



**HAL**  
open science

# Diabète à anticorps négatifs de l'enfant : présentation, évolution et diagnostic étude d'une cohorte de patients rouennais

Laure Catoire

## ► To cite this version:

Laure Catoire. Diabète à anticorps négatifs de l'enfant : présentation, évolution et diagnostic étude d'une cohorte de patients rouennais. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01079563

**HAL Id: dumas-01079563**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01079563v1>

Submitted on 3 Nov 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE  
PHARMACIE DE ROUEN**

**ANNÉE 2014**

**THESE n° :**

**THÈSE POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'état)

PAR

Madame Laure CATOIRE

NÉE LE 10 JUIN 1985 À PARIS 14<sup>e</sup>

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02 OCTOBRE 2014

**DIABÈTE À ANTICORPS NÉGATIFS DE L'ENFANT  
PRÉSENTATION, ÉVOLUTION ET DIAGNOSTIC  
ÉTUDE D'UNE COHORTE DE PATIENTS  
ROUENNAIS**

PRÉSIDENT DE JURY : Monsieur le Professeur Christophe Marguet

DIRECTEUR DE THÈSE : Madame le Docteur Mireille Castanet

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014**  
**U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J.BORDE - Ph.LAURET - H.PIGUET -**  
**C.THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-**  
**GUITRANCOURT - M.BENOZIO -**

**J.BORDE - Ph.BRASSEUR - R.COLIN -**  
**E.COMOY - J.DALION - P.DESHAYES -**  
**C.FESSARD - J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -**  
**J.GARNIER - J.HEMET - B.HILLEMANT -**  
**G.HUMBERT - J.M JOUANY - R.LAUMONIER**  
**- Ph.LAURET - M.LE FUR - J.P LEMERCIER -**  
**J.P LEMOINE - M<sup>e</sup> MAGARD - MM.**  
**B.MAITROT - M.MAISONNET - F.MATRAY -**  
**P.MITROFANOFF - M<sup>me</sup> A.M ORECCHIONI -**  
**P.PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON - M<sup>me</sup>**  
**SAMSON-DOLLFUS - J.C SCHRUB - R.SOYER**  
**- B.TARDIF - J.TESTART - J.M THOMINE -**  
**C.THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M**  
**WOLF**

I - <b>MEDECI          NE</b>
--------------------------------------

**PROFESSEURS**

M. Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno <b>BACHY</b>	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b> Moléculaire	HCN	Biochimie et Biologie
M. Jacques <b>BENICHOU</b> informatique médicale	HCN	Biostatistiques et
M. Jean-Paul <b>BESSOU</b> cardio-vasculaire	HCN	Chirurgie thoracique et
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b> réadaptation	CRMPR	Médecine physique et de
M. Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
M. Jean-François <b>CAILLARD</b> ( <i>Surnombre</i> ) Travail	HCN	Médecine et santé au
M. François <b>CARON</b> tropicales	HCN	Maladies infectieuses et
M. Philippe <b>CHASSAGNE</b> (Gériatrie)	HB	Médecine interne
M. Vincent <b>COMPERE</b> réanimation chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et
M. Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
M. Pierre <b>CZERNICHOW</b> de la santé	HCH	Epidémiologie, économie
M. Jean - Nicolas <b>DACHER</b> Médicale	HCN	Radiologie et Imagerie

M. Stéfan <b>DARMONI</b> Médicale/Techniques de communication	HCN	Informatique
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean <b>DOUCET</b> Interne - Gériatrie.	HB	Thérapeutique/Médecine –
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b> Entérologie	HCN	Hépto – Gastro -
M. Frank <b>DUJARDIN</b> Traumatologique	HCN	Chirurgie Orthopédique -
M. Fabrice <b>DUPARC</b> Orthopédique et Traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie
M. Bertrand <b>DUREUIL</b> réanimation chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et
Mlle Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b> Travail	HCN	Médecine et Santé au
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b> métaboliques	HB	Endocrinologie et maladies
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b> pathologiques	HCN	Anatomie cytologie

M. Vincent <b>LAUDENBACH</b> chirurgicale	HCN	Anesthésie et réanimation
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b> métaboliques	HB	Endocrinologie et maladies
M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand <b>MACE</b> cytogénétique	HCN	Histologie, embryologie,
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
M. Pierre <b>MICHEL</b> Entérologie	HCN	Hépatologie - Gastro -
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Neurologie
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b> Vénérologie	HCN	Dermatologie -
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b> maxillo-faciale	HCN	Stomatologie et chirurgie
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire

M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b> dévelop. et de la reprod.	HCN	Biologie et méd. du
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>Mise en dispo</i> ) Médecine d'urgence	HCN	Réanimation Médicale,
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto – Gastro
Mme Céline <b>SAVOYE – COLLET</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît <b>VEBER</b> Réanimation chirurgicale	HCN	Anesthésiologie
M. Pierre <b>VERA</b> de l'image	C.B	Biophysique et traitement
M. Eric <b>VERIN</b> réadaptation	CRMPR	Médecine physique et de
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
------------------------------------	-----	---------------------------

M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b> moléculaire	HCN	Biochimie et biologie
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
M. Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
M. Manuel <b>ETIENNE</b> tropicales	HCN	Maladies infectieuses et
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b> de la santé	HCN	Epidémiologie, économie
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b> moléculaire	HCN	Biochimie et Biologie
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b> cytogénétique	HCN	Histologie, embryologie,
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
M. Pierre Hugues <b>VIVIER</b>	HCN	Imagerie Médicale

### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mme Cristina <b>BADULESCU</b>	UFR	Communication



<b>II - PHARMA CIE</b>
--------------------------------

**PROFESSEURS**

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

**MAITRES DE CONFERENCES**

Mle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> économie de la santé	Législation pharmaceutique et
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique

Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mlle Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
M. Gilles <b>GARGALA (MCU-PH)</b>	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
M. Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### **PROFESSEUR CONTRACTUEL**

Mme Elizabeth <b>DE PAOLIS</b>	Anglais
--------------------------------	---------

### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Imane <b>EL MEOUCHE</b>	Bactériologie
Mlle Juliette <b>GAUTIER</b>	Galénique
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie



**III –  
MEDECI  
NE  
GENERA  
LE**

**PROFESSEURS**

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :**

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :**

M Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

**HCN - Hôpital Charles Nicolle**

**GUILLAUME**

**CB - Centre HENRI BECQUEREL**

**Spécialisé du Rouvray**

**CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation**

**HB - Hôpital de BOIS**

**CHS - Centre Hospitalier**

<p><b>LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE</b></p>
--

Melle Cécile **BARBOT**  
Minérale

Chimie Générale et

M. Thierry **BESSON**  
thérapeutique

Chimie

M. Roland **CAPRON**

Biophysique

M Jean **CHASTANG**

Mathématiques

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**  
Economie de la Santé

Législation,

Mle Elisabeth **CHOSSON**

Botanique

M. Jean-Jacques **BONNET**

Pharmacodynamie

Mme Isabelle **DUBUS**

Biochimie

M. Loïc **FAVENNEC**

Parasitologie

M. Michel **GUERBET**

Toxicologie

M. Olivier **LAFONT**

Chimie organique

Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**

Physiologie

Mme Martine **PESTEL-CARON**

Microbiologie

Mme Elisabeth **SEGUIN**

Pharmacognosie

M. Mohamed **SKIBA**  
Galénique

Pharmacie

M. Philippe **VERITE**

Chimie analytique

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil <b>ADRIOUCH</b> biologie moléculaire  905)	Biochimie et  (Unité Inserm
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> biologie moléculaire	Biochimie et  (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (Néovasc)	Neurosciences
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> moléculaire humaine	Génétique  (UMR 1079)
M. Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> Inserm 1076)	Physiologie (Unité
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> 1079)	Biochimie (UMR

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei <b>FETISSOV</b> (Groupe ADEN)	Physiologie
Mme Su <b>RUAN</b> Informatique	Génie

Par délibération en date du 3 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



## Remerciements

J'adresse tout d'abord mes remerciements les plus respectueux à Monsieur le Professeur Marguet, de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de soutenance ainsi que de la grande richesse de l'enseignement prodigué au sein de son service.

Je tiens à très sincèrement remercier ma directrice de thèse, madame le Docteur Castanet de m'avoir confiée ce travail, de m'avoir guidée et conseillée durant son élaboration, et de m'avoir encouragée avec beaucoup d'enthousiasme dans la voie passionnante de l'endocrinologie-pédiatrique.

Je remercie aussi très particulièrement Monsieur le Professeur Marret de participer à ce jury, de sa disponibilité et sa bienveillance durant mon internat. Veuillez recevoir ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Je remercie également Monsieur le Docteur Prevost d'avoir accepté de participer à ce jury de pédiatrie.

J'adresse également de sincères remerciements à toutes les personnes qui m'ont aidée dans l'élaboration de ce travail :

Madame le Docteur Wieliczko pour sa disponibilité et ses précieux conseils.

Les infirmières de diabétologie pédiatrique qui ont joué un rôle crucial dans la réalisation de ce travail.

Le Docteur Hau pour ses explications en immunologie.

Madame Caroline Thill et Monsieur Cédric Tzébia qui m'ont beaucoup aidée dans la réalisation des tests statistiques.

Je souhaiterais aussi exprimer ma reconnaissance à toutes les équipes médicales et paramédicales rencontrées au cours de ses 4 années d'internat, aux équipes de pédiatrie et réanimation néonatale du CHU de Rouen tout d'abord, mais également un merci tout particulier aux équipes du centre hospitalier d'Elbeuf, et d'endocrinologie pédiatrique du Kremlin Bicêtre.

A tous mes maîtres, PU-PH, MCU-PH, PH, Chefs de clinique, Assistants et internes, que tous ceux qui m'ont guidée dans ma formation médicale soient ici assurés de ma gratitude.

Je voudrais enfin adresser des remerciements particuliers

A mes amis, médecins ou non qui ont compris l'exigence de ces études et sont toujours aussi présents.

A ma famille, pour leurs encouragements et pour la curiosité qu'ils portent à mon travail.

A Sami surtout, pour son soutien, sa patience et son humour, qualités si précieuses durant ces années d'études.

## Table des tableaux et figures :

<b>Figure 1</b> : Incidence du diabète de l'enfant en Europe selon Eurodiab.....	p°7
<b>Figure 2</b> : Évolution du taux d'incidence du DT1 entre 0 et 19 ans dans 4 régions de France entre 1988 et 1997.....	p°8
<b>Figure 3</b> : Caractère saisonnier du DT1 chez l'enfant au moment du diagnostic.....	p°8
<b>Figure 4</b> : Schéma des gènes à expression bêta-pancréatique impliqués dans les diabètes monogéniques.....	p°13
<b>Figure 5</b> : Algorithme de classification des diabètes de l'enfant, d'après Reinehr et al.....	p°16
<b>Figure 6</b> : Algorithme de classification du diabète d'après O'Connor et al.....	p°17
<b>Figure 7</b> : Cartographie des gènes HLA sur le chromosome 6 humain.....	p°22
<b>Figure 8</b> : Répartition des patients diabétiques de 2000 à 2012 au CHU de Rouen.....	p°29
<b>Figure 9</b> : Population étudiée : flow chart.....	p°30
<b>Figure 10</b> : Schéma de la pré-pro insuline, d'après Stoy et al.....	p°39
<b>Figure 11</b> : Outils bio-informatiques de prédiction de pathogénicité des mutations faux-sens..	p°40
<b>Figure 12</b> : Évolution du titre des anticorps dans le temps, d'après Vaziri-Sani et al.....	p°49
<b>Tableau 1</b> : Classification et caractéristiques des diabètes MODY.....	p°14
<b>Tableau 2</b> : Caractéristiques des patients au diagnostic selon leur statut auto-anticorps.....	p°31
<b>Tableau 3</b> : Facteurs influençant le critère de jugement principal.....	p°32
<b>Tableau 4</b> : Description des 2 populations étudiées (avec et sans auto-ac) après appariement..	p°34
<b>Tableau 5</b> : Étude des critères de jugement après appariement.....	p°36
<b>Tableau 6</b> : Description des 15 patients à anticorps négatifs et résultats des nouveaux tests...	p°37
<b>Tableau 7</b> : HGPO 1 mois après l'arrêt de l'insuline, patient n°2.....	p°41

# **Abréviations :**

AC : Anticorps

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

DS : Déviation standard

ET : Écart type

GAD : Anticorps anti glutamate décarboxylase

HbA1C : Hémoglobine glyquée

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale.

HLA : Human leucocytes antigens

IA2 : Anticorps anti tyrosine phosphatase

ICA : Anticorps anti îlots : Islet cell antibody

IMC : Indice de masse corporelle

MODY : Maturity onset diabetes of the young

OR : Odds-ratio

RA : Réserve alcaline

ZnT8 : Anticorps anti Zinc transporteur 8

# Table des matières

<b>AVANT-PROPOS</b> .....	<b>4</b>
<b>I- INTRODUCTION</b> .....	<b>5</b>
1) LES DIFFÉRENTES FORMES DE DIABÈTE DE L'ENFANT.....	5
1-A) <i>Physiologie</i> .....	5
1-B) <i>Diabète de type 1</i> .....	6
1-C) <i>Diabète de type 2 de l'enfant</i> .....	10
1-D) <i>Diabète monogénique de l'enfant</i> .....	12
1-E) <i>Difficultés diagnostiques, place de l'étude du peptide C</i> .....	15
2) <b>DIABÈTE ET AUTO-IMMUNITÉ</b> .....	18
2-A) <i>Les auto-anticorps</i> .....	18
2-B) <i>Système HLA et diabète</i> .....	21
2-C) <i>Les autres atteintes auto-immunes</i> .....	23
<b>II- PATIENTS ET METHODES</b> .....	<b>24</b>
1) <b>POPULATION ÉTUDIÉE</b> .....	24
1-A) <i>Critères d'inclusion</i> .....	24
1-B) <i>Critères d'exclusion</i> .....	24
2) <b>DONNÉES RECUEILLIES</b> .....	24
3) <b>MÉTHODE D'ANALYSE DES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES</b> .....	25
3-A) <i>Recherche des auto-anticorps</i> .....	25
3-B) <i>Dosage du Peptide C</i> .....	25
3-C) <i>Typage HLA DR/DQ</i> .....	26
4) <b>COMPARAISON DES ENFANTS DIABÉTIQUES À ANTICORPS NÉGATIFS AVEC UNE SOUS POPULATION D'ENFANTS AVEC ANTICORPS</b> .....	26
4-A) <i>Critères de jugement principal et secondaires</i> .....	26
4-B) <i>Méthode d'appariement</i> .....	26
4-C) <i>Analyse statistique</i> .....	27
5) <b>ANALYSES À DISTANCE, RECHERCHE ÉTIOLOGIQUE</b> .....	28
<b>III : RESULTATS</b> .....	<b>29</b>
1) <b>DESCRIPTION DE LA POPULATION</b> .....	29
2) <b>COMPARAISON DES POPULATIONS AVEC ET SANS AUTO-ANTICORPS</b> .....	31
2-A) <i>Au moment du diagnostic</i> .....	31
2-B) <i>Identification des facteurs confondants pour les besoins en insuline à 2 ans du diagnostic</i> .....	32
2-C) <i>Comparaison des 2 populations après appariement sur les facteurs confondants au moment du diagnostic</i> .....	34
3) <b>ÉVOLUTION À DISTANCE DU DIAGNOSTIC; COMPARAISON APRÈS APPARIEMENT</b> .....	35
3-A) <i>Selon le critère de jugement principal : besoins en insuline à 2 ans du diagnostic</i> .....	35
3-B) <i>Selon les critères de jugement secondaires</i> .....	35
4) <b>ENQUÊTE ÉTIOLOGIQUE DES DIABÈTES À ANTICORPS NÉGATIFS</b> .....	36
5) <b>LES CAS PARTICULIERS</b> .....	37
5-A) <i>Diabète par mutation du gène de l'insuline</i> .....	38
5-B) <i>Diabète de type 2</i> .....	40
5-C) <i>Diabète d'allure non auto-immune</i> .....	42
<b>IV DISCUSSION</b> .....	<b>45</b>
1) <b>FACTEURS INFLUENÇANT L'ÉQUILIBRE DU DIABÈTE :</b> .....	45

2) EVOLUTION DES DIABÈTES SANS AUTO-ANTICORPS .....	47
3) ENQUÊTE ÉTIOLOGIQUE DES DIABÈTES À ANTICORPS NÉGATIFS.....	48
3-A ) <i>Place des auto-anticorps</i> .....	48
3-B ) <i>Interprétation du dosage du peptide C</i> .....	51
4) LES CAS PARTICULIERS.....	51
4-A) <i>Mutation du gène de l'insuline</i> .....	51
4-B) <i>Diabète de type 2 en pédiatrie</i> .....	52
5) RENTABILITÉ DIAGNOSTIQUE DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES À DISTANCE.....	53
6) INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE DE L'IDENTIFICATION ÉTIOLOGIQUE.....	53
<b>CONCLUSION :</b> .....	<b>55</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>57</b>
<b>ANNEXES :</b> .....	<b>62</b>

## Résumé

*Introduction* : Le diabète de l'enfant est en augmentation constante. Il est majoritairement de type 1, d'origine auto-immune et donc marqué le plus souvent par la présence d'auto-anticorps. Cependant, 10% environ des enfants diabétiques ne présentent pas d'auto-anticorps au moment du diagnostic. Nos objectifs étaient de caractériser cette sous-population, en la comparant à un échantillon apparié de patients avec anticorps positifs, en particulier pour leurs besoins en insuline et leur équilibre glycémique à distance du diagnostic. Le second objectif était de réaliser de nouvelles explorations à visée étiologique afin de mieux comprendre la physiopathologie de leur dysrégulation glycémique, en vue d'une meilleure adaptation thérapeutique.

