

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine



ANNEE 1990



106 007903 7

THESE N°

17314

**MODE DE DÉCOUVERTE
DU DIABÈTE CHEZ L'ENFANT.
A propos de 22 observations**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 25 Octobre 1990

par

Anne KERVELLA

épouse CREUSE

née le 23 Octobre 1964 à Périgueux (Dordogne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur BOUQUIER	PRESIDENT
Monsieur le Professeur BOULESTEIX	JUGE
Monsieur le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR	JUGE
Monsieur le Professeur LAUBIE	JUGE
Monsieur le Docteur HAULOT	MEMBRE INVITE
Monsieur le Professeur UMDENSTOCK	MEMBRE INVITE



E47

8162: 257 844

**MODE DE DÉCOUVERTE
DU DIABÈTE CHEZ L'ENFANT.
A propos de 22 observations**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 25 Octobre 1990

par

Anne KERVELLA

épouse CREUSE

née le 23 Octobre 1964 à Périgueux (Dordogne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur BOUQUIER	PRESIDENT
Monsieur le Professeur BOULESTEIX	JUGE
Monsieur le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR	JUGE
Monsieur le Professeur LAUBIE	JUGE
Monsieur le Docteur HAULOT	MEMBRE INVITE
Monsieur le Professeur UMDENSTOCK	MEMBRE INVITE

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E M E D E C I N E

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **BONNAUD**
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur **PIVA**
Monsieur le Professeur **COLOMBEAU**

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie - Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUNOYER Jean	Clinique de Chirurgie ortho- pédique et traumatologique
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale

GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépathologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie - Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

Je dédie cette thèse

A mon Père,

A ma Mère, in memoriam

A Paé et Maé

A Françoise

Ils ont su, grâce à leurs soins attentifs, leur amour et leurs sacrifices, me donner goût aux études, et me permettre aujourd'hui de poursuivre ma vie dans cette vocation.

A mon Mari, Thierry

en témoignage de tout mon amour.

A mon frère, Arnaud

Qu'il réussisse brillamment dans la voie qu'il a choisie. Il deviendra, j'en suis sûre, un grand docteur !

A Jean Françoise, Stéphane et Laurent

Qu'ils éprouvent une satisfaction aussi grande que la mienne dans la réalisation de leurs projets.

A mes Beaux-Parents, Jacques et Yvette

Avec tout mon amour et mes remerciements pour leur grande générosité.

A toute ma famille

A tous mes amis

En témoignage de notre amitié.

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur **BOUQUIER**

Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

*Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Nos études resteront marquées par la formation humaine
et professionnelle que vous avez su nous dispenser.*

*Permettez-nous de témoigner, par ce travail, de notre
très respectueuse gratitude et reconnaissance.*

A notre Jury de Thèse,

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites
en acceptant de siéger à notre jury.*

Très respectueusement.

Au Docteur HAULOT,

*qui nous a permis de bénéficier de votre enseignement
et d'approfondir nos connaissances en Endocrinologie.*

A Monsieur le Professeur UMDENSTOCK,

*Nous resterons très attachés à tous vos conseils qui
nous furent extrêmement précieux, et à votre pédagogie.*

P L A N

INTRODUCTION

DEFINITION

EPIDEMIOLOGIE

NOS 22 OBSERVATIONS

ANALYSE DE NOS OBSERVATIONS :

- I - TERRAIN
- II - CLINIQUE
- III - BIOLOGIE

PERSPECTIVES D'AVENIR ET THERAPEUTIQUES FUTURES

- I - LES THERAPEUTIQUES IMMUNO-SUPPRESSIVES
- II - LE CHOIX DU TRAITEMENT LE PLUS APPROPRIE
- III - L'AVENIR : GREFFE DU PANCREAS OU DES ILOTS DE LANGHERANS
- IV - TRAITEMENT DU PRE-DIABETE

CONCLUSION

BIOBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

Maladie encore rare pour faire des études épidémiologiques, le diabète insulino-dépendant de type I connaît de profondes modifications, tant sur le plan étiologique, compréhension, diagnostic et thérapeutique depuis une vingtaine d'années, visant à améliorer la qualité de soins et le pronostic de vie des enfants diabétiques.

