

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2015

N° 2015-138

**ETUDE DES FACTEURS PRÉDICTIFS DE LA RÉMISSION PARTIELLE DANS LE
DIABÈTE DE TYPE 1 CHEZ L'ENFANT**

THÈSE POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE
(DIPLÔME D'ÉTAT)
SPÉCIALITÉ PÉDIATRIE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 7 OCTOBRE 2015

PAR BÉNÉDICTE RIOU

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur B. BOUDAILLIEZ

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur P. BERQUIN
Monsieur le Professeur D. DJEDDI
Monsieur le Professeur J. AUSSEUIL

DIRECTEUR DE THESE : Madame le Docteur K. BRAUN

Monsieur le Professeur Bernard BOUDAILLIEZ

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Pédiatrie)

Responsable du centre d'activité "Pédiatrie médicale et médecine de l'adolescent"

Pôle "Femme - Couple - enfant"

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de présider cette thèse.

« Grandir » en tant qu'interne n'est pas une étape évidente, nous devons faire des choix, apprendre à nous épanouir professionnellement et humainement.

Vous avez tout au long de votre carrière guidé avec bienveillance les étudiants.

J'ai eu la chance de vous rencontrer au cours de mon propre parcours, de bénéficier de votre enseignement et de vos conseils précieux.

Veillez trouver ici l'expression de l'estime et du profond respect que je vous porte.

Monsieur le Professeur Patrick BERQUIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Pédiatrie)

Responsable du centre d'activité "neurologie pédiatrique"

Pôle "Femme - Couple - enfant"

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je tiens à vous adresser de sincères remerciements pour la pédagogie dont vous faites preuve au sein du service de neuropédiatrie. Votre rigueur et votre approche de la pédiatrie ont été riches d'enseignement.

Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Djamel-Dine DJEDDI

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Pédiatrie)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous remercie de l'enseignement prodigué au sein de votre service. Je tiens également à vous remercier de l'enthousiasme que vous portez à l'encadrement des travaux de publications. Vos conseils et votre rigueur scientifique m'ont été d'une aide précieuse.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jérôme AUSSEUIL

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Biochimie)

*Merci de l'intérêt que vous portez à ce travail.
Pour l'honneur que vous me faite en acceptant de juger cette thèse,
soyez assuré de ma sincère reconnaissance.*

Madame le Docteur Karine BRAUN

Praticien Hospitalier

(Pédiatrie)

Tu m'as fait confiance en acceptant de diriger ce travail.

Ta rigueur, ta grande disponibilité et ton professionnalisme sont un exemple. Je te remercie sincèrement pour ton aide précieuse, ta pédagogie et ta patience.

Merci également d'avoir partagé ta passion pour l'endocrinologie pédiatrie.

Reçois ici le témoignage de l'estime et de l'amitié que je te porte.

A toutes les personnes qui m'ont accompagné au cours de mon internat entre le CH de St Quentin et le CHU d'Amiens, avec un petit détour par le CHU d'Angers.

Aux médecins et aux équipes paramédicales qui m'ont fait partager leurs connaissances, leurs expériences, leurs émotions et leur passion pour la pédiatrie. Chacun de vous m'a aidé à m'accomplir en tant que médecin. Je vous en remercie infiniment.

A mes co-internes, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler en stage.

A ma promo : Axelle, Lucile, Claire, Clémence et Aïmen, pour ces quatre années passées à vos côtés.

A mes amis,

 Ceux rencontrés dans le Nord

 Et à tous ceux du « Sud » !

A tous les enfants, pour leur courage, leur innocence, leur générosité, qui me rappellent chaque jour ma passion pour la pédiatrie et donnent un sens à mon métier.

A mes grands-parents

A mes parents

Vous avez toujours été un soutien immuable dans ce long parcours, et ce, malgré la distance.

A travers l'aboutissement de ce travail, recevez le témoignage de tout mon amour.

A Armel, Adrien, Emilie et Vivien

Ma « petite » fratrie

Au reste de ma famille

Qui m'est très chère

Et à Virgile

Si unique

TABLE DES MATIÈRES

Table des matières	9
Abréviations	11
Tableaux	13
Figures	13
1. Introduction	14
1.1. Epidémiologie	14
1.2. Physiopathologie	17
1.2.1. Mécanismes immunitaires	18
1.2.2. Influences génétiques	19
1.3. Histoire naturelle du diabète	20
1.3.1. Phase de prédiabète	21
1.3.2. Phase de présentation du diabète	22
1.3.3. Phase de rémission partielle	23
1.3.4. Phase chronique	23
1.4. Objectif	24
2. Matériel et méthode	25
2.1. Type d'étude	25
2.2. Population étudiée	25
2.2.1. Critères d'inclusion	25
2.2.2. Critères de non inclusion	26
2.3. Méthode	26
2.4. Analyse statistique	30
3. Résultats	31
3.1. Descriptif de la population étudiée	32
3.1.1. Age	32
3.1.2. Sexe	32
3.2. Clinique	32
3.3. Biologique	34

3.4. Rémission : facteurs prédictifs.....	35
3.4.1. Rémission partielle et sexe.....	35
3.4.2. Rémission partielle et âge	36
3.4.3. Rémission partielle et mode de révélation.....	37
3.4.4. Rémission partielle et acidocétose	37
3.4.5. Rémission partielle et paramètres biologiques de découverte	38
3.4.6. Rémission partielle et typage CMH	39
3.4.7. Rémission partielle et anticorps anti-pancréatiques	41
3.4.8. Rémission partielle et autre auto-immunité	42
3.5. Rémission partielle et doses d'insuline.....	42
3.5.1. Dose maximale d'insuline.....	42
3.5.2. Doses d'insuline de sortie.....	43
3.5.3. Résumé des principaux résultats	43
3.6. Durée de la période de rémission.....	45
4. Discussion.....	47
5. Conclusion.....	64
Bibliographie.....	65
Résumé.....	72
Abstract.....	72

ABRÉVIATIONS

AIR : acute insulin response
AJD : association des jeunes diabétiques
CD : cluster de différenciation
CHU : centre hospitalo-universitaire
CIM : classification internationale des maladies
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CTL4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 gene
DT1 : diabète de type 1
DPT-1 : diabetes prevention trial type 1
ENDIT : european nicotinamide diabetes intervention trial
ESPE : european society of pediatric endocrinology
EURODIAB : europe and diabetes study
FoxP3+ : Forkhead box P3
DIAMOND : diabetes mondiale
GAD : glutamate acide décarboxylase
Hb1AC : hémoglobine glyquée
HCO₃⁻ : bicarbonate
IA2 : islet antigen number 2
IAA : insuline auto-antibody
ICA : islet cell antibody
IDAA1C : insulin dose adjusted A1C
IL2RA : interleukine 2 receptor alpha
Kg : kilogramme
MODY : maturity onset diabetes of the young
mmol : millimole
nmol : nanomole
NOD : nonobese diabetic
NS : non significatif
OMS : organisation mondiale de la santé
pH : potentiel hydrogène

PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information

PTPN22 : tyrosine phosphatase non-receptor type 22

RTSH : récepteur de la TSH

SPUD : syndrome polyuro-polydipsique

TEDDY : the environmental determinants of diabetes in the young

T_{Reg} : regulatory T cells

TSH : thyroïd stimulating hormone

TPO : thyroperoxydase

UI : unité internationale

VNTR : variable number tandem repeat

ZnT8 : zinc transporter 8

TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de découverte

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques de découverte

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques cliniques et biologiques

FIGURES

Figure 1 : Incidence du diabète de type 1 en Europe selon EURODIAB

Figure 2 : Incidence standardisée du DT1 chez les enfants de moins de 14 ans (pour 100 000 par an) entre 1990 et 1999. Etude DIAMOND (diabetes mondiale)

Figure 3 : Différentes étapes de développement du diabète de type 1, adapté du modèle initial proposé par G. Eisenbarth

Figure 4 : Flow chart

Figure 5 : Répartition de la population par groupe d'âge

Figure 6 : Histogramme de répartition du nombre de rémission (n) en fonction du sexe

Figure 7 : Répartition du nombre (n) de rémissions (R +) et absence de rémission (R-) en fonction des catégories d'âge

Figure 8 : Taux d'HbA1c (%) selon les groupes rémission et absence de rémission

Figure 9 : Répartition des allèles DR chez les patients

Figure 10 : Répartition des allèles DQ en pourcentage chez les patients

Figure 11 : Nombre de patients dans les groupes R+ et R- en fonction des classes d'anticorps

Figure 12 : Durée de la rémission (mois) en fonction de l'HbA1c (%)

1. INTRODUCTION

Le diabète de type 1 (DT1), autrefois appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile, est une maladie auto-immune caractérisée par la destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas qui sont les cellules productrices d'insuline. L'insulinopénie qui en résulte est responsable d'une hyperglycémie, qui en l'absence de prise en charge, conduit inévitablement à l'acidocétose puis au décès. Le seul traitement est l'apport exogène pluriquotidien d'insuline. Il s'agit d'une des pathologies chroniques les plus fréquentes de l'enfant.

1.1. EPIDÉMIOLOGIE

L'incidence du DT1 depuis ces 20 dernières années est en constante augmentation.

Dans le monde, les incidences ont été analysées grâce à l'étude DIAMOND (diabetes mondiale) entre 1990 et 1999 [1]. On note de grandes disparités géographiques, l'Asie possède l'incidence la plus basse (inférieure à 1 pour 100 000 habitants par an) et la Finlande arrive en tête avec 60 cas pour 100 00 habitants par an. L'accroissement de l'incidence du diabète est significatif dans le monde entier sauf en Amérique du sud et en Inde où elle décroît. Cette augmentation est plus rapide d'année en année : entre 1990 et 1995 l'incidence annuelle mondiale a augmenté de 2,8%, et entre 1995 et 1999 l'accroissement de l'incidence était de 3,4%.

En Europe, l'accroissement annuel de l'incidence du diabète est de 3 à 4 % entre 1989 et 2008 [2]. Le groupe collaboratif EURODIAB (europe and diabetes study) a mis en place un registre prospectif des nouveaux cas de DT1 diagnostiqués avant 15 ans. Ces registres ont été établis dans 44 centres en Europe entre 1989 et 1998 [3]. Les résultats montrent que l'incidence diffère selon les pays, elle est plus élevée dans le nord et le nord-ouest de l'Europe avec une incidence maximale en Finlande.

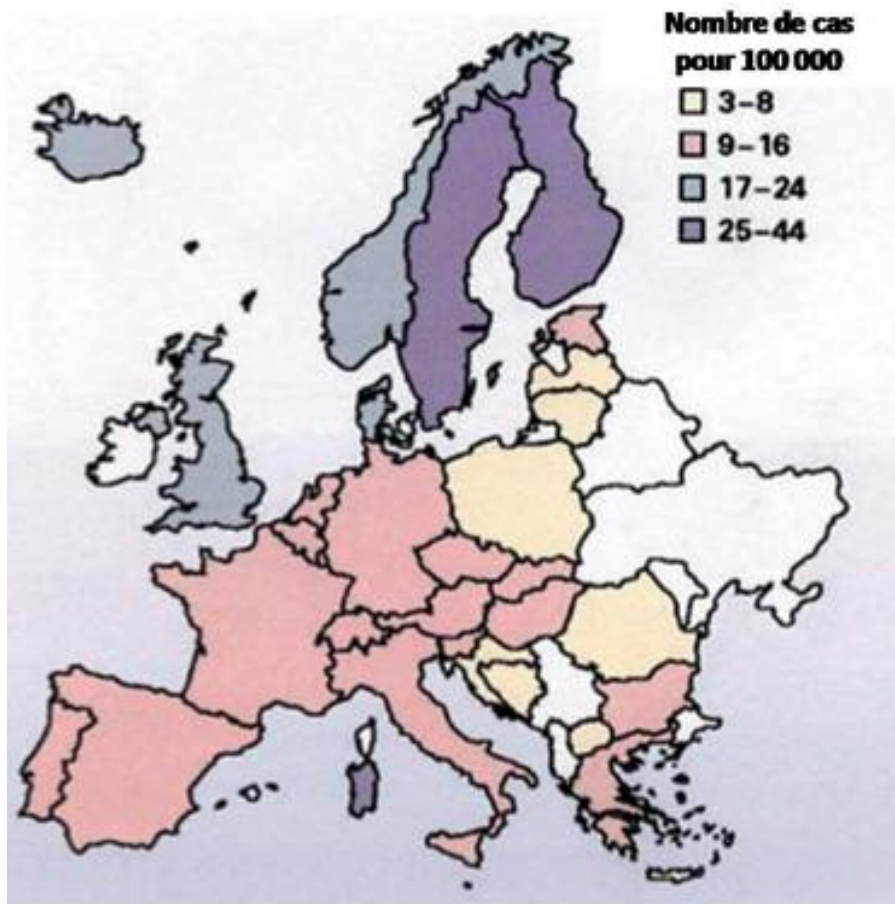


Figure 1 : Incidence du diabète de type 1 en Europe selon EURODIAB

En France, une étude longitudinale menée sur 17 ans en Aquitaine a montré une augmentation de l'incidence annuelle de 3,3 %, avec une incidence estimée en 2004 à 13,47 pour 100 000 par an alors qu'elle était de 8,86 pour 100 000 par an en 1988 [4]. Une étude des admissions en affection longue durée chez les enfants de 0 à 19 ans entre 2003 et 2005 retrouve un taux d'incidence de 16/100 000 avec l'incidence

la plus haute chez les enfants âgés de 0 et 4 ans (21/ 100 000) [5]. Si on compare à l'échelle mondiale la France se situe à un rang intermédiaire (figure 2).

