) si aucune cause n'est retrouvée.
- Si l'on méconnaît les hypoglycémies mineures, on prend le risque de malaises plus importants
- La prévention des hypoglycémies est assurée par la régularité des repas, l'adaptation des doses d'insuline, adaptation doses alimentation en cas d'activité ; la recherche de la cause si un malaise survient.

### 📌 **Hyperglycémie-acétonurie**

L'hyperglycémie peut se traduire par des signes cliniques : *polyurie, soif*, mais c'est souvent une constatation de surveillance : *glycémie > 1,80 g/l*.

Il faut rechercher l'acétone dans les urines (ou le sang) si la glycémie est *> 2,50 g/l*.

S'il n'y a pas d'acétone, il n'y a pas d'urgence, il faut réfléchir à la cause éventuelle : manque d'insuline, excès ou mauvaise répartition de l'alimentation, stress, maladie intercurrente.

La présence d'acétone traduit une carence en insuline. Il faut apporter un supplément d'insuline rapide à la dose de 1/10 à 1/5 du poids. Ce supplément doit être renouvelé toutes les 3 à 4 heures tant que la situation ne s'améliore pas. C'est le moyen d'éviter l'évolution vers l'acidocétose.

- *Il faut différencier l'acétone par carence en insuline de la présence d'acétone liée au jeûne ou à une alimentation glucidique insuffisante ou associée à une hypoglycémie nocturne (corps cétonique trouvé au réveil, urines peu abondantes, la glycosurie est faible ou négative, la glycémie est souvent peu élevée).*

## 📌 Les affections intercurrentes :

Elles ont tendance à perturber le diabète. Si l'enfant ne peut pas s'alimenter normalement, il faut assurer l'apport de glucides en donnant des aliments sucrés par petites quantités. Il faut adapter les doses en fonction de la surveillance et faire des petits suppléments si cela est nécessaire.

Par ailleurs, l'affection en cause peut être traitée normalement. La situation la plus critique est celle où il existe des vomissements ne permettant aucune alimentation. Il peut être nécessaire d'avoir recours à une perfusion glucosée.

**Il ne faut en aucun cas interrompre l'insuline même si un enfant ne peut pas s'alimenter:** c'est une erreur fréquente qui peut conduire à l'acidocétose

## 12. Complications :

### 12.1. Complications aiguës :

#### 12.1.1. Les Hypoglycémies sévères :

L'hypoglycémie est habituellement définie par une glycémie plasmatique  $< 60-70$  mg/dl.

L'arrivée sur le marché des analogues de l'insuline a permis d'améliorer le contrôle glycémique tout en diminuant la fréquence des hypoglycémies. Les hypoglycémies iatrogènes restent néanmoins le corollaire d'un bon équilibre glycémique. Cependant, la crainte de survenue des hypoglycémies peut interférer avec la volonté d'obtenir des chiffres de glycémies proches de la normale

Des troubles de la conscience avec obnubilation et parfois perte de connaissance peuvent survenir.

A un degré de plus, des convulsions localisées ou généralisées peuvent se produire.

En cas de malaise sévère avec perte de conscience, il faut injecter du glucagon sous cutané ou intra musculaire (une demi ampoule jusqu'à 30 kg). Si les réserves de glycogène sont épuisées le glucagon reste sans effet, il faut alors injecter par voie veineuse du sérum glucosé hypertonique à 30 %. Si le malaise a été sévère la conscience peut ne pas redevenir immédiatement normale même après normalisation de la glycémie. Au réveil complet il faut réalimenter avec des aliments sucrés par petites quantités.

Les hypoglycémies sévères sont rares, mais leur répétition fait leur gravité, tout particulièrement chez les jeunes enfants.

Glycémie (mg/dl)	
70	Sécrétion de l'insuline diminuée Sécrétion de glucagon et de catécholamines augmentée
65	Sécrétion de cortisol et d'hormone de croissance augmentée
60	Symptômes de réaction neurologique
55	Dysfonction cognitive, symptômes neuroglycopéniques modérés
40	Léthargie
30	Convulsions, coma

*Tableau 2 - Régulation de l'organisme devant une hypoglycémie (induite par l'insuline chez le sujet normal)*

### 12.1.2. L'acidocétose diabétique :

Peut être révélatrice d'un diabète jusqu'alors méconnu ou bien traduire une insuffisance d'insuline.

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, haleine cétonique*
- 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 tardifs : il n'y a d'abord qu'une asthénie intense, puis une obnubilation.
- Le diagnostic peut ne poser un problème que si le diabète n'est pas connu.

- Biologiquement, pH inférieur à 7,30, taux de bicarbonates inférieur à 15 mmol/l, glycémie plasmatique supérieure à 2,5 g/l, présence d'une cétonémie supérieure à 3 mmol/l et/ou cétonurie supérieure à ++, natrémie normale ou basse, kaliémie variable, protidémie élevée, insuffisance rénale fonctionnelle.

- Le traitement comporte :

- Réhydratation

- L'insulinothérapie se fait par voie veineuse continue parallèlement à la réhydratation. Il faut utiliser un protocole bien codifié car le bilan hydroélectrolytique sanguin n'est que le reflet imparfait des désordres cellulaires.

- Deux complications sont à craindre au cours du traitement de l'acidocétose :

- l'œdème cérébral : une réhydratation trop rapide, une normalisation trop rapide de la glycémie sont suspectés comme facteurs favorisant de la survenue d'un œdème cérébral, toujours de pronostic péjoratif. Il se manifeste par une aggravation secondaire de l'état de conscience.

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

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

- l'hypokaliémie : l'entrée massive du potassium dans les cellules peut entraîner une hypokaliémie si l'apport est insuffisant.

- Il faut surtout **prévenir l'acidocétose** par une surveillance attentive, l'administration de supplément d'insuline rapide dès l'apparition de signes d'hyperglycémie avec acétonurie.

Les décompensations acidocétosiques peuvent être très rapides chez les enfants traités à domicile par pompe à insuline : ceci nécessite une rigueur de surveillance

### 12.1.3. Le coma hyper osmolaire :

Il est rare chez l'enfant. Se rencontre chez les jeunes enfants ou les enfants handicapés qui ne peuvent ni exprimer leur soif ni boire librement

La déshydratation domine, il est lié à une insuffisance d'apport hydrique ou à l'apport de grandes quantités de boissons sucrées.

Cliniquement : il se manifeste par une polyurie, des signes digestifs : vomissements et diarrhée, qui précèdent l'installation d'une déshydratation profonde avec état de choc. La température est souvent élevée, la conscience altérée avec coma.

Biologiquement : hyperglycémie supérieure à 8g/l, hypernatrémie supérieure à 145 meq/l, l'osmolarité plasmatique est élevée supérieure à 350 mosmol/l, pH sanguin est normal, il n'y a pas de cétose.

La réhydratation doit être prudente en raison du risque d'œdème cérébral. Le coma hyperosmolaire reste sévère avec un risque de mortalité et de séquelles important.

## **12.2. Complications chroniques :**

Si les complications dégénératives sont rarement observées chez l'enfant, il faut les avoir en permanence à l'esprit lorsque l'on traite un enfant diabétique.

L'évolution du diabète sera en effet d'autant plus prolongée que le diabète a débuté tôt et donc le risque de micro angiopathie d'autant plus grand à l'âge adulte.

*çàFigure3 : principales micro et macro angiopathies*

### 12.2.1. Micro-angiopathie :

L'atteinte des petites artères, que l'on appelle micro-angiopathie, qu'elle se situe au niveau de l'œil (rétinopathie), du rein (néphropathie) ou du nerf (neuropathie) constitue une complication caractéristique de l'hyperglycémie chronique c'est à dire du diabète mal équilibré.

L'apparition de cette micro-angiopathie dépend de la durée du diabète et de la qualité du contrôle glycémique (HbA1c). Plus le diabète est ancien, plus l'HbA1c a été haute durant ces années. On peut avoir une rétinopathie même pour une augmentation modeste de HbA1c

L'hyperglycémie chronique est le facteur primordial. Pour éviter la survenue de ces complications de micro-angiopathie, il faut en permanence garder une HbA1c le plus proche de la normale

## A. Rétinopathie diabétique :

La rétinopathie est la conséquence d'une atteinte des petits vaisseaux sanguins capillaires de la rétine, si le diabète est mal équilibré (HbA1c trop élevée) depuis plus de 10 ans. Des micro-occlusions localisées (petits vaisseaux qui se bouchent) vont entraîner des zones rétinienne ischémiques (non vascularisées).

Reconnaître cette atteinte (dépistage), évaluer le degré du retentissement (suivi, classification), traiter les complications oculaires (photocoagulation et chirurgie endoculaire) sont les 3 impératifs de cette affection.

L'œdème maculaire est la principale cause de malvoyance chez les diabétiques.

### **a. La physiopathologie de la RD :**

La RD est une maladie qui a comme point de départ une seule anomalie biochimique, une élévation du glucose sanguin.

#### ➤ *Anomalies biochimiques : 3 hypothèses*

##### 1) Voie de l'aldose réductase :

- C'est la première hypothèse établie pour comprendre la physio pathogénie de la RD.
- Cette voie métabolise le glucose en sorbitol par l'aldose réductase puis en fructose par la sorbitol déshydrogénase. Elle est peut active quand la glycémie est normale.
- En présence d'hyperglycémie, une grande quantité de sorbitol est produite. Le pouvoir osmotique du sorbitol altère l'équilibre hydrique et donc le fonctionnement cellulaire.

##### 2) Glycation :

- Liaison d'une molécule de glucose sur une protéine sans l'intermédiaire d'une enzyme.
- Aboutit à la formation des AGE (advanced glycosylation end products).
- Phénomène très accentué lors du diabète.
- Les AGE induisent :
  - > La création de liaisons entre les protéines donc rigidification des tissus
  - > Altération de l'ADN
  - > Réaction inflammatoire chronique par liaison à des récepteurs spécifiques des macrophages.

### 3) Pseudohypoxie :

L'hyperglycémie induit une utilisation défectueuse de l'O<sub>2</sub> par la cellule état d'hypoxie chronique.

#### ➤ *Anomalies histologiques* :

- Epaissement de la membrane basale des capillaires rétiens.
- Diminution du nombre de pérécyte
- Diminution des cellules endothéliale
- Dilatation des capillaires et augmentation de leur tortuosité
- A un stade de plus, apparaissent les microanévrismes et les microdilatations capillaires. Les microanévrismes sont localisés en bordure d'un microterritoire rétinien non perfusé.

Les microanévrismes sont considérés comme une réponse proliférative autolimitée de l'ischémie rétinienne.

Ils ont une barrière hémato rétinienne déficiente et sont donc hyper perméables : œdème rétinien.

#### ➤ *flux sanguin et rétinopathie diabétique* :

- L'étude sur le flux sanguin lors du diabète indiquent :
  - > Une adhésion anormale des leucocytes à l'endothélium.
  - > Une diminution précoce du flux sanguin rétinien qui serait dûe à la leucostase qui réalise une augmentation des résistances à l'écoulement du flux sanguin.

#### ➤ *rupture de la barrière hématorétinienne* :

Passage anormal d'éléments plasmatiques dans la rétine et le vitré.

- Les lésions dans lesquelles la barrière hémato rétinienne est hyperperméable sont les microanévrismes et les dilatations capillaires.
- La rupture de la barrière hémato rétinienne est à l'origine de l'œdème rétinien.

#### ➤ *Néovascularisation* :

Les néovaisseaux apparaissent lorsque les microterritoires d'ischémie rétinienne occupent une surface suffisante de la rétine.

La rétine ischémique produit des facteurs de croissance provoquant le bourgeonnement de néovaisseaux à partir des veinules adjacentes au territoire d'ischémie.

Le processus de néo vascularisation est fragile et nécessite un apport constant de facteur de croissance et un tissu de soutien (le vitré).

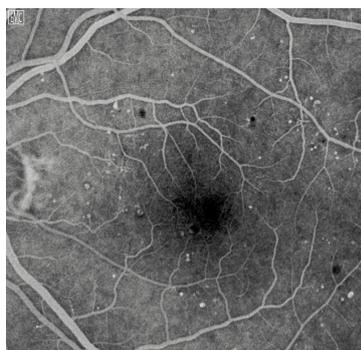
## **b. Signes cliniques de la RD :**

- **Microanévrismes :**

- Premier signe ophtalmoscopique de la RD
- Ectasie développée à partir de la paroi d'un capillaire rétinien
- Se présentent sous forme de lésions punctiformes rouges de diamètre habituellement compris entre 10 et 100  $\mu\text{m}$  (toujours inférieur à 125  $\mu\text{m}$ ).
- En angiographie, lésions punctiformes hyperfluorescentes.

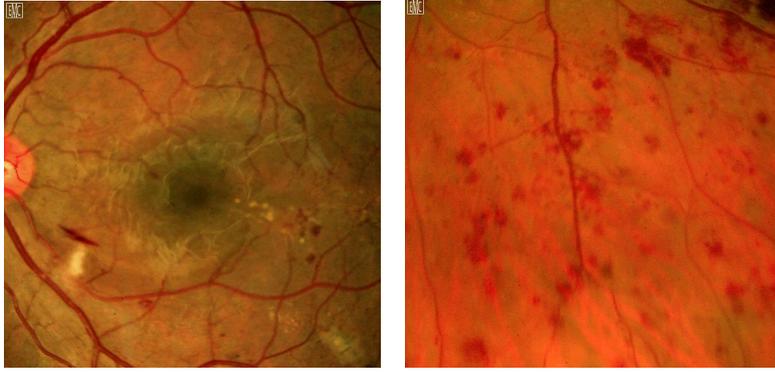
- **Hémorragies rétiniennes :**

- Collection de sang dans la rétine
- Trois types :
  - > Punctiformes (en tête d'épingle) : superficielles, de petite taille < 200  $\mu\text{m}$ .
  - > En flammèches : localisées dans la couche des fibres optiques et suivent leur directions. Si elles sont nombreuses, rechercher une HTA associée.
  - > En taches : plus profondes de plus grande taille et à bords irréguliers. En grand nombre, elles témoignent d'une ischémie rétinienne étendue.



- **Nodule cotonneux (Exsudat mou) :**

- Epaississement et opacification des fibres optiques traduisant une ischémie aigue focale.
- Epaississement blanc focal, de grand axe perpendiculaire à celui des fibres optiques, parfois accompagné d'hémorragie en flammèches.