Ayant constaté, au Centre Hospitalier Universitaire de LIMOGES, un assez grand nombre de découvertes de nouveaux cas d'enfants diabétiques, il a semblé intéressant d'étudier sur les années 1988 et 1989 le mode de découverte de ces nouveaux diabètes insulino-dépendants, afin de participer à une meilleure prévention et pronostic de cette maladie.

Après un rappel sur la définition du diabète et sur l'épidémiologie de cette maladie, nous nous proposons :

. de présenter une étude de 22 observations recueillies dans le service de Pédiatrie II du CHU Dupuytren, de Janvier 1988 à Janvier 1990, dont une observation de 1984 qu'il nous a semblé particulièrement intéressant de rajouter, avec :

- * une étude du terrain ;
- * une étude de la clinique ;
- * une rapide étude de la biologie ;

. enfin, nous préciserons les espoirs et les buts de dépister les sujets à risques, afin d'envisager une meilleure prévention et les éventuels traitements de ceux-ci.

DEFINITION

Depuis 1980, le diabète est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé comme : "un état d'hyperglycémie chronique relevant de facteurs génétiques et exogènes agissant souvent conjointement". (30)

Pour le National Data Group des Etats-Unis, la définition du diabète est un état où la mesure de la glycémie plasmatique retrouve des résultats qui sont :(58)

- supérieurs à 1,40 g/l à jeûn (7,8 mmol/l)
- supérieurs à 2 g/l (11,1 mmol/l) dans le plasma du sang veineux recueilli à un moment quelconque ou 2 heures après charge orale.

. Les chiffres normaux sont inférieurs à 1 g/l (6 mmol/l) à jeûn et à 1,40 g/l (8 mmol/l) pour une glycémie mesurée au hasard dans la journée ou 2 heures après charge orale.

. Les états entre 1 g/l et 1,4 g/l à jeûn et 1,4 g/l et 2 g/l 2 heures après charge orale ou à un moment quelconque, sont considérés comme une anomalie de la régulation glycémique : on parle d'intolérance au glucose sans pouvoir préjuger d'une évolution.

AU TOTAL : le diabète insulino-dépendant clinique se révèle de façon brutale, mais semble supposer d'une évolution plus ancienne caractérisée par des phénomènes immunologiques, génétiques et métaboliques, entrant dans le processus pathogène du début du diabète.

Actuellement, on s'oriente vers la théorie de la phase pré-diabétique précédant de quelques mois à quelques années la découverte d'un diabète, et caractérisée par des anomalies immunologiques de l'insulino-sécrétion.

E P I D E M I O L O G I E

Celle-ci est encore mal connue et difficilement estimable.

En effet, le diabète insulino-dépendant étant une maladie rare, il existe une difficulté quant à regrouper les enquêtes, celles-ci étant effectuées à titre régional et rapportées à l'incidence au niveau des pays, abstraction faite des différences socio-économiques, géographiques ou démographiques de ce même pays.

Définition de l'incidence

C'est le nombre de nouveaux cas survenant dans une population précisément définie pendant un intervalle de temps limité, rapporté à la population de référence. Pour le diabète insulino-dépendant, elle est exprimée le plus souvent en nombre de nouveaux cas/ 10^5 sujets/an.(51)

Il semble actuellement exister une nette prédominance de nouveaux cas de diabète insulino-dépendant dans les pays nordiques (Suède, Finlande, Royaume-Uni, Norvège), déterminant un gradient "Nord-sud" de l'incidence (Cf. : schéma 1) (51).



Schéma 1 - Le gradient Nord-Sud d'incidence

L'incidence annuelle du diabète insulino-dépendant en Europe est exprimée pour chaque pays en nombre de nouveaux cas/10⁵ habitants de même âge par an. Elle est rapportée pour les enfants âgés de 0 à 15 ans sauf en Italie (0 - 20 ans pour une population étudiée dans le Val d'Aoste) (51).