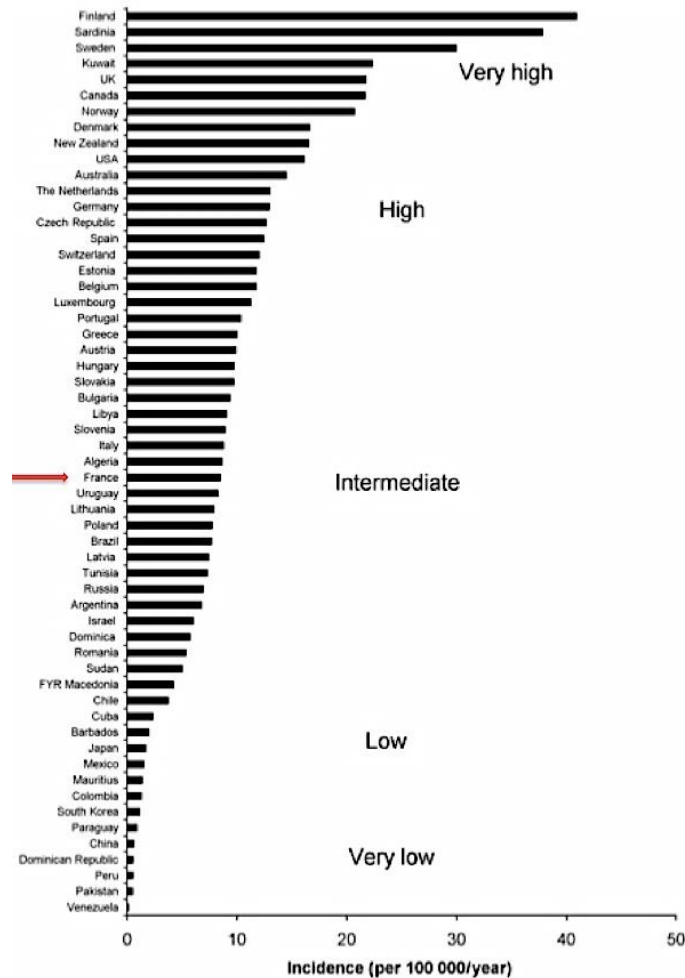


Figure 2 : Incidence standardisée du DT1 chez les enfants de moins de 14 ans (pour 100 000 par an) entre 1990 et 1999. Etude DIAMOND (diabetes mondiale) [1]

Ces études pointent également une entrée plus jeune dans la maladie, avec un accroissement de l'incidence plus rapide chez les moins de 5 ans [1,2,6].

En France, l'âge médian de découverte de diabète est passé de 10 ans entre 1988 et 1996, à 8,8 ans entre 1997 et 2005 [4]. Le groupe d'étude de l'association « Aide aux Jeunes Diabétiques » (AJD) a recensé en 2010 qu'un peu plus d'un quart des enfants avaient moins de 5 ans lors de la découverte de diabète [7].

Si l'on suit les données actuelles et que cette tendance se confirme, il est prédit en 2020 deux fois plus de cas chez les moins de 5 ans et une augmentation de la prévalence de 70 % chez les moins de 15 ans [6].

Ces constatations font s'interroger sur les mécanismes responsables de cette augmentation rapide de l'incidence du DT1 d'année en année. En plus des facteurs génétiques, les facteurs environnementaux jouent probablement un rôle majeur. Les infections virales, l'alimentation des nourrissons pendant la première année de vie ainsi que les habitudes d'hygiène ont été incriminées. Depuis 2003, le groupe d'étude TEDDY (the environmental determinants of diabetes in the young) mène aux Etats-Unis et en Europe une grande étude observationnelle longitudinale ayant pour objectif de déterminer les facteurs déclenchants ou protégeants de l'auto-immunité responsable du DT1 chez les nourrissons ayant un complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMH II) à risque de DT1 et des antécédents de DT1 dans la famille.

1.2. **PHYSIOPATHOLOGIE**

Le DT1 est une maladie auto-immune causée par une destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Elle est la conséquence d'une combinaison associant une prédisposition génétique qui, sous l'influence de facteurs environnementaux, entraîne une perte de la tolérance immunitaire, conduisant à une destruction lente et progressive des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Cette disparition entraîne une carence absolue en insuline.

1.2.1. **MÉCANISMES IMMUNITAIRES**

Les facteurs responsables de la « cassure » de la régulation immunologique sont encore mal élucidés bien que la recherche ces 20 dernières années ait fait d'énormes progrès. On sait que les lymphocytes T jouent un rôle prépondérant dans l'initiation de la maladie. La perte de la tolérance immune conduit à une expansion auto-réactive des cellules T CD8+ et CD4+, à la synthèse d'auto-anticorps par les lymphocytes B et à l'activation du système immunitaire inné, menant à terme à la destruction spécifique des cellules β [8].

L'infiltration du pancréas par les cellules immunitaires est présente très tôt dans la maladie. On parle alors d'insulite, phase très inflammatoire. Les lymphocytes T CD8+ sont présents de manière prépondérante, suivi par les macrophages (CD68+), les lymphocytes T CD4+, les lymphocytes B (CD20+), et des cellules plasmiques (CD138+) [9].

Parmi les hypothèses conduisant à cette perte de tolérance immune figure un probable défaut dans la sélection des cellules T du thymus. Les cellules T_{Reg} (*regulatory T cells*; cellules régulatrices de FoxP3+) font l'objet d'intenses recherches dans la pathogénie du diabète. En effet, elles ont un rôle essentiel dans la tolérance immunitaire, en supprimant les réponses immunes inappropriées, et en modulant l'action des cellules T [8].

Les principaux antigènes ciblés par cette réponse immune sont l'insuline et la pro-insuline, l'enzyme décarboxylase de l'acide glutamique (GAD), l'IA2 qui est un

antigène membranaire des cellules β . Les auto-anticorps reflétant cette auto-immunité sont retrouvés dans 95 % des cas au diagnostic :

- Anti-GAD (glutamate acid decarboxylase)
- Anti-IAA (insuline auto-antibody)
- Anti-IA2 (islet antigen number 2)
- Anti-îlots de Langerhans (ICA, islet cell antibody)
- Anti-ZnT8 (Zinc Transporter 8)

1.2.2. **INFLUENCES GÉNÉTIQUES**

Le risque de développer un DT1 dans la population générale est de 0,4%, alors que pour les frères et sœurs de patients DT1 il est d'environ 6%, et pour les jumeaux homozygotes de 50%. Les principaux gènes de prédisposition appartiennent au CMH II, notamment les allèles DR et DQ. Parmi les combinaisons génétiques les plus à risque, les groupes CMH DR3 ou DR4 sont retrouvés chez 90% des personnes ayant un DT1. Un tiers d'entre elles ont l'association DR3/DR4. L'haplotype le plus à risque est CMH DR3-DQA1*0501-DQB1*0201 et CMH DR4-DQA1*0301-DQB1*0302. A l'inverse, d'autres allèles confèrent une protection comme l'association de CMH DR15 et CMH DQ6 (DQA1*0102, DQB1*0602) [10].

Le DT1 est une maladie polygénique complexe. Outre les gènes du CMH II, d'autres gènes sont également impliqués : VNTR (*variable number tandem repeat*), qui affecte le niveau d'expression de la pro-insuline, PTPN22 (*tyrosine phosphatase non-receptor type 22*) et CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 gene*) qui sont impliqués dans la régulation et l'activation des cellules T, et IL2RA (*interleukin 2 receptor alpha*) qui code pour la chaîne α du récepteur de l'interleukine 2 (IL-2). La

liaison de l'IL-2 à son récepteur joue un rôle majeur dans le contrôle de la prolifération des lymphocytes T [11].

La physiopathologie du DT1 n'est pas encore totalement élucidée. On sait que 10% des personnes génétiquement susceptibles vont développer la maladie, ce qui sous-entend que des facteurs environnementaux sont nécessaires pour déclencher la destruction des cellules β [12].

1.3. HISTOIRE NATURELLE DU DIABÈTE

Un schéma théorique (figure 3) de l'évolution naturelle du diabète a été proposé en 1986 par George Eisenbarth, basé sur l'hypothèse que le diabète est une maladie auto-immune chronique se développant en différentes étapes. Ce schéma fait se succéder les phases suivantes :

- phase de pré-diabète
- phase de diagnostic clinique du diabète
- phase de rémission partielle
- phase chronique de diabète

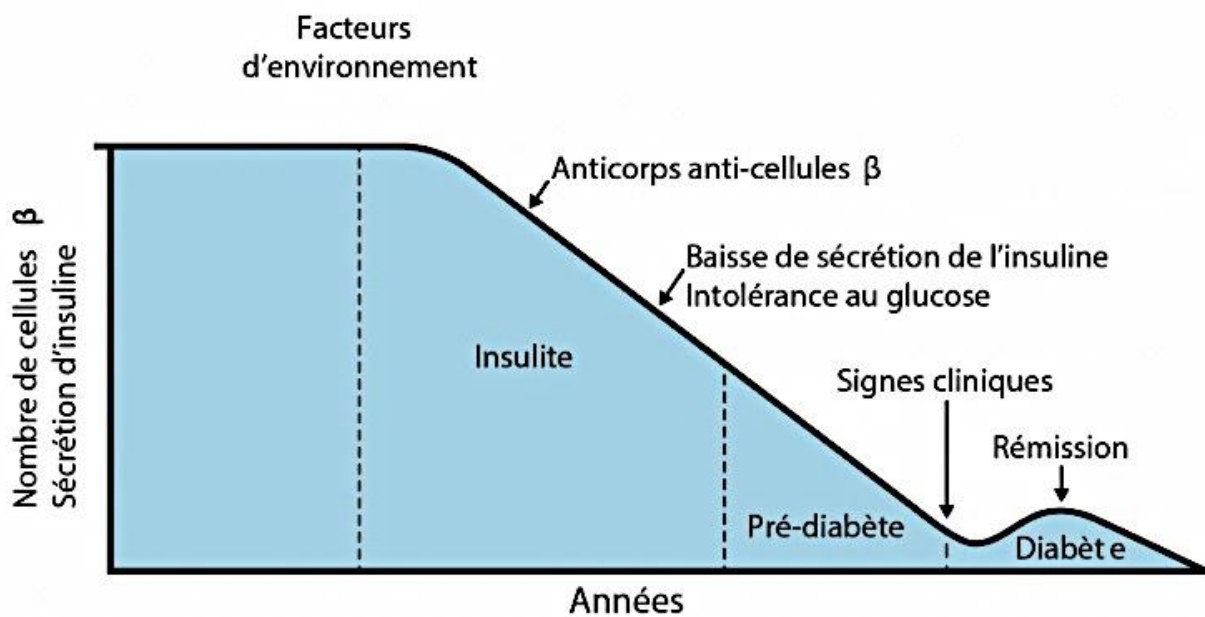


Figure 3 : Différentes étapes de développement du diabète de type 1, adapté du modèle initial proposé par G. Eisenbarth

1.3.1. PHASE DE PRÉDIABÈTE

Elle précède la découverte de la maladie de plusieurs mois voire de plusieurs années. Il s'agit de la phase durant laquelle les processus auto-immuns détruisent progressivement les cellules β des îlots de Langerhans. Durant cette période les auto-anticorps peuvent être détectés sans qu'il y ait de manifestation clinique. Chez les enfants, l'anticorps anti-IAA est généralement le premier anticorps à apparaître [13].

1.3.2. PHASE DE PRÉSENTATION DU DIABÈTE

Les signes cliniques du diabète apparaissent lorsqu'environ 85 % des cellules β sont détruites. Ces signes cliniques sont le reflet de l'insulinopénie. La découverte de diabète se traduit classiquement par la triade : polyurie – polydipsie – amaigrissement. D'autres signes peuvent être associés comme des douleurs abdominales, des troubles de la vision, une énurésie secondaire, ce qui ne rend pas toujours le diagnostic facile surtout chez les jeunes enfants. L'acidocétose est inaugurale dans 40 % des cas selon les dernières données de l'AJD [7]. Elle est définie selon les recommandations de l'European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) [14] :

- hyperglycémie > 2 g/l
- pH < 7,30
- bicarbonates < 15 mmol/L
- présence associée d'une glycosurie, cétonurie ou cétonémie

Selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le diagnostic biologique de diabète repose sur une glycémie à jeûn > 1,26 g/l ou une glycémie > 2 g/l à n'importe quel moment de la journée. L'American Diabetes Association a inclus aux critères diagnostiques de l'adulte l'hémoglobine glyquée (HbA1c) supérieure ou égale à 6,5 %. Chez l'enfant et l'adolescent, elle est indiquée au diagnostic en l'absence de symptômes cliniques ou quand la glycémie est inférieure à 2 g/l [15].

1.3.3. **PHASE DE RÉMISSION PARTIELLE**

La rémission partielle ou « lune de miel » est caractérisée par une diminution des besoins en insuline. Cette période témoigne d'une insulino-sécrétion résiduelle après le diagnostic de diabète. Elle varie dans sa durée et dans son intensité selon les patients, avec parfois une interruption temporaire de la substitution en insuline. Environ 30 à 60% des enfants et adolescents présentent une phase de rémission partielle.

Dans la majorité des études, la rémission partielle est définie par des besoins en insuline inférieurs à 0,5 UI/kg/j. La plupart des études rajoutent l'HbA1c comme critère de définition. Il n'y a pas de consensus sur le taux d'HbA1c définissant la rémission partielle chez l'enfant. Les études utilisent un taux d'HbA1c allant de 6% à 8%. Afin d'uniformiser ces deux critères, une définition a été proposée récemment par Mortensen *et al.* [16], sur la base du calcul d'un indice prenant en compte la dose d'insuline en UI/kg/j et l'HbA1c : l'IDAA1C (*insulin-dose-adjusted A1C*).

$$\text{IDDAAC} : \text{HbA1c\%} + (4 \times \text{dose d'insuline en UI/kg/j})$$

La rémission partielle est définie par un IDAA1C inférieur ou égal à 9.

1.3.4. **PHASE CHRONIQUE**

L'évolution est ensuite marquée par une phase chronique avec perte inéluctable de la fonction résiduelle des cellules β , et donc la nécessité d'un

traitement à vie par insuline. Jusqu'à présent l'apport exogène d'insuline reste le seul traitement du DT1.