*Patients et méthodes* : Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique au CHU de Rouen. Ont été inclus tous les enfants admis en pédiatrie pour une découverte de diabète entre Janvier 2000 et Décembre 2012. Pour chaque enfant, ont été recueillis les données suivantes au moment du diagnostic: âge, sexe, poids, taille, antécédents personnels et familiaux d'auto-immunité, présence ou absence des auto-anticorps (anti-insuline, anti-IA2 (Anticorps anti-tyrosine-phosphatase), anti-GAD (Anticorps anti-glutamate-décarboxylase)), pH, réserve alcaline et hémoglobine glyquée (HbA1C). L'HbA1C et les besoins en insuline ont été relevés à 6 mois, 1 an et 2 ans d'évolution de la maladie. En cas d'absence d'auto-anticorps au diagnostic, de nouveaux dosages d'auto-anticorps (IA2, GAD, ZnT8), un typage HLA et un dosage de peptide C résiduel étaient réalisés chez les patients toujours suivis dans le service au moment de cette étude.

*Résultats* : 258 enfants ont été inclus dans cette étude. Le dosage des auto-anticorps avait été réalisé pour 221 d'entre eux, âgés de 8,2 ans en moyenne au diagnostic (0,9-15,7). Parmi eux, 24 (10,8%) ne présentaient pas d'auto-anticorps au diagnostic. En appariant sur les facteurs confondants mis en évidence (âge et acidité au diagnostic), les patients sans auto-anticorps présentent des besoins en insuline à 2 ans du diagnostic significativement moins élevés que ceux avec anticorps (0,77 UI/kg/jour vs 0,95 UI/kg/jour,  $p=0,03$ ). Un contrôle des auto-anticorps couplé à un dosage du peptide C et un typage HLA a pu être réalisé chez 15 patients. Leur diabète évoluait depuis en moyenne 4,2 ans (0,8-8,4). Cinq d'entre eux présentent un diabète d'allure non auto-immune dont 2 diabètes de type 2 et un diabète par mutation du gène de l'insuline.

*Conclusion* : Dans notre étude, 10,8% ne présentent pas d'auto-anticorps au diagnostic. Cette population particulière montre des besoins en insuline à 2 ans du diagnostic plus faibles que ceux avec anticorps pour un équilibre glycémique équivalent. Le typage HLA et le dosage du peptide C résiduel ont permis d'identifier parmi eux 5 patients présentant un diabète non auto-immun. Cette enquête étiologique présente un intérêt à la fois d'amélioration thérapeutique, de dépistage et dans le conseil génétique.

### Mots clés :

**Diabète de type 1, pédiatrie, diabète monogénique, diabète de type 2, auto-anticorps, HLA, gène INS, peptide C.**



## **Avant-propos**

L'incidence du diabète de l'enfant est en augmentation constante depuis plusieurs années. Parmi les différentes formes de diabète de l'enfant, on distingue le diabète de type 1 auto-immun et le diabète de type 2. Ces 2 pathologies peuvent se recouper, et présenter des similitudes dans leur présentation clinique. Si dans la plupart des cas, la présence d'auto-anticorps signe le diabète de type 1, il existe des diabètes à anticorps négatifs. Il peut s'agir de diabète de type 1, de type 2 ou monogénique. C'est à cet ensemble de patients que nous nous sommes intéressés. Le but de ce travail était de mieux caractériser cette population, afin de comprendre les mécanismes en cause.

Pour cela, nous avons comparé ces patients à ceux présentant un diabète avec auto-anticorps, afin de voir si, pris dans leur ensemble, ils présentaient des caractéristiques particulières. Nous les avons comparés au moment du diagnostic, et dans leur évolution.

L'étude des mécanismes responsables du diabète est importante. En effet, les diabètes de type 2 et certains diabètes monogéniques peuvent répondre aux antidiabétiques oraux, ce qui permet d'améliorer la qualité de vie des patients, de réduire le coût du traitement et d'améliorer le contrôle glycémique. De plus, l'identification des formes monogéniques permet un dépistage familial et un conseil génétique adapté. Ainsi, nous avons émis l'hypothèse que parmi les patients sans auto-anticorps sous insuline, certains présentaient un diabète de type 2 ou un diabète monogénique, et afin de les identifier, nous avons étudié le profil de chaque patient et réalisé des examens complémentaires à distance du diagnostic.

# I- INTRODUCTION

## 1) Les différentes formes de diabète de l'enfant

### 1-A) Physiologie

-Définition du diabète : Selon l'OMS, le diabète est défini par l'existence d'une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) à deux reprises ou d'une glycémie supérieure à 2 g/l (11,1 mmol/l) à n'importe quel moment de la journée.

#### -Effet d'une carence en Insuline :

L'insuline est une hormone aux actions anabolisantes. Elle régule le métabolisme. Elle est produite par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. L'absence de cette hormone peptidique retentit essentiellement sur le métabolisme des sucres et des lipides.

Son action anabolisante est la suivante: elle active la glycogène synthase, induit des enzymes de la glycolyse et bloque plusieurs enzymes de la néoglucogenèse. Le glucagon a une action opposée à l'insuline.

Le métabolisme des lipides dans les tissus adipeux est également sous contrôle de l'insuline : elle favorise la transformation du glucose en acide gras, inhibe la dégradation des graisses, et diminue la dégradation des protéines du muscle.

Les effets d'une carence en insuline sont les suivants: la capture et l'utilisation du glucose par le muscle, le foie et le tissu adipeux sont altérées. On assiste à une augmentation de la néoglucogenèse due en partie à une stimulation de la protéolyse dans les muscles. Ces mécanismes concourent à une augmentation de la glycémie sanguine. Si la capacité de réabsorption du glucose par le rein est dépassée (9 mmol/L), on assiste à une élimination de glucose dans l'urine (glycosurie). D'autre part, il y a également une augmentation de la

dégradation des graisses, responsable d'une hyperlipidémie, et de la formation d'acétyl CoA dont l'excès va être transformé en corps cétoniques, libérant ainsi des ions H<sup>+</sup> pouvant entraîner une acidose métabolique sévère.

## **1-B) Diabète de type 1**

### *a- Physiologie*

Le diabète de type 1 (DT1) est une pathologie auto-immune liée à une destruction progressive des cellules insulino-sécrétrices du pancréas : les cellules bêta, par des auto-anticorps (2). L'hyperglycémie par carence insulinique apparaît lorsqu'il ne reste plus qu'environ 10 % de cellules bêta fonctionnelles.

Le processus auto-immun se déroule sur une période allant de plusieurs mois à plusieurs années. Il existe un terrain de susceptibilité génétique prédisposant au diabète de type 1, on constate d'ailleurs fréquemment l'association d'autres pathologies auto-immunes chez le patient ou ses apparentés (3, 4).

Durant la phase de destruction des cellules bêta, le diagnostic peut être réalisé avant l'apparition de l'hyperglycémie et de symptômes cliniques, par la détection d'auto-anticorps.

### *b- Épidémiologie*

L'augmentation progressive du taux d'incidence du DT1 de l'enfant est un phénomène bien décrit. Cette augmentation de l'incidence a été essentiellement rapportée sur le continent européen depuis 1950 (5).

Il existe au sein de l'Europe de grandes disparités géographiques dans les taux d'incidence du DT1 : il est beaucoup plus élevé dans le nord de l'Europe : 50/100 000 par an en Finlande, que dans le sud : 3,5/100 000 par an en Macédoine (1) (fig. 1). Dans les pays de l'hémisphère Sud, pour lesquels des données existent, l'incidence est  $< 0,1/100\ 000$  par an. En France, le taux d'incidence du diabète était de 7,41/100 000 par an en 1988 et de 9,58/100 000 par an en 1997 (eurodiab, fig. 2), il arrive à 13,5/100 000 par an en 2004 (InVS). L'âge moyen au diagnostic est de 10,6 ans. L'augmentation récente de l'incidence du diabète concerne plus particulièrement les plus jeunes enfants : de 0 à 4 ans (6).

Il existe un caractère saisonnier de découverte clinique de la maladie, puisque le diagnostic est plus souvent fait au printemps ou en hiver (fig. 3). Les infections virales saisonnières sont en effet capables de déclencher une poussée auto-immune qui précipite la carence en Insuline (7).

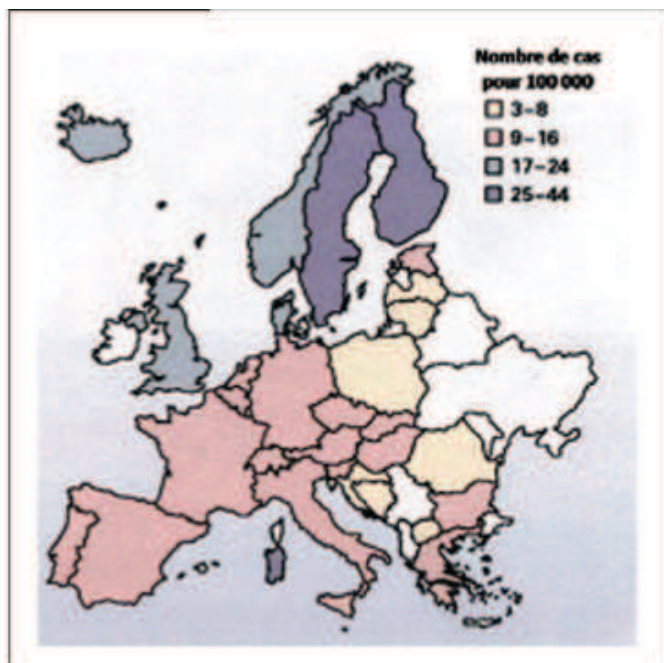


Figure 1 : Incidence du diabète de l'enfant en Europe selon Eurodiab(1)

Figure 2 : Évolution du taux d'incidence du DT1 entre 0 et 19 ans dans 4 régions de France entre 1988 et 1997, selon (1)

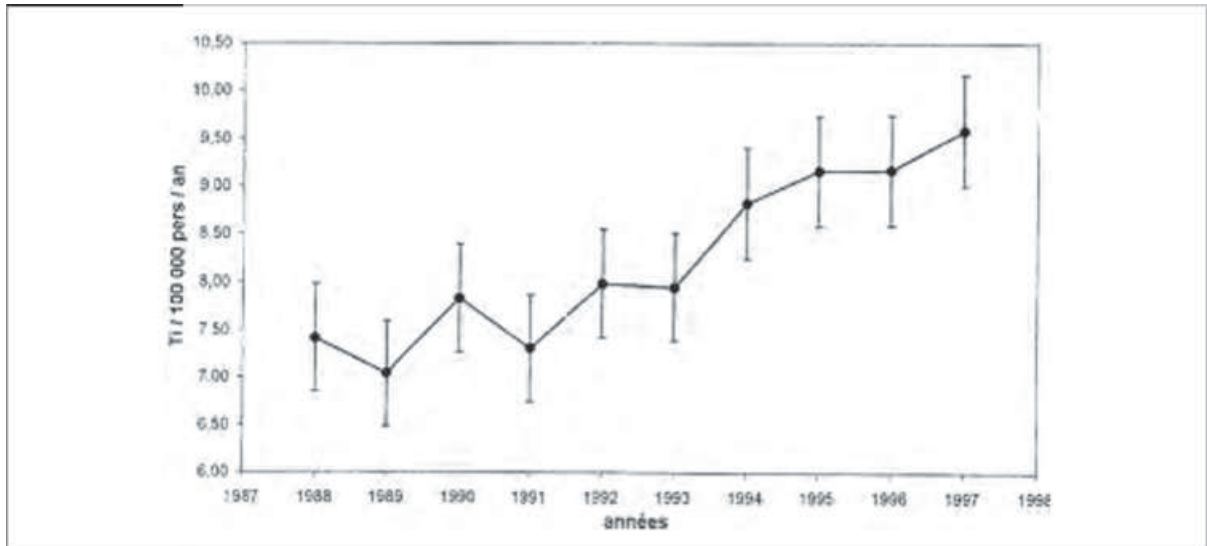
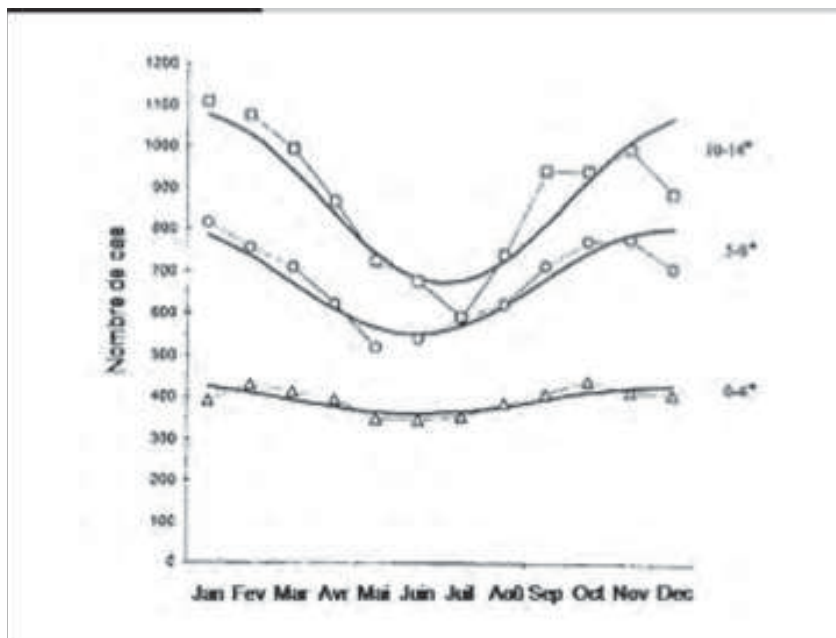


Figure 3 : Caractère saisonnier du DT1 chez l'enfant au moment du diagnostic selon les classes d'âge, d'après (1)



Les patients masculins sont légèrement plus touchés (55 vs 45%)

Dans la très grande majorité des cas, le diabète de type 1 débute avant l'âge de 20 ans.

#### *c- Facteurs environnementaux*

Le fait qu'il existe un gradient Nord-Sud dans le monde dans l'incidence du diabète a fait émettre l'hypothèse qu'il y aurait un parallélisme entre l'exposition à certains agents pathogènes et une protection vis à vis du diabète de type 1. Le fait que des populations migrantes en provenance d'un pays à faible incidence vers un pays à forte incidence de diabète connaissent une augmentation du nombre de diabète de type 1 confirme que l'environnement et le mode de vie jouent un rôle dans la survenue de la maladie (8).

L'infection par certains virus a pu être incriminée (9, 10). Toutefois, la preuve formelle d'un lien entre infection virale et diabète n'est pas établie.

#### *d- Circonstances de diagnostic*

Dans la plupart des cas, le diagnostic de diabète de type 1 est établi à l'occasion d'une acidocétose inaugurale de la maladie. La carence profonde en insuline se manifeste par un syndrome cardinal associant polyuropolydipsie, amaigrissement rapide, glycosurie et cétonurie. Dans les formes les plus sévères, peuvent s'associer une déshydratation aigue, ou un coma acidocétosique.

Plus rarement, la découverte du diabète peut être fortuite, à l'occasion d'un bilan mettant en évidence une hyperglycémie, chez un patient asymptomatique.

#### *e- Traitement*

Après la prise en charge de la situation aigüe lors de la découverte – que nous ne détaillerons pas ici –, les principes du traitement du diabète de type 1 reposent sur l'association d'une insulinothérapie substitutive sous-cutanée et de l'éducation thérapeutique.

Il n'y a pas de place actuellement aux antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 1.