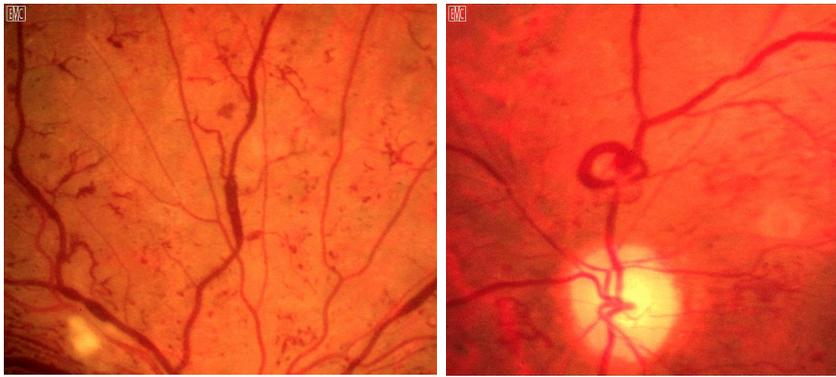
- **AMIR (Néovaisseaux intra rétiens) :**

- Bourgeonnement de la paroi vasculaire des veinules réalisant parfois des anastomoses veinuloveinulaires.
- Lésions vasculaires rouges de petit calibre, de forme irrégulière prenant un aspect en bourgeon ou en tortillon.



- **Anomalies veineuses :**

- Irrégularité de calibre veineux localisée :
  - > Dilatation suivi de rétrécissement
  - > Boucles veineuses
  - > Duplications veineuses



- ***Néovaisseaux prérétinien et prépapillaire :***

- Prolifération néo vasculaire à la surface de la rétine et de la papille en réponse à l'ischémie rétinienne.
- Se présente sous forme d'un lacis vasculaire rouge prérétinien ou prépapillaire.
- Taille variable (bourgeoisements vasculaires issu d'une veine,prolifération néovasculaire en éventail)



- ***Cédème maculaire :***

- Epaissement de la rétine maculaire du à une accumulation de liquide extracellulaire.
- Deux aspect :
  - > Localisé (focal) : diffusion à partir des microanévrisme et AMIR, souvent associé à des exsudats organisé en couronne au tours des microanévrismes dont ils sont issus (exsudats circinés) .
  - > Diffus (non cystoïde ou cystoïde): hyperperméabilité étendue à tout le lit capillaire maculaire.
  - > Les deux aspects peuvent coexister sur le même FO.



### **c. Examens complémentaires :**

#### ➤ *Rétinographie :*

- Examen qui permet de prendre des photos du fond d'œil.
- Aide au diagnostic, images comparatives, pièce médico-légale.

#### ➤ *Echographie oculaire :*

- Permet essentiellement de dépister un éventuel DR en cas de mauvaise visibilité du fond d'œil (HIV, cataracte).

#### ➤ *Angiographie du FO à la fluorescéine :*

- Injection intraveineuse de fluo et prise d'images de l'ensemble de la périphérie rétinienne (avec un filtre approprié).
- Élément diagnostique essentiel de l'ischémie rétinienne.

#### ➤ *OCT :*

Examen intéressant en cas d'œdème maculaire.

### **d. Classification de la RD :**

- *Classification de l'ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)*
  - Sensible mais trop complexe pour la pratique clinique.
- *Classification de L'association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques*

### **1 - RD non proliférante minime :**

- Petit nombre de microanévrisme , d'hémorragies rétiniennes punctiformes.
- En angiographie : micro-occlusions capillaires et diffusions intrarétiniennes localisées

### **2 - RD non proliférante modérée :**

-Microanévrismes et/ou hémorragies en flammèches ou ponctuées nombreux et/ou nodules cotonneux ; et/ ou AMIR peu nombreuses ; et/ou anomalies veineuses (dans moins de deux quadrants de la périphérie rétinienne) ; et/ou hémorragies rétiniennes en taches dans moins de quatre quadrants de la périphérie rétinienne.

-Territoires d'ischémie rétinienne localisés, visible en angiographie.

### **3 - RD non proliférante sévère ( préproliférante) :**

- Correspond à un stade de haut risque d'évolution vers la néovascularisation. Sa définition est stricte et correspond à un des trois critères suivant :

- hémorragies rétiniennes sévères dans 04 quadrants de la périphérie rétinienne
- et/ ou anomalie veineuse en Chaplet dans deux quadrant
- et/ ou AMIR modérément sévères nombreuses dans un quadrant

- Vastes territoires d'ischémie rétinienne périphérique en angiographie

### **4 - RD non proliférante débutante :**

Néovaisseaux prérétiniens de petite taille  $< \frac{1}{2}$  de la surface papillaire dans un ou plusieurs quadrants de la périphérie rétinienne.

### **5 - RD proliférante modérée :**

Néovaisseaux prérétiniens  $> \frac{1}{2}$  de la surface papillaire dans un ou plusieurs quadrants et/ou Néovaisseaux prépapillaire de petite taille  $< \frac{1}{4} - \frac{1}{3}$  surface papillaire.

### **6 - RD proliférante sévère :**

Néovaisseaux de taille  $> \frac{1}{4} - \frac{1}{3}$  de la surface papillaire.

### **7 - RD proliférante compliquée :**

- Hémorragie prérétinienne et HIV
- Rubéose et glaucome néovasculaire



Décollement de rétine

### e. Traitement de la RD :

#### ➤ *Traitement médical :*

Repose essentiellement sur le traitement du diabète.

Contrôle strict de la TA chez les patients diabétiques hypertendus.

#### ➤ *Photocoagulation panrétinienne :*

Indications :

1/ PPR urgente:

- \* RDP sévère ' haut risque' : - en 8-15j - si OM le TRT au même temps
- \* NVI + HTO ou GNV installé

2/ PPR obligatoire mais non urgente

- \* RDP débutante (neo Vx pré R) : en 3-4 sem - Si OM TRT avant
- \* RDNP sévère: avec facteurs de gravité:
  - grossesse, insu intensive, RDP autre œil
  - en 6 - 8 semaines

3/ PPR à discutée: RDNP sévère sans facteur de gravité

#### ➤ *Photocoagulation de l'œdème maculaire :*

- Œdème maculaire focal : photocoagulation des lésions à l'origine de l'œdème.
- Œdème maculaire diffus : photocoagulation en quinconce : impacts de laser(100) non confluentes sur toute la surface de la macula sans atteinte de la zone avasculaire.

➤ **Traitement chirurgical : vitrectomie**

- hémorragie intra vitréenne.
- Décollement de rétine par traction décollant la macula.
- Décollement de rétine mixte (rhegmatogène et tractionnel).

**f. Dépistage et surveillance de la RD :**

➤ **Dépistage :**

DT1 :

Examen du fond d'œil dès la découverte du diabète (chez les enfants premier examen à l'âge de 10 ans)

Fond d'œil annuel, puis première angiographie dès les premiers signes de rétinopathie diabétique et éventuellement de façon systématique après 5 années de diabète.

DT2 :

Examen du fond d'œil à la découverte du diabète et angiographie dès les premiers signes de rétinopathie diabétique et éventuellement angiographie systématique à la découverte du diabète

Puis surveillance annuelle ou plus fréquente selon les résultats du premier fond d'œil

➤ **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 pré-proliférante)

- **RD proliférante :** photocoagulation panrtinienne, 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'œdème maculaire - une surveillance est effectuée tous les 4 mois.

## B. Néphropathie diabétique :

C'est l'ensemble des manifestations rénales spécifiques du diabète quel que soit son type, à l'exclusion des autres néphropathies qui peuvent survenir aussi bien chez le diabétique que chez le non-diabétique.

Elle désigne essentiellement une maladie glomérulaire secondaire à une micro – angiopathie diabétique qui s'observe typiquement chez le D.I.D

Elle survient après 10 à 15 ans du début de la maladie, c'est l'une des plus graves complications car :

- Elle va évoluer inexorablement vers l'insuffisance rénale terminale
- Elle augmente le risque de survenue d'une maladie cardio-vasculaire qui peut emporter le malade à tout moment.

### **a. Facteurs de risque :**

#### **Facteurs de risque métaboliques :**

- **Rôle de l'hyperglycémie :**

Le mauvais contrôle glycémique est associé à une augmentation du risque de ND.

Sur la plan physiopathologique, l'hyperglycémie chronique conduit, par le biais du stress oxydatif, à une vasodilatation de l'artériole afférente et la sécrétion de facteurs de croissance, qui entraînent une hypertrophie glomérulaire.

- **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.

## **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, quel que 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. 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.

-Autres gènes

Le polymorphisme du gène de la rénine, les gènes des composants de la matrice extracellulaire, etc sont des gènes candidats pour le développement de la glomérulosclérose.

-Contre Transport sodium/lithium des hématies ( $\text{Na}^+/\text{Li}^+\text{CTT}$ )

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 ( $\text{Na}^+/\text{Li}^+\text{CTT}$ ) a été suspectée. Des études ont montré que son niveau de fonctionnement avait un haut degré d'héritabilité et que l'augmentation de son activité était associée avec une augmentation de la pression artérielle. 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.

-L'antiport Sodium/Protons ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ )

L'activité du  $\text{Na}^+/\text{Li}^+\text{CTT}$  des hématies a des similitudes avec un échangeur de cations ubiquitaire, l'antiport Sodium/Protons ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ). Cet échangeur membranaire est présent au niveau de nombreux types cellulaires, en particulier au niveau des cellules épithéliales du tubule rénal où il est abondant. Il est responsable d'une sécrétion acide et d'une réabsorption sodée dans le tubule rénal proximal. Une augmentation de l'activité de l'antiport  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  a été décrite dans les leucocytes et les hématies de patients présentant une hypertension artérielle essentielle ou une néphropathie diabétique.

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'environnement

- **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

Il est donc fondamental, outre le contrôle de la tension artérielle et de la glycémie, de limiter la consommation tabagique chez les patients diabétiques.

### **b. 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 :

## 📌 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. Elle peut être d'abord une hypertension essentielle, indépendante du diabète, au stade initial de la ND.

Ensuite, elle est présente de façon constante à partir du stade de protéinurie. Il paraît donc indispensable de détecter précocement et de contrôler une pression artérielle élevée chez un patient diabétique.

La médiation de la glomérulopathie diabétique est hémodynamique. Une augmentation du DFG de base chez un sujet donné au dessus de son DFG normal théorique, déterminé en fonction de l'âge et de la surface corporelle, définit l'hyperfiltration glomérulaire.

L'hyperfiltration glomérulaire est susceptible d'entraîner, par elle même, une altération de la fonction rénale.

## 📌 Altérations fonctionnelles

- 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). ce cas, l'augmentation de la mortalité est secondaire aux accidents macroangiopathiques

(insuffisance coronarienne, artériopathie des membres inférieurs, accidents ischémiques cérébraux,...).

Dans le diabète de type 2 une microalbuminurie positive signe outre le risque rénal (moins spécifique que dans le diabète de type 1) un risque de pathologie cardiovasculaire sous-jacent. L'augmentation du risque relatif sur le plan des maladies cardiovasculaires est significatif pour une valeur de la microalbuminurie supérieure ou égale à 15 mg/24h. La valeur seuil du point de vue du risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 est donc différente de celle du risque de néphropathie chez le sujet diabétique de type 1.

- Physiopathologie de l'albuminurie pathologique

Les anomalies de la perméabilité glomérulaire aux macromolécules :

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.

## 📌 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 insuliniqne 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. L'hyperfiltration induite pourrait être ainsi, en partie, secondaire à cette modification viscérale.

- 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 épaissement de la membrane basale glomérulaire. Il s'agit des lésions les plus précoces. Secondairement, 3 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.

Au total, ces lésions glomérulaires aboutissent à une glomérulosclérose qui peut être diffuse ou nodulaire. La glomérulosclérose nodulaire est caractérisée par les classiques "lésions nodulaires de Kimmelstiel-Wilson". Elles correspondent à l'expression la plus marquée de l'expansion mésangiale et sont caractéristiques du diabète.

Les modifications tubulo-interstitielles à type de hyalinose et d'atrophie ne sont observées que tardivement au cours de l'évolution.

### c. Classification de Mögensen

Elle décrit l'évolution successive de la maladie, d'un point de vue histologique et biologique, dans le cas du diabète de type 1 (bien mieux connu que le type 2).

- **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 patenteclinique). 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 normale à l'échographie rénale
- absence de signes extra-rénaux

Une ponction biopsie rénale devra être réalisée dans les autres cas.

#### **d. Traitement de la néphropathie diabétique :**

Les bases thérapeutiques de la prise en charge de la ND reposent sur la connaissance précise de la physiopathologie de cette affection et le traitement spécifique et individualisé de chaque facteur impliqué dans la dégradation de la fonction rénale.

##### **1-Contrôle glycémique**

Afin d'atteindre des objectifs glycémiques stricts pour chaque patient une collaboration active multidisciplinaire entre le médecin généraliste, le néphrologue et le diabétologue est recommandée.

Le développement de l'éducation à l'auto surveillance glycémique par glycémie capillaire "lecteurs de glycémie" est un préalable indispensable pour permettre par la suite un autocontrôle de la glycémie par le patient.

L'amélioration de l'hygiène alimentaire par une alimentation équilibrée sur le plan vitamino-calcique, normoglycémique, avec limitation de l'apport protéique, potassique et phosphorique adapté au stade d'altération de la fonction rénale (0,8 gr/kg/j de protides en cas d'insuffisance rénale chronique) est indispensable.

Le développement d'une activité physique régulière contrôlée pour chaque patient (une augmentation de l'hyperpression glomérulaire avec aggravation de la fonction rénale pouvant être associée à un exercice inadapté chez un patient insuffisant rénal) est indispensable dans tous les cas.

Ce trépied thérapeutique est le seul garant de l'éventuel succès d'une intervention pharmacologique concomitante ou ultérieure spécifique aux différents types de diabète.

- Pour le diabète de type 1 le consensus actuel est d'obtenir une quasi normalité glycémique (HbA1c < 7%) comme le recommandent toutes les expertises internationales au regard notamment de l'étude du DCCT.

Pour cela, on utilisera un schéma optimisé par multi-injections ou le recours aux systèmes d'infusion continue d'insuline (pompe à insuline externe).

Si un contrôle glycémique strict est institué à un stade précoce, la microalbuminurie peut habituellement régresser et disparaître. Si, par contre, il existe une protéinurie macroscopique et permanente, l'équilibre de la glycémie ne peut plus supprimer cet élément clinique mais permet de stabiliser ou ralentir la progression de la néphropathie et la dégradation de la fonction rénale

## **2-Traitement des altérations hémodynamiques précoces préluant à l'altération de la fonction rénale du diabétique : systémiques (hypertension artérielle) ; glomérulaires (micro albuminurie)**

Les traitements de première intention sont : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, indiqués chez les diabétiques de type 1, ou les inhibiteurs des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 (ARA2), indiqués chez les diabétiques de type 2, ont outre leur action hypotensive, une action spécifique sur la réduction de l'hyperpression intra glomérulaire.