1.4. **OBJECTIF**

L'objectif principal de notre travail est de mettre en évidence les facteurs cliniques et biologiques prédictifs de la survenue d'une rémission partielle et de sa durée chez les enfants diabétiques de type 1 suivis au CHU d'Amiens. L'objectif secondaire est de mettre en évidence les facteurs pouvant influencer la durée de cette phase de rémission partielle

2. MATÉRIEL ET MÉTHODE

2.1. TYPE D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique concernant les enfants diabétiques de type I suivis au CHU d'Amiens entre 2005 et 2014.

2.2. POPULATION ÉTUDIÉE

2.2.1. CRITÈRES D'INCLUSION

Ont été inclus tous les enfants dont le diabète a été diagnostiqué entre l'âge de 12 mois et 18 ans et pris en charge entre le 01/01/2005 et le 31/12/2014.

Le diagnostic de DT1 était fait selon les critères cliniques et biologiques de l'OMS :

- hyperglycémie > 1,26 g/l à jeun ou > 2 g/l à n'importe quel moment de la journée,
- associé aux signes cliniques du diabète : perte de poids, syndrome polyuro-polydipsique (SPUPD).

Le type 1 était défini par la présence d'au moins un auto-anticorps parmi les anti-GAD, anti-IA2, anti-îlots de Langerhans, anti-insuline et anti-ZnT8 [17], ou par la présence d'un typage CMH à risque si les anticorps étaient négatifs avec une histoire de la maladie typique.

2.2.2. CRITÈRES DE NON INCLUSION

Ont été exclus :

- Les patients dont le diabète a été découvert dans un autre centre hospitalier (car tous les éléments cliniques et biologiques nécessaires à notre étude n'étaient pas présents dans le dossier médical).
- Les autres types de diabètes : diabètes néonataux, diabètes MODY, diabètes iatrogènes, diabètes de type 2.
- Les enfants traités par des thérapeutiques pouvant perturber l'équilibre du diabète (corticothérapie, immunomodulateurs...) au moment de la découverte du DT1.
- Les patients dont le diabète a été diagnostiqué avant 2005 car le typage CMH et certaines données n'étaient pas systématiquement réalisés. De même, les patients dont le diagnostic a été fait courant 2015 n'ont pas été inclus car la phase de rémission, quand elle a eu lieu, n'était pas encore achevée.
- Nous avons exclu les enfants âgés de moins d'un an, car les diabètes les plus fréquents avant cet âge sont les diabètes néonataux, les vrais DT1 sont rares.
- Les enfants dont le recueil de données était insuffisant ou impossible.
- Les enfants ayant été transférés dans un autre centre, avec impossibilité d'évaluer la présence et la durée de la rémission partielle.

2.3. MÉTHODE

La rémission partielle était définie par un besoin en insuline inférieur ou égal à 0,5 UI/kg/jour, avec une HbA1c inférieure ou égale 7,5 %, ainsi que par l'indice

d'insulin-dose-adjusted A1C (IDAA1C) inférieur ou égal à 9 selon la définition de Mortensen *et al.* [16].

La durée de la rémission partielle était exprimée en mois.

Pour l'analyse du critère principal, les données ont été réparties en deux groupes :

- présence d'une rémission partielle (groupe R+),
- absence de rémission partielle (groupe R -).

Le recueil de données a été effectué de manière rétrospective. Les données anamnestiques et biologiques ont été relevées dans les dossiers médicaux de chaque patient suivi en consultation de diabétologie. Les dossiers ont été ressortis grâce au code PMSI (version CIM 10) : E190.

Les patients étaient caractérisés à la découverte par :

- l'âge : nous avons classé les patients en trois catégories d'âge : moins de 5 ans (< 5 ans), entre 5 et 10 ans (5 - 10 ans) et plus de 10 ans (> 10 ans),
- le sexe,
- la durée exprimée en semaines des signes cliniques comprenant : SPUPD, énurésie secondaire, asthénie, polyphagie, douleur abdominale,
- la perte de poids exprimée en pourcentage de base (%).

L'hyperglycémie initiale était appréciée par :

- la glycémie sanguine en mmol/l,
- l'hémoglobine glyquée (HbA1c) de découverte en pourcentage, qui reflète l'équilibre glycémique des 3 derniers mois et donc indirectement la durée d'installation du diabète,

- le taux de C-peptide en nmol/l qui est un reflet de la sécrétion résiduelle d'insuline.

Il était noté la présence ou non d'une acidocétose inaugurale définie selon les critères de l'ESPE.

La nécessité d'une prise en charge initiale en réanimation pédiatrique était également recueillie pour apprécier la gravité de l'acidocétose. Les critères d'admission en réanimation pédiatrique répondaient aux critères suivants du protocole du CHU d'Amiens :

- acidose sévère ($\text{pH} < 7,10$, $\text{HCO}_3^- < 10 \text{ mmol/l}$),
- déshydratation sévère,
- coma/troubles de la conscience,
- troubles hémodynamiques,
- nourrisson et jeune enfant ($< 5 \text{ ans}$),
- hyperglycémie majeure (hyperosmolarité),
- facteurs déclenchants infectieux (pneumopathie, appendicite...).

Parmi les anticorps auto-immuns du diabète étaient systématiquement recherchés (en UI/l) :

- les anti-GAD,
- les anti-IA2.

Si les deux étaient négatifs, les anticorps anti-îlots de Langerhans et anti-insuline étaient recherchés, et en dernière intention les anticorps anti-ZnT8.

Nous les avons classé en quatre catégories : « GAD » pour les anticorps anti-GAD, « IA2 » pour les anticorps anti-IA2, « GAD/IA2 » pour l'association des deux anticorps précédents et « Autres » pour les anticorps anti-îlots de Langerhans (anti-ICA), anti-IAA et/ou anti-ZnT8.

De façon systématique, une maladie auto-immune associée était recherchée lors de la découverte d'un DT1. Nous avons recueilli les données suivantes :

- le taux de TSH (en mUI/l), les anticorps anti-thyroperoxydase (TPO) en UI/l à la recherche d'une thyroïdite auto-immune,
- les anticorps anti-transglutaminase, à la recherche d'une maladie cœliaque,
- la présence d'une maladie auto-immune associée sans dosage biologique réalisé (exemple : vitiligo),
- les antécédents familiaux de maladie auto-immune au premier degré (parents, fratrie).

Le typage CMH des patients a été recueilli lorsqu'il était réalisé. Afin d'étudier si les différents haplotypes d'allèles ont une influence sur la rémission partielle, nous avons classé le typage CMH en plusieurs catégories en fonction des haplotypes à risque.

- **CMH-DR :**
 - CMH-DR3 seul
 - CMH-DR4 seul
 - association CMH DR3/DR4

- **CMH-DQ :**
 - CMH-DQ2
 - CMH-DQ3
 - association CMH DQ2/DQ3
 - CMH-DQ6

Nous avons recueilli la dose maximale d'insuline nécessaire pour l'obtention d'une normoglycémie durant l'hospitalisation, ainsi que la dose de sortie en UI/kg/j.

2.4. ANALYSE STATISTIQUE

Les données ont été encodées à l'aide du logiciel Excel 2010. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Statview® version 5.0.

L'analyse descriptive des caractéristiques de la population est décrite en médiane (+/- valeurs extrêmes) pour les variables quantitatives et en pourcentage pour les variables qualitatives.

Les données entre les deux groupes R+ et R- ont été comparées à l'aide du test de Student pour les variables quantitatives, et par le test de Chi2 pour les variables qualitatives. Le seuil de significativité retenu est $p < 0,05$.

Pour l'analyse du critère secondaire, le lien entre la durée de la rémission partielle et les différents paramètres cliniques et biologiques a été recherché avec un test de corrélation.

3. RÉSULTATS

L'analyse des dossiers a permis de sélectionner 149 patients suivis pour diabète de type 1 entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2014 au CHU d'Amiens. Les modalités de sélection sont illustrées dans la figure 4.

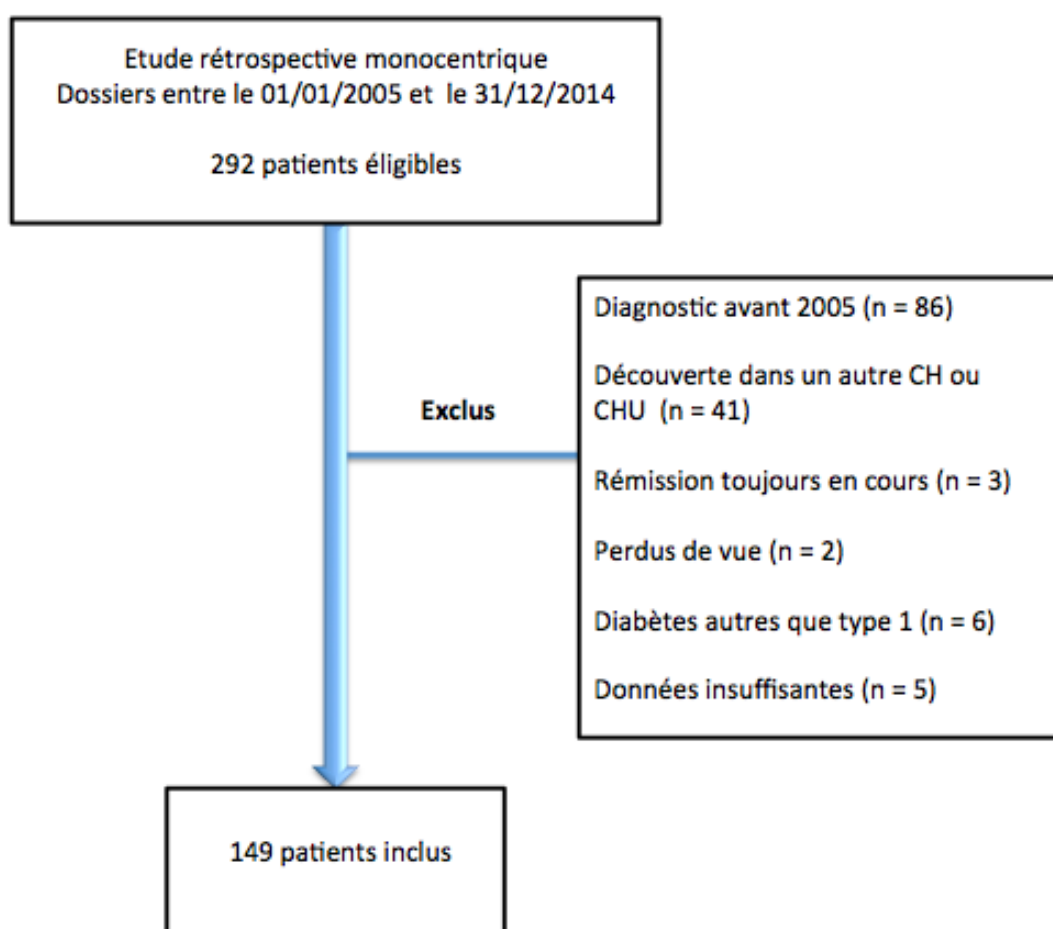


Figure 4 : Flow chart

3.1. DESCRIPTIF DE LA POPULATION ÉTUDIÉE

3.1.1. AGE

La moyenne à la découverte du DT1 est de 8,4 ans \pm 3,8. Parmi ces patients, les moins de 5 ans représentent 15,4% de la population (n = 23), les 5 – 10 ans 48,3% (n = 72) et les plus de 10 ans 36,3 % (n = 54) (figure 5).

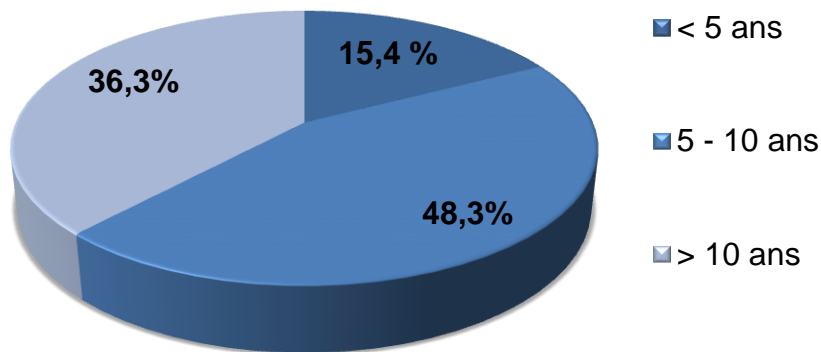


Figure 5 : Répartition de la population par groupe d'âge

3.1.2. SEXE

On compte un total de 77 filles (51,7 %) et 72 garçons (48,3 %).

3.2. CLINIQUE

Les résultats sont détaillés dans le tableau 1. La durée du SPUPD avant que ne soit posé le diagnostic de diabète est en moyenne de 2,6 semaines \pm 2,7.

L'acidocétose est le mode de découverte dans 30,9 % des cas. Parmi les patients en acidocétose lors de la découverte de la pathologie, 6% ont nécessité une prise en charge dans le service de réanimation pédiatrique.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de découverte

	Age (années)	Durée SPUPD (semaines)	Perte de poids (%)
Moyenne	8,4	2,6	7,9
Médiane ± DS	8,3 ± 3,8	2 ± 2,7	7,5 ± 5,7
Extrêmes	0,98 – 16,7	0 -12	0 - 25

Une auto-immunité familiale est retrouvée dans 19,3% des cas. L'auto-immunité personnelle associée est retrouvée chez 12,8% des patients. 17 patients présentent une auto-immunité anti-thyroïdienne associée, 2 patients une maladie cœliaque.