### **1-C) Diabète de type 2 de l'enfant**

#### *a-Physiologie*

L'anomalie métabolique du diabète de type 2 est initialement l'insulino-résistance, puis l'insulino déficience. Le diabète est précédé par plusieurs années d'hyper-sécrétion insulinique secondaire à une résistance des tissus périphériques à l'action de l'insuline. Cette insulino-résistance survient sur un terrain génétique favorisant, et dépend de facteurs nutritionnels et environnementaux, avec en premier lieu la consommation excessive de sucres rapides et de graisses saturées.

Cette insulino-résistance est secondaire à un excès de graisse au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral. Au niveau musculaire, l'énergie est fournie en priorité par l'oxydation des acides gras libre, le stockage et l'utilisation de glucose sont donc diminués. D'autre part, au niveau hépatique, le flux dans la veine porte des acides gras libres favorise la synthèse de triglycérides et stimule la néoglucogenèse hépatique. Ces deux mécanismes concourent à augmenter la glycémie (11).

L'insulino-résistance est responsable pendant plusieurs années d'un hyperinsulinisme qui

permet de maintenir la glycémie à jeun à un taux normal, puis l'insulino-déficience est responsable d'une augmentation de la glycémie > 2 g/L.

#### *b- Épidémiologie*

On constate depuis les années 1980 l'émergence du diabète de type 2 chez l'enfant, parallèlement à l'augmentation de l'obésité (12, 13). Au Japon, une étude sur l'incidence du diabète de type 2 parmi les enfants d'âge scolaire a montré une augmentation d'incidence de 0,2 à 7,3/100 000 enfants entre 1976 et 1995.

Parmi les enfants diabétiques, l'incidence du diabète de type 2 est encore assez faible. Dans une cohorte française mono-centrique de 271 patients diabétiques publiée en 2007, il était présent chez 5,2% (Tubiana Rufi, BEH, 2007).

#### *c- Traitement*

Le traitement du diabète de type 2 de l'enfant suit les mêmes principes que chez l'adulte. Un régime adapté normo-glucidique et hypo-lipidique et de l'exercice physique peuvent être suffisants et doivent être instaurés dès le diagnostic. Si cela ne suffit pas, un traitement par antidiabétique oral est alors recommandé. Chez l'enfant, seule la Metformine a obtenu l'autorisation de mise sur le marché. C'est un biguanide, il permet de lutter contre l'insulino-résistance en augmentant la sensibilité à l'insuline de tissus cibles. Les sulfamides hypoglycémiantes ne sont pas indiqués chez l'enfant. En cas d'échec des traitements précédemment décrits, une insulinothérapie substitutive doit être associée. Cette insulinothérapie doit parfois être débutée d'emblée, notamment en cas d'acidocétose, ou si l'HbA1C est > 9% (14). Un nouveau traitement par incretino-mimétiques est également à l'essai actuellement en pédiatrie et pourrait jouer un rôle intéressant dans le diabète de type 2 de l'enfant (15).



Enfin, quelle que soit la gravité du diabète, il est indispensable de corriger les autres facteurs de risque cardiovasculaire associés.

### **1-D) Diabète monogénique de l'enfant**

Il existe une autre forme de diabète de l'enfant, qui est non auto-immune :le diabète monogénique.

On distingue le diabète néonatal – qui survient avant l'âge de 6 mois – , du diabète monogénique de l'enfant ou diabète MODY (maturity onset diabete of the young).

#### *a- Épidémiologie*

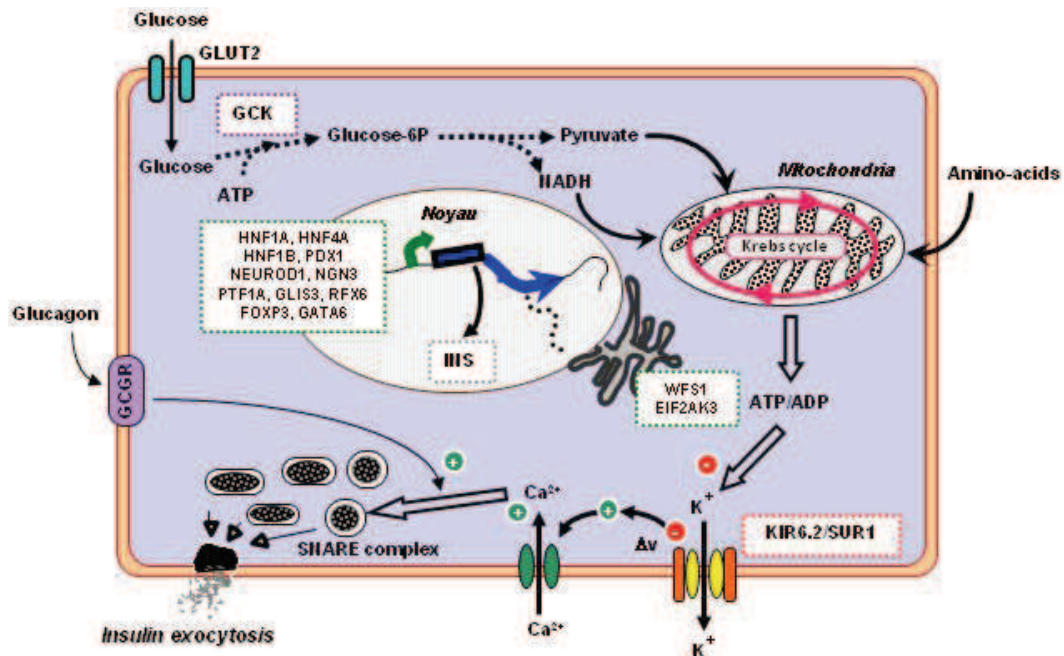
Le diabète néonatal est rarissime, il concerne 1/150 000 naissances en Europe et 0,003% des diabètes. Le diabète MODY est plus fréquent, puisqu'il représente 1 à 4 % des diabètes en Europe (16, 17) .

#### *b- Physiopathologie*

Ces diabètes résultent de mutations génétiques rares, responsables d'anomalies primaires du développement ou de la fonction de la cellule bêta du pancréas. Ceci est responsable d'un déficit de la sécrétion d'insuline.

La plupart des gènes impliqués sont des facteurs de transcription localisés au niveau du noyau de la cellule bêta (fig. 4) (18). Les différents types de diabète MODY ainsi que les gènes en causes sont détaillés dans le tableau 1.

Figure 4 : Schéma des gènes à expression bêta-pancréatique impliqués dans les diabètes monogéniques (18).



Selon le gène en cause, le diabète peut se présenter avec des atteintes extra-pancréatiques. C'est le cas en particulier du MODY 5, où le patient peut présenter des atteintes rénales et/ou génitales.

Ce cadre diagnostique est très hétérogène au plan génétique et au plan clinique. Il est cependant important de les identifier. Il en résulte un pronostic et une prise en charge différents, puisque certains diabètes monogéniques répondent très bien aux sulfamides hypoglycémifiants. Il faut également dépister les atteintes extra-pancréatiques potentiellement associées. Lorsque ce diagnostic est évoqué, il doit être étayé par une analyse génétique ciblée, selon des recommandations récentes ce qui permet d'orienter le conseil génétique (19, 20).

Tableau 1 : Classification et caractéristiques des diabètes MODY d'après (18, 19, 21-24).

	Gène/protéine en cause	Locus chromosomique	Fréquence de la mutation parmi les MODY	Atteinte extra pancréatique
MODY 1	Hépatocyte nuclear factor-4 alpha	20q13.12	5%	aucune
MODY 2	Glucokinase	7p13	20-50%	aucune
MODY 3	Hépatocyte nuclear factor-1 alpha	12q24.31	20-50%	Atteinte hépatique : polyadénomatoze
MODY 4	Insulin promoter factor 1	13q12.2	<0.1%	Atteinte pancréas exocrine
MODY 5	Hépatocyte nuclear factor-1 beta	17q12	5%	Anomalies morphologiques rein, pancréas, tractus génital
MODY 6	Neurogenic differentiation 1	2q31.3	<0.1%	Non connues
MODY 7	Krupper-like factor 11	2p25.1	<0.1%	Non connues
MODY 8	Carboxyl ester lipase	9q34.2	<0.1%	Atteinte du pancréas exocrine
MODY 9	Paired box 4	7q32	<0.1%	Non connues
MODY 10	Insuline	11p15	<1%	aucune

### **1-E) Difficultés diagnostiques, place de l'étude du peptide C**

Certaines des caractéristiques au diagnostic peuvent se retrouver dans plusieurs des diabètes précédemment décrits ce qui pose des difficultés diagnostiques. Il est ainsi possible de révéler un diabète de type 2 par une acidocétose. D'autre part, les diabètes MODY sont souvent peu insulinodépendants au diagnostic, chez des patients non obèses. Ainsi, dans les formes ne recouvrant pas tous les critères diagnostiques habituels de cette pathologie, il convient de s'interroger sur le type de diabète en cause.

Le dosage de peptide C peut dans ce cas apporter un élément complémentaire dans la recherche étiologique. Il reflète en effet la fonction résiduelle de la cellule béta pancréatique et, après le diagnostic, il y a un déclin plus ou moins rapide de cette fonction résiduelle, qui reflète le caractère auto-immun du diabète et sa sévérité. Certains auteurs se sont intéressés à la concordance entre classification clinique du diabète et dosage du peptide C. Ainsi, Welborn et al. constatent qu'avoir un taux résiduel de peptide C  $> 0,16$  mol/L à distance du diagnostic est très significativement plus souvent associé au diabète de type 2 que au type 1 (25). En 1989, Gjessing et al. proposent un algorithme décisionnel qui, en fonction de la durée d'évolution du diabète et du taux de peptide C résiduel, établit la probabilité d'avoir un diabète de type 2. A 2 ans du diagnostic, ils constatent qu'avoir un taux de peptide C  $> 0,20$  nmol/L est associé à une probabilité de 97% d'avoir un diabète de type 2 (26). Ainsi, dans les diabètes ne présentant pas les caractéristiques classiques d'un diabète auto-immun, le dosage du peptide C résiduel peut aider à la compréhension des mécanismes en cause dans la dysrégulation glycémique.

Ainsi, au vu des difficultés diagnostiques posées par certains diabètes à leur découverte, plusieurs équipes ont proposé des arbres diagnostiques incluant la recherche du peptide C et/ou des auto-anticorps (Fig. 5 et 6).

Fig. 5 :Algorithme de classification des diabètes de l'enfant, d'après Reinehr et al. 2013

(11)

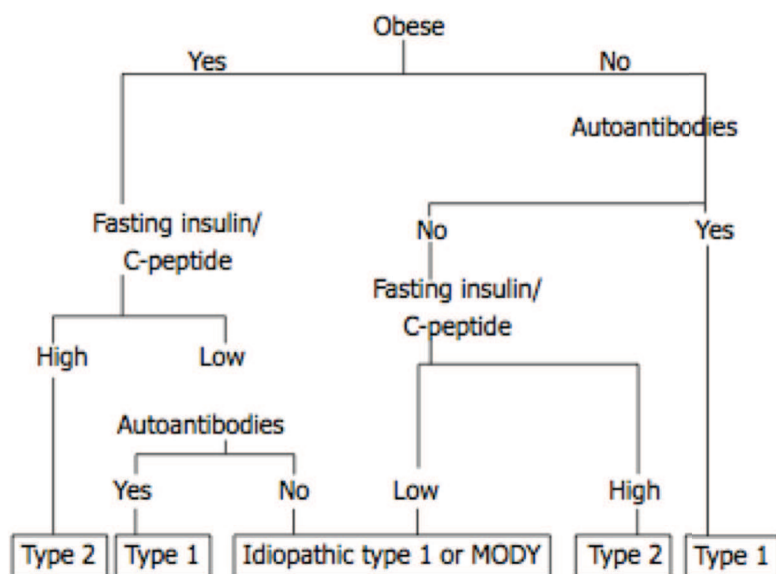
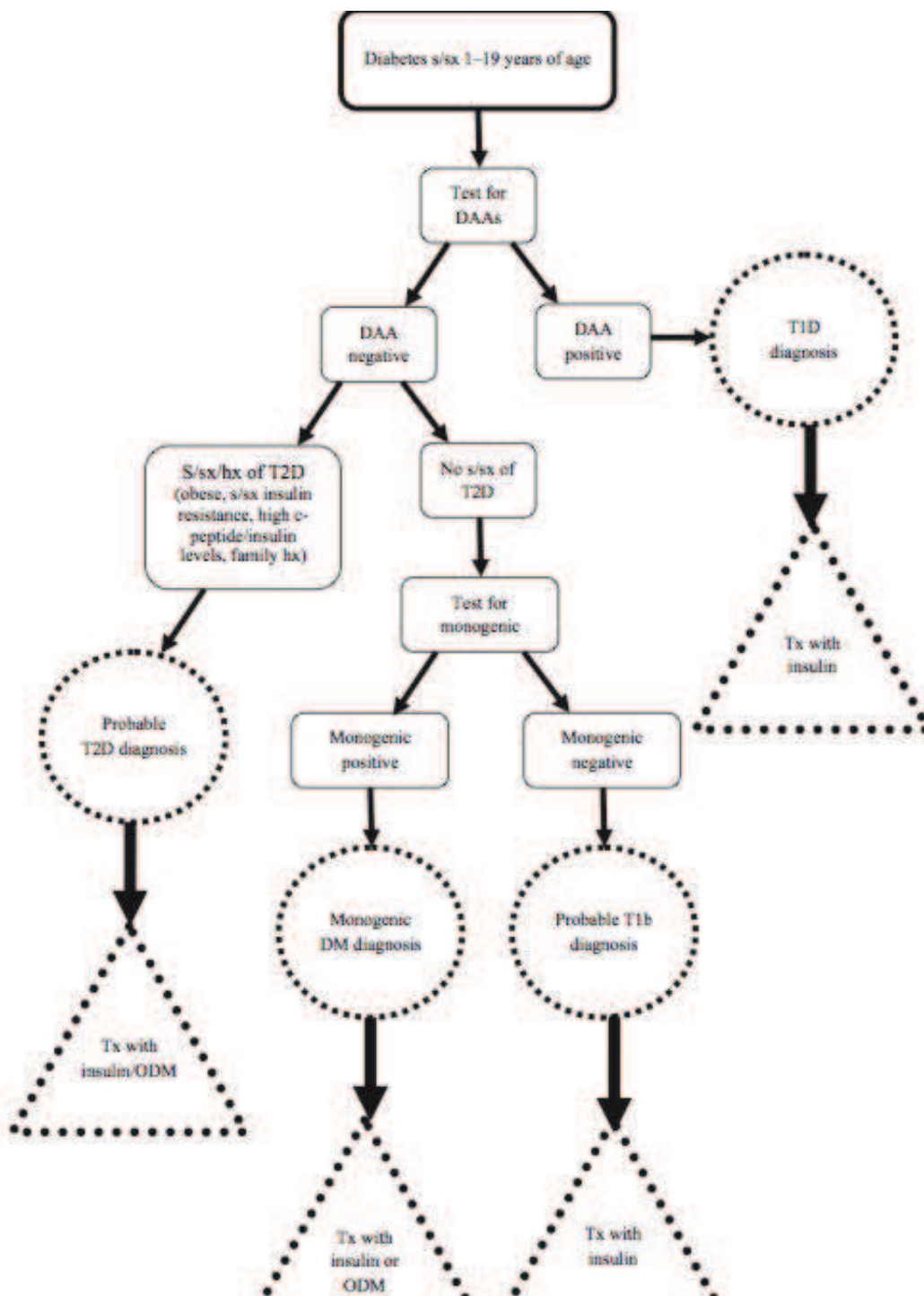


Fig. 6 :Algorithme de classification du diabète d'après O'Connor et al. 2014 (27)



## **2) Diabète et auto-immunité**

### **2-A) Les auto-anticorps**

#### *a- Physiologie*

Chez les patients atteints de diabète de type 1, des lymphocytes T se mettent à reconnaître des cellules bêta du pancréas comme des antigènes (28).

Les symptômes apparaissent plusieurs mois voire plusieurs années après le début de ces événements, quand plus de 80 % des cellules ont été détruites. Chez les apparentés de premier degré, ces auto-anticorps peuvent être détectés jusqu'à 5 ans avant l'apparition clinique de la maladie (29) .

Ce caractère auto-immun de la maladie a été initialement suggéré par la démonstration d'un infiltrat lymphocytaire des îlots de Langerhans du pancréas appelé insulite, contemporain de la découverte clinique de la maladie.

On distingue différents stades chronologiques dans l'atteinte du pancréas :

- la péri-insulite: infiltration cellulaire autour des îlots de cellules bêta associée à la présence d'auto-anticorps dans le sérum
- l'insulite: infiltration à l'intérieur de l'îlot,
- l'apparition clinique de la maladie avec diminution du nombre d'îlot.

Les mécanismes de rupture de la tolérance immunitaire au cours du diabète demeurent inconnus.