Ces produits sont bien tolérés et d'utilisation simple. Une surveillance de la créatininémie et de la kaliémie est nécessaire d'autant plus que le sujet présente une altération de la fonction rénale mais ne motive que rarement l'interruption du traitement.

L'association en deuxième intention aux inhibiteurs calciques ou aux diurétiques de l'anse (Furosémide) ou thiazidiques est classique et sera discuté en fonction de chaque patient et des problèmes spécifiques qu'il pose (insuffisance rénale chronique, sujet âgé, neuropathie végétative cardiaque avec hypotension artérielle...).

Les objectifs du traitement sont :

- ramener les chiffres de pression artérielle en dessous des valeurs normales (< à 130/80 mmHg pour le sujet diabétique).

- maintenir la microalbuminurie sous le seuil physiologique (< 30mg/24h).

Résultats : L'utilisation des IEC, a modifié le pronostic de la ND aussi bien au stade de microalbuminurie que de protéinurie. La mise en évidence d'une microalbuminurie même en l'absence d'une HTA justifie la mise en route d'un IEC.

### 3-La correction des facteurs de risque ou de comorbidité associés :

- Arrêt du Tabac (qui est un facteur majeur d'initiation et de progression de la ND)
- Traitement dyslipidémie
- Recherche et traitement des infections urinaires

Le dépistage et le traitement des infections urinaires doit être systématique. Les infections urinaires sont d'autant plus fréquentes qu'il existe une neuropathie végétative responsable d'une stase urinaire au niveau vésical.

## C. Neuropathie diabétique :

Elle est fréquente chez l'adulte mais nettement plus rare chez l'enfant. L'incidence annuelle de la neuropathie périphérique clinique varie de 5 à 20% .elle ne se rencontre pas chez l'enfant sous sa forme symptomatique mais sous forme d'anomalies physiologiques infra cliniques.

La neuropathie se compose d'une part de :

- La neuropathie périphérique distale symétrique et à prédominance sensitive : la sensibilité profonde et superficielle diminuent et les réflexes myotatiques (Achilleens) disparaissent, les patients se plaignent de paresthésies le plus souvent
- D'autre part de la neuropathie végétative qui se manifeste le plus souvent par une hypotension orthostatique, des troubles de la sudation et de la motilité gastro-intestinale

Elle se complique fréquemment de lésions ulcéranes des pieds, il est important de s'intéresser surtout aux examens électro physiologiques qui peuvent cacher des anomalies du système nerveux ou l'absence de toute neuropathie clinique

Les vitesses de conduction nerveuse motrice et/ou sensitive sont diminuées précocement en l'absence de tout signe clinique

Des altérations fines de sensibilité vibratoire et thermique peuvent être détectées grâce à des appareillages spécifiques

La vitesse de la dilatation pupillaire, la variation posturale ou respiratoire, de la fréquence cardiaque, la réponse sudorale à la pilocarpine indiquent, lorsqu'elles sont altérées une atteinte du système nerveux autonome mais ne sont pas de pratique courante

### 12.2.2 Macro-angiopathie :

Par opposition à la micro-angiopathie qui touche la microcirculation, on désigne sous le terme de macro-angiopathie diabétique, l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200  $\mu\text{m}$ .

En réalité, la macro-angiopathie diabétique associe deux maladies artérielles distinctes :

- d'une part, l'athérosclérose qui semble histologiquement identique à l'athérosclérose du non diabétique
- d'autre part, l'artériosclérose, caractérisée par une prolifération endothéliale et une dégénérescence de la média aboutissant à la médiocalcose.

Elle représente la principale cause de mortalité dans le diabète, qu'il s'agisse du diabète de type 1 ou 2. L'athérosclérose est beaucoup plus fréquente et sévère chez le diabétique que dans la population générale. Les lésions touchent non seulement les gros troncs, mais aussi, et ceci est particulier au diabète, les artères plus distales. Ces atteintes distales et souvent diffuses rendent plus difficiles les perspectives de traitement chirurgical tant en ce qui concerne les coronaires que les membres inférieurs.

Elle se voit surtout chez l'adulte concerne essentiellement :

L'insuffisance coronarienne symptomatique ou non

Artérites des membres inférieurs

Les accidents vasculaires cérébraux

## 13. Traitement et prise en charge :

### 13.1. Particularités liées à l'âge :

Le diabète du jeune enfant (<5 ans) a la réputation d'être instable. Il est vrai que le traitement est rendu difficile par :

- L'irrégularité de l'appétit
- L'irrégularité de l'activité physique
- La difficulté de percevoir les hypoglycémies
- Le risque d'hypoglycémie sévère plus élevé à cet âge.

Il est cependant le plus souvent possible, par un traitement minutieux (insuline, alimentation, surveillance glycémique fréquente) d'obtenir un équilibre suffisant chez les enfants de moins de 5 ans.

Les analogues rapides de l'insuline qui peuvent éventuellement être faits après le repas en cas d'appétit irrégulier permettent d'améliorer le traitement.

Il est important d'obtenir cet équilibre dès le début car une première expérience d'échec vécue par les parents rend plus difficile l'obtention d'un bon équilibre ultérieur.

### 13.2. Objectifs du traitement :

-prévention des complications à long terme : la micro angiopathie et le macro angiopathie (athérosclérose, maladie coronarienne, AVC)

- maintenir une glycémie proche de la normale (tableau)

-éviter l'acidocétose et les hypoglycémies sévères

- prise en charge psychologique et éducative : l'éducation de l'enfant diabétique et de sa famille est la pierre angulaire du traitement

Paramètres	Idéal (non diabétique)	Optimal
HbA1c (%)	<6,05	<7,5
G capillaires (mg/dl)	(65-100)	(90-145)
Postprandiales (mg/dl)	(80-126)	(90-180)
Au coucher (mg/dl)	(80-100)	(120-180)
Nocturne	(65-100)	(80-162)

*Tableau 3 : Objectifs métaboliques selon l'ISPAD :*

## 13.3. Insulinothérapie :

### 13.3 .1. Différents types d'insuline :

Les insulines sont classées en fonction de leur origine : **humaines et analogues** et en fonction de leur durée d'action : **rapide, intermédiaire et lente**

- Les insulines rapides humaines

**Les insulines rapides** débutent leur action environ 30 minutes après l'injection sous la peau et agissent pendant 4 à 6 heures. Ces insulines sont également appelées insulines ordinaires. Elles sont toutes limpides.

Il faut souligner que leur durée d'action est «dose dépendante», c'est-à-dire que leur durée d'action augmente avec la quantité injectée.

- Les insulines intermédiaires humaines

type NPH (Neutral Protamine Hagedorn) Les insulines à durée intermédiaire débutent leur action 45 à 90 minutes après l'injection. Elles ont un pic entre 4 et 10h, et une durée d'action de 12 heures. Leur effet est variable d'un jour à l'autre.

Elles sont classiquement utilisées dans le schéma à deux injections quotidiennes d'insuline.

- Les analogues de l'insuline :

Sont obtenus par substitution d'acides aminés dans des régions de la molécule d'insuline n'affectant pas l'activité biologique mais accélérant la dissociation des hexamères en monomères

## 📌 Analogues rapides

Passent dans le sang seulement quelques minutes après avoir été injectés sous la peau. Leur durée d'action est de 3 à 4 heures et elle est assez peu «dose dépendante» (la durée d'action varie beaucoup moins avec la quantité injectée que dans le cas de l'insuline rapide).

Elles sont toutes limpides comme de l'eau.

- Les analogues rapides peuvent être injectés juste avant le repas, pendant le repas, et même juste après le repas.
  - Elles donnent un meilleur contrôle des glycémies postprandiales, et un moindre risque d'hypoglycémie à distance des repas.
- **Lispro** : inversion de 2 acides aminés de la chaîne B
  - **Aspart** : substitution d'un acide aminé en B28
  - **Glulisine**: substitution de 2 acides aminés en B3 et B29

## 📌 Analogues lents

Débutent leur action 1 à 2 heures après l'injection sous la peau, et agissent pendant 20 à 24 heures selon les insulines et selon les diabétiques.

Les analogues Glargine et Détémir sont de ce type.

- **Détémir** : adjonction d'un acide myristique → liaison à l'albumine qui permet une résorption prolongée.  
Souvent utilisée en deux injections par jour
- **Glargine**: substitution de 2 acides aminés → soluble à pH acide elle précipite après injection sous cutanée.  
Elle a une durée d'action de 24h. elle ne doit pas être mélangée aux autres insulines.

### • Les insulines prémélangées:

Il existe des insulines pré mélangées dans le flacon ou le stylo.

Ces mélanges sont toujours faits avec de l'insuline NPH et de l'insuline rapide ou un analogue rapide, et ont une durée d'action d'une douzaine d'heures (à éviter de préférence chez l'enfant), car l'adaptation des doses est difficile.

	<b>Début d'action</b>	<b>Pic d'action</b>	<b>Durée d'action</b>
<b>Insuline rapide</b>	30 à 60 mn	2-3 heures	5-8 heures
<b>Analogues rapides</b>	5-10min	30-90 min.	2-5 heures
<b>Insuline NPH</b>	2-4 heures	4-12 heures	10-16 heures
<b>Insulines lentes</b>	4-6 heures	10-16 heures	18-24 heures
<b>Analogues lents</b>			
Détémir	1,3 heures	6-8 heures	17,5 heures*
Glargine	1,3 heures	Sans pic	24 heures*

*Tableau 4 : récapitulatif des différents types d'insulines*

### 13.3.2. Les schémas thérapeutiques

#### ■ Schema conventionnel

- 2 injections /j rapide + intermédiaire 2 fois/J
- 3 injections/j

Ce schéma est indiqué chez le petit enfant. Il consiste à administrer deux fois par jour (avant les repas du matin et du soir) un mélange d'insuline rapide et intermédiaire.

Posologie : 1U/Kg 2/3 le matin (30% Insuline rapide, 70% NPH)

1/3 le soir (50% Insuline rapide, 50% NPH)

Ce schéma a un défaut: l'insuline a son pic en fin de matinée, environ 1heure avant le moment du déjeuner, le repas doit donc être pris à l'heure et ne pas être trop riche en glucides. La prise vers 10h d'une collation comportant des glucides est indispensable.

## ■ Schema basal-bolus

### **1 insuline basale d'action lente + 3 ou 4 injections préprandiales d'insuline rapide**

Ce schema présente l'avantage de se rapprocher de la physiologie de la secretion d'insuline.

Il comporte des injections d'insuline rapide ou analogue rapide avant les trois repas de la journée et au coucher une quatrième injection d'insuline lente type Glargine qui permettra d'assurer un taux basal plus régulier pendant 24h

Il est indiqué chez les enfants d'âge scolaire et aux adolescent. La dose d'analogue rapide varie selon la quantité de glucides absorbée lors du repas (importance du role du diététicien) et selon la glycémie du moment. Le suivi impose une surveillance régulière de la glycémie postprandiale.

Le schema consiste à donner 60% de la dose d'insuline sous forme d'analogue rapide en 3 fois (20% trois fois par jour avant les repas) ou en 4 fois et 40% de la dose sous forme d'analogue lente en general le soir après le diner.

	Petit déjeuner	Déjeuner	Gouter	Diner	22h
Analogue rapide	20%	15%	5%	20%	
Glargine					40%

*Tableau5: repartition de la dose d'insuline das le schema "basal bolus"*

La glycémie postprandiale doit etre mesurée afin de juger de l'efficacité des doss d'analogues rapides.

## ■ Pompe à insuline portable:

- **Débits de base + bolus prandiaux**

**les pompes à insuline** permettent un débit basal d'insuline (Insuline rapide ou analogue) et l'administration d'un « bolus » avant chaque repas : elles miment au mieux la sécrétion physiologique (mais sans le caractère autorégulé).

Les traitements par pompe sont possibles, chez l'enfant, ils sont de plus en plus souvent utilisés même s'ils représentent encore une faible proportion des traitements. Indications : difficultés d'équilibre malgré des multi injections et une bonne prise en charge, fréquence des hypoglycémies, en particulier chez le jeune enfant. Actuellement le traitement par pompe est souvent utilisé en première intention chez les très jeunes enfants (avant 2 ans)

### 13.3.3. Définir les besoins journaliers en insuline :

Les besoins en insuline sont différents en fonction de l'âge de l'enfant et de l'ancienneté du diabète. La dose idéale est variable d'un enfant à un autre elle permet d'obtenir le meilleur équilibre glycémique sans hypoglycémie, avec une croissance harmonieuse tant sur le poids que sur la taille.

Les besoins journaliers selon l'ISPAD sont :

- Avant la puberté : 0,7- 1,0 UI/Kg/j
- Puberté : 1-2 UI/Kg/J

Lorsque l'enfant est en « lune de miel » ses besoins diminuent et sont de : 0,2-0,5 UI/Kg/j

### 13.3.3. Adaptation des doses d'insuline et la surveillance quotidienne du diabète :

L'insulinothérapie ne peut être satisfaisante que si elle s'accompagne d'une surveillance quotidienne **permettant d'adapter les doses d'insuline** à la recherche d'un équilibre glycémique optimum.

#### ■ Les moyens de surveillance :

**-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 de la 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). 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 un carnet de surveillance

## ■ Principe de l'adaptation des doses d'insuline :

Trois méthodes sont utilisées :

### 📌 Adaptation rétrospective :

Tient compte des données du carnet, notées les jours précédents (lecture verticale).

L'adaptation se fera selon le schéma suivant :

- Si hypoglycémie sans cause → diminution de la dose d'insuline correspondante
- Si glycémie normale ou légèrement augmentée → garder la même dose d'insuline
- Si hyperglycémie 1 jour → garder la même dose d'insuline
- Si hyperglycémie plusieurs jours de suite → augmentation de la dose d'insuline correspondante

### 📌 Adaptation prospective ou anticipatoire :

La dose d'analogue rapide varie selon la quantité de glucide absorbée lors du repas, la glycémie du moment et l'activité physique prévue.