3.3. BIOLOGIQUE

Les paramètres biologiques de découverte sont détaillés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques de découverte

	pH	HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	HbA1c (%)	Glycémie (mmol/l)	C- peptide (nmol/l)
Moyenne	7,3	18	11,7	27,8	0,17
Médiane	7,3 ±	20,2 ±	11,5 ±	25,7 ±	0,12 ±
± DS	0,13	7,1	2,6	13,5	0,16
Extrêmes	6,8 – 7,5	2,8 - 29	6,1– 19,4	6,2 – 87,5	0,03-0,8

Le typage de CMH a pu être recueilli chez 141 patients. Un typage CMH prédisposant au diabète est présent dans 97,8 % des cas. L'association DR3/DR4 est présente chez 43,4% des patients. 29,5% des patients possèdent DR4 seul, et 27,1% DR3 seul. Concernant les allèles DQ, le typage DQ2/DQ3 est le plus fréquent tous patients confondus (38,7%). DQ3 seul est présent chez 35,7% des patients et DQ2 seul chez 25,6%. L'allèle DQ6 est retrouvé chez 11,5 % des patients.

Chez 3 patients, les anticorps anti-GAD et anti-IA2 étaient négatifs mais ces patients présentaient un typage CMH à risque de DT1 et une histoire de la maladie typique d'un DT1. Les autres anticorps sont en cours chez ces 3 patients.

Si on s'intéresse à la répartition des anticorps tous patients confondus, l'association « GAD/IA2 » est la catégorie la plus représentée (54,1% des cas). Les anti-GAD seuls sont retrouvés dans 16,4% et les anti-IA2 seuls dans 24%. Ces deux types d'anticorps ne sont absents que chez 8 patients, soit 5,5% des cas.

Nous avons recueilli les doses maximales utilisées lors de la prise en charge initiale au cours de la découverte de diabète. Les besoins maximaux d'insuline sont en moyenne de $1,18 \pm 0,42$ UI/kg/jour.

Les doses de sortie moyenne sont de $0,92 \pm 0,36$ UI/kg/jour.

3.4. RÉMISSION : FACTEURS PRÉDICTIONNELS

Une rémission partielle est retrouvée chez 80 patients soit 53,7% des patients inclus.

3.4.1. RÉMISSION PARTIELLE ET SEXE

35 filles (43,8%) et 45 garçons (56,2%) ont présenté une rémission. Il y a donc moins de rémission partielle chez les filles ($p = 0,037$) (figure 6).

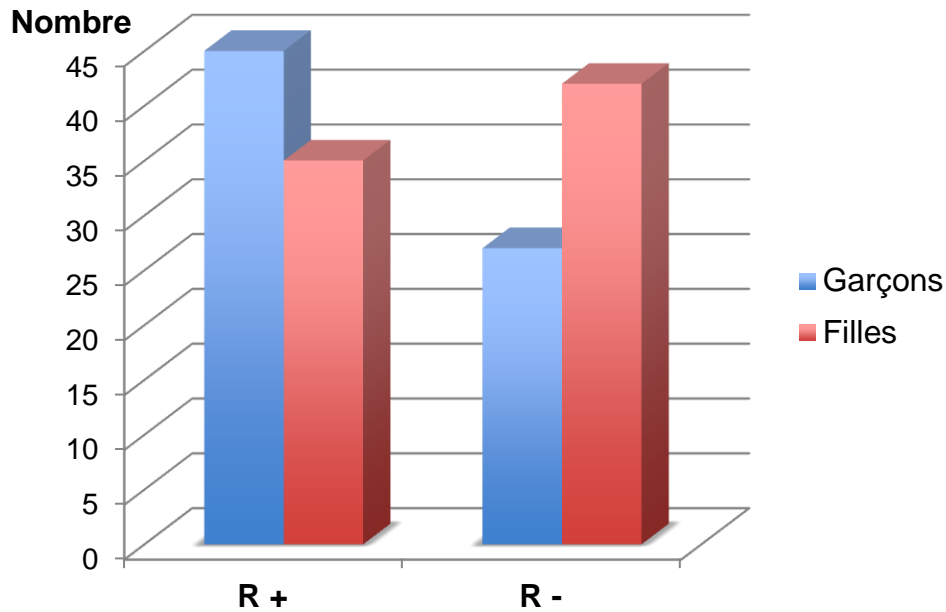


Figure 6 : Histogramme de répartition du nombre de rémission (n) en fonction du sexe

3.4.2. RÉMISSION PARTIELLE ET ÂGE

C'est dans la catégorie des 5 - 10 ans que nous retrouvons le plus de rémission partielle (n = 44). 61,1% des enfants âgés entre 5 et 10 ans ont fait une rémission. Nous retrouvons autant de rémission que de non rémission chez les plus de 10 ans (n = 27 ; 50 %). Enfin, la rémission semble moins fréquente chez les moins de 5 ans (n = 9 ; 39,1 %). (figure 7). Ces différences sont non significatives.

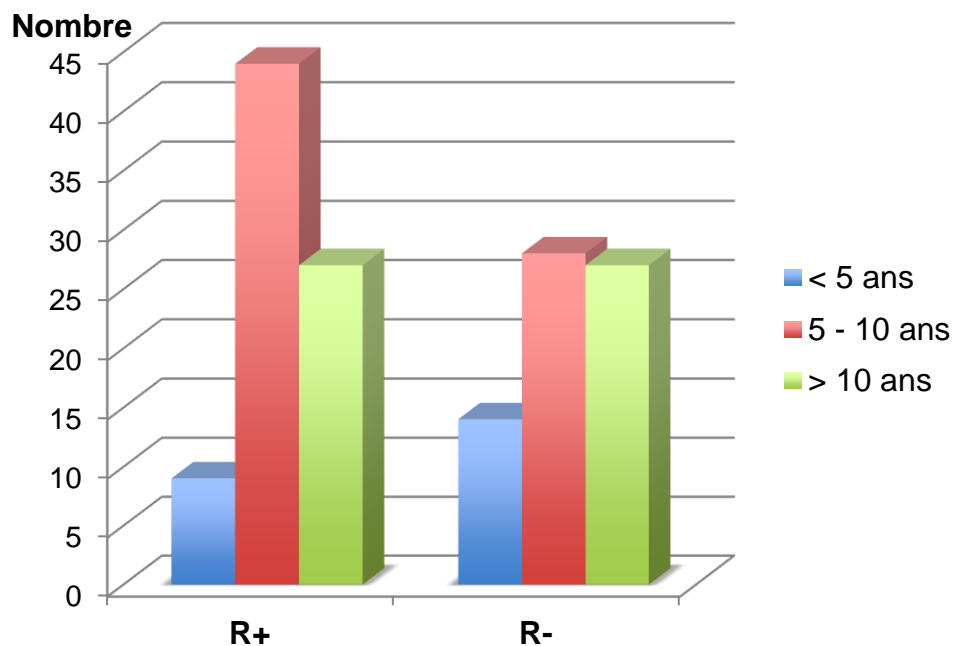


Figure 7 : Répartition du nombre (n) de rémissions (R +) et absence de rémission (R-) en fonction des catégories d'âge

3.4.3. RÉMISSION PARTIELLE ET MODE DE RÉVÉLATION

En cas de rémission partielle, le SPUPD est de durée plus courte (2,2 semaines \pm 2,3 *versus* 3,1 \pm 3 semaines) ($p = 0,037$).

On ne retrouve pas de différence significative concernant la perte de poids initiale entre les groupes R+ et R-.

3.4.4. RÉMISSION PARTIELLE ET ACIDOCÉTOSE

L'acidocétose est présente chez 17 patients ayant présenté une rémission partielle (soit 21,2% des R+) alors qu'elle est le mode de découverte chez 29 des 69 patients n'ayant pas présenté de rémission (soit 42 % des R-) ($p = 0,006$).

9 patients ont nécessité un séjour en réanimation pédiatrique, 3 d'entre eux ont présenté une phase de rémission partielle.

3.4.5. RÉMISSION PARTIELLE ET PARAMÈTRES BIOLOGIQUES DE DÉCOUVERTE

Parmi les paramètres biologiques de découverte pouvant être prédictifs d'une lune de miel, on retrouve le pH et l' HCO_3^- : plus ces paramètres sont bas (donc l'acidose sévère), moins il y a de survenue de rémission. Le pH moyen est de $7,32 \pm 0,14$ en cas de rémission *versus* $7,26 \pm 0,12$ si absence de rémission ($p = 0,009$). Le taux de bicarbonates est mesuré à $19,9 \text{ mmol/l} \pm 6,35$ en moyenne si rémission *versus* $15,9 \text{ mmol/L} \pm 7,23$ en l'absence de rémission ($p = 0,0004$).

Le taux d'HbA1c est également mis en évidence comme facteur prédictif de survenue d'une rémission. Son taux initial est plus bas dans le groupe R+ ($10,9\% \pm 2,3$) que dans le groupe R- ($12,6\% \pm 2,6$) ($p < 0,0001$).

La glycémie sanguine initiale est également un facteur prédictif. En moyenne, la glycémie est de $25,5 \text{ mmol/l} \pm 11,5$ dans le groupe R+ et de $30,4 \text{ mmol/l} \pm 15,2$ dans le groupe R- ($p = 0,0316$) (figure 8).

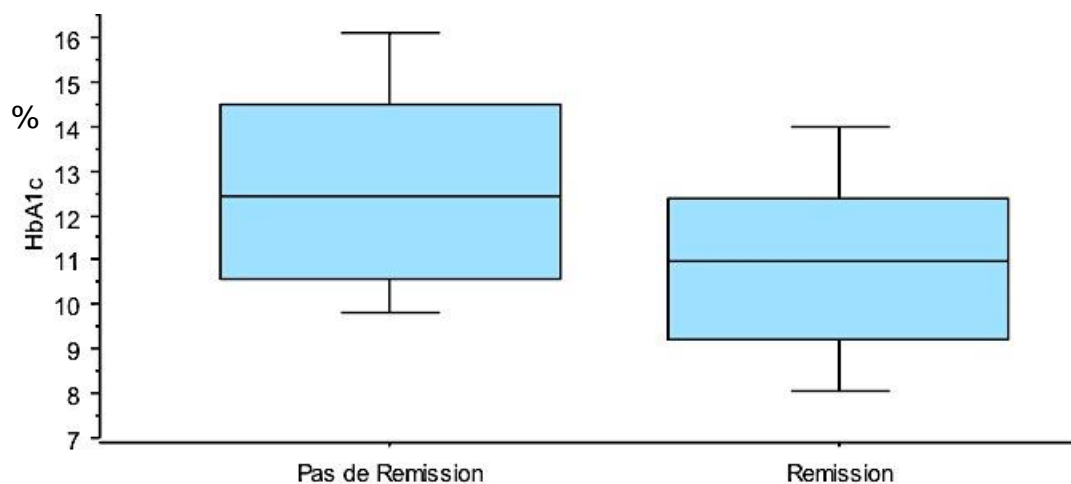


Figure 8 : Taux d'HbA1c (%) selon les groupes rémission et absence de rémission

En ce qui concerne le C-peptide, les taux ne sont pas significativement différents entre les groupes, avec une moyenne à 0,14 nmol/l \pm 0,13 dans le groupe R -, et 0,19 nmol/l \pm 0,18 dans le groupe R+ ($p = 0,15$).

3.4.6. RÉMISSION PARTIELLE ET TYPAGE CMH

L'association DR3/DR4 est la plus fréquente dans les deux groupes puisque présente chez 27 patients (soit 37 %) dans le groupe R+ et chez 29 patients (soit 51,8%) dans le groupe R-.

Lors de l'absence de rémission, on remarque une tendance à une prédominance de l'association DR3/DR4, mais cela reste non significatif dans notre étude (figure 9).

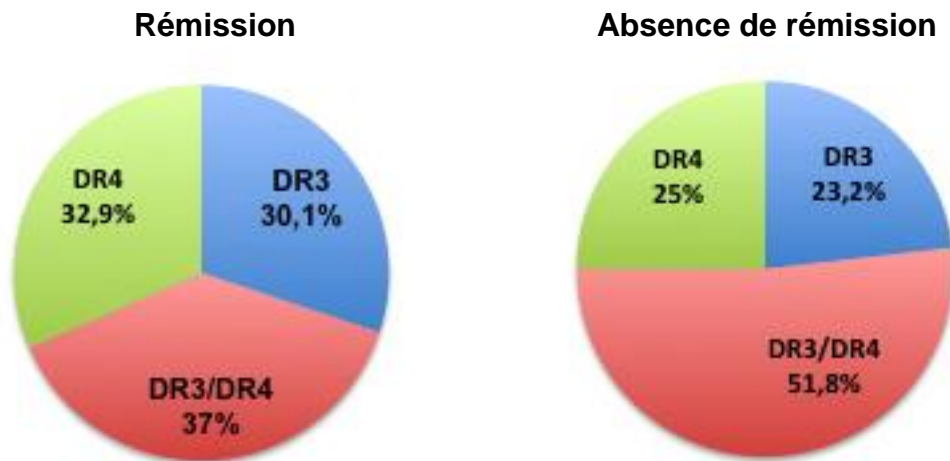


Figure 9 : Répartition des allèles DR chez les patients

Le typage DQ2/DQ3 représente 44,8 % des typages de patients n'ayant pas présenté de rémission *versus* 33,8 % des patients ayant présenté une rémission partielle. Il n'y a pas de différence significative entre les différents groupes, selon la présence ou absence de rémission (figure 10).