En France, deux études ont été réalisées :

- en 1975, par recensement, grâce à l'association des Jeunes Diabétiques. Le taux d'incidence était de $3,7/10^5$ /an chez des enfants âgés de moins de 15 ans (49).

- de 1960 à 1979, retrouvant une incidence de $4,7/10^5$ /an chez des enfants âgés de 0 à 15 ans, dans le département du Rhône (39).

Les derniers résultats sur l'année 1988 chez l'enfant âgé de moins de 20 ans montrent un taux de $7,35/10^5$ /an (par rapport à un taux de $29/10^5$ /an en Finlande).

La France représente ainsi des taux d'incidence annuels parmi les plus bas en Europe.

A noter que dans notre étude sur Limoges, au Centre Hospitalier Universitaire Dupuytren, dans le service de Pédiatrie II, de Janvier 1988 à Janvier 1990, nous avons relevé 22 nouveaux cas de diabète insulino-dépendant.

P R E S E N T A T I O N
D E N O S 2 2 O B S E R V A T I O N S

OBSERVATION n° 1

Prisca MOS..., 12 ans, est hospitalisée dans le service le 31 Mars 1988.

Depuis un mois, PRISCA présentait une asthénie importante avec polyurie, polydypsie et polyphagie. Le 30 Mars, elle présente une gastro-entérite virale au retour d'un voyage en Grande-Bretagne. Le 31 Mars 1988, son médecin la trouve en tableau d'acidocétose avec une respiration ample, une déshydratation et des troubles du comportement débutants.

Il n'existe aucun antécédent de diabète dans la famille.

A l'entrée dans le service, PRISCA pèse 35 kg pour une taille de 153 cm. Elle est somnolente, en coma stade 1. Elle répond aux ordres simples, ne présente pas de déficit moteur, ni de raideur méningée. Son pouls est à 120/mn, sa tension artérielle à 14/8. Ses deux membres inférieurs sont un peu marbrés. Il existe une déshydratation intra et extra-cellulaire. Sa respiration est ample, avec une dyspnée d'acidocétose. L'auscultation pulmonaire et cardio-vasculaire est normale.

Le diagnostic d'acidocétose diabétique est confirmé par une glycémie à 28,3 mmol/l, 4 croix d'acétone et une croix de sucre dans les urines.

Le bilan biologique montre :

- hémogramme : globules blancs : 47 400 dont 85 % de granulocytes, globules rouges : 5 730 000, hémoglobine : 17,1 g, plaquettes : 454 000.

- gaz du sang : pH : 6,89 avec PCO_2 : 17,7, PO_2 : 59, bicarbonates à 31 mEq/l.

- glycémie : 28,3 mmol/l.
- urée, créatinine sanguines normales.
- petite hyponatrémie à 133.
- protéinurie normale.
- hémoglobine glycosylée : 10,8 % (valeur normale : 3,4 - 6,4) (V.N.).
- fructosamine : 3,11 mmol/l (V.V. < 1,7 mmol/l).
- sécrétions résiduelles d'insuline effondrées avec :
 - . C peptide urinaire : 9,9 mmol/24 h (V.N. : 15 - 30).
 - . C peptide sérique : 0,7 ng/ml (V.N. : 0,5 - 3).
- anticorps anti insuline : < 1,5 % (V.N. : 0 - 6).
- ECBU stérile.
- la radiographie pulmonaire montre un foyer basal droit qui sera traité par antibiotiques.

L'attitude thérapeutique immédiate consistera à l'injection d'insuline ordinaire IVD et intra-musculaire jusqu'à normalisation des dextrostix, et une ré-hydratation avec du Plasmagel (500 cc), du sérum isotonique salé, des bicarbonates puis du sérum glucosé salé.

L'évolution sera rapidement favorable. Un traitement par deux injections par jour d'Insuline ordinaire + Insuline semi-lente prendra le relais des perfusions à J 2.

PRISCA sortira du service avec des doses d'Insuline d'environ 1,5 U/kg/jour.

Elle sera revue régulièrement dans le service.

Il n'y aura pas de rémission des besoins en Insuline.

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I
révélé par un coma acidocétosique sur décompensation d'un
foyer pulmonaire et gastro-entérite aiguë.