### 📌 Adaptation de rattrapage :

Se fait par le calcul d'un bolus compensatoire possible uniquement avec de l'insuline rapide. Cette méthode consiste à estimer la sensibilité à l'insuline du patient c'est-à-dire de combien 1UI d'insuline rapide va diminuer la glycémie. On définit le taux en mg/dl de glycémie modifié par 1UI d'insuline grâce à un algorithme mathématique (*formule de Davidson*).

$$\text{Taux en mg/dl de glycémie modifié} / 1\text{UI d'insuline} = 1800 / \text{total d'insuline de la journée}$$

Par exemple pour un patient de 40Kg à qui l'on a administré 37UI d'insuline au total :  
 $1800 / 37 = 48,6 \text{ mg/dl}$  soit environ 0,5 g/l

Ainsi chaque unité d'insuline chez ce patient fait baisser la glycémie de 0,5g/l

## 13.4. Diététique :

### 13.4.1. Introduction

La diététique est un point essentiel du traitement du diabète de l'enfant et de l'adolescent. C'est une partie fondamentale de l'éducation dispensée aux diabétiques et à leurs parents. L'enfant diabétique ne doit pas être tenu à l'écart des repas familiaux ou des repas à l'école sous prétexte qu'il aurait un régime à suivre, quelques adaptations suffisent.

#### **L'alimentation dans le DT1 varie selon:**

- ✓ Le mode de traitement insulinique:
- ✓ 2,3 ou 4 injections/ jour
- ✓ L'activité physique ( Filles /Garçons)
- ✓ L'âge : particularité du nourrisson/adolescent

#### **Différence selon le type de traitement :**

- 📌 Dans l'insulinothérapie conventionnelle:
  - horaires de repas rigides
  - contenu des repas reproductible
  - collations obligatoires
- 📌 Dans un traitement de type basal-bolus ou flexible:
  - horaires plus souples
  - possibilité de sauter un repas
  - contenu plus libre, selon goût

### 13.4.2. Conseils diététiques :

#### **a. Modulation des apports :**

Tout apport alimentaire insuffisant entraîne : une hypoglycémie obligeant le sujet à puiser dans ses réserves protidiques et lipidiques il s'en suit :

- une production importante d'acétone et un amaigrissement

Tout apport alimentaire excessif provoque :

- Une prise pondérale, une augmentation des besoins en insuline et une augmentation de l'appétit

## b. Fréquence des repas :

Le menu quotidien de l'enfant peut être ainsi réparti :

3 repas :	3 collations :
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Petit déjeuner : 17% de la ration glucidique totale</li><li>■ Déjeuner : 27 % de la ration glucidique totale</li><li>■ Dîner : 24% de la ration glucidique totale</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ 10 heures : 10 de la ration glucidique totale</li><li>■ 16 heures : 12% de la ration glucidique totale</li><li>■ 22 heures : 10% de la ration glucidique totale</li></ul>

## c. Recommandations :

- ◆ L'alimentation des jeunes diabétiques doit répondre à plusieurs impératifs:
  - Être équilibrée
  - Couvrir les besoins nutritionnels pour une croissance normale
  - Éviter les hyperglycémies postprandiales
  - Éviter les excès conduisant au surpoids
- ◆ Éviter le grignotage.
- ◆ Ne pas sauter de repas (dans schéma à 2 injections) pour éviter les hypoglycémies et les hyperglycémies réactionnelles.
- ◆ Ration calorique journalière normale pour l'âge (1000 cal + 100 cal / année d'âge / jour)
- ◆ Répartition calorique    **Glucides=55%**      **Lipides =30%**      **Protides =15%**

## d. Les erreurs les plus fréquentes :

- ◆ Petit déjeuner et collation de 10 h négligés,
- ◆ Grosse collation à 16h voire même à 17h30,
- ◆ Dîner tardif → faim d'après midi.
- ◆ Très peu ou pas de légumes, peu de fruits, trop de féculents;
- ◆ Boissons sucrées +++
- ◆ Grignotage (cacahuètes, chips, pizzas..)
- ◆ Repas dans un plat familial commun, donc la quantité prise non maîtrisée.
- ◆ Variations importantes d'un jour à l'autre.
- ◆ Cantines: alimentation non équilibrée.

## e. Certains groupes d'aliments qu'il faut connaître :

### ➤ Les glucides :

Complexes: présents à tous les repas.

Simples: ≤10% de la ration.

- non totalement interdits
- (fin d'un repas, sport, après bolus d'insuline)
- dans un schéma conventionnel

### Index glycémique :

C'est la capacité d'un aliment à augmenter la glycémie. Il varie selon:

- le degré de cuisson ( pâtes trop cuites = plus de sucre)
- la présentation de l'aliment: mixé, liquide...
- les aliments accompagnateurs ( gras, fibres...)

<b>Glucose</b>	<b>Saccharose</b>	<b>P de terre</b>	<b>Pain blanc</b>	<b>Croissant</b>	<b>Miel, Raisin,</b>	<b>Jus d'orange</b>
100%	70%	80%	70%	67%	60%	55%
<b>Céréales sans sucre</b>	<b>Banane</b>	<b>Spaghettis</b>	<b>Pâtes, Riz</b>	<b>Crème glacée</b>	<b>Biscuit</b>	
54%	50%	50%	60%	60%	55%	
<b>Chocolat</b>	<b>Orange, Maïs</b>	<b>Haricots blancs</b>	<b>Poire, pomme</b>	<b>P chiches</b>	<b>Lentilles</b>	<b>Fructose</b>
49%	48%	40%	36%	33%	28%	25%

*Tableau 6 : Index glycémique absolu de quelques aliments*

### Les Fruits :

Ils sont source de fibres et de vitamines. À prendre de préférence avec les repas: car seuls, ils montent vite la glycémie. Les fruits complets ont un IG plus bas que leurs jus

### Les légumes :

Ils sont une source importante de fibres de sels minéraux, de vitamines... Ils diminuent l'IG des aliments, il faut en mettre dans les 2 principaux repas, et en encourager la consommation sous toutes les formes.

<b>Généralement &lt; 10 %</b>	<b>5 à 10%</b>	<b>10 à 15%</b>	<b>15 à 20%</b>	<b>20%</b>	<b>&gt;50%</b>
laitue, concombre, choux-fleur	fraises	orange,	raisin,	figues	dattes
choux, radis, courgette, épinards	framboises,	clémentine,	cerises,	figues de Barbarie	
aubergine, tomate	mure,	Kiwi,	banane		
haricots verts, fenouil,	pastèque, melon	pêche,			
poireau, poivron	pamplemousse	pomme,			
oignon, potiron, navets		poire,			
artichaut, carotte		nèfles,			
petits pois, betterave		prunes, abricots			

*Tableau 7 : Teneur en glucides de certains fruits et légumes*

<b>30g de glucides</b>	<b>20 g de glucides</b>	<b>10g de glucides</b>	<b>15 gr de glucides</b>	<b>5g de glucides</b>
1 pain au chocolat	1 orange, 2 clémentines	100 g féculents cuits	1 verre de jus de fruit	1 assiette de crudités
1 Makroud	3 abricots	40 gr de pain (1/6 bag.)	1 fruit moyen: pomme	
1 hamburger	1 tranche de pastèque	1/8 de galette	1 poire	
¼ de pizza	6 à 8 cerises	2 p de terre moyennes	3 morceaux de sucre	
1 croissant	10 grains de raisin	3 biscottes, 1 <u>petit</u> croissant	30 g de chocolat noir	
	2 yaourts nature	100 g de riz ou de pâtes	½ banane	
	1 bol de fraises	2 c à s semoule		
	150 à 200 g légumes 1 grand verre de lait	1 banane (petite) 1 grosse pomme		
	2 càc Nutella 1 yaourt sucré			

*Tableau 8 : Équivalences glucidiques*

### ➤ **Les lipides :**

Ils apportent beaucoup de calories. Ils existent dans toutes les protéines animales, il faut le consommer crus, et éviter les fritures

On conseille:

- 👉 10 à 15% en mono-insaturés (huile d'olive)
- 👉 7 à 10% polyinsaturés (colza, noix, tournesol)

### 13.4.3. Diététique selon le schéma :

**a. Dans le traitement conventionnel:** composition des 2 principaux repas

- 👉 Pour éviter les fluctuations glycémiques d'un jour à l'autre: respecter toujours la présence des 5 groupes d'aliments :

Protéines – Légumes – Féculents – Fruits - un complément (produit laitier) - Boisson (eau)

- 👉 Apprendre à composer et à équilibrer un repas:

crudités + féculents + 1fruit

ou crudités + légumes + pain + 1fruit

ou crudités+ féculents+ légumes + un peu de pain + 1 fruit

**b. Dans le traitement basal-bolus :**

Dans la pratique, le régime basal-bolus veut dire: insulinothérapie basale-prandiale ou flexible → Il y'a Plus de liberté et de flexibilité (horaires, contenu des repas...)

**Mais il faut :**

- de bonnes connaissances en diététique,
- un plus grand nombre d'injections et de mesures glycémiques (pré et post prandiales),
- une grande discipline.
- Le nombre de prises alimentaires (3 ou 4) détermine le nombre de bolus d'insuline rapide ou ultra-rapide.
- « les doses vont dépendre en très grande partie de la Quantité de glucides (Hydrates de Carbone ou HC) contenus dans le repas »

*Ce qu'il faut savoir :*

- Évaluer la quantité de glucides apportée par chaque aliment
  - Convertir la Quantité de glucides → en UI d'insuline
    - ❖ Le ratio hydrates de carbone / unités d'insuline change avec le repas.
- Pour 10 g il faut compter :
- 2 UI au petit déjeuner - 1 UI à midi et au goûter de 16h - 1,5 UI le soir

<b>Petit dejeuner</b>	<b>Poids / grs ou Qté</b>	<b>Qté de glucides / gr</b>	<b>Unités d'insuline</b>
<b>Pain</b>	<b>60 (1/4bag)</b>	<b>30</b>	<b>6</b>
<b>ou Galette</b>	<b>1/8</b>	<b>20</b>	<b>4</b>
<b>ou Croissant</b>	<b>1</b>	<b>30</b>	<b>6</b>
<b>1 gd bol lait</b>		<b>10</b>	<b>2</b>
<b>1 fruit</b>	<b>150</b>	<b>15</b>	<b>3</b>
<b>1 yaourt nature</b>		<b>5</b>	<b>1</b>

<b>Déjeuner</b>	<b>Poids ou Qté</b>	<b>Qté de glucides</b>	<b>Insuline du déjeuner 1U/10gr</b>	<b>Insuline du dîner 1,5U/10gr</b>
<b>Pain</b>	<b>60(1/4bag)</b>	<b>30</b>	<b>3</b>	<b>4,5</b>
<b>Galette</b>	<b>1/8<sup>ème</sup></b>	<b>20</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>légumes</b>	<b>1part</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>1,5</b>
<b>Chorba</b>	<b>1bol</b>	<b>20</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>féculents</b>	<b>150 gr</b>	<b>30</b>	<b>3</b>	<b>4,5</b>
<b>P de Terre</b>	<b>2 moy</b>	<b>20</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>fruit moy</b>	<b>150</b>	<b>15</b>	<b>1,5</b>	<b>2,5</b>
<b>yaourt nat</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>0,5</b>	<b>0,75</b>
<b>protéine</b>	<b>1 part</b>	<b>0</b>		

### 13.4.4. Les produits dits « pour diabétiques » :

Ils sont faits à base de fructose et /ou d'édulcorants. La mention « light » veut dire allégé et non sans sucre, ils contiennent des sucres cachés: amidon, farine, fruits... ➔ *Lire attentivement les étiquettes!*

Les édulcorants sont des substituts du Saccharose. ➔ « Ce sont des produits sucrants qui ne sont pas des sucres naturels »

#### ➤ Les édulcorants :

##### ■ Le fructose

- Pouvoir sucrant = 1,3
- Index Glycémique bas (25 à 30%) car : 80% : stockés dans le foie (glycogène et triglycérides), 10% : consommés par l'entérocyte, 10% : passent dans la circulation
- Consommé en excès, il augmente l'acide urique, la lipogénèse, les TG et le LDL
- Il est pro oxydant

##### ■ Les édulcorants de synthèse:

#### 👉 Les polyols: mannitol, maltitol, xylitol, isomalt

- Stables à la chaleur
- Pouvoir sucrant faible
- Non toxiques; mais peuvent donner de la diarrhée, une flatulence
- Mannitol :E421    Xylitol:E967    Sorbitol: E420  
Maltitol: E965    Lactitol : E966

#### 👉 Les édulcorants intenses:

- Aspartam, acesulfam K, saccharine, sucralose...: Pouvoir Sucrant très élevé; non stables à la chaleur :
  - Saccharine: E 954 ( PS 300 à 700 )
  - Aspartam: E 951 PS 200 ➔ métabolisé en phénylalanine.  
Doit être stocké au frais.
  - Acésulfam K: E950

Ces produits ont été accusés d'induire des tumeurs cérébrales, des SEP, épilepsies..., mais ils ont été réhabilités par la FDA, l'AFSSA, la FAO, l'OMS.

- Thaumatine et cyclamates sont interdits en Algérie (1999) et aux USA. Ils donnent de la cyclohexylamine cancérigène (tumeurs vésicales).

- **La stévia:** plante ayant un pouvoir sucrant très supérieur au sucre ( dose journalière autorisée: 4mg/kg/j) . Autorisée en France depuis 2009 mais pas dans l'UE. Forme purifiée: Rébaudioside A

#### ➤ **Recommandations concernant les édulcorants :**

- 📌 Les parents doivent bien lire les étiquettes et prendre en compte tout ce qui entre dans la composition d'un produit;
- 📌 Ne pas en donner aux enfants de moins de 3 ans;
- 📌 En faire une consommation raisonnable et occasionnelle.

#### 13.4.5. Cas particulier : NRS :

Il est en pleine croissance, donc son alimentation doit être complète, équilibrée, suffisante. L'allaitement est normal, la diversification classique. il faut apprendre les légumes dès le jeune âge, ne pas rajouter de sucre; essayer de fractionner les repas selon 5 ou 6 prises par jour, éviter de trop donner le sein ou des biberons la nuit, et savoir qu'un nourrisson peut être malade, grincheux, et refuser de s'alimenter → attention aux hypoglycémies !

#### En conclusion :

- L'alimentation est un pilier du traitement et de l'équilibre du diabète
- Elle doit être adaptée au mode thérapeutique,
- Les parents et les enfants y participent,

Dans le basal-bolus, maîtriser l'alimentation c'est apprendre à compter les hydrates de carbone

## 13.5. Activité physique :

Les activités physiques sont à encourager chez l'enfant diabétique. L'hypoglycémie est une complication majeure de l'effort, assez souvent à distance de l'effort lui-même (la nuit par exemple pour un effort physique dans l'après-midi). Toutefois, l'enfant et les parents doivent savoir qu'une activité physique intense peut favoriser l'apparition d'une acidocétose si l'équilibre glycémique est médiocre. L'expérience doit permettre à l'enfant diabétique de mettre au point un schéma approprié pour les activités physiques prévues. Certains enfants n'ont presque pas besoin d'adaptation, tandis que d'autres doivent diminuer leur dose 'insuline de 10% ou augmenter leur apport de glucides.