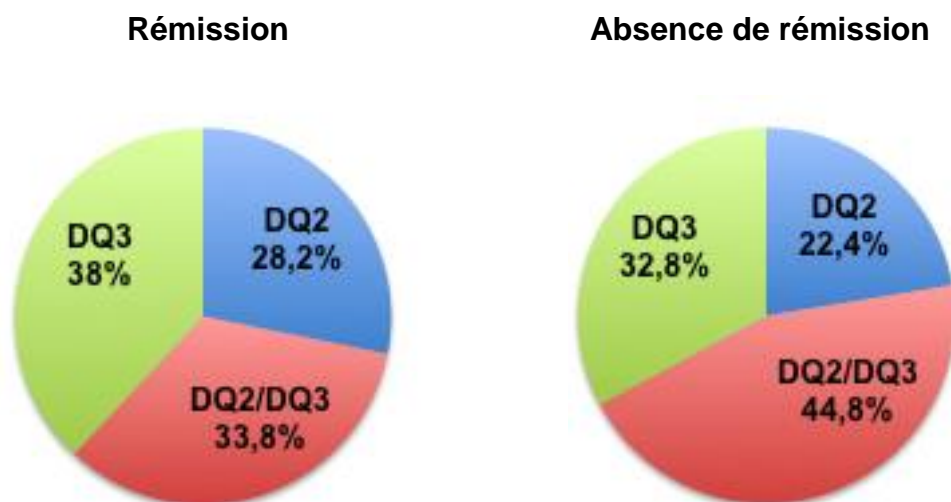


Figure 10 : Répartition des allèles DQ en pourcentage chez les patients

3.4.7. RÉMISSION PARTIELLE ET ANTICORPS ANTI-PANCRÉATIQUES

L'association « GAD/IA2 » est la plus représentée dans chaque groupe : 46,2% dans le groupe R+ (n = 37) et 63,6% dans le groupe R- (n = 42).

Nous ne trouvons pas de différence significative entre la détection des anticorps anti-pancréatiques et la survenue d'une rémission partielle. Les anti-IA2 sont retrouvés chez 16,7 % des patients n'ayant pas présenté de rémission partielle alors qu'ils représentent 30 % des anticorps retrouvés chez les patients avec rémission partielle. On note une tendance à une prédominance des anti-GAD seuls en cas de rémission partielle, mais cette différence est non significative ($p = 0,07$) (figure 11).

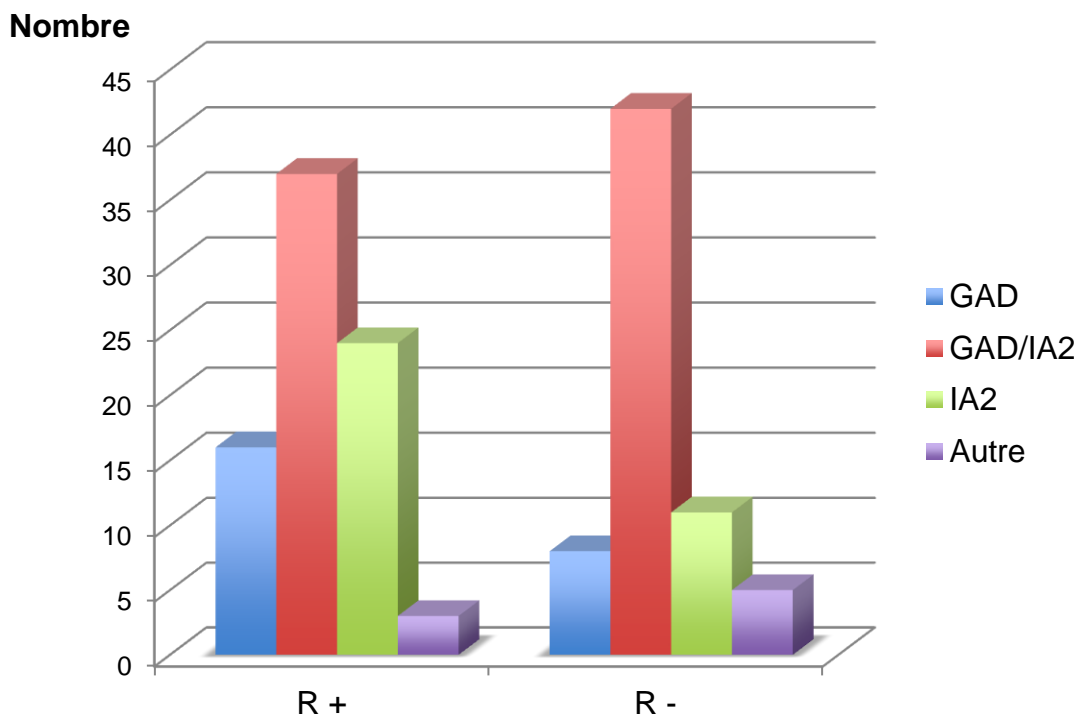


Figure 11 : Nombre de patients dans les groupes R+ et R- en fonction des classes d'anticorps

Si on compare les anticorps suivant la catégorie d'âge, on note une tendance à une plus grande fréquence de l'association des anticorps anti-GAD et anti-IA2 avec l'augmentation de l'âge : chez les plus de 10 ans l'association GAD/IA2 est présente chez 64,8 % des patients, alors qu'elle n'est trouvée que chez 38 % des moins de 5 ans. L'association reste cependant prédominante dans toutes les catégories d'âge.

3.4.8. RÉMISSION PARTIELLE ET AUTRE AUTO-IMMUNITÉ

Parmi les patients ayant des antécédents familiaux d'auto-immunité, 78,5% ont présenté une rémission *versus* 47,9% de ceux qui n'en ont pas ($p = 0,003$).

L'auto-immunité personnelle associée est retrouvée chez 13,8% des patients ayant présenté une rémission partielle et chez 11,6% des patients n'ayant pas présenté de rémission. Les antécédents personnels d'auto-immunité, contrairement aux antécédents familiaux, ne sont pas un facteur prédictif de rémission.

3.5. RÉMISSION PARTIELLE ET DOSES D'INSULINE

3.5.1. DOSE MAXIMALE D'INSULINE

On note des besoins moins importants en insuline pour obtenir une normoglycémie dans le groupe R+, avec une moyenne à $1,04 \pm 0,42$ UI/kg/j *versus* $1,33 \pm 0,36$ UI/kg/j dans le groupe R-, ce qui représente une différence significative ($p = 0,015$).

3.5.2. DOSES D'INSULINE DE SORTIE

Elles sont plus basses dans le groupe R+ avec une moyenne à $0,83 \pm 0,34$ UI/kg/j et une moyenne à $1,03 \pm 0,36$ UI/kg/ dans le groupe R-. Cette différence est significative ($p = 0,0009$).

3.5.3. RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX RÉSULTATS

Le tableau 3 résume les différents résultats en fonction des groupes R+ et R-.

Tableau 3 : résumé des caractéristiques cliniques et biologiques

	R+ moy± DS [extrêmes] n = 80	R – moy± DS [extrêmes] n = 69	Valeur de p
Age (années)	8,4 ± 3,6 [1,3 - 16]	8,3 ± 4,1 [0,98 – 16,6]	NS
- < 5 ans	9 (31,9)	14 (68,1)	NS
- 5 – 10 ans	44 (61,1)	28 (38,9)	NS
- > 10 ans	27 (50)	27 (50)	NS
Sexe n (%)			
- Filles	35 (43,2)	42 (60,9)	p = 0,037
- Garçons	45 (56,2)	27 (39,1)	
Acidocétose n (%)	17 (21,2)	29 (42)	p = 0,006
- Réanimation	3 (3,7)	6 (8,7)	NS
pH	7,32 ± 0,01 [6,9–7,5]	7,27± 0,14 [6,8 – 7,4]	p = 0,009
HCO₃⁻	19,9 ± 6,4 [3,1 - 29]	15,9 ± 7,2 [2,8 – 27,5]	p = 0,0004
Durée SPUPD (semaines)	2,2 ± 2,3 [0 - 12]	3,1 ± 2,9 [0,14 - 12]	p = 0,037
Perte de poids (%)	7,04 ± 5,6 [0 – 20,8]	8,9 ± 5,6 [0 - 25]	NS
HbA1c (%)	11 ± 2,3 [6 – 16]	12,6 ± 2,6 [7,6– 19,4]	p < 0,0001
Glycémie (mmol/l)	25,5 ± 1,5 [6,2 - 62,7]	30,4 ± 15,2 [10,5- 87,5]	p = 0,029
C-peptide (nmol/l)	0,19±0,18 [0,03- 0,81]	0,15 ± 0,13 [0,03- 0,78]	NS
Besoin max insuline (UI/Kg/j)	1,04 ± 0,42 [2,7-0,7]	1,34,± 0,36 [2,2-0,5]	p = 0,0001
Dose insuline de sortie (UI/Kg/j)	0,83 ± 0,34 [1,6-0]	1,03 ± 0,35 [1,8-0,07]	p = 0,009
CMH non diabète n (%)	2/78 (2,7)	1/63 (1,6)	NS
CMH diabète n(%)	76/78 (97,4)	62/63 (98,4)	NS
DR n(%)	73 (56,6)	56 (43,4)	
- DR3/DR4	27 (37)	29 (51,8)	NS
- DR3	22 (30,1)	13 (23,2)	NS
- DR4	24 (32,9)	14 (25)	NS
DQ n(%)	71 (55)	58(45)	
- DQ2/DQ3	24 (33,8)	26 (44,8)	NS
- DQ2	20 (28,2)	13 (22,4)	NS
- DQ3	27 (38)	19 (32,8)	NS
DQ6 n(%)	7 (9)	9 (14,7)	NS
Anticorps n (%)			
- GAD	16 (20)	8 (12,1)	NS
- IA2	24 (30)	11 (16,7)	NS
- GAD/IA2	37 (45,7)	42 (63,6)	NS
- Autres	3 (3,7)	5 (7,6)	NS

3.6. DURÉE DE LA PÉRIODE DE RÉMISSION

La durée moyenne des rémissions partielles retrouvées dans la population est de 9 mois \pm 7,6 avec des extrêmes allant de 1 mois à 40 mois. Nous connaissons la durée précise de durée de la rémission chez 79 patients.

10,1 % des rémissions (n = 8) sont d'une durée inférieure à 3 mois, 23 patients ont une durée de rémission entre 3 et 6 mois (29,1%), 31 patients (39,2%) entre 6 à 12 mois, et 17 patients (21,6%) ont une rémission de durée supérieure à 12 mois.

Parmi les facteurs retrouvés précédemment comme influençant la présence d'une rémission, nous nous sommes intéressés à ceux qui pourraient être prédictifs de la durée de cette période.

Seule l'HbA1c de découverte apparaît corrélée avec sa durée ($R^2=0,092$; $p=0,0078$). En effet, plus l'HbA1c à la découverte est basse, plus la durée de la rémission est prolongée (figure 12).

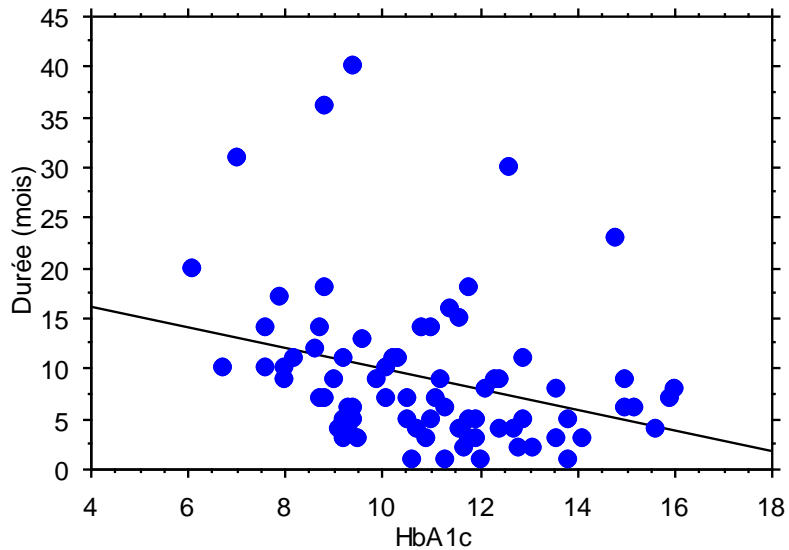


Figure 12 : Durée de la rémission (mois) en fonction de l'HbA1c (%)
 $(Y = 20,284 - 1,019 \cdot X ; R^2=0,092)$

Il n'y a pas de corrélation entre les doses maximales nécessaires au cours de l'hospitalisation ($p = 0,59$), ni avec les doses de sortie ($p = 0,378$) et la durée de la période de rémission.

Les autres facteurs prédictifs de la survenue d'une rémission : pH, HCO_3^- , la glycémie initiale, la durée du SPUPD, les besoins maximum en insuline et les doses de sortie ne sont pas corrélés avec la durée de la rémission partielle.

4. DISCUSSION

A cours de cette étude rétrospective monocentrique, 149 dossiers ont été analysés.

L'objectif principal était de définir quels sont les facteurs cliniques et biologiques prédictifs de la survenue d'une rémission partielle chez l'enfant diabétique de type 1 de 1 an à 18 ans.

Nous avons mis en évidence dans notre cohorte que les garçons présentaient plus de rémission que les filles. Parmi les facteurs cliniques, l'acidocétose et la durée du SPUPD apparaissaient comme facteur prédictifs de la survenue d'une rémission partielle. Sur le plan biologique le pH, les bicarbonates et l'HbA1c de découverte pouvaient être utilisés comme facteurs prédictifs. En revanche les anticorps et le typage CMH n'étaient corrélés à la probabilité de survenue d'une rémission, ni à sa durée. La présence d'antécédents familiaux d'auto-immunité augmentait la probabilité de survenue d'une rémission partielle, mais pas l'auto-immunité personnelle associée. La probabilité de survenue d'une phase de rémission partielle était associée à des besoins en insuline en UI/kg/j (en cours d'hospitalisation et doses de sortie) plus faibles. L'HbA1c apparaissait comme le seul paramètre corrélé à la durée de la rémission partielle.

Nous avons choisi d'utiliser comme définition de la rémission un besoin en insuline $\leq 0,5$ UI/Kg/j associé à une HbA1c $\leq 7,5\%$ et le calcul de l'IDAA1C selon la définition de Mortensen *et al.* [16]. Il n'y a pas de consensus sur la définition de la rémission partielle. Dans la littérature les HbA1c utilisées pour la définition de la

rémission partielle en pédiatrie varient de 6% [18] à 8% [19]. Nous avons opté pour un taux d'HbA1c $\leq 7,5\%$ car il s'agit de l'objectif métabolique recherché chez l'enfant, la tolérance allant même jusqu'à 8% du fait du risque d'hypoglycémie surtout chez le jeune enfant.