Les principaux antigènes ciblés par la réponse auto-immune ont progressivement été mis en évidence :

- l'insuline et la pro-insuline

-la GAD (décarboxylase de l'acide glutamique)

-l'IA2 : Islet antigen number 2, apparenté à une tyrosine phosphate.

Ces auto-anticorps sont détectés dans le sérum d'au moins 80% des patients au diagnostic.

Il a été également prouvé que lors du dépistage chez les apparentés, plus le titre des anticorps est élevé plus le risque de développer la maladie est grand (30).

#### *b- Les différents anticorps impliqués dans le diabète*

- Anticorps anti-insuline

Ces anticorps ont été observés pour la première fois en 1983 (31). Ils sont présents dans le sérum des patients au diagnostic et avant l'insulinothérapie. La prévalence des auto-anticorps anti-insuline est comprise entre 30 et 50% chez les diabétiques de type 1 au moment du diagnostic. Elle est plus élevée chez les enfants de bas âge.

Après plusieurs mois de traitement par insulinothérapie, ces anticorps ne doivent plus être recherchés, car leur positivité est alors induite par le traitement (32).

- Anticorps anti-GAD

L'antigène cible des auto-anticorps anti-GAD, est une protéine identifiée en 1990 (33) comme étant la glutamate-décarboxylase, enzyme qui catalyse la formation de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) à partir du glutamate. Cette enzyme est présente à concentration élevée dans les îlots de Langerhans. L'existence d'auto anticorps contre cet antigène n'est pas spécifique du diabète, ils peuvent être retrouvés chez des patients présentant d'autres endocrinopathies auto-immunes (34). Les anticorps anti-GAD présentent une prévalence comprise entre 70 et 80 % chez les diabétiques de type 1 au moment du diagnostic. Ces anticorps sont plus fréquents lorsque l'âge au diagnostic augmente.



- Anticorps anti ICA et anti IA2.

Une protéine de la famille des tyrosine-phosphatases, l'antigène IA2 pour *islet antigen 2* a été mise en évidence en 1994. Cette protéine de 980 acides aminés est localisée dans la membrane des granules de sécrétion des cellules des îlots et des tissus d'origine neuroendocrinienne. Son domaine transmembranaire est la cible des anticorps. Différents fragments de la protéine ont été isolés. Les auto-anticorps dirigés contre un de ces fragments, dénommé ICA 512 (IA-2A), sont présents chez plus de 50 % des diabétiques de type 1 au moment du diagnostic et ce quel que soit l'âge. Enfin, la détection de ces auto-anticorps semble être plus spécifique que celle des auto-anticorps anti-GAD.

Une autre protéine de la famille des tyrosine-phosphatases : la phlogrine (ou antigène IA2b) a été secondairement identifiée (35). L'expression des auto-anticorps dirigés contre cette protéine semble être effective plus tardivement, puisque leur présence est associée à une évolution vers la phase symptomatique de la maladie dans les 18 mois.

-Anticorps anti ZnT8

Les auto-anticorps anti ZnT8 sont récemment apparus comme un nouveau marqueur du diabète de type 1 (36). Ils sont dirigés contre le canal à zinc de la cellule bêta. Leur prévalence est inversement corrélée à l'âge d'apparition de la maladie. Elle est assez faible chez les moins de 5 ans (25%), puis augmente avec l'âge. Ils sont le plus souvent associés à un ou plusieurs des auto-anticorps. La prévalence des diabètes de type 1 ne présentant que des anticorps anti ZnT8 varie selon les études entre 5 et 20%.

### *c- Stratégie diagnostique et de dépistage*

Les auto-anticorps apparaissent généralement séquentiellement plutôt que simultanément. L'insuline serait le premier auto-antigène à apparaître chez l'enfant qui va développer un diabète. Il semblerait que seuls quelques auto-antigènes seraient la cible du système immunitaire et la perte de tolérance pour les autres auto-antigènes serait la conséquence de la destruction de la cellule béta.

Dans le cadre du diagnostic, la stratégie actuelle est de doser les 3 auto-anticorps les plus fréquents et, en cas de négativité, de doser l'Ac ZnT8, afin de documenter le caractère auto-immun du diabète.

Chez les apparentés, et afin de faire une prédiction optimale, on propose de doser les 3 auto-anticorps les plus fréquents et d'établir un risque de survenue du diabète selon le nombre d'auto-anticorps positifs et leur titre (37).

## **2-B) Système HLA et diabète**

Il existe un terrain de susceptibilité génétique au diabète de type 1, même si les facteurs génétiques ne suffisent pas à déclencher le processus auto-immun (38, 39). Le déterminisme de la maladie concerne plusieurs gènes. La région génétique de plus forte susceptibilité est située sur le bras court du chromosome 6, dans le complexe majeur d'histocompatibilité qui comprend les gènes HLA.

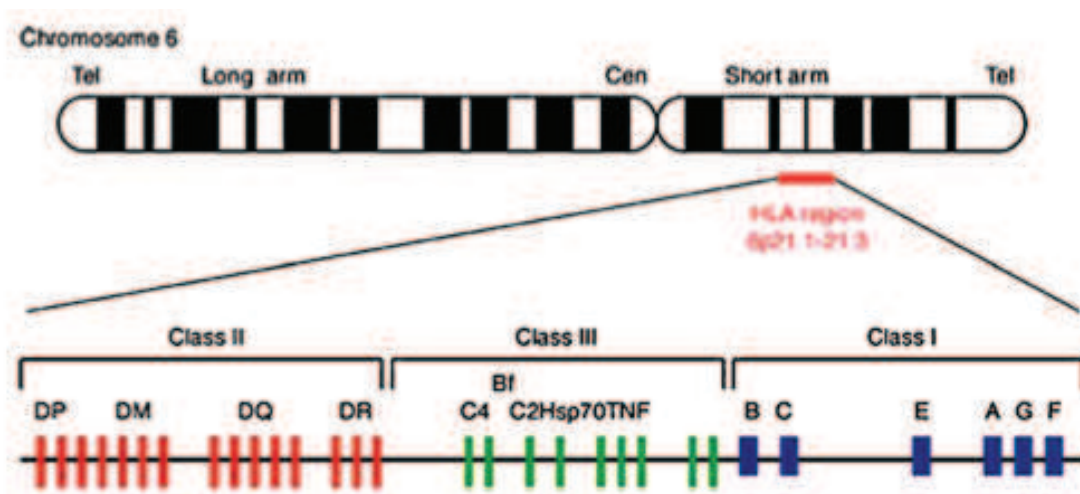
Le système HLA est formé d'une série de gènes qui codent pour des protéines membranaires : les molécules HLA, ou *human leucocytes antigens*, qui fixent et présentent

les peptides antigéniques aux récepteurs des lymphocytes T. Ils permettent donc l'identification par le système immunitaire.

La région HLA comporte de nombreux gènes partagés en 3 classes : classe I, II et III. (fig. 7) C'est le système HLA de classe II qui est le plus impliqué dans la survenue du diabète. Il est constitué d'un ensemble de famille de gènes dont les principales sont HLA-DR, HLA-DQ et HLA-DP.

Le diabète auto-immun est associé à certains allèles du système HLA. L'association la plus fréquente est celle avec HLA DR3 et DR4 et, en particulier, le génotype hétérozygote DR3/DR4 avec un risque relatif à 10 (40). Des séquençages du génome de familles diabétiques ont permis d'affiner l'estimation du risque de diabète en fonction des allèles aux loci DRB1, DQA1 et DQB1(41, 42). Les auteurs ont en effet permis d'établir des groupes d'allèles classés « protecteurs » ou « à risque ». Ceci a une valeur significative essentiellement pour les patients ayant 2 allèles protecteurs ou 2 allèles à risque.

figure 7 : cartographie des gènes HLA sur le chromosome 6 humain, d'après (43).



## **2-C) Les autres atteintes auto-immunes**

Le diabète de type 1 auto-immun est quelquefois associé à d'autres pathologies auto-immunes, de 2 à 6% selon les études, avec au premier plan les dysthyroïdies et la maladie coeliaque (3, 4).

En effet, certains haplotypes HLA favorisent plusieurs pathologies auto-immunes, qu'il convient donc de rechercher chez le patient et ses apparentés. Leur présence sera plutôt évocatrice d'un diabète de type 1 auto-immun.

## **II- PATIENTS ET METHODES**

### **1) Population étudiée**

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, mono-centrique, menée au centre hospitalo-universitaire de Rouen dans le département de pédiatrie.

#### **1-A) Critères d'inclusion**

Ont été inclus tous les patients de moins de 16 ans admis en pédiatrie au CHU de Rouen entre janvier 2000 et décembre 2012, pour une découverte de diabète et toujours traités par insuline 2 mois après le diagnostic. Ce critère a permis de ne pas inclure des patients ayant présentés une hyperglycémie secondaire à une corticothérapie ou à un sepsis.

#### **1-B) Critères d'exclusion**

Ont été exclus les patients pour lesquels le dosage d'auto-anticorps au diagnostic n'avait pas été réalisé.

### **2) Données recueillies**

Pour tous les patients, ont été recueillis l'ensemble des données relatives au diagnostic : l'âge, le sexe, les antécédents personnels et familiaux d'auto-immunité et en particulier de diabète, le pH, l'HbA1C et la réserve alcaline au diagnostic, puis le taux d'HbA1C à 6 mois, 1 an et 2 ans du diagnostic ainsi que les besoins en insuline aux mêmes dates. L'indice de masse corporelle (IMC) au diagnostic a été calculé à partir du poids et de la

taille mesurés à la première consultation suivant l'hospitalisation. En effet, le poids à l'arrivée aux urgences risque de sous-estimer le poids habituel si la présentation est sévère.

### **3) Méthode d'analyse des paramètres biologiques et immunologiques.**

#### **3-A) Recherche des auto-anticorps**

Les dosages des auto-anticorps anti-GAD, anti-IA2, anti-Insuline ont été réalisés dans 2 centres : au laboratoire de Cochin Saint-Vincent-de-Paul, et au laboratoire Cerba. Le recueil a été réalisé de manière exhaustive. Les méthodes de dosage étaient les mêmes dans les deux laboratoires sollicités et n'ont pas changé durant la période d'inclusion.

-Les anticorps anti GAD et anti IA2 sont recherchés par technique radio-isotopique, c'est à dire par immuno-précipitation en phase liquide.

Pour rechercher les anticorps anti GAD, l'auto-antigène est une isoforme de la décarboxylase de l'acide glutamine (GAD65).

Pour rechercher les anticorps anti IA2, l'auto-antigène est une protéine transmembranaire de la famille des tyrosines phosphates.

-Les anticorps anti ICA sont recherchés par immunofluorescence indirecte sur des coupes à congélation de pancréas de primates, ils sont très peu réalisés en pratique courante car redondant avec le dosage de l'IA2, et car leur technique de dosage est peu reproductible.

-Les anticorps anti-insuline sont recherchés par des techniques radio-immunologiques.

-Les anticorps ZnT8 sont recherchés grâce à une méthode de radio-ligand.

#### **3-B) Dosage du Peptide C**

Le dosage du peptide C était réalisé par une méthode radio-immunologique au laboratoire de biologie clinique du centre Henri Becquerel de Rouen.

### **3-C) Typage HLA DR/DQ**

Tous les typages HLA ont été réalisés au laboratoire HLA de l'établissement français du sang de Bois-Guillaume, selon la technique de PCR-SSO (sequence specific oligonucleotids) qui consiste en l'utilisation d'amorces localisées dans des séquences conservées, encadrant les régions polymorphes.

## **4) Comparaison des enfants diabétiques à anticorps négatifs avec une sous population d'enfants avec anticorps.**

### **4-A) Critères de jugement principal et secondaires**

Le critère de jugement principal était les besoins en insuline à 2 ans du diagnostic, estimés en unités/kg/jour.

Les critères de jugement secondaires étaient l'hémoglobine glyquée à 6 mois, 1 an et 2 ans du diagnostic et les besoins en insuline à 6 mois et 1 an du diagnostic

### **4-B) Méthode d'appariement**

Afin d'éviter les facteurs confondants faisant varier les besoins en insuline à 2 ans du diagnostic chez les diabétiques, nous les avons recherché dans notre population, afin d'en tenir compte dans un appariement. L'analyse préalable des facteurs pouvant influencer les besoins en insuline à distance a montré une distribution paramétrique permettant de comparer les 2 populations par un test de Student.

Ainsi, un sujet à anticorps négatif a été apparié à 2 sujets à anticorps positifs selon les paramètres suivants : le sexe et la gravité de l'acidose au diagnostic.

Si plusieurs patients étaient éligibles pour l'appariement, étaient choisis les deux dont la date de diagnostic était la plus proche du patient, parmi ceux appartenant à sa tranche d'âge, selon les 3 groupes suivant:  $<5$  ans,  $>12$  ans et  $5 \leq \text{âge} \leq 12$  ans.

La réserve alcaline a été utilisée pour rendre compte de l'acidité au diagnostic puisqu'elle était plus souvent disponible que le pH. Elle représente le principal tampon de l'organisme pour essayer de maintenir un pH constant. Son dosage rend compte de l'équilibre acide/base dans l'organisme et peut donc dans le contexte de l'acidocétose permettre une estimation fiable de l'acidité.

#### **4-C) Analyse statistique**

La distribution initiale des données a été étudiée par un test de Shapiro et Wilk.

Les données étaient comparées par un test de Student si la distribution des données était paramétrique, sinon par un test de Mann-Whitney. Pour comparer plus de 2 groupes, une analyse de variance était réalisée.

Pour tenir compte de l'appariement des sujets et de la nature quantitative des variables à étudier, toutes les analyses ont été menées en utilisant un modèle GEE (Generalized Estimating Equation).

Le logiciel SAS version 9.2 a été utilisé pour réaliser toutes les analyses avec un risque de première espèce fixé à 5%.



## **5) Analyses à distance, recherche étiologique**

Parmi les patients présentant des auto-anticorps négatifs, de nouveaux prélèvements ont été réalisés pour les patients toujours traités dans le service, lors d'une consultation de diabétologie.

Ont été effectués de nouveaux dosages d'anticorps : GAD, IA2 et ZnT8 selon les méthodes précédemment décrites.

Afin d'évaluer le profil d'auto-immunité, un typage HLA DR/DQ a été également réalisé.

Le système HLA était considéré comme ceci :

- protecteur : 2 haplotypes protecteurs pour le diabète de type 1.
- mixte : un haplotype protecteur et un à risque.
- à risque : 2 haplotypes à risque pour le diabète de type 1, aucun parmi les 4 plus à risque.
- haut risque : 2 haplotypes à risque, dont un au moins parmi les 4 plus à risque, d'après Erlich et al. (41).

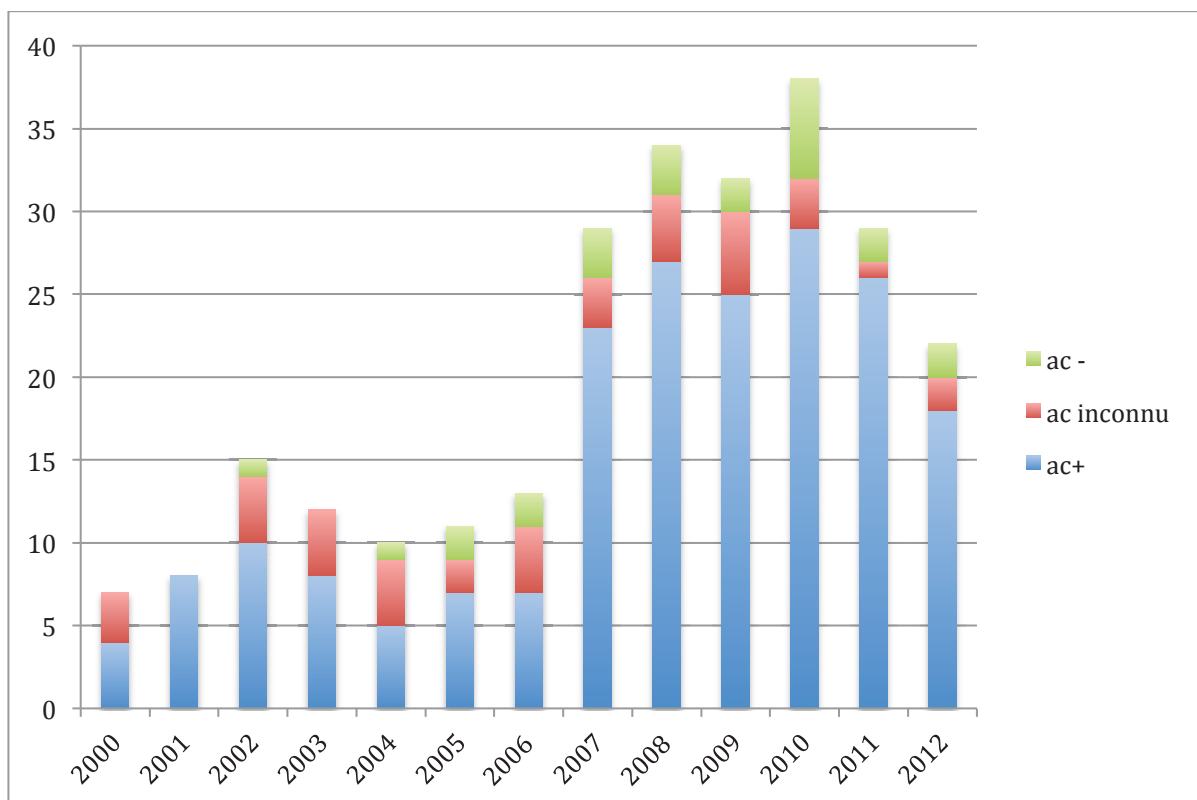
Enfin, un dosage de peptide C était effectué, afin d'estimer la sécrétion d'insuline endogène résiduelle.