## 13.6. Suivi :

La prise en charge du diabète par les enfants et leur famille est quotidienne : injections, prise en charge diététique, surveillance, réflexion sur l'adaptation du traitement, hygiène de vie

Le suivi de l'enfant diabétique a pour objectif :

- d'aider l'enfant et sa famille à obtenir le meilleur équilibre possible au fil du temps, afin d limiter le risque de complications à long terme.
- de poursuivre l'éducation par rapport à la prise en charge de cette affection chronique et contraignante pour faciliter l'intégration des contraintes dans la vie quotidienne.
- d'amener progressivement les enfants vers l'autonomie.

Le suivi est assuré :

### ■ **En consultation :**

- tous les 3 mois : examen du carnet de surveillance glycémique, discussion des doses d'insuline, suivi de la courbe poids/taille, tension artérielle et dosage de l'HbA1c tous les 3 mois
- Bilan annuel : le bilan lipidique  
Le bilan thyroïdien et en particulier les anticorps anti-TPO  
Micro albuminurie  
Prescription d'examen ophtalmologique

### ■ **L'éducation de l'enfant et de sa famille**

Les journées d'éducation thérapeutiques sont proposées aux enfants mais aussi aux parents et à la fratrie, elles ont pour objectif d'aider à cette prise en charge en faisant évoluer les enfants vers l'autonomie et à les aider à mieux intégrer le diabète dans leur vie quotidienne. L'éducation thérapeutique fait partie à part entière du parcours de soin.

- **Education initiale :** Dès les premiers jours après la découverte du diabète, il faut leur apporter toutes les informations nécessaires pour cette prise en charge :

- Apprentissage des gestes techniques (surveillance, injections)
- Compréhension de la maladie, de l'équilibre glycémique, ce qui doit conduire à comprendre l'adaptation des doses d'insuline
- Eléments nécessaires pour bien conduire l'alimentation
- Apprendre à réagir dans les différentes situations (activités sportives, malaises hypoglycémiques, présence d'acétone, maladie intercurrente).

Tous les membres de l'équipe multidisciplinaire (médecin, infirmière, diététicienne, Psychologue, assistante sociale) ont un rôle à jouer pour cette information.

Le diabète vient souvent bousculer les habitudes de la famille et le contexte social et psycho- affectif auront une grande importance dans le traitement.

- **Education itérative** au cours des consultations ou lors d'activités de groupe

## 14. Dépistage et prévention :

### 14.1. Dépistage du diabète type 1:

L'existence d'une phase préclinique au cours du DT1 permet d'envisager de stratégies de dépistage de la maladie, dont l'objectif est de retarder ou de prévenir l'évolution vers l'insulinodépendance. Bien que le DT1 soit le plus souvent sporadique, les études de dépistage ont été essentiellement menées chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré de sujets diabétiques, en raison de leur risque élevé de développer la maladie comparativement à la population générale.

#### ■ Marqueurs génétiques :

Bien que certains haplotypes HLA soient nécessaires pour la survenue d'un diabète de type 1, ils ne sont pas suffisants. La fréquence élevée de haplotypes associés au DT1 chez les sujets non diabétiques et la prévalence relativement faible de la maladie font du typage HLA un test de faible valeur prédictive dans la population générale. A l'inverse, chez les germains de sujets diabétiques, il permet de définir des populations à risque fort et faible, en fonction du nombre d'haplotypes partagés avec les propositus ; ce risque est de l'ordre de 15% pour les germains HLA identiques, 5% pour les germains semi-identiques et de moins de 1% pour les germains HLA différents du propositus. Rechercher la présence de l'allèle HLA-DQB1\*0602 revêt un intérêt particulier, dans la mesure où cet allèle a un effet protecteur dominant, qui persiste même lorsqu'il existe des marqueurs sérologiques d'auto-immunité.

#### ■ Marqueurs sérologiques :

Les ICA ont constitué jusqu'à présent les marqueurs sérologiques les plus utilisés dans le cadre du dépistage du DT1.

Parmi les apparentés au 1<sup>er</sup> degré de sujets diabétiques de type 1, 5 à 10% ont des ICA, dont 30 à 100% développent un DT1 dans les 10 années suivantes. La valeur prédictive positive des ICA est plus élevée chez des sujets apparentés à des famille multiplex (au moins 2 sujets atteints), chez ceux âgés de moins de 10 ans, et lorsqu'ils sont présents à fort titres. Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive différents auto-anticorps ont récemment été évaluées chez des apparentés de sujets diabétiques. La recherche combinée d'anticorps anti-IA2 et de GADA apparait aussi performante que celle des ICA, et présente l'avantage d'être plus simple à standardiser.

Le risque de progression vers le DT1 est également corrélé au nombre d'auto-anticorps détectés. Chez les apparentés, le risque estimé à 7 ans est de 55% lorsqu'il existe plusieurs anticorps, s'élève à 0 – 100% quand 3 auto-anticorps ou plus sont détectés, alors qu'il est inférieur à 1% lorsqu'un seul anticorps est présent.

### ■ Marqueurs métaboliques :

Il n'existe pas à l'heure actuelle de mesure directe de la masse des cellules  $\beta$ . En pratique elle est estimée par le test de tolérance au glucose intraveineux (IVGT). La perte de la phase précoce de l'insulinosécrétion (définie par la somme des insulinémies 1 et 3 minutes après perfusion de glucose) est une anomalie métabolique détectable avant la survenue du DT1. Sa valeur prédictive positive est élevée : chez les apparentés de 1<sup>er</sup> degré ayant des ICA, la perte du pic précoce d'insulino-sécrétion s'accompagne d'un risque de développer le diabète dans les 4 ans supérieur à 90%.

## 14.2. Prévention du diabète type 1 :

Les progrès réalisés en matière d'insulinothérapie et d'auto surveillance glycémique ne permettent pas actuellement de prévenir complètement l'apparition des complications chroniques du diabète dans la majorité des cas. La transplantation de pancréas ou d'ilots de Langerhans n'est par ailleurs pas encore envisageable à large échelle. Dans ce contexte, et du fait de l'existence d'une phase préclinique, diverses approches ont été envisagées pour agir précocement dans l'évolution du DT1, visant à empêcher (prévention primaire) ou ralentir sinon arrêter (prévention secondaire) le processus de destruction des cellules  $\beta$ . La meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans cette destruction a en outre permis d'envisager des traitements spécifiques de la maladie.

## ■ Prévention primaire :

Les essais de prévention primaire visent à prévenir l'apparition des marqueurs immunologiques chez des sujets à haut risque génétique (en particulier apparentés du 1<sup>er</sup> degré ayant des allèles HLA de classe 2 de susceptibilité). Ces essais sont limités à l'heure actuelle par la méconnaissance des éventuels facteurs déclenchant de la maladie auto-immune.

Une étude, visant à évaluer l'effet potentiellement protecteur de l'exclusion des protéines de lait de vache dans les 6 premiers mois de vie, est actuellement en cours en Finlande (essai TRIGR). Des résultats préliminaires font état d'une réduction de la prévalence des auto-anticorps chez les enfants génétiquement à haut risque n'ayant pas eu de contact précoce avec le lait d'origine bovine.

Un projet d'administration orale d'insuline à des enfants à haut risque génétique (enfants de sujets diabétiques porteurs des allèles DR3 et DR4) est en cours d'élaboration.

## ■ Prévention secondaire :

On distingue deux grands types d'essais de prévention secondaire. Les essais menés chez des sujets à haut risque, définis par l'existence de marqueurs immunologiques prédictifs et d'anomalies métaboliques précoces, ont pour but de prévenir l'émergence du diabète. Ceux intéressant des sujets déjà au stade de diabète visent à préserver une insulino-sécrétion résiduelle.

## 🏠 Prévention du diabète :

### Traitement prophylactique par insuline sous-cutanée :

L'effet protecteur de l'insulinothérapie sous-cutanée a été démontré dans les modèles animaux de DT1. Un effet similaire chez l'homme est suggéré par des études pilotes menées chez des sujets à haut risque. L'insulinothérapie prophylactique semble agir par deux mécanismes différents, l'un métabolique, l'autre immunologique. L'administration sous-cutanée d'insuline exogène, par le biais d'une mise au repos des cellules  $\beta$ , réduirait l'expression des auto-antigènes insulaires, et par la même la vulnérabilité des cellules  $\beta$  vis-à-vis de l'agression auto-immune. Par ailleurs, l'insuline par voie sous-cutanée est capable d'induire une réponse lymphocytaire de type Th2, qui pourrait aboutir à un état de tolérance.

### Prévention par l'insuline par voie orale :

L'administration d'un antigène à faibles doses par voie orale permet d'activer, au sein du système immunitaire associé au tube digestif (plaques de Payer), des lymphocytes T suppresseurs spécifiques. Ces lymphocytes produisent, en présence de l'auto-antigène, des cytokines (IL-4, IL-10, TGF $\beta$ ) capables d'inhiber la maladie auto-immune locale.

### Prévention par le nicotinamide :

Le nicotinamide, vitamine du groupe B, augmente la résistance des cellules  $\beta$  à diverses agressions cytotoxiques, et notamment à celle induite par l'oxyde nitrique. Chez l'animal, l'administration de nicotinamide a un effet protecteur vis-à-vis du diabète. Chez l'homme, le premier essai randomisé de prévention chez des apparentés du premier degré avec le nicotinamide est négatif. Un large essai européen (ENDIT) conduit chez des enfants à haut risque est en cours.

### **Maintien d'une insulino-sécrétion résiduelle :**

#### Traitement par insuline orale :

L'étude DIOR récemment réalisée en France a testé l'efficacité de l'insuline par voie orale dans le maintien d'une insulino-sécrétion résiduelle chez des patients ayant un DT1 récent, traités par insuline. Les résultats préliminaires indiquent l'absence de bénéfice du traitement par voie orale, mais il est possible que cela tienne à la dose d'antigène utilisée.

#### Traitement intensifié du diabète :

L'étude DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) a démontré le bénéfice indiscutable d'un traitement intensifié du diabète sur l'apparition et la progression des complications dégénératives liées à la maladie. Cette étude a également montré, en accord avec des travaux antérieurs, l'effet bénéfique d'une insulinothérapie intensive sur l'insulino-sécrétion résiduelle, dont les mécanismes semblent être la réduction de la glucotoxicité d'une part et la mise au repos des cellules  $\beta$  restantes d'autre part.

# Chapitre 2 : Partie pratique

## 1. Objectif :

- Objectif principal :
  - déterminer le profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif des enfants atteints de diabète de type 1 dont la découverte précède l'âge de 5 ans.
- Objectif secondaire :
  - apprécier l'impact du taux d'IGF-1 sur l'équilibre glycémique

## 2. Patients et méthodes :

### Type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive transversale.

### Population cible et période de l'étude :

Notre étude s'est portée sur 61 enfants diabétiques dont le diabète s'est déclaré avant l'âge de 5 ans, ces patients suivis en consultation spécialisée et en hôpital du jour au service de pédiatrie du CHU de Tlemcen survenant pendant la période de 01/08/2014 au 31/10/2014

N'ont pas été pris en compte dans l'étude : les patients dont la découverte du diabète précédait l'âge de 5 ans

La collecte des données a été effectuée grâce à une fiche élaborée à cet effet :

## Questionnaire :

Nom : Prénom : Date de naissance : N° de téléphone :

### Anamnèse :

Consanguinité : oui non

Antécédents familiaux de diabète : non oui : DT1 DT2

### Antécédents personnels :

Allaitement maternel : oui non

Mode de révélation du diabète : acidocétose syndrome polyuro-polydipsique fortuit autre

Age de révélation du diabète :

Ancienneté du diabète :

### Examen clinique :

Poids : ( DS) Taille : ( DS) BMI :

Retard staturo-pondéral : oui non

### Examens complémentaires :

Age osseux :

Ac anti-insuline : Ac anti-GAD : Ac anti-ilots : peptide C :

HBA1c :

TSH : FT4 :

IGF1 :

### Thérapeutique et observance :

Type de schéma : Basal-Bolus : Split-mix : autre :

Type d'insuline utilisée :

Nombre d'injection :

Nombre d'unités/Kg :