Pas de "lune de miel".

OBSERVATION n° 2

Sophie RIV..., 15 ans, est hospitalisée dans le service le 11 Mai 1988.

Depuis 15 jours, elle présente une asthénie importante et depuis 3 jours, un amaigrissement de 4 kg, une polydypsie nocturne avec polyurie et des crampes musculaires. Sophie n'a pas présenté d'infection intercurrente.

Elle est prise en charge par le SAMU en coma stade I de survenue brutale, avec diminution de la vigilance ; le dextrostix effectué est supérieur à 4,65 g/l.

Il n'existe aucun antécédent familial de diabète.

A l'examen à l'arrivée dans le service, son poids est de 45 kg pour une taille de 164 cm ; son pouls est à 120/mn ; la tension artérielle est à 14/8 après remplissage par du Plasmion pendant le transfert ; SOPHIE présente une respiration ample d'acidocétose. Il existe quelques signes de déshydratation intra-cellulaire déjà en partie corrigés après la prise en charge par le SAMU ; il n'existe pas de pli cutané. L'examen cardiovasculaire et pulmonaire est normal. Elle est en coma stade I, répond aux ordres simples.

La biologie montre :

- Hémogramme : G.B. : 16800 dont 81 % de neutrophiles ; G.R. : 5180000, hémoglobine : 16,4 g, plaquettes : 442000.

- gaz du sang perturbés avec pH à 7,10, PCO₂ : 17,4, PO₂ : 72,7, bicarbonates : 5,2mEq/l ; saturation : 86,7 %

- ionogramme, urée, créatinine sanguins : natrémie à 154 et kaliémie : 5,2.
- ionogramme urinaire normal.
- protides : 55 g/l.
- glycémie : 44,1 mmol/l.
- hémoglobine glycosylée : 9,5 % (V.N. : 3,4 - 6,4).
- fructosamine : 2,3 mmol/l (V.N. < 1,7 mmol/l).
- sécrétions résiduelles d'insuline effondrées avec :
 - . insulinémie à 2,22 uU/ml (V.N. : 0 - 20).
 - . C peptide sérique à 0,3 ng/ml (V.N. : 0,5 - 3).
 - . C peptide urinaire : 3 nmol/24 heures (V.N. : 15 - 30).
- anticorps anti-insuline < 1,5 % (V.N. : 0 - 6).
- anticorps anti-îlots de Langerhans négatifs.
- ECBU négatif.

Le traitement immédiat lors de la prise en charge par le SAMU a consisté à la mise en place d'une voie veineuse avec 500 cc de plasmion (tension artérielle initiale à 9/5 à la prise en charge) avec relais par du sérum physiologique et de l'Insuline Actrapid à la seringue électrique avec 40 unités dans 40 cc de Plasmion.

Dans le service, après réhydratation correcte et insulinothérapie, on assiste à une guérison du coma acido-cétosique en 12 heures.

Le traitement par 2 injections par jour d'Insuline ordinaire + Insuline semi-lente est institué à J 1.

SOPHIE sort du service avec des besoins en Insuline de 1,5 U/kg/24 h.

Elle est transférée sur Paris fin Mai 1988 pour essai de traitement par Ciclosporine. Celui-ci sera arrêté

2 mois plus tard devant l'échec (pas de diminution des besoins en Insuline après institution du traitement) et devant les effets secondaires de cet immunosuppresseur (hypertrychose).

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I de découverte brutale par coma acidocétosique. Pas de rémission malgré essai de traitement immunosuppresseur.

OBSERVATION n° 3

Jean-François MON..., 16 ans, est hospitalisé le 17 Juin 1988.

Il présente depuis le mois d'Avril, une polyurie avec polydypsie et un amaigrissement de 3 kg en 15 jours, conduisant son médecin-traitant à effectuer une glycémie à jeûn : elle est à 2,60 g/l; en post-prandial, elle est à 4,60 g/l.

Jean-François est adressé dans le service de Pédiatrie.

Dans ses antécédents, on note un grand-père maternel porteur d'un diabète non insulino-dépendant.