### III : RESULTATS

#### 1) Description de la population

258 patients répondant aux critères d'inclusion ont été inclus dans notre étude. La répartition au fil des années montre une augmentation progressive de l'incidence des diabètes traités dans le service (Fig. 8). Le premier patient de l'étude ne présentant pas d'auto-anticorps a été diagnostiqué en 2002. Depuis, la proportion semble être en légère augmentation.

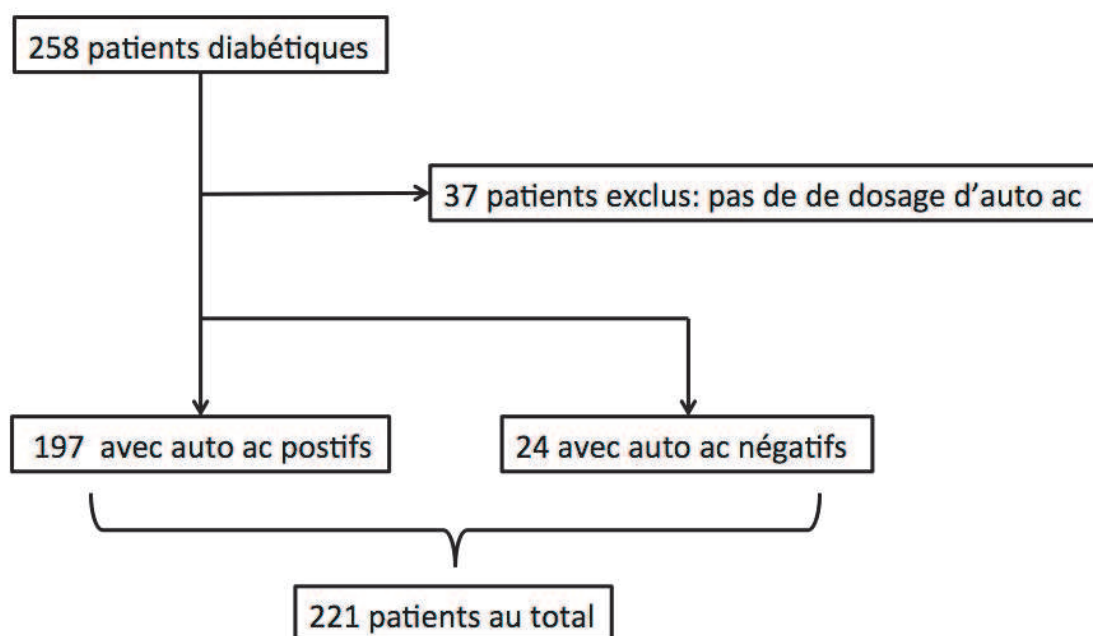
Fig. 8 : Répartition des patients diabétiques de 2000 à 2012 au CHU de Rouen



Parmi ces 258 patients, 221 ont bénéficié d'une recherche d'auto-anticorps au diagnostic (Fig. 9).

Parmi ces 221, 89% (197/221) avaient au moins un auto-anticorps positif et 11% (24/221) n'avaient pas d'auto-anticorps détecté .

Fig. 9 : Population étudiée : flow chart



## 2) Comparaison des populations avec et sans auto-anticorps

### 2-A) Au moment du diagnostic

Les deux populations (anticorps positifs et négatifs) ont des caractéristiques similaires au diagnostic en terme d'âge, de taux d'HbA1C ou de sévérité de l'acidocétose.

La seule différence clinique significative était l'IMC. Les patients sans auto-anticorps avaient en effet un IMC significativement plus élevé au moment du diagnostic : 19,2 vs 17,3kg/m<sup>2</sup> (tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients au diagnostic selon leur statut auto-anticorps

	Anticorps positifs	Anticorps négatifs	p
Nombre	197	24	
Sexe (M/F)	(125/72)	(13/11)	
Age (années) :moy (écart type)	8,1 (4)	9,3 (3,9)	0,17
HbA1C (%) : moyenne (écart type)	11,7 (2,2)	11,5 (1,9)	0,60
IMC (kg/m2): moyenne (écart type)	17,3 (2,6)	19,2 (4,3)	<b>0,04*</b>
Acidose : réserve alcaline (mmol/L) : moyenne (écart type)	17,2 (7,1)	18,9 (7,7)	0,31

## 2-B) Identification des facteurs confondants pour les besoins en insuline à 2 ans du diagnostic

Dans notre population, deux facteurs jouant un rôle sur les besoins en insuline à 2 ans du diagnostic ont été identifiés. Il s'agit du sexe du patient, et de la gravité de la présentation initiale, estimée selon l'acidité via la réserve alcaline au diagnostic. L'âge au diagnostic, l'IMC et le statut par rapport aux auto-anticorps ne jouaient pas de rôle significatif sur ce critère de jugement principal (Tableau 3).

Tableau 3 : Facteurs influençant le critère de jugement principal

a- Sexe :

	Homme (n=104)	Femme (n=62)	p
Besoins en insuline à 2 ans (UI/kg/J)			<b>0,006*</b>
Moyenne (ET)	0,79 (0,23)	0,90 (0,28)	
Médiane (min ;max)	0,80 (0 ;1,30)	0,90 (0,20 ;1,70)	

b- Age au diagnostic

	<5ans (n=43)	5 à 12 ans (n=87)	> 12 ans (n=36)	p
Besoins en insuline à 2 ans (UI /kg/J)				0,1
Moyenne (ET)	0,84 (0,20)	0,87 (0,28)	0,74 (0,24)	
Médiane (min ;max)	0,80 (0,4 ;1,3)	0,90 (0,2 ;1,7)	0,80 (0 ;1,1)	

c- Réserve alcaline au diagnostic

	<5 mmol/L (n=14)	5 à 15 mmol/L (n=37)	> 15 mmol/L (n=113)	p
Besoins en insuline à 2 ans (UI /kg/J)				<b>0,03*</b>
Moyenne (ET)	0,93 (0,23)	0,89 (0,24)	0,8 (0,26)	
Médiane (min ;max)	0,93 (0,45; 1,3)	0,90 (0,5; 1,4)	0,80 (0 ; 1,7)	

d- IMC au diagnostic

	<+2DS (n=107)	+2 à +3 DS (n=15)	> +3DS (N=16)	p
Besoins en insuline à 2 ans (UI /kg/J)				0,1
Moyenne (ET)	0,85 (0,26)	0,77 (0,19)	0,75 (0,30)	
Médiane (min ;max)	0,80 (0,25; 1,7)	0,80 (0,45; 1)	0,83 (0 ; 1,1)	

e- Statut auto-anticorps

	Négatif (n=19)	Positif (n=147)	p
Besoins en insuline à 2 ans (UI/kg/J)			0,45
Moyenne (ET)	0,77 (0,36)	0,84 (0,24)	
Médiane (min ;max)	0,80 (0 ;1,5)	0,80 (0,25 ;1,70)	

## 2-C) Comparaison des 2 populations après appariement sur les facteurs confondants au moment du diagnostic.

Afin de mieux comparer les populations à anticorps positifs et négatifs, nous avons choisi de sélectionner parmi l'ensemble de la population à anticorps positifs une sous population appariée selon les deux facteurs confondants identifiés: le sexe et la réserve alcaline (RA) au diagnostic. Celle-ci était stratifiée selon 3 groupes: acidose sévère :  $RA \leq 5$  mmol/L, acidose modérée :  $5 < RA \leq 15$  mmol/L et acidose faible ou pas d'acidose :  $RA > 15$  mmol/L. Ainsi 24 patients ne présentant pas d'auto-anticorps au diagnostic ont été appariés à 48 patients avec au moins un anticorps positif, selon le sexe et la tranche dans laquelle se trouve la réserve alcaline.

La description de la population après appariement figure dans le tableau 4.

Tableau 4 : Description des 2 populations étudiées (avec et sans auto-ac) après appariement

	Cas (n=24)	Témoins (n=48)	p
Age au diagnostic (n=72) (années) Moy (écart type)	9,28 (3,85)	8,16 (3,81)	0,03
Sexe (n=72) Garçon / fille	13 / 11	26 / 22	.
HbA1C au diagnostic (n=72)(%) Moy (écart type)	11,49 (1,92)	11,85 (2,21)	0,45
pH au diagnostic (n=66) Moy (écart type)	7,29 (0,17)	7,27 (0,15)	0,4
Réserve alcaline (n=72) (mmol/L) $\leq 5$ / $5-15$ / $> 15$	3 / 5 / 16	6 / 10 / 32	.
IMC (n=61) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) $< +2\text{DS}$ / $+2$ / $+3$ DS / $> +3$ DS	15 / 2 / 6	33 / 1 / 4	0,06

### **3) Évolution à distance du diagnostic; comparaison après appariement.**

#### **3-A ) Selon le critère de jugement principal : besoins en insuline à 2 ans du diagnostic**

A 2 ans du diagnostic, les patients ayant un diabète à anticorps négatifs présentent des besoins en insuline significativement moins élevés que ceux avec anticorps : 0,77 UI/kg/jour vs 0,95 UI/kg/jour (p :0,03) (Tableau 4).

#### **3-B) Selon les critères de jugement secondaires**

Quelle que soit la durée d'évolution étudiée, l'hémoglobine glyquée moyenne des patients à anticorps négatifs est toujours plus basse que dans l'autre groupe. Cependant cette valeur n'est statistiquement significative qu'à 6 mois du diagnostic.

Les besoins en insuline sont également moins importants à 6 mois et 1 an chez les patients à anticorps négatifs mais ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs (tableau 5).



Tableau 5: Étude des critères de jugement après appariement

	Anticorps négatifs moyenne (écart type)	Anticorps positifs moyenne (écart type)	P
nombre	24	48	
Insuline à 6 mois (UI/kg/jour)	0,47 (0,27)	0,55 (0,20)	0,25
HbA1C à 6 mois (%)	6,73 (0,94)	7,21 (1,02)	<b>0,04*</b>
Insuline à 1 an (UI/kg/jour)	0,61 (0,28)	0,73 (0,23)	0,1
HbA1C à 1 an (%)	7,45 (1,11)	7,69 (0,93)	0,29
Insuline à 2 ans (UI/kg/jour)	0,77 (0,36)	0,95 (0,21)	<b>0,03*</b>
HbA1C à 2 ans (%)	7,85 (1,07)	7,97 (1,08)	0,66

#### 4) Enquête étiologique des diabètes à anticorps négatifs

Parmi les 24 patients sans auto-anticorps, 15 étaient encore suivis dans le service au moment de cette étude et ont pu bénéficier de nouveaux examens complémentaires à visée diagnostique afin d'améliorer la compréhension des mécanismes de leur diabète.

Lors de ces nouveaux examens, les patients étaient diagnostiqués et traités depuis 4,4 années en moyenne (écart-type : 2,3 ans).

Les caractéristiques de ces patients sont représentées dans le tableau 6 .

Tableau 6 : Description des 15 patients à anticorps négatifs et résultats des nouveaux tests

Num patient	Age au diag	IMC au diagnostic (DS)	Délai avant nouveaux examens	IMC lors nouveaux examens	Nouveaux Ac et ZnT8	HLA	Peptide C (nmol/l)	Terrain auto-immun*	Diagnostic ?
1	8,5	+3,5	1,7	+ 2,5	Neg	Mixte	0,9	+	Mutation INS
2	12,7	> +4	0,8	+ 3,5	-	-	0,89	+	Type 2
3	11,6	> +4	2,9	> +4	Neg	Protecteur	0,81	++	Type 2
4	13,3	1	1,3	Moy	Neg	Haut risque	0,34	0	A explorer
5	15,7	Moy	1,9	Moy	Neg	Protecteur	0,28	++	A explorer
6	10,1	1	3,6	+ 2,5	Neg	Haut risque	0,16	0	Type 1
7	12,5	Moy	3,7	Moy	Neg	mixte	0,02	+	Type 1
8	3,7	Moy	3,9	Moy	Neg	Mixte	0,009	+	Type 1
9	6,7	-1	4,9	+ 1	Neg	Haut risque	0,006	0	Type 1
10	2,1	-0,5	8,4	+ 2	Neg	Haut risque	0,003	0	Type 1
11	6	3,2	7,6	+ 3,5	Neg	Mixte	0,003	++	Type 1
12	9,9	3,2	7,7	+ 3,5	Neg	Haut risque	0,003	0	Type 1
13	4,8	1	3,5	+ 2	Neg	Haut risque	0,003	0	Type 1
14	3,5	1,5	4,9	+ 0,5	Neg	Mixte	0,003	0	idiopathique
15	6,2	1,5	6	+2	Neg	Haut risque	0,003	+	Type 1

\*terrain auto-immun : personnel ou apparentés au premier degré : ++  
 apparentés au deuxième degré : +  
 aucun : 0

## 5) Les cas particuliers

Parmi les 15 patients pour qui ont pu être réalisés de nouveaux examens à visée étiologique, 5 présentent un diabète d'origine probablement non auto-immune.

### **5-A) Diabète par mutation du gène de l'insuline**

Patiente n°1 (tableau 6) :

Cette patiente est adressée à l'âge de 8 ans et 8 mois pour une hyperglycémie (2,26 g/l). Elle présente une glycosurie sans cétonurie, n'a pas perdu de poids, et n'est pas en acidose. C'est une patiente en surpoids (IMC : +3,5 DS). Sa mère est suivie pour un diabète insulino-dépendant, découvert à l'âge de 8 ans et compliqué durant l'enfance de 2 acidocétoses sévères. Le grand-père paternel a déclaré un diabète à l'âge de 50 ans, traité par antidiabétiques oraux. Les auto-anticorps IA2, GAD et insuline sont négatifs au diagnostic.

L'évolution du diabète de cette patiente est inhabituelle puisqu'elle présente de faibles besoins en insuline : environ 0,3 UI/kg/jour à 2 ans du diagnostic, avec un bon équilibre glycémique, confirmé par holter glycémique et par son taux d'hémoglobine glyquée de 6% en moyenne. De nouvelles explorations pour préciser le type de diabète sont alors réalisées.

Celles-ci retrouvent un Peptide C présent de manière significative en post prandial : 1,3 nmol/L et une nouvelle série d'auto-anticorps toujours négative (IA2, GAD, ZnT8). Son typage HLA est plutôt de type protecteur vis à vis du diabète de type 1 auto-immun : DRB1 08, DRB1 13, DQB1 0402, DQB1 0603. Elle présente en effet un haplotype très protecteur (Odds-ratio (OR) : 0,13), et un haplotype à faible risque (OR : 1,25), d'après Erlich et al. (41).

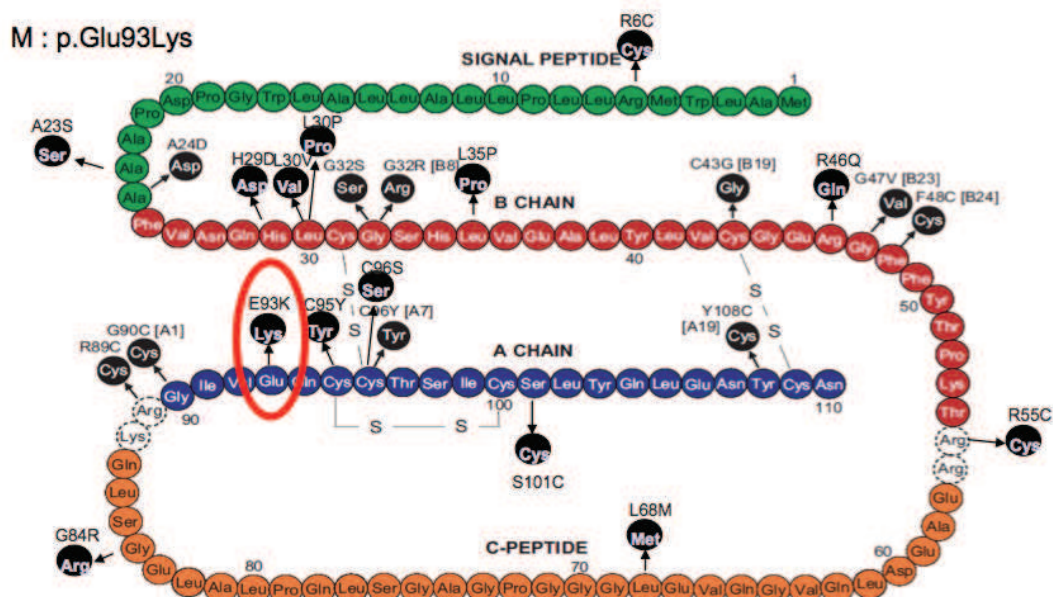
Un essai d'arrêt de l'insuline après 2 ans d'évolution du diabète, alors que des mesures hygiéno-diététiques ont permis une normalisation de l'IMC n'est pas concluant, puisqu'elle présente des hyperglycémies > 2g/l.