Ecart de régime : oui non

Complications du site d'injection : oui non

Hypoglycémie : oui non

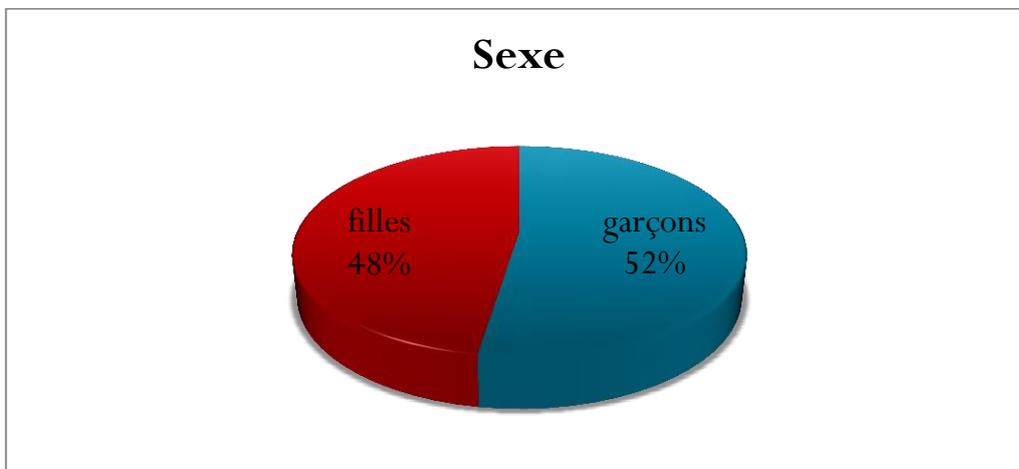
Acidocétose : oui non

Hospitalisation : oui non

### 3. Résultat

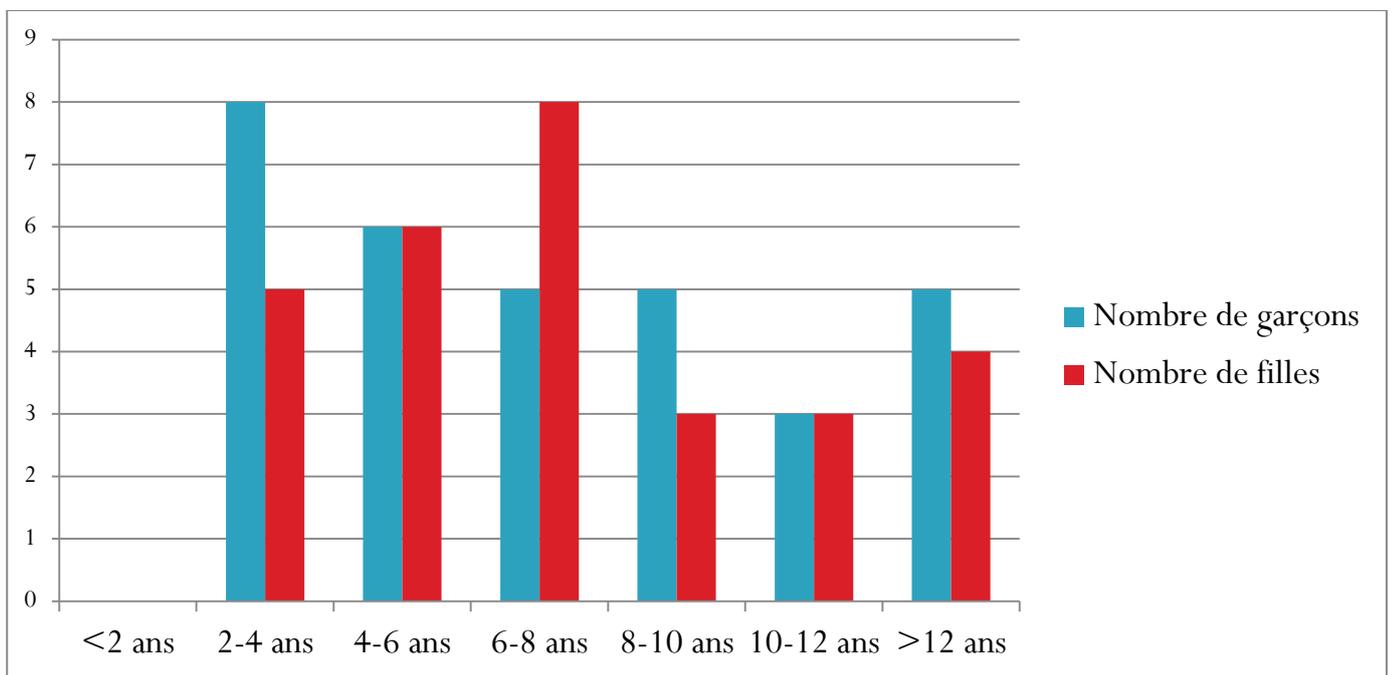
- L'exploitation des données faite par le logiciel excel
- Répartition des résultats des enfants diabétiques suivis en consultation spécialisée au service de pédiatrie CHU Tlemcen, durant la période du 01/08/2014 au 31/10/2014 :

#### 📌 Répartition des cas selon le sexe :

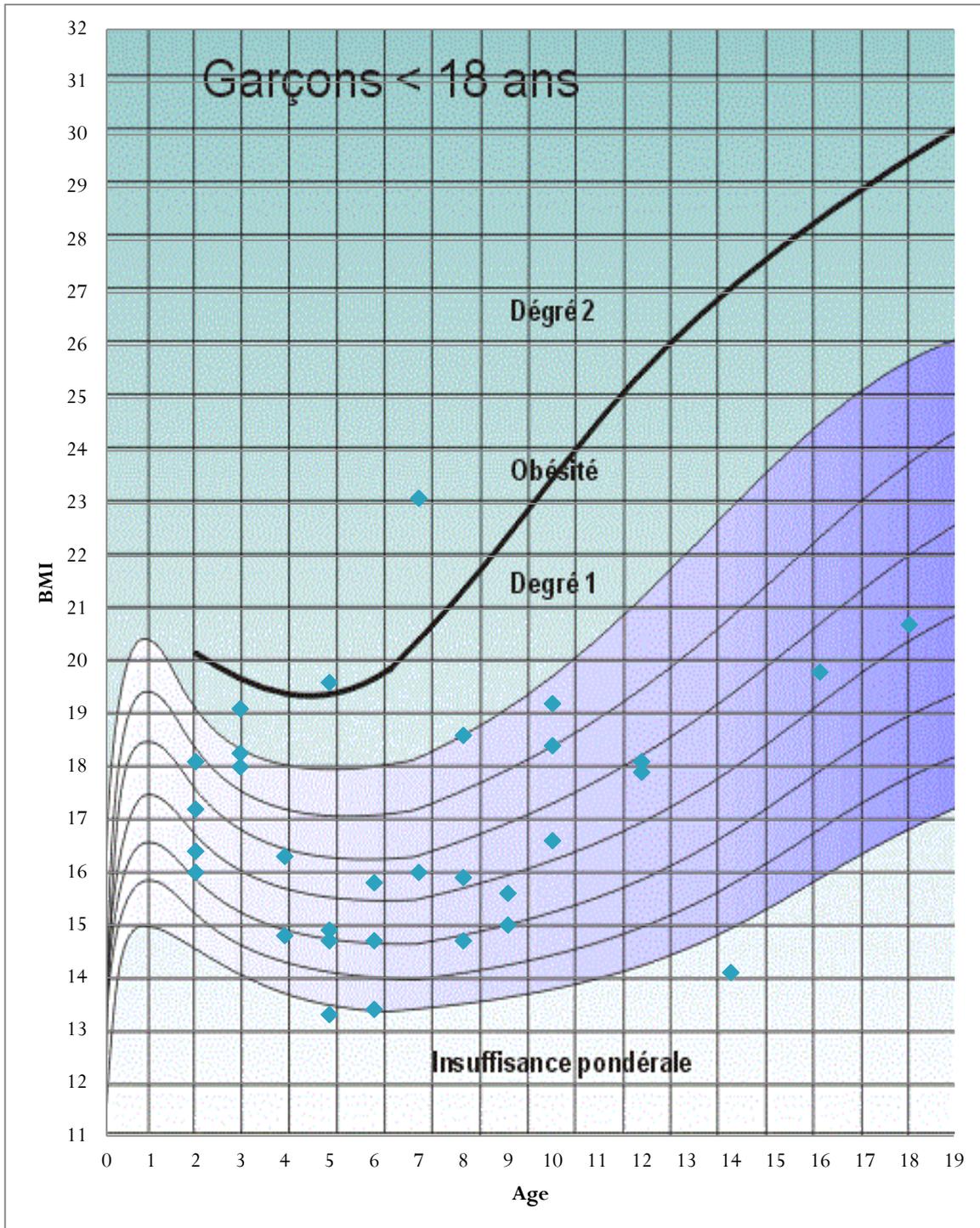


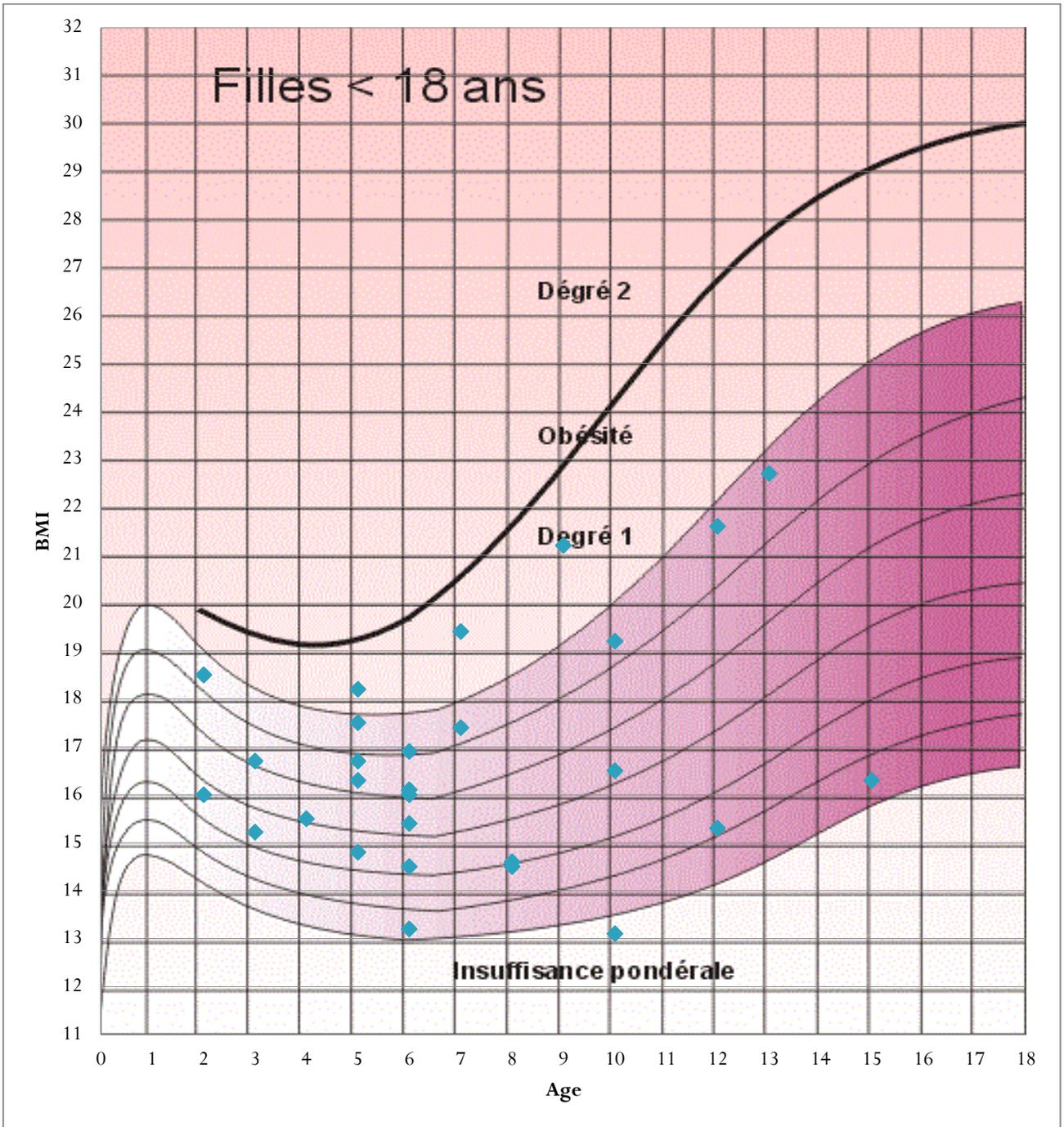
📌 Répartition des cas en fonction de l'âge :

	Nombre de garçons	Nombre de filles	total
<2 ans	0	0	0
2-4 ans	8	5	13
4-6 ans	6	6	12
6-8 ans	5	8	13
8-10 ans	5	3	8
10-12 ans	3	3	6
>12 ans	5	4	9
total	32	29	61

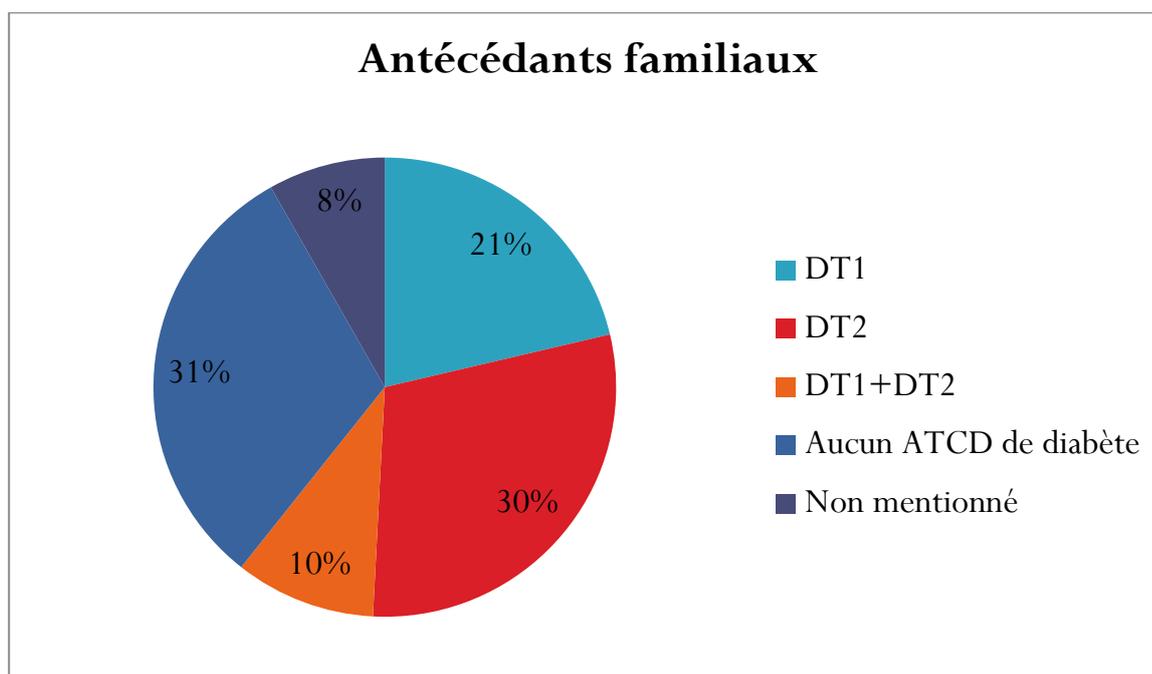


📌 Répartition en fonction des BMI:





■ Répartition des cas selon la présence d'antécédents familiaux de diabète :

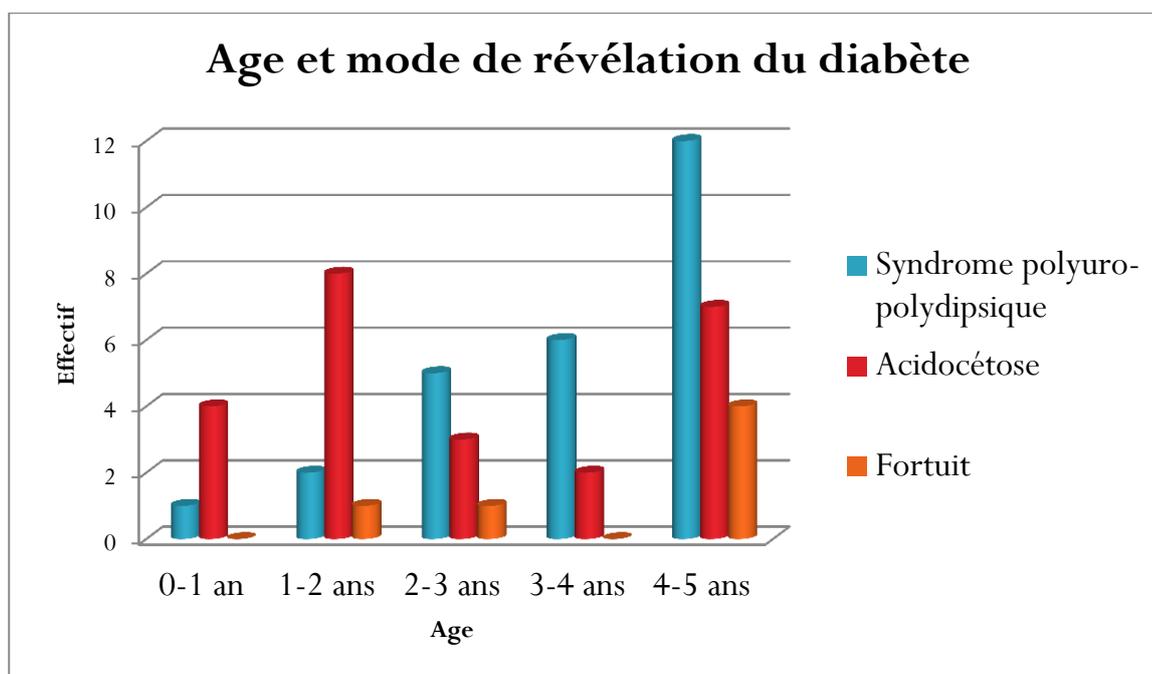


■ Répartition des cas selon la présence de consanguinité :

10% des enfants diabétiques appartenant à l'échantillon étudié ont des parents consanguins, dans 84% des cas la consanguinité est absente, et non mentionnée dans 6% des cas étudiés.