Chez l'adulte, la définition est encore plus stricte, la rémission étant définie par des besoins en insuline $\leq 0,4$ UI/Kg/j, et une HbA1c $\leq 6,5\%$ (qui est l'objectif métabolique recherché chez l'adulte [20]).

Nous avons trouvé une rémission chez 54% des patients de notre cohorte. La fréquence de la rémission partielle varie selon les études. Une étude réalisée au Koweït chez des enfants de 0 à 12 ans montrait un taux de rémission plus important à 68,9% alors que la définition de la rémission était plus stricte que la nôtre puisque définie par une dose d'insuline $< 0,5$ UI/Kg/j et une HbA1c $\leq 6\%$ [18]. A l'inverse, aux USA, une étude réalisée dans l'Ohio en 2008 retrouvait 37,6% de rémission toutes catégories d'âge confondues [21].

En Europe, une étude réalisée en Belgique sur 242 et utilisant l'IDAA1C comme définition de la rémission, montrait un taux de rémission similaire à notre travail puisque de 56,2%. Dans l'étude rétrospective turque incluant 66 enfants jusqu'à 18 ans, 56,5 % sont entrés en rémission [22]. Toutefois, même en prenant en compte les différences de définition de la rémission, il existe une grande discordance de fréquence de la rémission partielle dans le DT1 à travers le monde.

Cette variation selon les pays témoigne de l'influence environnementale probable.

La durée moyenne de la rémission dans notre cohorte était de 9 mois. Dans la littérature, cette durée varie également, avec des moyennes entre 7,2 [18] et 11,7 mois dans l'étude de Böber E. *et al.* réalisée en Turquie [22].

Dans notre population, la rémission était plus fréquente chez les garçons. Nous n'avons pas trouvé de donnée similaire dans la littérature, en revanche l'étude de Böber E. *et al.* retrouvait une rémission plus longue chez les garçons que chez les filles [22]. Dost *et al.* a également rapporté une rémission partielle plus longue chez les garçons, notamment chez les moins de 10 ans [23], ce qui suggérerait, selon les auteurs, une plus grande sensibilité à l'insuline chez les garçons.

Des besoins en insuline plus importants et une fonction résiduelle β plus basse au diagnostic chez les filles, ont déjà été mis en évidence après la puberté [24], ce qui laisse supposer un rôle des hormones sexuelles [25]. Les paramètres métaboliques corrélés à l'insulino-résistance comme la masse grasse, le tour de taille [26] ont également été évoqués pour expliquer ce résultat. Toutefois, à ce jour, les mécanismes précis ne sont pas encore complètement élucidés.

Parmi les paramètres cliniques précédant la découverte de diabète, la perte de poids et la durée du SPUPD apparaissaient comme facteurs prédictifs de la survenue d'une lune de miel. En effet, la survenue d'une rémission était précédée d'un SPUPD plus court et d'une perte de poids moins importante.

L'acidocétose inaugurale était associée à une moindre chance de survenue d'une rémission. 78,8 % des patients ayant présenté une phase de rémission n'avaient pas de tableau initial d'acidocétose. Le pH et les taux de bicarbonates, qui

font partie des critères biologiques de diagnostic de l'acidocétose, ressortaient logiquement comme facteurs prédictifs. La sévérité de l'acidocétose, appréciée par la nécessité d'un séjour en réanimation, n'apparaissait pas dans les facteurs prédictifs, mais nous avons un faible effectif de patients ($n = 6$). Cependant, ce faible nombre peut s'expliquer par le fait que les critères d'admission ne sont pas toujours respectés au sens strict. Lors de la prise en charge initiale, une surveillance rapprochée aux urgences pédiatriques était parfois suffisante. De plus, certains critères comme l'hyperglycémie majeure ou le contexte infectieux, pourraient être rediscutés puisqu'ils peuvent être pris en charge dans des services spécialisés tels que le nôtre. Les critères d'admission en réanimation pédiatrique utilisés au CHU d'Amiens sont inspirés du protocole proposé par Nadia Tubianna et de nombreuses autres équipes de diabétologie pédiatrique.

Dans la littérature, plusieurs études ont mis en évidence que l'acidocétose à la découverte était un facteur influençant la survenue de la « lune de miel » et ce dans différents pays [18,21,27,28]. Cependant, nous n'avons pas trouvé de plus grande fréquence d'acidocétose chez les jeunes enfants, comme cela a été décrit dans plusieurs études [21,22,29]. Nos résultats étaient similaires à ceux de l'équipe de Pecheur *et al.* [30] en Belgique. Cela peut être une conséquence positive des campagnes d'information et de prévention des signes cliniques du DT1, permettant un diagnostic plus précoce, surtout chez les jeunes enfants chez qui les signes peuvent être frustrés.

Dans notre cohorte, l'acidocétose ainsi que les paramètres biologiques la définissant (pH, HCO_3^-) n'apparaissent pas corrélés à la durée de la lune de miel, contrairement à l'étude de Abdul-Rasoul *et al.* [18] qui retrouvait des phases de rémission plus longues en l'absence d'acidocétose. Il montrait également que la

gravité de l'acidocétose était corrélée à la durée de la lune de miel. Dans cette cohorte de 103 enfants diabétiques au Koweït, le taux d'acidocétose à la découverte était particulièrement important (84,5%), ce qui est très différent de notre cohorte amiénoise où le pourcentage d'acidocétose à la découverte était de 30,9%. Ce chiffre est inférieur aux données de 2010 de l'AJD, qui retrouvait un taux d'acidocétose inaugural à 40% [7].

Des taux bas d'HbA1c au diagnostic sont associés à une plus grande fréquence de survenue d'une rémission. L'HbA1c apparaît donc comme faisant partie des facteurs prédictifs de la survenue d'une rémission. Il en est de même pour la glycémie de découverte ; plus l'hyperglycémie est sévère, moins il y a de probabilité de survenue d'une rémission. L'HbA1c de découverte est également le seul paramètre qui était corrélé à la durée de la rémission partielle. Ces données ont été retrouvées par plusieurs auteurs tels que Pecheur *et al.* et Abdul-Rasoul *et al.* cités précédemment [18,30].

Certaines études ont montré que les jeunes enfants présentaient moins de rémission partielle [18,19,21]. Dans notre cohorte, les moins de 5 ans avaient des taux de rémission partielle plus bas (39,1%) que les 5-10 ans (50%) et les plus de 10 ans (61,1%), sans que cette différence ne soit significative. Pecheur *et al.* ne retrouvait pas non plus de différence entre les catégories d'âge [30]. Cela peut être expliqué par notre faible taux d'acidocétose dans cette cohorte. En effet, comme le montrent les études citées précédemment, les jeunes enfants ont tendance à présenter plus d'acidocétose, et à avoir une fonction β résiduelle (appréciée par le taux de C-peptide) plus basse.

Dans l'étude des objectifs secondaires, nous avons trouvé que l'HbA1c au diagnostic était différente selon les catégories d'âge : elle était plus basse chez les moins de 5 ans (moyenne à 10,9%) et plus élevée chez les plus de 10 ans (12,7%). Cette donnée est cohérente avec la littérature. Une étude Finlandaise réalisée sur une base de données de 745 enfants avec un DT1, trouvait une HbA1c plus haute chez les adolescents [31]. Les auteurs émettent l'hypothèse que les adolescents sont tolérants à une plus longue période d'hyperglycémie par probable manque d'attention aux symptômes. Il en résulte un délai plus long avant d'être admis à l'hôpital. Nos données rejoignent ces hypothèses. En effet, en analysant les paramètres cliniques et biologiques par catégories d'âge, on constate que la durée du SPUPD est corrélée à l'âge, avec une durée plus longue chez les plus âgés et une durée plus courte chez les moins de 5 ans (1,4 semaine *versus* 3,9 semaines chez les plus de 10 ans), ce qui sous-entend une meilleure tolérance des symptômes chez les grands. Une autre hypothèse serait que les jeunes enfants tolèrent moins bien l'insulinopénie, car elle se produit plus rapidement en raison d'une destruction plus agressive des cellules β . On sait que les jeunes enfants sains ont une densité pancréatique plus faible, et que le nombre de cellules β augmente avec l'âge [32]. Plusieurs observations ont montré que les jeunes enfants avaient des concentrations de C-peptide plus basses, particulièrement les très jeunes (moins de 2 ans) [29]. Dans l'étude finlandaise de Komulainen *et al.*, la concentration de C-peptide était plus basse chez les moins de 2 ans, et cette catégorie d'âge présentait une plus grande fréquence d'acidocétose au diagnostic, alors que leur HbA1c de découverte était plus basse que dans les autres groupes [31]. L'étude de Bonfanti *et al.* en Italie sur 215 enfants DT1 retrouvait un taux de C-peptide pendant la première année

suivant la découverte de diabète significativement réduit chez les moins de 5 ans [28]. Dans cette étude, la concentration de C-peptide était mesurée après stimulation par un test au glucagon. Les mesures étaient effectuées à 3, 6 et 12 mois après le diagnostic. Couper *et al.* [33] trouvait également un taux de C-peptide plus bas chez les jeunes enfants, aussi bien sur la concentration basale de C-peptide qu'après stimulation par du glucose oral. Nos données sont cohérentes avec la littérature. Dans notre cohorte, l'analyse du taux de C-peptide en fonction des catégories d'âge a mis en évidence un taux plus bas chez les moins de 5 ans (moyenne à 0,11 nmol/l \pm 0,1) et plus élevé chez les plus de 10 ans (0,21 nmol/l \pm 0,18).

Les raisons d'une décompensation métabolique chez le jeune enfant sont probablement multifactorielles : les symptômes sont plus difficiles à reconnaître, les infections sont plus fréquentes, pouvant masquer les symptômes et retarder le diagnostic.

Le C-peptide apparaît comme le marqueur de choix pour évaluer la sécrétion endogène d'insuline. Il est sécrété de façon équimolaire avec l'insuline, et contrairement à cette dernière, il n'est pas métabolisé et est excrété uniquement par le rein [34]. Un taux bas de C-peptide reflète donc une carence en insuline. Ainsi dans la littérature beaucoup d'auteurs ont utilisé le C-peptide comme marqueur de la sécrétion résiduelle des cellules β . Le C-peptide était dosé après stimulation soit par du glucagon, soit par injection de glucose ((AIR) *acute insulin response*) ou par ingestion per os de glucose.

Notre moyenne de C-peptide tous patients confondus était de 0,17 nmol/l, proche des données retrouvées dans la littérature. Par exemple, dans la cohorte finlandaise de 745 enfants de Komulainen *et al.* [31] la moyenne de C-peptide était de 0,15 nmol/l.

Le taux de C-peptide n'apparaît pas corrélé à la rémission dans notre étude, mais nous avons logiquement retrouvé un lien entre sa concentration et la survenue d'une acidocétose, avec une moyenne de C-peptide à 0,10 nmol/l *versus* 0,19 nmol/l chez les patients ayant ou non présenté une acidocétose. De même, Couper *et al.* [33] ont montré dans leur étude qu'en cas d'acidocétose le taux de C-peptide était plus bas, et les besoins en insuline plus élevés, reflétant une faible fonction résiduelle des cellules β chez les patients ayant présenté une acidocétose. Ces différences ont persisté pendant les deux ans suivant le diagnostic de diabète.

Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre le C – peptide que ce soit avec la survenue de la rémission partielle ou la durée de celle-ci, contrairement à l'étude de Pecheur *et al.*, qui montrait une corrélation entre le taux initial de C-peptide et la survenue de la lune de miel. Cependant, leur dosage de C-peptide était réalisé en post-prandial, ce qui n'était pas le cas des dosages réalisés au CHU d'Amiens. Hors l'ingestion de glucose stimule la production d'insuline et donc de C-peptide [34].

Nous pouvons penser que l'absence de corrélation entre la rémission partielle et le taux de C-peptide au diagnostic est lié au dosage non uniformisé des patients : horaire de prélèvement en fonction des repas ou des resucrages éventuels non systématisée, pas de stimulation préalable.

En conséquence, si nous n'avons pas mis en évidence de lien direct entre la rémission et la fonction résiduelle les cellules β par le biais du C-peptide, la

rémission est directement liée aux paramètres cliniques et biologiques reflétant l'insulinopénie.

En effet, la présence d'une acidocétose, l'HbA1c et le SPUPD sont des marqueurs indirects de la destruction des cellules β . Des auteurs ont montré qu'une acidocétose inaugurale était prédictive d'un moins bon contrôle métabolique, avec des taux de concentration de C-peptide plus bas, et des besoins en insuline plus importants chez ces patients [31,35]. L'acidocétose reflète un état de carence sévère en insuline, avec une faible fonction résiduelle de cellules β , comme le montre la corrélation entre la survenue d'une acidocétose et les concentrations de C-peptide. L'HbA1c reflète le taux moyen de glycémie sanguine des 3 derniers mois, et donc indirectement l'insulinopénie. Le SPUPD est le reflet clinique de l'hyperglycémie : elle entraîne une hyperdiurèse osmolaire que le patient compense par une polydipsie pour lutter contre la déshydratation. Ce tableau n'est pas toujours évident, surtout chez les jeunes enfants. La polyurie se traduit par une énurésie qui peut être difficile à repérer si l'enfant n'a pas encore acquis la propreté.

Ces données suggèrent qu'un diagnostic précoce chez le jeune enfant, avant le stade d'acidocétose, pourrait augmenter la probabilité de la survenue d'une lune de miel, par la biais d'une carence en insuline moins marquée lors de l'instauration du traitement.

Ce facteur appui l'importance des campagnes préventives visant à reconnaître précocement les signes cliniques du diabète, particulièrement chez le jeune enfant.