Des recherches génétiques sont effectuées. Les mutations HNF1A ni HNF4A sont recherchés en priorité, car elles sont les plus fréquentes avec ce type de présentation, et sont négatives.

Un séquençage du gène de la pré-pro-insuline retrouve une mutation faux-sens jusqu'alors inconnue (fig. 10). Elle touche un codon très conservé durant l'évolution ce qui la rend donc très probablement pathogène (fig. 11). Cette mutation sera également identifiée chez sa mère.

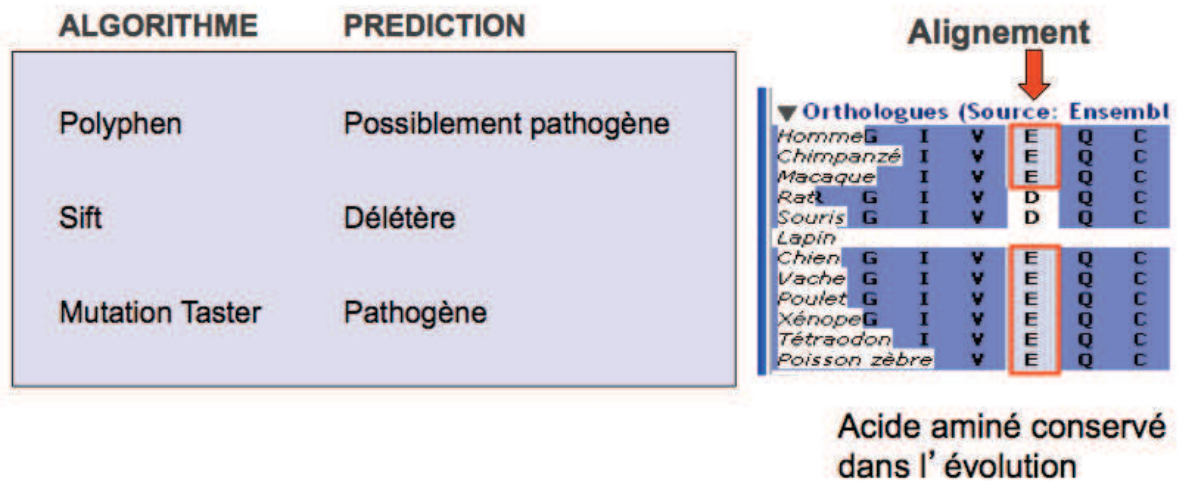
Compte tenu de la persistance d'une insulino-sécrétion résiduelle significative chez cette patiente, un traitement par metformine en association avec l'insulinothérapie a été entrepris afin d'améliorer l'insulino-sensibilité. Puis, afin de stimuler cette insulino-sécrétion résiduelle, un traitement par sulfamide hypoglycémiant a été mis en place. Cela pourrait permettre un meilleur équilibre de son diabète.

Figure 10 : Schéma de la pré-pro insuline, d'après Stoy et al. (44)  
Mutation de notre patiente : E93K : p.Glu93Lys



g. 2. Diagram representing the human preproinsulin molecule showing location of mutations. The amino acid residues in the signal peptide are indicated in green, the B chain in red, the C-peptide in orange, and the A chain in blue. The dashed circles indicate the basic residues that are the cleavage site for conversion from proinsulin to insulin. The mutations are noted in black circles together with location in the B or A chain.

Fig. 11 : Outils bio-informatiques de prédiction de pathogénicité des mutations faux-sens, appliqués à la mutation de notre patiente.



## 5-B) Diabète de type 2

2 patients parmi les 15 présentent un diabète de type 2.

Patient n°2 (tableau 6) :

Ce patient a présenté un diabète révélé à l'âge de 13 ans par une asthénie, un syndrome polyuro-polydipsique, un amaigrissement de 5 kg et une hyperglycémie (29 mmol/L). Il n'a pas présenté d'acidocétose. C'est un patient obèse lors du diagnostic (IMC à 30,5 kg/m<sup>2</sup>). Il ne présente pas d'antécédents personnels ni familiaux d'auto-immunité. Un traitement par insulinothérapie sous cutanée est mis en place lors du diagnostic, associé à des règles hygiéno-diététiques bien suivies, permettant progressivement de diminuer les besoins en insuline jusqu'à 0,2 UI/kg/jour à 9 mois du diagnostic, avec un très bon équilibre glycémique. Il est décidé d'interrompre l'insulinothérapie et de réaliser une

hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) à distance qui objective une amélioration nette de la dysrégulation glycémique et une réserve non négligeable d'insuline endogène.

Tableau 7 : HGPO 1 mois après l'arrêt de l'insuline, patient n°2

	T0	T30	T60	T90	T120
Glycémie (mmol/L)	3,9	5	6,6	6,8	8,3
Peptide C (nmol/L)	0,88	1,27	2,26	2,61	2,16
Insuline (nmol/L)	0,08	0,17	0,41	0,45	0,41

Cette épreuve glycémique (tableau 7) révèle une résistance périphérique à l'insuline avec une intolérance au glucose. Il s'agit donc probablement dans ce contexte d'un diabète de type 2 précoce. Le patient est suivi régulièrement dans le service. A la faveur d'un régime équilibré et d'une augmentation de l'activité physique, il n'a pas été jusqu'alors nécessaire de reprendre l'insuline ni les antidiabétiques oraux.

#### Patiente n°3 (tableau 6)

Cette patiente a présenté un diabète révélé à l'âge de 10 ans et 6 mois par une asthénie, un syndrome polyuro-polydipsique, une hyperglycémie à 28 mmol/L, avec une glycosurie importante et une cétonurie modérée. Elle n'a pas présenté d'acidocétose au diagnostic. Elle présente une obésité majeure : 30,86 kg/m<sup>2</sup> (soit >> +4DS). Dans ses antécédents familiaux, on retrouve un diabète insulino-dépendant chez le frère aîné, également obèse. Il a été révélé à l'âge de 18 ans et est assez mal suivi.

Son diabète est initialement bien équilibré avec des HbA1C < 6% la première année de suivi, associées à des besoins modérés en insuline (0,5 UI/kg/jour). Des difficultés apparaissent après 18 mois de traitement, avec une prise de poids, l'apparition concomitante d'un syndrome dépressif et des sauts très fréquents d'insuline. Elle est hospitalisée à plusieurs reprises pour arrêt spontané de l'insulinothérapie à la faveur de fléchissements thymiques, mais ne présentera jamais d'acidocétose. Lors du diagnostic, cette patiente ne présentait pas d'auto-anticorps (IA2, GAD, Insuline). A 3 ans du diagnostic, l'absence d'auto-anticorps dont ZnT8 est confirmée, elle présente alors un peptide C à jeun à 0,81 nmol/l . Son typage HLA est très protecteur vis à vis du diabète de type 1 : DRB1 13 01, DRB1 15 01, DQB1 06 02, DQB1 06 03 (allèle 1 : OR : 0,13, allèle 2 : OR : 0,03). Devant ce très probable diabète de type 2 sévère de l'enfant, un essai d'arrêt de l'insuline concomitant d'une introduction de metformine a été entrepris et n'a pas été concluant puisque la patiente a présenté des hyperglycémies importantes. L'insuline a alors été réintroduite à plus faibles doses. Cependant, le traitement par glucophage pourra probablement permettre une diminution des besoins en insuline chez cette patiente et un meilleur équilibre glycémique.

### **5-C) Diabète d'allure non auto-immune**

Deux patients présentent un diabète d'allure non auto-immune sans étiologie encore identifiée.

-Patient n°5 : Cette patiente a présenté un diabète à l'âge de 12 ans, dépisté par le médecin traitant devant un syndrome polyuro-polydipsique et une perte de poids. Elle présente une

hyperglycémie à 29 mmol/L, une glycosurie et une cétonurie significative. Il n'y a pas d'acidose (pH : 7,35). Elle ne présente pas d'antécédents particuliers, mais il existe un terrain d'auto-immunité familiale puisque sa mère présente une thyroïdite d'Hashimoto et une maladie de Crohn. L'évolution de son diabète est marquée par un équilibre très satisfaisant avec des HbA1C à 6,5% en moyenne, avec des besoins en insuline entre 0,6 et 0,8UI/kg/jour à 2 ans du diagnostic.

Lors des nouveaux examens, réalisés à 2 ans du diagnostic, la recherche des auto-anticorps est de nouveau négative. Elle présente un taux de peptide C résiduel de 0,28 nmol/l. Son typage HLA DR/DQ retrouve 2 haplotypes de type protecteur pour le diabète auto-immun (DRB1 01:01, DRB1 01 :02, DQB1 05:01, DQB1 05 :01) OR : 0,71 et 0,56.

Malgré le contexte d'auto-immunité familiale, cette patiente présente donc plusieurs éléments qui nous incitent à rechercher un diabète MODY. Les recherches génétiques seront réalisées après information des parents et de la patiente.

-Patient n°4 : Ce patient a présenté un diabète à l'âge de 13 ans, mis en évidence devant un syndrome polyuro-polydipsique et un amaigrissement.

Il ne présente pas d'acidose au diagnostic (pH : 7,41). Il ne présente aucun antécédent personnel, et il n'y a pas de terrain auto-immun familial. A 6 mois du diagnostic, son HbA1C est à 5,7%, avec des besoins en insuline <0,5UI/kg/jour. Le diagnostic de ce patient est récent, et les explorations réalisées à 1,3 ans d'évolution du diabète confirme l'absence d'auto-anticorps mais révèlent un typage HLA à risque. Cependant, le peptide C résiduel est encore assez élevé à 0,34 nmol/L, ce qui est inhabituel pour un diabète auto-immun. Il conviendra chez ce patient de contrôler le dosage du peptide C après 2 ans de



diabète, si celui-ci est toujours  $> 0,2$  nmol/L, on proposera alors une recherche génétique de diabète monogénique.

## **IV Discussion**

Dans cette étude, 24/221 soit 10,8% des patients diabétiques ne présentent pas d'auto-anticorps au diagnostic.

L'incidence des diabètes sans auto-anticorps est variable dans la littérature de 4 à 10% selon les auteurs (45-47). Une étude de 2007, de Wang et al. retrouve parmi les nouveaux patients diabétiques une incidence de 19% de patients avec des auto-anticorps négatifs. Les taux les plus élevés sont retrouvés parmi les patients les plus âgés (> 14 ans), et parmi les obèses. L'inclusion dans l'étude des patients présentant un diabète de type 2 est certainement responsable de cette forte incidence (48).

Les patients diabétiques ne présentant pas d'auto-anticorps au diagnostic représentent un groupe de patients très hétérogène.

Lorsqu'on les compare aux patients avec anticorps au diagnostic, la seule différence significative réside dans l'indice de masse corporelle, qui est plus élevé chez les patients du groupe sans anticorps. Ceci est probablement lié au fait qu'il y a dans ce groupe des patients en surpoids ou obèses, dont le diagnostic porté rétrospectivement est celui d'un diabète de type 2.

### **1) Facteurs influençant l'équilibre du diabète :**

Dans cette étude, nous avons montré que la présence d'auto-anticorps était un facteur pouvant influencer l'équilibre glycémique à distance, l'absence d'auto anticorps étant un gage de meilleur équilibre glycémique au prix d'une insulinothérapie moindre. Cependant, nous avons montré que d'autres facteurs peuvent également influencer sur l'évolution à distance : le sexe et l'acidose au diagnostic.

Dans cette étude, le sexe féminin est en effet un facteur influençant négativement l'équilibre du diabète. C'est une notion qui se confirme dans la littérature. Plusieurs études montrent en effet que, en pédiatrie, à distance du diagnostic, les femmes ont un moins bon équilibre glycémique que les hommes, évalué sur l'HbA1C et les besoins en insuline (49, 50).

Dans ce travail, nous avons également montré que la gravité de la présentation initiale semble influencer de façon négative les besoins en insuline à 2 ans du diagnostic. En effet, les patients ayant présenté une acidose sévère ont des besoins en insuline à 2 ans du diagnostic significativement plus élevés que ceux ayant eu une acidose modérée, eux-mêmes ayant des besoins plus élevés que les patients n'ayant pas présenté d'acidose. Dans la littérature, ce point reste très discuté. Une étude rétrospective menée sur 66 patients diabétiques a montré que la gravité initiale du tableau n'influçait pas l'équilibre du diabète à très long terme soit à 10 et 20 ans du diagnostic (51). En revanche, d'autres auteurs ont montré qu'il existait une association significative entre un pH au diagnostic élevé et une durée plus importante de la phase de rémission, ainsi qu'un taux plus important d'activité résiduelle de la cellule bêta (52). La gravité de la présentation initiale peut donc probablement influencer l'équilibre et les besoins en insuline du diabète durant ses premières années d'évolution.

Si l'âge au diagnostic est un facteur parfois décrit comme pouvant également influencer l'évolution, il ne semble pas dans ce travail modifier les besoins en insuline à 2 ans du diagnostic. Les 3 classes d'âge ont pourtant été définies dans notre travail d'après l'étude de Bowden et al. (53) où d'après les auteurs, l'âge au diagnostic pourrait jouer un rôle dans la rémission partielle du diabète. D'autres études rapportent des conclusions similaires. Ainsi, Karjalainen et al. ont montré que le processus de destruction des cellules bêta

pancréatiques semblait plus lent chez l'adulte que chez l'enfant (54). Toutefois, aucune de ces études ne s'est intéressée à l'équilibre du diabète après la période de rémission ce qui est le cas dans notre travail.

## **2) Evolution des diabètes sans auto-anticorps**

Pour comparer l'équilibre glycémique et les besoins en insuline des 2 groupes de patients, il a été choisi de se positionner à 2 ans du diagnostic. En effet, dans la littérature, la plupart des auteurs considèrent que la phase de rémission est terminée à cette distance du diagnostic, or les facteurs influençant celle-ci sont très nombreux et auraient dans ce cas été des biais dans l'interprétation des résultats (52, 55, 56).

Plusieurs études se sont intéressées à la fonction insulino-sécrétoire résiduelle des patients sans anticorps. Mortensen et al. (57) ont comparé les patients avec et sans IA2 et avec et sans GAD au diagnostic, et montrent que ceux sans anticorps ont un peptide C résiduel significativement plus élevé à 1 an ; cependant ils n'ont pas étudié l'évolution ultérieure. Certains auteurs ont également prouvé qu'un faible titre d'anticorps est inversement associé à la durée de la rémission partielle et à l'insulino-sécrétion résiduelle (58).

Dans notre étude, les patients sans auto-anticorps au diagnostic sont mieux équilibrés à 2 ans du diagnostic, avec de moindres besoins en insuline. Ils présentent donc probablement une sécrétion d'insuline résiduelle plus importante que dans l'autre groupe. Il peut s'agir également de diabète non auto-immun, pour lesquels la destruction des îlots pancréatiques n'est pas complète.

L'analyse des critères de jugement secondaires confirme que les patients sans auto-anticorps ont un meilleur équilibre durant les 2 premières années d'évolution du diabète.

Toutefois, elle modère la puissance de ces résultats car seule la différence d'HbA1C à 6 mois est statistiquement significative.