📌 Répartition selon l'âge et le mode de révélation du diabète :

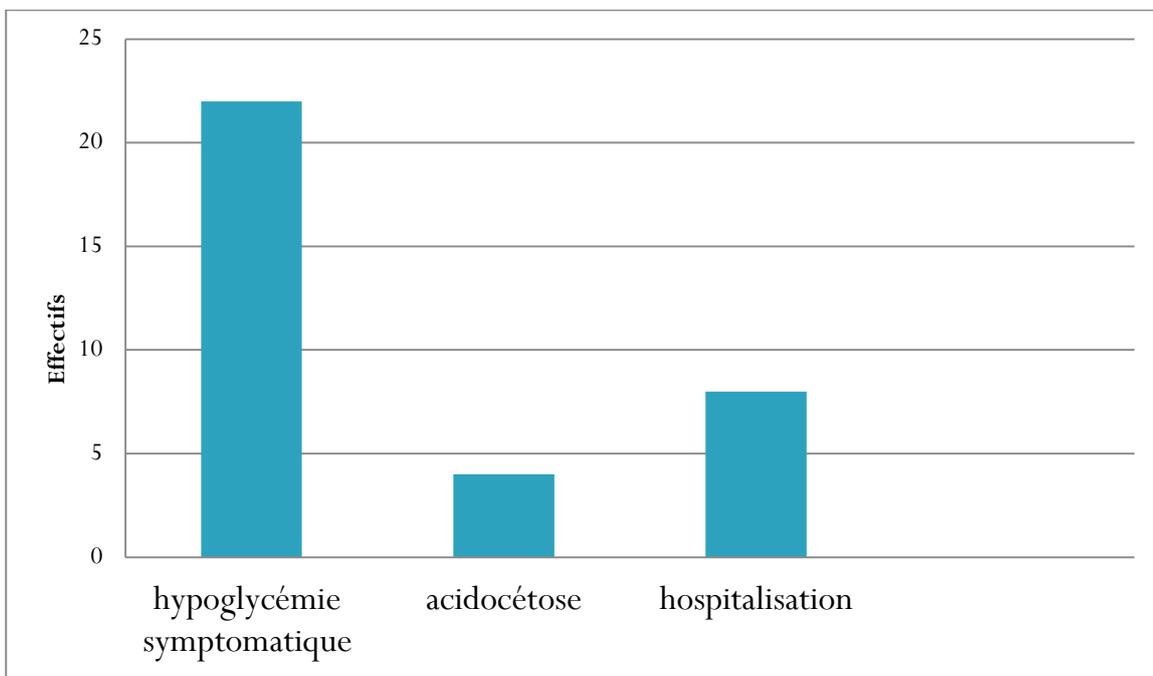
	Syndrome polyuro-polydipsique	Acidocétose	Fortuit
0-1 an	1	4	0
1-2 ans	2	8	1
2-3 ans	5	3	1
3-4 ans	6	2	0
4-5 ans	12	7	4



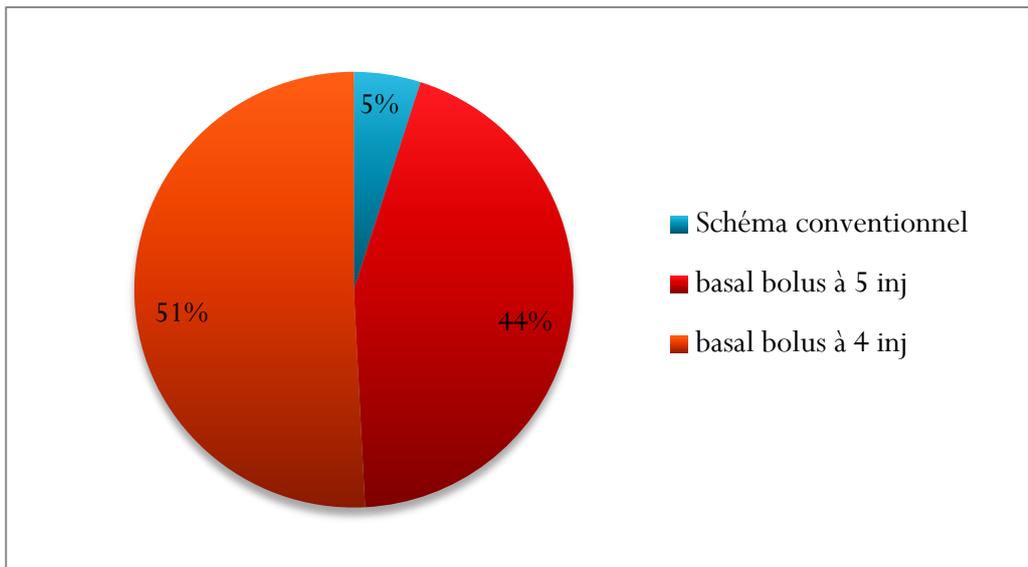
### 📌 Répartition des cas selon l'existence de maladies associées :

L'association à une autre maladie auto-immune a été notée pour 7 patients dont 3,29% ont une thyroïdite associée et 8,19% des cas ont une maladie coéliqua associée.

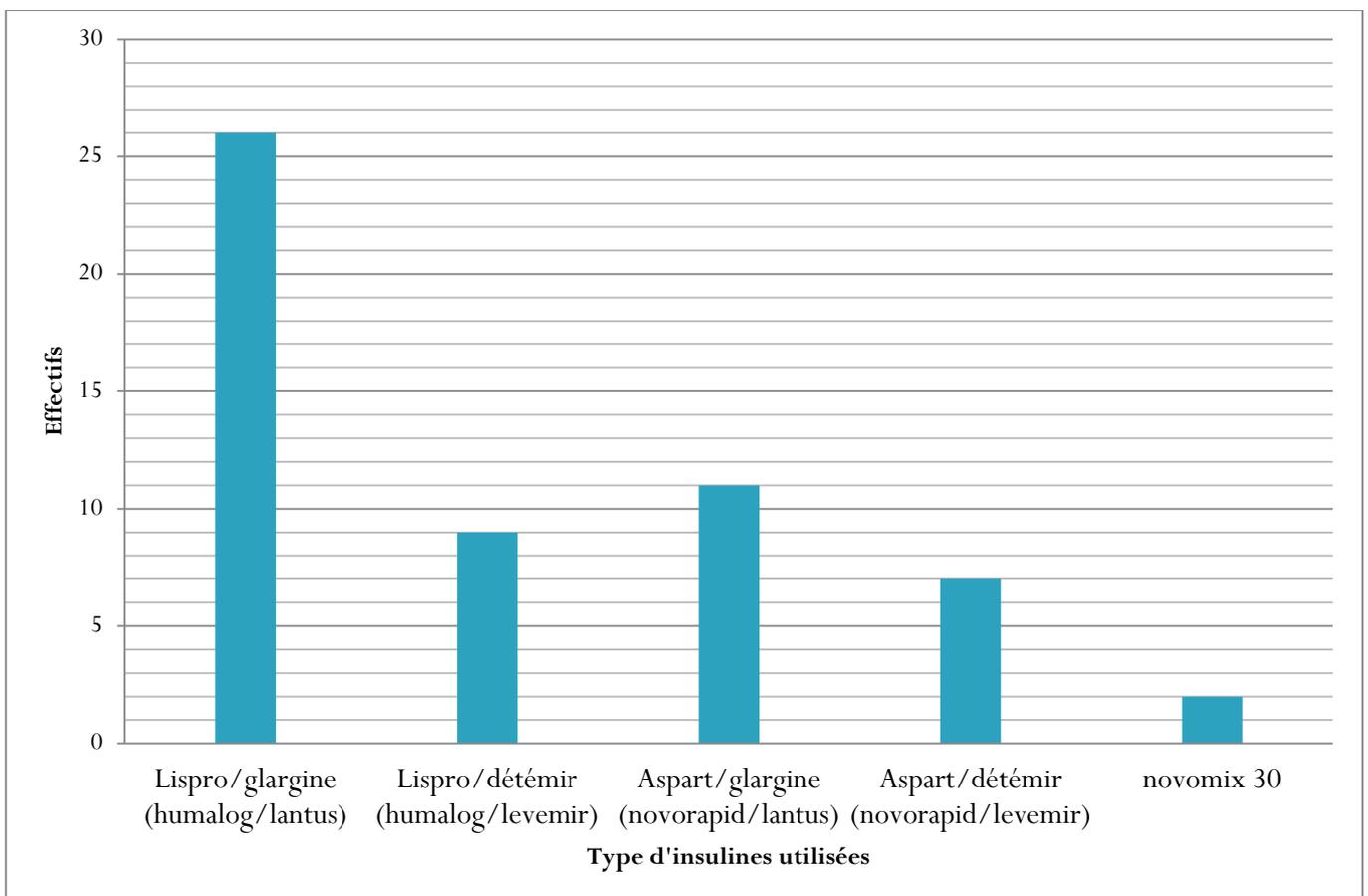
### 📌 Répartition des cas selon la survenue de complications aiguës :



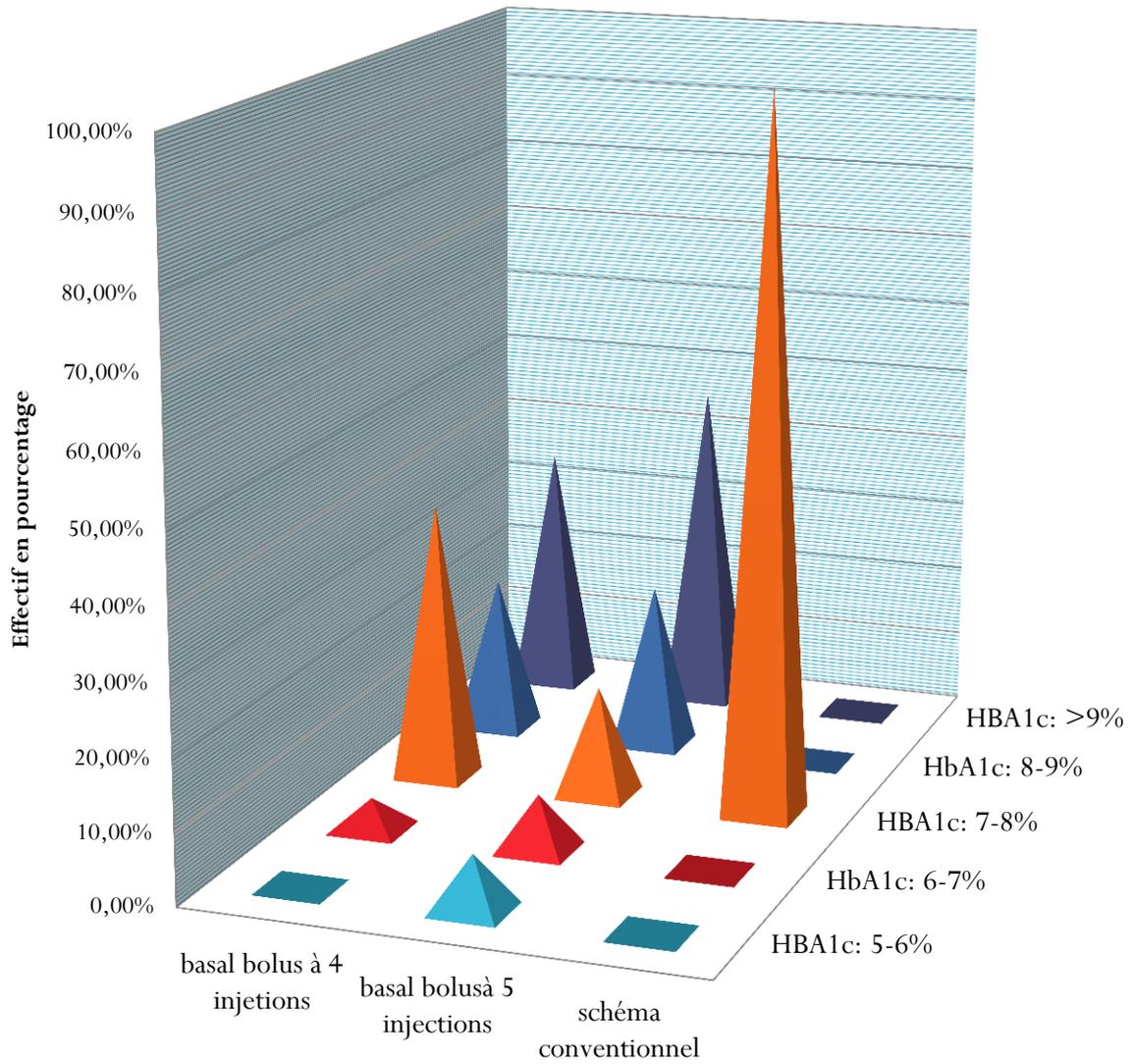
📌 Répartition selon le type de schéma utilisé :



📌 Répartition selon le type d'insuline utilisée :