A l'entrée, l'examen clinique est sans anomalie. Jean-François pèse 53,200 kg pour une taille de 168 cm. Il n'existe aucun signe d'acidocétose.

La biologie montre :

- Hémogramme : globules blancs : 9200, globules rouges : 5 370 000, hémoglobine : 14,7 g, plaquettes : 238000.
- gaz du sang : normaux.
- vitesse de sédimentation : 2/10.
- ionogramme, urée, créatinine sanguins normaux.
- glycémie : 17,8 mmol/l
- les dosages des anticorps anti-îlots de Langherans, anticorps anti-insuline, insulinémie, C peptide sanguin , et le groupage HLA n'ont pas été effectués.
- hémoglobine glycosylée : 13,5 % (V.N. : 3,4 - 6,4).
- fructosamine : 2,60 mmol/l (V.N. < 1,7 mmol/l).

Un traitement par deux injections par jour associant Insuline ordinaire + Insuline semi-lente est institué, à raison de 4 unités d'Insuline ordinaire + 12 unités d'Insuline semi-lente le matin et de 4 unités d'Insuline ordinaire + 8 unités d'Insuline semi-lente le soir.

Un essai de traitement par Ciclosporine est proposé, mais est refusé par la famille.

JEAN-FRANCOIS, présentera une petite rémission dans les huit mois suivant la découverte de son diabète, sans besoin d'Insuline ordinaire le matin.

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I, révélé par les signes cliniques du diabète.

Diminution provisoire des besoins en Insuline après institution du traitement.

OBSERVATION n° 4

Aurélie MOU..., 9 ans, est hospitalisée dans le service le 25 Juillet 1988.

Depuis le début du mois de Juillet 1988, elle présente une anorexie, une polydypsie et un amaigrissement progressif de 5 kg. Les signes se sont majorés la dernière semaine avec une asthénie intense, ce qui amène ses parents à consulter leur médecin-traitant à l'hôpital.

Les premiers examens biologiques lors de la consultation montrent une glycémie à jeûn à 3,95 g/l.

Il existe dans la famille de lourds antécédents :

- Diabète insulino-dépendant chez l'arrière tante paternelle et l'arrière grand-père paternel.
- Des problèmes thyroïdiens avec :
 - . Hypothyroïdie chez l'arrière tante paternelle, le grand-père paternel et le père d'Aurélie ;
 - . Hyperthyroïdie chez la mère d'Aurélie.

Aurélie est donc hospitalisée dans le service. Son poids est de 28,500 kg pour une taille de 136,5 cm. L'examen clinique est strictement normal.

La biologie montre :

- Hémogramme : globules rouges : 5 370 000, globules blancs : 5000, hémoglobine : 16,1 g, hématocrite : 44,4 %
plaquettes : 339 000.

- gaz du sang perturbés : pH : 7,17, PCO₂ : 22,9
PO₂ : 28,9, bicarbonates : 8,2.mEq/l.
- ionogramme sanguin : natrémie : 135 ; kaliémie :
2,7, chlorémie : 104.
- protides totaux : 74 g/l.
- protéinurie : 0,01 g/l.
- glycosurie : 48,5 mmol/l.
- hémoglobine glycosylée : 11,4 % (V.N. : 3,4 -
6,4).
- fructosamine : 2,36 mmol/l (VS < 1,7 mmol/l).
- sécrétion résiduelles d'insuline :
 - . C peptide urinaire : 1,6 mmol/24 heures
V.N. : 15 - 30).
- Anticorps anti-insuline : < 1,7 % (V.N. : 0 -
6).
- anticorps anti-îlots de Langherans : positifs.
- anticorps anti-thyroïde positifs et anti-microso-
mes thyroïdiens positifs..
- HLA : A₁ B₁₇ B₁₈.
- Examen cyto-bactériologique des urines : négatif.

donc : Diabète en poussée avec acidocétose sans
trouble de la conscience.

Un traitement par Insuline est institué avec Insuline
ordinaire puis relais à J 1 par 2 injections par jour d'Insu-
line ordinaire + Insuline semi-retard. Ses besoins en Insuline
se situent autour de 0,6 U/kg/24 heures à la sortie.