Les études chez les souris NOD (nonobese diabetic) ont montré que l'inflammation responsable la destruction cellules β entraîne en parallèle un processus de régénération de ces cellules. Ainsi, durant la phase de pré-diabète, a lieu à la fois un processus de destruction et de régénération des cellules β . Le plus haut taux de réplication des cellules β a lieu à la phase initiale de découverte de diabète [36]. Ce processus dynamique de prolifération des cellules β aggrave l'inflammation. Les cellules nouvellement formées présentent de nouveaux épitopes aux anticorps, ce qui amène à la formation de nouvelles cellules T auto-réactives, non efficacement régulées par les cellules T_{Reg} . De plus, alors que la masse de cellules β diminue, la pression sur chaque cellule β restante pour produire de l'insuline peut être suffisante pour altérer leur capacité à se régénérer [37]. Ainsi se créer un cercle vicieux inflammatoire, jusqu'à destruction complète des cellules β .

La phase de rémission partielle témoigne de cette fonction β résiduelle. L'implication du système immunitaire dans la « lune de miel » n'est pas encore complètement connue. Les études chez la souris NOD suggèrent que cette phase de rémission partielle, qui suit l'introduction du traitement par insuline, est secondaire à la récupération fonctionnelle des cellules β , qui étaient déjà présentes dans le pancréas mais incapables de fonctionner à cause de la décompensation métabolique. Ainsi, l'administration d'insuline et la correction de l'hyperglycémie permettraient à ces cellules de récupérer leur capacité à produire de l'insuline [36,37].

Un des marqueurs pouvant être prédictif de l'agressivité du processus inflammatoire est le typage CMH. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation

significative entre le CMH, la survenue d'une rémission et sa durée. On remarque une tendance à une rémission de durée plus longue lors de la présence de DR3 seul, (12,4 mois \pm 11,7 *versus* 7,7 mois \pm 5,4 pour DR3/DR4, et 7,7 mois \pm 5 pour DR4 seul) mais cette différence n'est pas statistiquement significative.

Dans une étude réalisée par Knip. *et al.* en Finlande, qui a suivi 144 enfants sur deux ans, les patients hétérozygotes DR3/DR4 avaient une concentration de C-peptide plus basse, ainsi qu'une rémission partielle de durée plus courte. En revanche, Martin *et al.* dans son étude [38] a mis en évidence une décroissance plus rapide de la concentration de C-peptide chez les patients ne présentant pas les allèles DR4 ou DR3. Une étude italienne [39] a montré que les patients avec un CMH dit de haut risque (hétérozygote DR3/DR4) avaient des besoins en insuline plus faibles et des concentrations de C-peptide plus basses au diagnostic. Cependant, les taux de C-peptide au cours des 12 mois de suivis n'étaient pas significativement différents entre les groupes (haut risque, risque modéré et risque faible), montrant qu'il n'y a pas d'association entre les génotypes CMH et la destruction des cellules β dans les mois qui suivent le diagnostic. Une autre étude italienne de Bonfanti *et al.* [28] n'a pas trouvé d'association entre les typages CMH, la rémission partielle et la concentration de C-peptide pendant la première année de suivi. L'ensemble de ces résultats contradictoires montre que le typage CMH à lui seul ne peut expliquer directement la survenue ou non d'une rémission, ni le mécanisme d'action éventuel sur le processus auto-immun engagé.

Concernant l'analyse des allèles DQ2 et DQ3, nous avons remarqué que la durée moyenne de la rémission partielle était plus longue en présence de DQ2 seul (11,2 mois \pm 10,4 *versus* 9 mois \pm 5,7 pour l'association DQ2/DQ3, et 7,0 mois \pm 4,6

pour DQ3). 60,6% des patients DQ2 ont présenté une rémission versus 48% des patients DQ2/DQ3 et 58,7% des patients DQ3. Bien que non significative, cette tendance rejoint les résultats retrouvés dans la littérature. Une autre étude finlandaise de Veijola *et al.* [40] a montré que le taux de C-peptide était plus bas au moment du diagnostic chez les patients avec un typage CMH hétérozygote DQ2/DQ3. Ils ont également mis en évidence que les sujets CMH-DQ2 avaient les concentrations de C-peptide les plus hautes, des besoins en insuline plus bas dans les 2 ans suivant le diagnostic. Ils n'avaient cependant pas mis en évidence de corrélation avec la durée de la rémission partielle.

La présence de DQ6 n'avait pas d'influence sur la durée de la rémission.

Ces données suggèrent que le typage CMH influence sur la destruction des cellules β , mais uniquement à la phase très précoce de la maladie, expliquant ainsi l'absence de corrélation avec la rémission partielle dans notre cohorte et les différentes études retrouvées dans la littérature.

L'association « GAD/IA2 » était la plus fréquemment retrouvée dans notre cohorte d'enfants DT1 (54,1%) suivie par les anti-IA2 seuls (23,9%) et les anti-GAD seuls (16,4%). Au total, nous avons 70,5 % d'enfants avec des anti-GAD positifs et 78% d'enfants avec des anti-IA2 positifs. Sabbah E. *et al.*, dans son étude sur une cohorte finlandaise de 747 enfants de moins de 15 ans, retrouvait des résultats similaires aux nôtres, avec au diagnostic 73.2% des enfants positifs pour GAD, 85,7% positifs pour IA2 et 72,6% avaient plusieurs anticorps positifs [41].

Nous n'avons pas mis en évidence de lien significatif entre la présence des anticorps et la survenue d'une rémission partielle. L'association « GAD/IA2 » était majoritaire dans les 2 catégories, mais elle se détache en étant plus nombreuse

dans le groupe qui n'a pas présenté de rémission (63,6% dans le groupe R+, 46,2% dans le groupe R-). Concernant les patients avec des anticorps autres que les anti-IA2 et anti-GAD, nous ne retrouvons pas d'association avec la survenue de la rémission partielle, mais seuls 8 patients étaient concernés. De la même manière, nous ne retrouvons pas de différence sur la durée de la rémission partielle selon le type d'anticorps.

Le rôle supposé des anticorps sur la fonction β résiduelle reste controversé dans la littérature. Une possible influence des anticorps anti-GAD a été plusieurs fois mise en évidence. L'étude de Bonfanti *et al.* en Italie sur 251 enfants DT1 montrait qu'il y avait plus de rémission chez les patients n'ayant pas d'anti-GAD détectables. De même, le taux de rémission à 3 mois était moins important chez les patients avec des taux d'anti-GAD élevés. La présence d'anti-GAD était également associée à une concentration plus basse du C-peptide et à des besoins plus importants en insuline. Ces corrélations n'étaient pas retrouvées avec les anti-IA2. Une étude canadienne, qui avait pour objectif d'analyser si les anti-GAD étaient affectés par un traitement par cyclosporine *versus* placebo et si ils étaient associés à la fonction β résiduelle des patients DT1, n'a pas trouvé de corrélation entre la présence ou absence des anti-GAD et la survenue d'une rémission partielle. Cependant dans le groupe placebo, la réponse à la stimulation du C-peptide était plus basse de 30% si les anti-GAD étaient présents comparativement aux patients qui n'avaient pas d'anti-GAD détectables [42]. Dans l'étude de Sabbah E. *et al.*, la durée de la rémission était plus courte et les besoins en insuline plus importants au cours de la deuxième année de suivi chez les patients ayant de multiples anticorps positifs. Dans leur cohorte, les patients avec des anti-IA2 positifs au diagnostic avaient des concentrations plus basses de C-peptide, initialement et au cours des deux ans de suivi [41].

Si on sait que les anticorps anti cellules β sont de bons marqueurs prédictifs de l'apparition du diabète chez les sujets ayant des anticorps positifs [43], ils ne semblent pas prédictifs de la survenue d'une rémission partielle. La présence d'anti-GAD ou de multiples anticorps positifs semble toutefois être associée à une rémission plus courte et à une décroissance plus rapide de la fonction β résiduelle.

Le recueil de données reposait sur l'interrogatoire qui était retranscrit dans le dossier médical. Les informations concernant les parents autres qu'au premier degré restaient majoritairement très imprécises, c'est pourquoi, afin de minimiser les biais, nous avons choisi de recueillir uniquement les antécédents d'auto-immunité au premier degré. Les principales pathologies retrouvées étaient le DT1 et des maladies thyroïdiennes auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto). En ce qui concerne l'auto-immunité personnelle associée, les diagnostics étaient pour la plupart faits au cours du suivi, mais certains patients étaient déjà suivis pour une maladie auto-immune au moment du diagnostic de DT1.

Dans notre cohorte, les patients avec des antécédents familiaux d'auto-immunité étaient plus sujets à présenter une phase de rémission partielle. Cela n'avait pas d'influence sur la durée de la lune de miel. L'auto-immunité personnelle associée n'avait par contre aucune d'influence, ni sur la survenue d'une rémission, ni sur sa durée. Cette tendance qui semble étonnante, pourrait selon nous être liée au fait que 65,5% des patients avec une auto-immunité familiale étaient issus d'une famille où un autre membre (père ou fratrie) était porteur d'un DT1. Ainsi, on peut supposer que l'entourage connaissant bien la pathologie, le diagnostic de DT1 était fait précocement, ce qui favoriserait la survenue d'une rémission partielle.

Durant la lune de miel, les besoins en insuline sont plus faibles et le contrôle métabolique meilleur avec une HbA1c plus basse. Une étude de Sørensen *et al.* [44] sur 342 enfants a montré que les patients avec une fonction β résiduelle présentaient moins d'hypoglycémies sévères. La phase de rémission est donc moins à risque d'hypoglycémie, car les besoins en insuline sont faibles. Une bonne connaissance de cette phase est nécessaire afin d'accompagner la famille pour la préparer aux adaptations thérapeutiques qui seront nécessaires lorsque la lune de miel se terminera et ainsi prévenir le risque d'hypoglycémie.

L'objectif ultime est de fournir des outils simples pour prédire la probabilité de survenue d'une lune de miel chez les patients nouvellement diagnostiqués diabétiques de type 1.

D'une part, connaître les facteurs prédictifs permettrait en pratique de repérer les enfants susceptibles de présenter une phase de rémission partielle. Ainsi, l'équipe soignante peut préparer la famille et l'enfant à la survenue de cette phase, prévenir les risques d'hypoglycémies pendant la phase de rémission, puis anticiper l'ascension secondaire de la glycémie lorsque la rémission partielle se terminera, pour un meilleur contrôle métabolique.

D'autre part, un des grands défis dans les perspectives thérapeutiques du diabète, serait de réussir à préserver la sécrétion résiduelle d'insuline, voire d'entraîner une rémission permanente en stoppant la réaction auto-immune.

Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été expérimentées. Tout d'abord, une des stratégies serait de prévenir la cassure immunologique menant au DT1, par le concept d'immunisation (en créant une tolérance immune). L'essai *Diabetes Prevention Trial Type 1* (DPT-1) a recruté des patients à haut risque de développer un DT1. Après randomisation, les patients ont reçu de faibles doses d'insuline en IV ou per os. Cela n'a pas montré de protection, ni de délai sur la survenue du DT1 [46]. L'insuline administrée par spray nasal a également été explorée au cours d'une étude finlandaise, mais sans succès [47]. Des essais avec une forme recombinante de GAD65 administrée en sous-cutanée montraient une hausse de la sécrétion de C-peptide sur le court terme, mais pas d'effet sur les besoins en insuline.

Une autre approche est celle des thérapies immunosuppressives. Le premier agent ayant eu du succès est la cyclosporine A. Cependant, les effets secondaires (notamment la néphrotoxicité) contre-balançaient les bénéfiques. Le traitement par Nicotinamide, qui a montré une réduction de l'inflammation médiée par les cytokines dans les modèles animaux, a été testé dans un large essai multicentrique européen ; the *European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial* (ENDIT), mais sans efficacité [48]. Une autre voie est l'utilisation des anticorps monoclonaux. Les anti-CD3 (Teplizimab, Otelixizumab) ont une action supposée de régulation des cellules T_{Reg}. Chez les souris NOD, l'administration d'anti-CD3 a montré une rémission permanente du diabète. Les essais conduits chez l'homme montraient une préservation de la sécrétion de C-peptide jusqu'à 1 à 2 ans après le diagnostic, mais pas sur le long terme et les patients ont expérimenté des effets indésirables (fièvre, syndrome grippal, syndrome mononucléosique, rash cutané) [49]. L'utilisation des anti-CD20 (Rituximab) pour diminuer l'action des lymphocytes B sur l'insulite, a été étudiée lors d'un essai récent en double aveugle. Le Rituximab a montré une

amélioration de la fonction β résiduelle et un meilleur contrôle métabolique mais sur le court terme uniquement [50]. La liste des possibilités est longue, et de nouvelles thérapies ciblant l'inflammation et la régulation des T_{Reg} (antagonistes des IL-1, IL-15 etc...) sont encore à l'étude [8].

La dernière approche est le « remplacement des cellules β ». La transplantation pancréatique reste une technique invasive et limitée par le nombre de donneurs potentiels. La transplantation d'îlots est moins invasive, mais nécessite de multiples donneurs. De plus, ces deux techniques nécessitent un conditionnement par immunosuppresseurs, pourvoyeurs de beaucoup d'effets secondaires. La recherche se tourne actuellement vers d'autres voies, comme la différenciation d'autres cellules de l'organisme en cellules productrices d'insuline, mais cela reste encore du domaine expérimental.

Les résultats sont pour le moment non concluants, soit à cause d'un rapport bénéfice-risque négatif, soit à cause d'un effet thérapeutique uniquement sur le court terme. Cela est en partie dû à la complexité des mécanismes auto-immuns mis en jeu dans le DT1, qui sont encore non complètement élucidés, et à la grande hétérogénéité de la pathologie chez l'homme (illustrée par l'âge, les déterminants génétiques, le rôle de l'environnement etc...).

La phase de rémission partielle apparaît comme une fenêtre opportune. Les essais thérapeutiques visant à préserver une production endogène d'insuline doivent intervenir avant qu'ait eu lieu la destruction complète des cellules β . Un des dilemmes est de pouvoir sélectionner les candidats idéaux pour ces essais, et le plus tôt possible avant la fin de la rémission.