### **3) Enquête étiologique des diabètes à anticorps négatifs**

#### **3-A ) Place des auto-anticorps**

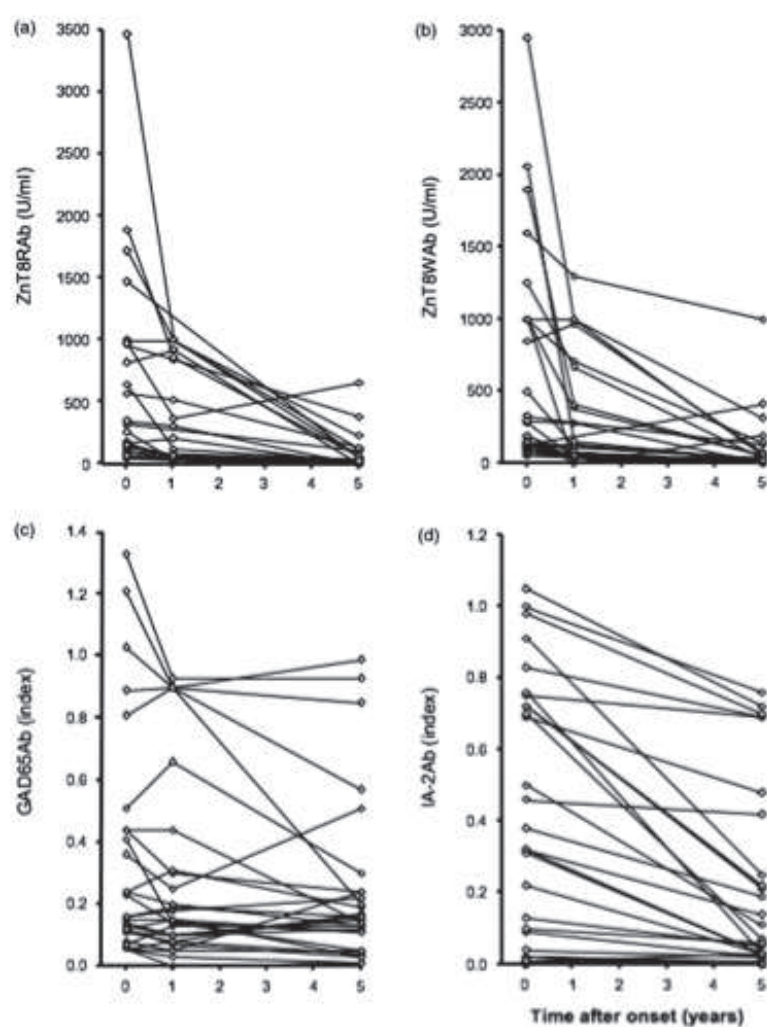
Dans notre étude, les examens complémentaires effectués chez 15 patients à auto-anticorps négatifs 4,4 ans après le début du diabète n'ont révélés aucun auto-anticorps positifs. Notons que les anticorps anti-insuline n'étaient pas recherchés puisqu'ils sont fréquemment positifs par plusieurs mois d'insulinothérapie (32). Or, certains auteurs ont montré une positivation des anticorps pour la moitié des patients initialement négatifs (46). Dans l'étude de Hameed et al., les patients ont parfois eu des recherches incomplètes au diagnostic, ce n'est donc pas forcément une positivation secondaire mais un défaut au diagnostic.

La durée qui sépare le diagnostic de la nouvelle recherche d'auto-anticorps pourrait expliquer qu'on ne retrouve aucun anticorps positif secondairement, puisque ceux-ci peuvent se négativer après plusieurs années d'évolution du diabète (59) (Fig. 12). Cependant dans l'étude suscitée, la durée moyenne avant les nouveaux tests était de 3,9 ans (versus 4,4 ans dans notre cohorte).

Depuis la mise en évidence de l'anticorps ZnT8 lors du diagnostic du diabète de type 1, il a été établi que 5 à 10% des patients selon les études ne présentent que l'anticorps ZnT8. Il est désormais recommandé de le chercher lorsque la recherche des anticorps habituels est négative. Or, dans notre cohorte aucun des patients à anticorps négatifs ne présente le ZnT8 lors de la recherche à distance. Deux explications peuvent être retenues. Tout d'abord le petit effectif de patients à anticorps négatifs ayant été retesté : 15 patients.

D'autre part, il a été montré que le titre de l'anticorps ZnT8 décroît après le diagnostic et peut se négativer (60) (Fig. 13). Dans ce travail, 40% des patients ayant un titre positif d'anticorps ZnT8 au diagnostic présentent un taux non détectable à 5 ans du diagnostic. Or, dans notre étude, la durée moyenne avant la réalisation de la nouvelle recherche est de 4,2 années, avec un délai maximal de 8,4 ans, il est donc envisageable qu'un ou plusieurs patients aient eu un titre de ZnT8 positif, mais que celui-ci ne soit plus détectable.

Figure 12 : Évolution du titre des anticorps dans le temps, d'après Vaziri-Sani et al. (60)



L'American Diabetes Association a proposé en 2014 un classement des différents types de diabètes (61). Parmi les diabètes de type 1, elle distingue le diabète auto-immun (1a) du diabète idiopathique. Le diabète auto-immun résulte d'une destruction immuno-médiée des cellules bêta du pancréas et on retrouve dans la majorité des cas des anticorps positifs, des haplotypes HLA prédisposant ou des antécédents personnels ou familiaux de pathologies auto-immunes. Le diabète idiopathique est encore assez mal défini, il s'agit d'un diabète de type 1 sans aucun élément d'auto-immunité.

Dans notre cohorte, 10 patients parmi les 15 semblent présenter un diabète de type 1a puisqu'ils présentent soit un haplotype à haut risque soit un contexte d'auto-immunité personnelle ou familiale (tableau 5). Parmi ces 10 patients, un seul présente une activité peptide C résiduelle, à 1,3 années du diagnostic, témoignant d'une destruction incomplète des îlots bêta. Il conviendra de le contrôler après 2 ans d'évolution du diabète.

Chez ces 10 patients, plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'absence d'auto anticorps. Ceux-ci peuvent avoir été testés trop tard, et une faible positivité des titres d'anticorps peut donc avoir été ignorée. Enfin, il peut exister d'autres anticorps témoignant du caractère auto-immun de la destruction des îlots bêta pancréatiques, mais ceux-ci restent à identifier.

Concernant les 5 patients semblant présenter un diabète non auto-immun, 3 ont été précédemment décrits : il s'agit d'un diabète par mutation du gène de l'insuline et de 2 diabètes de type 2. Le patient 5 va bénéficier dès que possible d'une recherche génétique.

Enfin, le dernier patient présente un haplotype mixte, sans antécédents d'auto-immunité. Il ne présente aucune activité peptide C résiduelle à 5 ans du diagnostic et peut ainsi être considéré comme un diabète idiopathique.

### **3-B ) Interprétation du dosage du peptide C**

Parmi les patients testés à plus longue distance du diagnostic – c’est à dire plus de 5 ans – , aucun ne présente de sécrétion de peptide C résiduelle significative. D’après leur typage HLA, il s’agit probablement pour la plupart de diabète auto-immun. Il faut cependant également prendre en compte dans l’interprétation de ces résultats le fait que, à distance du diagnostic, on assiste à une glucotoxicité directe sur le pancréas. Une stimulation prolongée des cellules béta par le glucose peut en effet entraîner une déplétion des réserves d’insuline, une aggravation de l’hyperglycémie et va finalement altérer la fonction des cellules béta pancréatiques. Ce mécanisme est bien décrit dans les diabètes de type 2, où on peut assister après plusieurs années d’évolution à un effondrement des réserves en insuline (55).

## **4) Les cas particuliers**

### **4-A) Mutation du gène de l’insuline**

Le gène de la pré-pro-insuline (INS) est bien connu. Il est surtout décrit dans les diabètes néonataux, puisque ses mutations sont responsables de 23% des diabètes chez le moins de 6 mois, et qu’il s’agit de la première cause chez les enfants de parents consanguins. Une mutation sur ce gène est responsable d’une perturbation de la structure tertiaire de la pré-pro-insuline, responsable d’un processus protéotoxique entraînant un stress du réticulum endoplasmique qui induit l’apoptose des cellules béta pancréatiques (44) .

Contrairement à la situation de notre patiente, la majorité des mutations du gène INS conduisent au diabète dans les 6 premiers mois de vie. Certaines sont décrites chez des patients plus âgés, jusqu’à 20 ans: R6C, A23S (sur le peptide signal), R46Q (sur la chaîne B), R55C (à la jonction B-C). Cependant, la prévalence chez le grand enfant reste



exceptionnelle : parmi 759 patients de plus de 2 ans présentant un diabète d'allure monogénique, une mutation du gène INS n'a été trouvée que pour deux d'entre eux et, sur l'ensemble de la population, l'âge moyen au diagnostic était de 11 semaines (62).

L'effet de la mutation sur le repliement de la protéine et sur le réticulum endoplasmique semble très variable selon le type de mutation. Cela pourrait partiellement expliquer les différentes présentations cliniques (63).

Enfin, une même mutation peut se révéler de différentes manières, de gravité inégale, et à des âges très variables. C'est le cas également au sein d'une même famille. En cas de dépistage familial, il est donc prudent chez les patients présentant cette mutation de surveiller l'insulinémie (64, 65) .

Cette observation est originale à 2 points de vue : tout d'abord, il est extrêmement rare de présenter ce diabète en dehors de la période néonatale, or notre patiente et sa mère l'ont révélé à 8 ans. Enfin, il s'agit de la première description de cette mutation qui, au regard de l'histoire familiale et de sa localisation sur un codon conservé durant l'évolution, est très probablement pathogène.

#### **4-B) Diabètes de type 2 en pédiatrie**

Dans notre travail, nous n'avons inclus que les patients considérés diabétique au diagnostic et qui avaient été traités par insuline d'emblée, ce qui exclu les patients avec intolérance au glucose ou plus rarement les diabètes de type 2 mis en évidence lors de la complication d'une obésité. Nous avons constaté à distance que deux patients présentaient en fait un diabète de type 2. La présentation clinique peut donc être variable et il convient d'évoquer ce diagnostic chez tous les patients en surpoids présentant un diabète, même si la présentation inaugurale est l'acidocétose (66, 67).

## **5) Rentabilité diagnostique des examens complémentaires à distance**

Dans cette étude, des examens supplémentaires ont été réalisés chez 15 patients. Ont été identifiés grâce à ces nouvelles données 5 diabètes d'allure non auto-immune, dont 1 diabète par mutation du gène de l'insuline et 2 diabète de type 2. Ces résultats justifient selon nous qu'après avoir confirmé l'absence d'auto-anticorps, un typage HLA soit réalisé de manière systématique et qu'une surveillance du taux de peptide C résiduel soit mise en place.

Certains auteurs avaient proposé de réaliser chez tous les patients à anticorps négatifs une recherche génétique. Ainsi, Rubio Cabezas et al. retrouvent 2 mutations du gène INS parmi 25 patients à anticorps négatifs (68). Hameed et al. disposaient de 37 patients à anticorps négatifs, qui ont tous bénéficié de la recherche génétique, d'un typage HLA et d'un dosage de peptide C. Un patient de la cohorte présentait une mutation d'HNF1A et un autre présentait un diabète de type 2 (46).

Ainsi, la recherche génétique d'emblée paraît prématurée car peu rentable. Le typage HLA associé à la recherche du peptide C, après avoir retesté les auto-anticorps permettrait de préciser le risque et d'effectuer la recherche génétique sur un échantillon plus ciblé. Cela paraît d'autant plus intéressant que d'après ces études, entre 10 et 15% des patients sans anticorps au diagnostic présentent en réalité un diabète non auto-immun.

## **6) Intérêt thérapeutique de l'identification étiologique**

L'intérêt de connaître l'étiologie du diabète et de préciser les mécanismes en cause est essentiellement thérapeutique. La meilleure connaissance du diabète permet en effet un meilleur équilibre glycémique (69). Les antidiabétiques oraux et en particulier les sulfamides hypoglycémiantes, ont montré leur efficacité dans certains diabètes MODY

(MODY 1 et 3), et pourraient être proposés de manière systématique chez les patients sans auto-anticorps au diagnostic afin d'évaluer leur efficacité.

Enfin, dans le diabète de type 2 qui en pédiatrie touche surtout les patients présentant une obésité sévère et précoce, les antidiabétiques oraux jouent un rôle majeur et les incrétinomimétiques pourraient trouver également une place intéressante (15). Les antidiabétiques oraux sont actuellement utilisés chez 2 des 5 patients présentant un diabète non auto-immun. Cependant, aucun arrêt de l'insuline n'a pu être effectué chez ces patients pour qui les règles hygiéno diététiques sont difficilement suivies ; ces modifications thérapeutiques sont toutefois trop récentes pour en tirer des conclusions. L'arrêt de l'insuline a été concluant pour un des cinq patients.

## **Conclusion :**

Parmi les enfants diabétiques, 10% environ ne présentent pas d'auto-anticorps et se distinguent des autres dans cette étude par un IMC plus élevé au diagnostic et des besoins en insuline légèrement moins élevés à moyen terme. L'identification de ces patients a permis dans notre cohorte de distinguer 5 patients – parmi 15 sans auto-anticorps – présentant un diabète d'allure non auto-immune, dont 2 diabètes de type 2 et 1 diabète par mutation du gène INS.

En pratique courante, la recherche des auto-anticorps IA2, GAD et insuline est réalisée au diagnostic, et complétée par la recherche de l'anticorps ZnT8 si les 3 précédents sont négatifs.

On a noté dans ce travail que le typage HLA ainsi que le suivi du taux de Peptide C résiduel apportent des arguments pouvant orienter vers un diabète monogénique ou un diabète de type 2. Nous proposons donc de les réaliser de manière systématique si les auto-anticorps sont négatifs, et de compléter par une recherche génétique si un diabète monogénique est évoqué.

L'intérêt de préciser les mécanismes du diabète est non seulement scientifique mais surtout thérapeutique. L'identification du diabète en cause permettra en effet à terme un traitement plus adapté, et pourra amener à rechercher des atteintes extra-pancréatiques. Un conseil génétique pourra également être délivré avec une estimation plus fiable du risque pour les apparentés.



## References bibliographiques

1. Levy-Marchal C, Patterson C, Green A. Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE Study Group. *Diabetologia*. 1995;38(7):823-30.
2. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1994;331(21):1428-36.
3. Mouradian M, Abourizk N. Diabetes mellitus and thyroid disease. *Diabetes care*. 1983;6(5):512-20.
4. Cronin CC, Shanahan F. Insulin-dependent diabetes mellitus and coeliac disease. *Lancet*. 1997;349(9058):1096-7.
5. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G, Group ES. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373(9680):2027-33.
6. Vehik K, Dabelea D. The changing epidemiology of type 1 diabetes: why is it going through the roof? *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2011;27(1):3-13.
7. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54 Suppl 2:S125-36.
8. Hjern A. Migration and public health: Health in Sweden: The National Public Health Report 2012. Chapter 13. *Scandinavian journal of public health*. 2012;40(9 Suppl):255-67.
9. See DM, Tilles JG. The pathogenesis of viral-induced diabetes. *Clinical and diagnostic virology*. 1998;9(2-3):85-8.
10. Roivainen M. Enteroviruses: new findings on the role of enteroviruses in type 1 diabetes. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2006;38(5-6):721-5.
11. Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World journal of diabetes*. 2013;4(6):270-81.
12. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes care*. 1999;22(2):345-54.
13. Scott CR, Smith JM, Craddock MM, Pihoker C. Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics*. 1997;100(1):84-91.
14. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, et al. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics*. 2013;131(2):364-82.
15. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-705.
16. Kanakatti Shankar R, Pihoker C, Dolan LM, Standiford D, Badaru A, Dabelea D, et al. Permanent neonatal diabetes mellitus: prevalence and genetic diagnosis in the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatric diabetes*. 2013;14(3):174-80.

17. Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, Szadkowska A, Skala-Zamorowska E, Deja G, et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012;55(10):2631-5.
18. Vaxillaire M, Bonnefond A, Froguel P. The lessons of early-onset monogenic diabetes for the understanding of diabetes pathogenesis. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2012;26(2):171-87.
19. Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT, European Molecular Genetics Quality Network Mg. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008;51(4):546-53.
20. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K, International Society for P, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatric diabetes*. 2006;7(6):352-60.
21. Neve B, Fernandez-Zapico ME, Ashkenazi-Katalan V, Dina C, Hamid YH, Joly E, et al. Role of transcription factor KLF11 and its diabetes-associated gene variants in pancreatic beta cell function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(13):4807-12.
22. Raeder H, Johansson S, Holm PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V, et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nature genetics*. 2006;38(1):54-62.
23. Timsit J, Bellanne-Chantelot C, Dubois-Laforgue D, Velho G. Diagnosis and management of maturity-onset diabetes of the young. *Treatments in endocrinology*. 2005;4(1):9-18.
24. Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtawee N, Doi A, Furuta H, Nishi M, et al. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(7):2821-6.
25. Welborn TA, Garcia-Webb P, Bonser A, McCann V, Constable I. Clinical criteria that reflect C-peptide status in idiopathic diabetes. *Diabetes care*. 1983;6(3):315-6.
26. Gjessing HJ, Matzen LE, Faber OK, Froland A. Fasting plasma C-peptide, glucagon stimulated plasma C-peptide, and urinary C-peptide in relation to clinical type of diabetes. *Diabetologia*. 1989;32(5):305-11.
27. O'Connor MR, Doorenbos A, Voss J. Clinical update on genetic and autoimmune biomarkers in pediatric diabetes. *Biological research for nursing*. 2014;16(2):218-27.
28. von Herrath M, Sanda S, Herold K. Type 1 diabetes as a relapsing-remitting disease? *Nature reviews Immunology*. 2007;7(12):988-94.
29. Kockum I, Lernmark A, Dahlquist G, Falorni A, Hagopian WA, Landin-Olsson M, et al. Genetic and immunological findings in patients with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. The Swedish Childhood Diabetes Study Group and The Diabetes Incidence in Sweden Study (DISS) Group. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 1996;28(7):344-7.
30. Bonifacio E, Bingley PJ, Shattock M, Dean BM, Dunger D, Gale EA, et al. Quantification of islet-cell antibodies and prediction of insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1990;335(8682):147-9.

31. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science*. 1983;222(4630):1337-9.
32. Fineberg SE, Galloway JA, Fineberg NS, Rathbun MJ, Hufferd S. Immunogenicity of recombinant DNA human insulin. *Diabetologia*. 1983;25(6):465-9.
33. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 1990;347(6289):151-6.
34. Roll U, Ziegler AG. Combined antibody screening for improved prediction of IDDM--modern strategies. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 1997;105(1):1-14.
35. Lu J, Li Q, Xie H, Chen ZJ, Borovitskaya AE, Maclaren NK, et al. Identification of a second transmembrane protein tyrosine phosphatase, IA-2beta, as an autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus: precursor of the 37-kDa tryptic fragment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(6):2307-11.
36. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(43):17040-5.
37. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes*. 1996;45(7):926-33.
38. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia*. 1981;20(2):87-93.
39. Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, Nerup J, Pociot F, et al. Type 1 diabetes: evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families. *Diabetes*. 2005;54(10):2995-3001.
40. Rotter JI, Anderson CE, Rubin R, Congleton JE, Terasaki PI, Rimo DL. HLA genotypic study of insulin-dependent diabetes the excess of DR3/DR4 heterozygotes allows rejection of the recessive hypothesis. *Diabetes*. 1983;32(2):169-74.
41. Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. 2008;57(4):1084-92.
42. Rabbani A, Abbasi F, Taghvaei M, Rabbani B, Moradi B, Shakiba Y, et al. HLA-DRB, -DQA, and DQB alleles and haplotypes in Iranian patients with diabetes mellitus type I. *Pediatric diabetes*. 2013;14(5):366-71.
43. Moalic V, Ferec C. [HLA typing, analysis methods, and clinical applications]. *Presse medicale*. 2005;34(15):1101-8.
44. Stoy J, Edghill EL, Flanagan SE, Ye H, Paz VP, Pluzhnikov A, et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(38):15040-4.
45. Tiberti C, Buzzetti R, Anastasi E, Dotta F, Vasta M, Petrone A, et al. Autoantibody negative new onset type 1 diabetic patients lacking high risk HLA alleles in a caucasian population: are these type 1b diabetes cases? *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2000;16(1):8-14.



46. Hameed S, Ellard S, Woodhead HJ, Neville KA, Walker JL, Craig ME, et al. Persistently autoantibody negative (PAN) type 1 diabetes mellitus in children. *Pediatric diabetes*. 2011;12(3 Pt 1):142-9.
47. Al-Hassani N, Chedid F, Hadi S, Kaplan W. Prevalence of autoantibodies in type 1 diabetes patients and its association with the clinical presentation - UAE Eastern Region experience. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2014.
48. Wang J, Miao D, Babu S, Yu J, Barker J, Klingensmith G, et al. Prevalence of autoantibody-negative diabetes is not rare at all ages and increases with older age and obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(1):88-92.
49. Springer D, Dziura J, Tamborlane WV, Steffen AT, Ahern JH, Vincent M, et al. Optimal control of type 1 diabetes mellitus in youth receiving intensive treatment. *The Journal of pediatrics*. 2006;149(2):227-32.
50. Knerr I, Hofer SE, Holterhus PM, Nake A, Rosenbauer J, Weitzel D, et al. Prevailing therapeutic regimes and predictive factors for prandial insulin substitution in 26 687 children and adolescents with Type 1 diabetes in Germany and Austria. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2007;24(12):1478-81.
51. Salardi S, Zucchini S, Cicognani A, Corbelli E, Santoni R, Ragni L, et al. The severity of clinical presentation of type 1 diabetes in children does not significantly influence the pattern of residual beta-cell function and long-term metabolic control. *Pediatric diabetes*. 2003;4(1):4-9.
52. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatric diabetes*. 2006;7(2):101-7.
53. Bowden SA, Duck MM, Hoffman RP. Young children (<5 yr) and adolescents (>12 yr) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor. *Pediatric diabetes*. 2008;9(3 Pt 1):197-201.
54. Karjalainen J, Salmela P, Ilonen J, Surcel HM, Knip M. A comparison of childhood and adult type I diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1989;320(14):881-6.
55. Madsbad S, Faber OK, Binder C, McNair P, Christiansen C, Transbol I. Prevalence of residual beta-cell function in insulin-dependent diabetics in relation to age at onset and duration of diabetes. *Diabetes*. 1978;27 Suppl 1:262-4.
56. Chase HP, MacKenzie TA, Burdick J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, et al. Redefining the clinical remission period in children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2004;5(1):16-9.
57. Mortensen HB, Swift PG, Holl RW, Hougaard P, Hansen L, Bjoerndalen H, et al. Multinational study in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes: association of age, ketoacidosis, HLA status, and autoantibodies on residual beta-cell function and glycemic control 12 months after diagnosis. *Pediatric diabetes*. 2010;11(4):218-26.
58. Schloot NC, Hanifi-Moghaddam P, Aabenhus-Andersen N, Alizadeh BZ, Saha MT, Knip M, et al. Association of immune mediators at diagnosis of Type 1 diabetes with later clinical remission. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2007;24(5):512-20.
59. Imagawa A, Itoh N, Hanafusa T, Katsura H, Yamaguchi A, Takeda A, et al. High prevalence of antibodies to glutamic acid decarboxylase in comparison to islet cell

- antibodies in patients with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. *Research communications in molecular pathology and pharmacology*. 1996;92(1):43-52.
60. Vaziri-Sani F, Oak S, Radtke J, Lernmark K, Lynch K, Agardh CD, et al. ZnT8 autoantibody titers in type 1 diabetes patients decline rapidly after clinical onset. *Autoimmunity*. 2010;43(8):598-606.
61. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90.
62. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, Boustred C, Parrish A, Shields B, et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes*. 2008;57(4):1034-42.
63. Meur G, Simon A, Harun N, Virally M, Dechaume A, Bonnefond A, et al. Insulin gene mutations resulting in early-onset diabetes: marked differences in clinical presentation, metabolic status, and pathogenic effect through endoplasmic reticulum retention. *Diabetes*. 2010;59(3):653-61.
64. Bonfanti R, Colombo C, Nocerino V, Massa O, Lampasona V, Iafusco D, et al. Insulin gene mutations as cause of diabetes in children negative for five type 1 diabetes autoantibodies. *Diabetes care*. 2009;32(1):123-5.
65. Molven A, Ringdal M, Nordbo AM, Raeder H, Stoy J, Lipkind GM, et al. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(4):1131-5.
66. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Archives of internal medicine*. 2004;164(17):1925-31.
67. Puavilai G, Chanprasertyotin S, Sriphrapradaeng A. Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: 1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO consultation criteria, and 1985 WHO criteria. *World Health Organization. Diabetes research and clinical practice*. 1999;44(1):21-6.
68. Rubio-Cabezas O, Edghill EL, Argente J, Hattersley AT. Testing for monogenic diabetes among children and adolescents with antibody-negative clinically defined Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2009;26(10):1070-4.
69. Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio-Cabezas O, Hattersley AT. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2009;26(4):437-41.

## Annexes :

Distribution et association au risque de diabète de type 1 des haplotypes DRB1-DQA1-DQB1 chez les caucasiens, selon(41).

DRB1	DQA1	DQB1	AFBAC	Proband	Trans	OR (95% CI)	$\chi^2$	P value	Effect on T1D*
0101	0101	0501	9.0	6.6	44.6	0.71 (0.52-0.98)	3.96	0.047	
0101	0102	0504	0.2	0.1	50.0	0.37 (0.03-4.08)	0.70	0.40	
0102	0101	0501	1.0	0.7	32.5	0.66 (0.25-1.71)	0.74	0.39	
0103	0101	0501	0.6	0.1	25.0	0.15 (0.02-1.26)	3.99	0.046	
0301	0501	0201	12.5	34.1	70.9	3.64 (2.89-4.58)	95.33	$2 \times 10^{-22}$	S3
0401	0301	0201	0.1	0.2	57.1	1.48 (0.13-16.37)	0.10	0.75	
0401	0301	0301	3.9	1.4	33.6	0.35 (0.20-0.63)	12.78	$4 \times 10^{-4}$	
0401	0301	0302	4.5	28.1	84.5	8.39 (5.97-11.80)	156.73	$6 \times 10^{-36}$	S2
0402	0301	0302	1.0	3.5	73.3	3.63 (1.76-7.49)	13.28	$3 \times 10^{-4}$	S4
0403	0301	0302	1.2	0.3	13.3	0.27 (0.08-0.84)	5.69	0.017	
0404	0301	0302	3.2	5.0	57.1	1.59 (1.01-2.49)	3.88	0.049	S5
0404	0301	0402	0.1	0.2	50.0	1.48 (0.13-16.37)	0.10	0.75	
0405	0301	0201	0.3	0.5	42.1	1.48 (0.37-5.95)	0.31	0.58	
0405	0301	0302	0.2	2.5	87.3	11.37 (2.71-47.68)	16.88	$4 \times 10^{-6}$	S1
0407	0301	0301	1.4	0.2	8.0	0.11 (0.03-0.50)	11.68	$6 \times 10^{-4}$	
0408	0301	0301	0.4	0.1	20.0	0.18 (0.02-1.65)	2.81	0.094	
0408	0301	0304	0.3	0.7	56.5	1.98 (0.52-7.49)	1.03	0.31	
0701	0201	0201	10.1	3.5	28.2	0.32 (0.22-0.46)	35.67	$2 \times 10^{-9}$	
0701	0201	0303	4.3	0.1	3.6	0.02 (0.00-0.13)	48.33	$4 \times 10^{-10}$	P1
0801	0301	0302	0.0	0.2	71.4		2.17	0.14	
0801	0401	0402	2.4	3.1	50.0	1.25 (0.73-2.14)	0.68	0.41	
0803	0501	0301	0.3	0.0	0.0	0.00		3.96	0.047
0804	0401	0402	0.2	0.2	50.0	0.74 (0.10-5.26)	0.09	0.76	
0901	0301	0201	0.0	0.2	100.0		1.45	0.23	
0901	0301	0303	1.6	0.8	45.2	0.53 (0.23-1.19)	2.40	0.12	
1001	0101	0501	0.7	0.3	26.1	0.49 (0.14-1.75)	1.22	0.27	
1101	0501	0301	6.5	1.2	17.9	0.18 (0.10-0.32)	39.80	$3 \times 10^{-10}$	
1102	0501	0301	0.4	0.2	23.1	0.37 (0.07-2.02)	1.40	0.24	
1103	0501	0301	1.0	0.2	25.0	0.25 (0.07-0.91)	5.06	0.024	
1104	0103	0603	0.3	0.1	12.5	0.25 (0.03-2.37)	1.69	0.19	
1104	0501	0301	2.3	0.2	6.3	0.07 (0.02-0.30)	21.88	$3 \times 10^{-6}$	P4
1201	0501	0301	1.1	0.3	30.3	0.29 (0.09-0.94)	4.68	0.031	
1301	0103	0603	5.9	0.8	14.8	0.13 (0.07-0.26)	43.59	$4 \times 10^{-11}$	
1302	0102	0604	2.6	2.2	46.1	0.87 (0.49-1.52)	0.26	0.61	
1302	0102	0609	0.3	0.0	22.2	0.00	3.96	0.047	
1303	0501	0301	1.0	0.1	10.0	0.08 (0.01-0.64)	9.01	0.003	P5
1401	0101	0503	2.1	0.0	0.0	0.02 (0.00-0.32)	23.51	$1 \times 10^{-6}$	P2
1404	0101	0503	0.1	0.1	50.0	0.74 (0.05-11.85)	0.05	0.83	
1501	0102	0501	0.2	0.0	0.0	0.00	2.64	0.10	
1501	0102	0602	12.0	0.4	3.9	0.03 (0.01-0.07)	127.14	$2 \times 10^{-29}$	P3
1501	0102	0603	0.3	0.0	0.0	0.00	3.96	0.047	
1502	0103	0601	0.7	0.2	13.3	0.25 (0.05-1.22)	3.37	0.066	
1601	0102	0502	2.0	1.0	35.7	0.49 (0.23-1.02)	3.67	0.055	
1602	0102	0502	0.1	0.1	50.0	0.74 (0.05-11.85)	0.05	0.83	
Total			898	1,214			721.72	$5 \times 10^{-124}$	

Data are % \*For haplotypes with a frequency >1% in either probands or control subjects, the five most susceptible (S) and the five most protective (P) haplotypes are indicated. T1D, type 1 diabetes.



**Diabète à anticorps négatifs de l'enfant**  
**Présentation évolution et diagnostic.**  
**Etude d'une cohorte de patients Rouennais.**

**Résumé**

*Introduction* : Le diabète de l'enfant est en augmentation constante. Il est majoritairement de type 1, d'origine auto-immune et donc marqué le plus souvent par la présence d'auto-anticorps. Cependant, 10% environ des enfants diabétiques ne présentent pas d'auto-anticorps au moment du diagnostic. Nos objectifs étaient de caractériser cette sous-population, en la comparant à un échantillon apparié de patients avec anticorps positifs, en particulier pour leurs besoins en insuline et leur équilibre glycémique à distance du diagnostic. Le second objectif était de réaliser de nouvelles explorations à visée étiologique afin de mieux comprendre la physiopathologie de leur dysrégulation glycémique, en vue d'une meilleure adaptation thérapeutique.

*Patients et méthodes* : Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique au CHU de Rouen. Ont été inclus tous les enfants admis en pédiatrie pour une découverte de diabète entre Janvier 2000 et Décembre 2012. Pour chaque enfant, ont été recueillis les données suivantes au moment du diagnostic: âge, sexe, poids, taille, antécédents personnels et familiaux d'auto-immunité, présence ou absence des auto-anticorps (anti-insuline, anti-IA2 (Anticorps anti-tyrosine-phosphatase), anti-GAD (Anticorps anti-glutamate-décarboxylase)), pH, réserve alcaline et hémoglobine glyquée (HbA1C). L'HbA1C et les besoins en insuline ont été relevés à 6 mois, 1 an et 2 ans d'évolution de la maladie. En cas d'absence d'auto-anticorps au diagnostic, de nouveaux dosages d'auto-anticorps (IA2, GAD, ZnT8), un typage HLA et un dosage de peptide C résiduel étaient réalisés chez les patients toujours suivis dans le service au moment de cette étude.

*Résultats* : 258 enfants ont été inclus dans cette étude. Le dosage des auto-anticorps avait été réalisé pour 221 d'entre eux, âgés de 8,2 ans en moyenne au diagnostic (0,9-15,7). Parmi eux, 24 (10.8%) ne présentaient pas d'auto-anticorps au diagnostic. En appariant sur les facteurs confondants mis en évidence (âge et acidité au diagnostic), les patients sans auto-anticorps présentent des besoins en insuline à 2 ans du diagnostic significativement moins élevés que ceux avec anticorps (0,77 UI/kg/jour vs 0,95 UI/kg/jour,  $p=0,03$ ). Un contrôle des auto-anticorps couplé à un dosage du peptide C et un typage HLA a pu être réalisé chez 15 patients. Leur diabète évoluait depuis en moyenne 4,2 ans (0,8-8,4). Cinq d'entre eux présentent un diabète d'allure non auto-immune dont 2 diabètes de type 2 et un diabète par mutation du gène de l'insuline.

*Conclusion* : Dans notre étude, 10,8% ne présentent pas d'auto-anticorps au diagnostic. Cette population particulière montre des besoins en insuline à 2 ans du diagnostic plus faibles que ceux avec anticorps pour un équilibre glycémique équivalent. Le typage HLA et le dosage du peptide C résiduel ont permis d'identifier parmi eux 5 patients présentant un diabète non auto-immun. Cette enquête étiologique présente un intérêt à la fois d'amélioration thérapeutique, de dépistage et dans le conseil génétique.

**Mots clés** : diabète de type 1, pédiatrie, diabète monogénique, diabète de type 2, auto-anticorps, HLA, gène INS, peptide C.