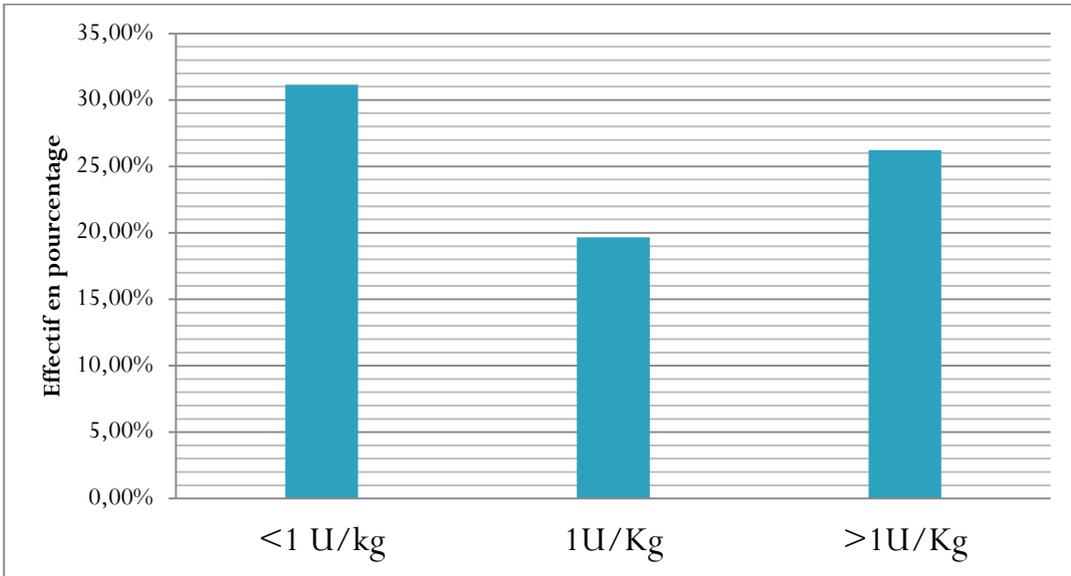


📌 Répartition en fonction de l'équilibre glycémique des différents schémas utilisés :

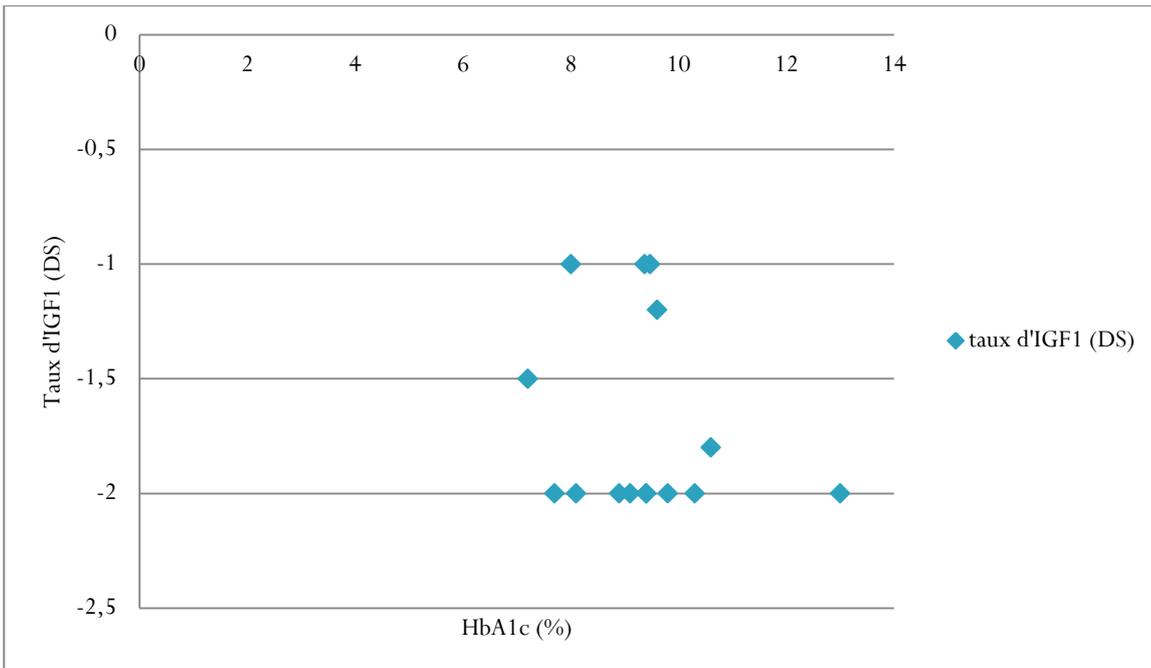


	basal bolus à 4 injections	basal bolus à 5 injections	schéma conventionnel
■ HbA1c: 5-6%	0	7,69%	0
■ HbA1c: 6-7%	4,34%	7,69%	0
■ HbA1c: 7-8%	39,13%	15,38%	100%
■ HbA1c: 8-9%	21,73%	23,07%	0%
■ HbA1c: >9%	34,78%	46,15%	0

📌 Répartition selon le nombre d'unité d'insuline/poids :



📌 Répartition selon les résultats des dosages IGF1 :



## 4. Analyse et discussion :

### 📌 Critique de la méthodologie :

Notre étude avait pour but d'évaluer le profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif des enfants diabétiques suivis en consultation au service de pédiatrie du CHU de Tlemcen. Elle s'est heurtée à certaines limites et contraintes

Notre étude étant essentiellement rétrospective, nous n'avons pas pu recueillir toutes les variables et données concernant les patients car elles n'étaient pas toujours intégralement répertoriées dans les dossiers

Pour l'appréciation des complications, l'étude a considéré les patients à un moment de l'évolution du diabète et a consisté à recenser les complications aiguës. Une étude prospective plus longue serait à envisager pour pouvoir apprécier l'impact de la réduction de la glycémie et de l'HbA1C sur les complications à long terme.

La collecte des dosages du taux d'IGF1 n'a pu être réalisée que pour 27,86% des cas. (Patients perdus de vue, ou non coopératifs pour la réalisation des prélèvements)

47,54% des patients ne disposaient pas de résultats du dosage des Ac anti insuline, anti GAD, TPO et TSH du fait du cout de ces examens biologiques

### 📌 Discussion :

Le pourcentage des patients dont le diabète s'est déclaré avant l'âge de 5 ans parmi le total des diabétiques suivis en consultation est en moyenne de 49,59 %.

On remarque dans notre étude que le diabète chez l'enfant moins de 5ans touche aussi bien les filles que les garçons avec une légère prédominance masculine (52 %de garçons, 48 % de filles). L'étude réalisée au niveau du service de pédiatrie en 2012 qui rapporte une prédominance féminine avec des proportions de 59% de filles et 41% de garçons. Nous constatons donc des résultats variables, ceci est en rapport probablement avec la méthodologie, les modes de recrutement et la non homogénéité des populations

L'âge moyen de découverte est de 34,2 mois alors qu'il était de 25 mois lors de cette même étude réalisée en 2012.

Pour la majorité de nos malades l'IMC est dans les normes sauf pour 6 cas qui présentent une obésité et 3 cas un retard pondéral. Ces résultats sont comparables à l'étude faite en 2012 où l'IMC a été également utilisé pour déterminer le type pondéral, et retrouve une obésité chez 6 patients et 2 cas de retard pondéral.

61% de nos patients ont des ATCD familiaux de diabète : 21% de DT1 30% DT2 et 10% de DT1 + DT2

Le pourcentage des patients ayant des parents consanguins est de 10%

Le mode de début chez les enfants âgés de moins de 2 ans est dans la majorité des cas par un tableau bruyant sous forme d'acidocétose puisque la triade polyphagie, polydipsie et polyurie n'est pas exprimée chez cette tranche d'âge, par contre à partir de 3 ans le mode de révélation le plus fréquent se fait par un syndrome polyuropolydipsique

Le schéma le plus utilisé chez nos patients est le schéma basal bolus avec 4 injections (3 rapides et 1 basale) : 39,34% des cas et avec 5 injections (4rapides et 1 basale) : 44,26% des cas le reste des patients sont sous schéma conventionnel : 3,27%

D'une manière générale l'équilibre glycémique jugé par la moyenne des HbA1C a été bon pour 18% des patients ( $hba1c \leq 7,5\%$ ), 55,73% ont un équilibre moyen ( $hba1c$  comprise entre 7,5 et 10%) le reste ont un équilibre médiocre ( $hba1c \geq 10\%$ )

Equilibre selon le type de schéma : 4,34% des patients sous basal bolus avec 4 inj et 15,38 % des patients sous basal bolus à 5 injections ont un bon équilibre glycémique avec une HbA1c  $< 7\%$ .

60,83% des patients sous basal bolus avec 4 inj et 38,45% des patients sous basal bolus à 5 inj ont une HbA1c comprise entre 7 et 9%

La totalité des patients sous schéma conventionnel ont une HbA1c comprise entre 7 et 8%. Bien qu'il est difficile de garder un bon équilibre glycémique chez ces patients, nous constatons que c'est le schéma basal bolus qui permet d'atteindre des HbA1c  $< 7\%$  et notamment le schéma à 5 inj.

On remarque que la majorité de nos patients ont une dose d'insuline/poids  $\leq 1u/kg$  ce qui est un bon indice

Concernant le régime alimentaire : 21,31% des patients ont un bon régime alimentaire ce qui est le résultat des séances d'éducation et de diététique réalisé au service. Et environ 47,54% des patients présentent des écarts de régime selon nos questionnaires

Le pourcentage des patients qui ont été hospitalisés durant les 6 derniers mois est de 13,11%. Les complications métaboliques aiguës sont retrouvées chez 39,34% des cas. Il

s'agissait d'une acidocétose dans 6,56% des cas, des hypoglycémies symptomatiques dans 36,06% des cas. Le taux relativement faible des complications acidocétosiques témoigne d'un meilleur suivi et éducation des malades.

D'après les résultats des dosages du taux d'IGF1 effectués chez 16 patients : nous avons retrouvés chez 81,25% des patients un taux d'IGF 1 effondré à -2DS correspondant à une HbA1c élevée. On remarque aussi que 2 patients parmi ceux chez qui le dosage d'IGF1 a été effectué présentant des taux d'IGF1 bas avaient une anémie chronique dont une sévère ayant nécessité une transfusion sanguine rendant compte de l'impossibilité d'interpréter correctement leur valeurs d'HbA1c.

## 5. Conclusion :

L'objectif principal de notre étude est de souligner les particularités de la prise en charge du diabète type 1 s'étant déclaré avant l'âge de 5ans/ un mode de révélation bruyant, la fréquence élevée de survenue de complications métaboliques aiguës, ainsi que la relative fréquence de l'association à des maladies autoimmunes : maladie coeliaque et thyroïdite

Secondairement concernant le rôle du taux d'IGF1 sur l'équilibre glycémique : le déficit en IGF1 est en relation avec des HbA1c élevées

Le diabète type 1 est une maladie auto-immune dont les complications sont potentiellement invalidantes à moyen et à long terme d'où l'intérêt d'une bonne prise en charge et d'un bon suivi

Une gestion efficace du diabète a pour but de limiter les complications et assurer également une meilleure qualité de vie pour les enfants atteints de diabète. Ceux qui sont impliqués dans le traitement sont principalement l'enfant et ses parents. Un rôle très important peut être joué par la famille au sens large, le médecin et l'école jouent également un rôle actif dans la gestion du diabète de l'enfant.

Autonomiser les enfants et leurs familles par le biais de l'éducation, la motivation et le soutien est donc la pierre angulaire d'un bon contrôle du diabète. Les complications du diabète sont évitables à condition de maintenir au fil des années une HbA1c aux alentours de 7% ceci est possible suite à une éducation adéquate à l'autogestion du diabète.

Encourager la formation des diabétiques dans des conditions adéquates reste le premier défi à soulever pour l'amélioration de la diabétologie pédiatrique.

## RESUME :

### Particularités de la prise en charge du diabète type 1 chez des enfants dont la révélation est survenue avant l'âge de 5 ans

Auteurs : Y. Zerga, S. Chiali, Service de pédiatrie CHU Tlemcen- Algérie, faculté de Médecine Tlemcen-Algérie

Introduction : Le diabète de type 1 est l'endocrinopathie la plus fréquente chez l'enfant. Son incidence est en nette progression dans le monde. L'enfant diabétique nécessite une hygiène de vie adaptée et le suivi par une équipe pluridisciplinaire composée de pédiatre spécialiste en diabétologie, psychologue, diététicien, infirmier spécialisé.

Objectif : déterminer les particularités du diabète chez les enfants dont l'âge de déclaration est inférieur à 5 ans , aussi essayer de définir une relation équilibre glycémique (HbA1c)- IGF1

Patients et méthodes : il s'agit d'une étude épidémiologique transversale observationnelle sur des enfants diabétiques dont le diabète s'est déclaré avant 5 ans, suivis en consultation spécialisée et en hôpital du jour au service de pédiatrie du CHU de Tlemcen. Pour chaque enfant nous avons déterminé : Les caractéristiques générales : sexe, âge, antécédents familiaux de diabète (DT1, DT2), et les antécédents pathologiques personnels. L'âge de révélation, les circonstances de découverte, les données de l'examen clinique, les résultats biologiques. Les schémas avec les doses d'insuline reçus, le suivi de l'équilibre glycémique par l'hémoglobine glyquée et le confort de vie de l'enfant.

Résultats : 61 enfants diabétiques dont l'âge de révélation du diabète est inférieur à 5 ans sont concernés par notre étude. Le sexe ratio : de la population étudiée est de 1,10 (32g pour 29f) avec un âge moyen : 6,9 ans. Notre étude a révélé que l'âge moyen de découverte est aux alentours de 2,85 ans, la consanguinité est présente dans 10% des cas et des antécédents familiaux de diabète DT1 sont présents chez 21% des patients. Concernant le mode de révélation de la maladie : une acidocétose est retrouvée dans 34,42% des cas, un syndrome polyuro-plydisique dans 32,78% des cas et une découverte fortuite chez 8 % des patients. Par ailleurs, nous avons constaté que 95,09%, des patients sont sous schéma basal bolus, et seulement 4,91% des patients qui sont sous schéma conventionnel avec une HbA1c moyenne = 8,61%. Nous avons aussi noté que 36,06% des patients ont présenté une hypoglycémie symptomatique durant les 6 derniers mois précédant la période de l'étude, 13,11% furent hospitalisés, avec une proportion de 6,56% pour acidocétose. La présence de maladies associées a été retrouvée chez 7 patients: dont 2 sont atteints d'une thyroïdite, et 5 ayant une maladie coéliqua associée. Quant à l'impact des taux d'IGF1 sur le contrôle glycémique : 81,25 % des patients ayant des taux d'IGF1 bas avaient une HbA1c élevée. La majorité des malades l'IMC est dans les normes sauf pour 6 cas qui présentent une obésité dont 4 ont des antécédents de DT2

Conclusion : Le diabète insulino-dépendant est une maladie chronique difficile à prendre en charge de manière optimale chez les jeunes enfants. Le maintien d'un bon équilibre glycémique à long terme permet la prévention des complications métaboliques aiguës ainsi que la prévention des complications dégénératives chroniques.