5. CONCLUSION

Nous avons montré que l'acidocétose, le SPUPD, la glycémie initiale, l'HbA1c de découverte peuvent être utilisés comme facteurs prédictifs. Les autres facteurs biologiques tels que le C-peptide, le type d'anticorps et le typage CMH, n'ont pas été mis en évidence comme facteurs prédictifs. Notre étude a montré une plus grande fréquence de rémission chez les garçons. La présence d'antécédents familiaux d'auto-immunité augmente la probabilité de survenue d'une rémission partielle, probablement par le biais d'un diagnostic fait plus précocement lorsqu'une autre personne est atteinte de DT1 dans l'entourage. Enfin, au cours de la prise en charge initiale, des besoins plus faibles en insuline pour obtenir une normoglycémie, ainsi que des doses de sorties plus faible, sont prédictifs de la survenue d'une rémission partielle. L'HbA1c apparaît comme le seul paramètre corrélé à la durée de la rémission partielle.

Connaître les facteurs prédictifs permettrait d'anticiper au mieux la survenue de la rémission partielle, pour une meilleure prise en charge pendant la rémission et à la fin de celle-ci. La rémission partielle correspond à la fenêtre thérapeutique idéale pour les traitements expérimentaux visant à préserver la fonction β résiduelle après le diagnostic de diabète, voire à créer une rémission permanente. Connaître les facteurs prédictifs de la rémission partielle dans le DT1 serait une aide précieuse pour repérer les patients éligibles pour ces traitements futurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2006 Aug;23(8):857–66.
2. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia.* 2012 Aug;55(8):2142–7.
3. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet Lond Engl.* 2000 Mar 11;355(9207):873–6.
4. Barat P, Valade A, Brosselin P, Alberti C, Maurice-Tison S, Lévy-Marchal C. The growing incidence of type 1 diabetes in children: The 17-year French experience in Aquitaine. *Diabetes Metab.* 2008 Dec;34(6):601–5.
5. Romon I. L'incidence des admissions en affection de longue durée pour diabète chez l'enfant en France, de 2003 à 2005. *InVS. BEH 44-45 / 13 novembre 2007.*
6. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *The Lancet.* 2009 Jun 19;373(9680):2027–33.
7. Choleau C, Maitre J, Robert J-J, Cahane M, Cahane M. PO14 - Fréquence et circonstances de l'acidocétose inaugurale en France, à partir de 1 000 nouveaux cas de diabète de type 1 diagnostiqués dans 139 services de pédiatrie. *Diabetes Metab.* 2011 Mar;37(1, Supplement 1):A27.
8. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical

- interventions in type 1 diabetes. *Nature*. 2010 Apr 29;464(7293):1293–300.
9. Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2009 Feb;155(2):173–81.
 10. 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. *Diabetes*. 2008 Apr;57(4):1084–92.
 11. Gillespie M. Non-HLA genes (revision number 36). In: Diapedia [Internet]. Diapedia.org; 2013 [cited 2015 Sep 6]. Available from: <http://www.diapedia.org/2104311115/rev/36>
 12. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyöty H, Vaarala O, Åkerblom HK. Environmental Triggers and Determinants of Type 1. *Diabetes*. 2005 Dec 1;54(suppl 2):S125–36.
 13. Simmons KM, Michels AW. Type 1 diabetes: A predictable disease. *World J Diabetes*. 2015 Apr 15;6(3):380–90.
 14. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2004 Feb 1;89(2):188–94.
 15. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1327–34.
 16. Mortensen HB, Hougaard P, Swift P, Hansen L, Holl RW, Hoey H, et al. New Definition for the Partial Remission Period in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Aug;32(8):1384–90.
 17. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35(Suppl 1):S64–71.

18. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. "The honeymoon phase" in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes*. 2006 Apr 1;7(2):101–7.
19. 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. *Pediatr Diabetes*. 2004 Mar 1;5(1):16–9.
20. Schölin A, Berne C, Schvarcz E, Karlsson FA, Björk E. Factors predicting clinical remission in adult patients with type 1 diabetes. *J Intern Med*. 1999 Feb 1;245(2):155–62.
21. 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. *Pediatr Diabetes*. 2008 Jun 1;9(3pt1):197–201.
22. Böber E, Dündar B, Büyükgebiz A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2001 Apr;14(4):435–41.
23. Dost A, Herbst A, Kintzel K, Haberland H, Roth CL, Gortner L, et al. Shorter remission period in young versus older children with diabetes mellitus type 1. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. 2007 Jan;115(1):33–7.
24. Pozzilli P, Mesturino CA, Crino A, Gross TM, Jeng LM, Visalli N. Is the process of beta-cell destruction in type 1 diabetes at time of diagnosis more extensive in females than in males? *Eur J Endocrinol*. 2001 Dec 1;145(6):757–61.
25. Hawkins T, Gala RR, Dunbar JC. The effect of neonatal sex hormone manipulation on the incidence of diabetes in nonobese diabetic mice. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N*. 1993 Feb;202(2):201–5.

26. Szadkowska A, Pietrzak I, Mianowska B, Bodalska-Lipińska J, Keenan HA, Toporowska-Kowalska E, et al. Insulin sensitivity in Type 1 diabetic children and adolescents. *Diabet Med*. 2008 Mar 1;25(3):282–8.
27. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, Messina MF, Ruggeri C, Arrigo T, et al. Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. *Diabetes Nutr Metab*. 2002 Aug;15(4):246–51.
28. Bonfanti R, Bazzigaluppi E, Calori G, Riva MC, Viscardi M, Boggetti E, et al. Parameters associated with residual insulin secretion during the first year of disease in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 1998 Oct;15(10):844–50.
29. Komulainen J, Kulmala P, Savola K, Lounamaa R, Ilonen J, Reijonen H, et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care*. 1999 Dec;22(12):1950–5.
30. Pecheur A, Barrea T, Vandooren V, Beauloye V, Robert A, Lysy PA. Characteristics and Determinants of Partial Remission in Children with Type 1 Diabetes Using the Insulin-Dose-Adjusted A1C Definition. *J Diabetes Res* [Internet]. 2014 [cited 2015 Jun 10];2014.
31. Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Arch Dis Child*. 1996 Nov;75(5):410–5.
32. Meier JJ, Butler AE, Saisho Y, Monchamp T, Galasso R, Bhushan A, et al. β -Cell Replication Is the Primary Mechanism Subservicing the Postnatal Expansion of β -Cell Mass in Humans. *Diabetes*. 2008 Jun 1;57(6):1584–94.

33. Couper JJ, Hudson I, Werther GA, Warne GL, Court JM, Harrison LC. Factors predicting residual beta-cell function in the first year after diagnosis of childhood type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 1991 Jan;11(1):9–16.
34. Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, Herold KC, Jansa LD, Kolb H, et al. C-Peptide Is the Appropriate Outcome Measure for Type 1 Diabetes Clinical Trials to Preserve β -Cell Function Report of an ADA Workshop, 21–22 October 2001. *Diabetes.* 2004 Jan 1;53(1):250–64.
35. Fernandez Castañer M, Montaña E, Camps I, Biarnes J, Merino JF, Escriba JM, et al. Ketoacidosis at diagnosis is predictive of lower residual beta-cell function and poor metabolic control in type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 1996 Oct;22(5):349–55.
36. Akirav E, Kushner JA, Herold KC. β -Cell Mass and Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2008 Nov;57(11):2883–8.
37. Von Herrath M, Sanda S, Herold K. Type 1 diabetes as a relapsing–remitting disease? *Nat Rev Immunol.* 2007 Dec;7(12):988–94.
38. Martin S, Pawlowski B, Greulich B, Ziegler AG, Mandrup-Poulsen T, Mahon J. Natural course of remission in IDDM during 1st yr after diagnosis. *Diabetes Care.* 1992 Jan;15(1):66–74.
39. Spoletini M, Petrone A, Zampetti S, Capizzi M, Zavarella S, Osborn J, et al. Low-risk HLA genotype in Type 1 diabetes is associated with less destruction of pancreatic B-cells 12 months after diagnosis. *Diabet Med.* 2007 Dec 1;24(12):1487–90.
40. Veijola R, Knip M, Reijonen H, Vahasalo P, Puukka R, Itonen J. Effect of genetic risk load defined by HLA-DQB1 polymorphism on clinical characteristics of IDDM in children. *Eur J Clin Invest.* 1995 Feb 1;25(2):106–12.

41. Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Veijola R, Vähäsalo P, Karjalainen J, et al. Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. The Childhood Diabetes In Finland Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 May;84(5):1534–9.
42. Petersen JS, Dyrberg T, Karlsen AE, Mølviig J, Michelsen B, Nerup J, et al. Glutamic Acid Decarboxylase (GAD65) Autoantibodies in Prediction of β -Cell Function and Remission in Recent-Onset IDDM After Cyclosporin Treatment. *Diabetes.* 1994 Nov 1;43(11):1291–6.
43. Krischer JP, Cuthbertson DD, Yu L, Orban T, Maclaren N, Jackson R, et al. Screening strategies for the identification of multiple antibody-positive relatives of individuals with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jan;88(1):103–8.
44. Sørensen JS, Johannesen J, Pociot F, Kristensen K, Thomsen J, Hertel NT, et al. Residual β -Cell Function 3–6 Years After Onset of Type 1 Diabetes Reduces Risk of Severe Hypoglycemia in Children and Adolescents. *Diabetes Care.* 2013 Nov;36(11):3454–9.
45. Effects of Oral Insulin in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes The Diabetes Prevention Trial–Type 1. *Diabetes Care.* 2005 May 1;28(5):1068–76.
46. Näntö-Salonen K, Kupila A, Simell S, Siljander H, Salonsaari T, Hekkala A, et al. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2008 Nov 15;372(9651):1746–55.
47. Gale EA. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *The Lancet.* 2004 Mar;363(9413):925–31.

48. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, Mathieu C, Kaufman L, Hale G, et al. Insulin Needs after CD3-Antibody Therapy in New-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Jun 23;352(25):2598–608.
49. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, Becker DJ, Gitelman SE, Goland R, et al. Rituximab, B-Lymphocyte Depletion, and Preservation of Beta-Cell Function. *N Engl J Med*. 2009 Nov 26;361(22):2143–52.

Etude des facteurs prédictifs de la rémission partielle dans le diabète de type 1 chez l'enfant

RÉSUMÉ

La phase de rémission partielle (RP) dans le diabète de type 1 (DT1) est caractérisée par de faibles besoins en insuline. L'objectif était d'évaluer les facteurs prédictifs de la survenue d'une RP dans le DT1 chez l'enfant.

Nous avons analysé dans une étude rétrospective monocentrique les dossiers de 149 enfants âgés de 1 à 18 ans, découverts et pris en charge au CHU d'Amiens. La RP était définie par des besoins en insuline $\leq 0,5$ UI/kg/j, une HbA1c $\leq 7,5\%$, ou un IDAA1C ≤ 9 . Les paramètres cliniques et biologiques de découverte, les besoins en insuline (UI/kg/j) pendant et à la sortie d'hospitalisation étaient recueillis.

53,4% des patients ont présenté une RP durant 9 mois $\pm 7,6$. Les garçons avaient plus de RP (56,2% *versus* 43,8%). Les patients ayant présenté une RP avaient moins d'acidocétose inaugurale (21,2% *versus* 42%), le SPUPD était plus court ($2,2 \pm 2,3$ semaines *versus* $3,1 \pm 3$), l'HbA1c plus basse ($10,9 \pm 2,3$ % *versus* $12,6 \pm 2,6$ %) ainsi que la glycémie initiale ($25,5 \pm 11,5$ mmol/l *versus* $30,4 \pm 15,2$ mmol/l). La présence d'antécédents familiaux d'auto-immunité était associée à une plus grande fréquence de RP. Des besoins en insuline et des doses de sortie plus faibles étaient prédictifs de la survenue d'une RP. Seule l'HbA1c était corrélée à la durée de la RP ($p=0,0078$).

La RP est associée aux paramètres reflétant la fonction β résiduelle. Une bonne connaissance de la RP est nécessaire pour accompagner le patient et sa famille. Elle apparaît comme une fenêtre opportune pour les thérapies futures ciblant la fonction β résiduelle. Connaître les facteurs prédictifs permettrait une sélection des patients éligibles pour les essais thérapeutiques.

Mots clés : diabète type 1, enfants, rémission partielle, cellules β du pancréas, acidocétose

Determinants of partial remission in children with type 1 diabetes

ABSTRACT

Partial remission (PR) of type 1 diabetes (T1D) is characterized by reduced insulin requirements. The objective was to evaluate predictive determinants of PR in children with T1D.

In a single-center retrospective study, we analyzed the records of 149 children aged 1 to 18 years, diagnosed and followed up at Amiens University Hospital. The PR was defined as insulin requirements $\leq 0,5$ IU / kg / day, HbA1c $\leq 7,5\%$, or ≤ 9 IDAA1C. Clinical and biological features at diagnosis, insulin requirements (IU/kg/day) during and at hospitalization output were collected.

PR occurred in 53.4% of patients and lasted 7.6 ± 9 months. Boys had more PR (56.2% *versus* 43.8%). Patients with PR had less inaugural ketoacidosis (21.2% *versus* 42%), polyuropolydipsic syndrome was shorter (2.2 ± 2.3 weeks *versus* 3.1 ± 3), HbA1c was lower ($10.9 \pm 2.3\%$ *versus* $12.6 \pm 2.6\%$) as well as blood glucose levels (25.5 ± 11.5 mmol/l *versus* 30.4 ± 15.2 mmol/l). Family history of autoimmunity was associated with a greater frequency of PR. Low insulin requirements were predictive of PR occurrence. HbA1c was the only parameter correlated with PR duration ($p = 0.0078$).

PR occurrence is correlated with parameters associated with residual β -cell function. Understanding the PR is necessary to support the patient and his family. PR appears to be an opportunity for future therapies attempting to preserve residual β -cell function. The predictive parameters could be used in the recruitment of patients for clinical trials.

Keywords : type 1 diabetes, children, partial remission, pancreatic β cells, ketoacidosis