Aurélie est revue régulièrement en consultation.
On ne notera pas de "lune de miel".

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I
révélé par une poussée d'acidocétose sans trouble de la
conscience sur terrain auto-immun particulier.

Pas de rémission après insulinothérapie.

OBSERVATION n° 5

Delphine REB..., 7 ans 1/2, est hospitalisée
le 21 Novembre 1988.

Elle présente, depuis un mois, une polyurie nocturne avec polydypsie, un amaigrissement de 2 kg par rapport au mois de Mai 1988 et une asthénie intense qui amènent son médecin-traitant à pratiquer une glycémie à jeûn : elle est à 4 g /l.

Delphine est adressée au C.H.U.

Il n'existe pas d'antécédents familiaux de diabète ni de maladie auto-immune.

A l'entrée, Delphine pèse 18,400 kg pour une taille de 116 cm. L'examen clinique est normal, mise à part l'existence d'un discret pli cutané.

Sur le plan biologique :

- N.F.S. normale ; hémostase normale.
- gaz du sang : pH : 7,34, PCO₂ : 43, bicarbonates : 23 mEq/l.
- glycémie : 29,8 mmol/L ; ionogramme, urée, créatinine sanguins normaux.
- hémoglobine glycosylée à 12,5 % (V.N. : 3,4 - 6,4).
- fructosamine : augmentée à 3,79 mmol/ de DMF/1 (V.N. : < 1,7).
- sécrétions résiduelles d'Insuline :
 - . Insulinémie : 2,6 U/ml (V.N. : 0 - 20).
 - . C peptide sérique : 0,69 ng/ml (V.N. : 0 - 6).
- anticorps anti-insuline : < 1,5 (V.N. : 0 - 6).
- anticorps anti-îlots de Langherans : négatifs.
- groupage HLA : A₂ B₈ B₁₈ DR₃ DR₄.

Un traitement par deux injections par jour associant Insuline ordinaire + insuline semi-lente est institué , les besoins d'Insuline de Delphine étant de 0,86 U/kg/jour.

DELPHINE est alors adressée à l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul à Paris pour un essai de traitement par Ciclosporine, le diabète étant de découverte très récente avec une insulino-sécrétion résiduelle. Le traitement par Ciclosporine entrainera une diminution des besoins en Insuline. Un an après la découverte du diabète, les doses d'Insuline sont de 0,3 U/kg/jour. Le traitement par Ciclosporine semble bien supporté. Il est actuellement poursuivi.

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I révélé par les signes cliniques du diabète et de découverte très récente.

Essai d'un traitement immuno-suppresseur qui entrainera une diminution des besoins en insuline sans entrainer de rémission totale.



OBSERVATION n° 6

Julien MICH..., 6 ans 1/2, est hospitalisé dans le service le 4 Janvier 1989.

Il présente depuis 1 mois 1/2, une polyurie nocturne avec polydypsie et polyphagie, et une asthénie importante. Il avait présenté une angine 3 mois auparavant.

Son médecin-traitant effectue une glycémie à jeûn qui est à 2,24g/l et une glycosurie qui est à 10 g/l, avec acétonurie importante.

Dans les antécédents familiaux, on retrouve :

- un oncle diabétique non insulino-dépendant ;
- une grand-mère maternelle diabétique non insulino-dépendant ;
- un grand-père maternel diabétique non insulino-dépendant.

A l'entrée, JULIEN pèse 18,800 kg. L'examen clinique est normal. Il n'existe aucun signe d'acidocétose.

La biologie retrouve :

- hémogramme : globules blancs : 6600, globules rouges : 4 530 000, hémoglobine : 12,9 g, plaquettes : 359000.
- gaz du sang normaux.
- ionogramme, urée, créatinine sanguins normaux.
- glycosurie : 82,7 mmol/l soit 28,9 mmol/24 h avec une protéinurie non significative.
- hémoglobine glycosylée : 9,8 % (V.N. : 3,4 - 6,4).
- fructosamine : 3,40 mmol/l de DMF/l (V.N. < 1,7), soit 47,9 umol/l de DMF/g de protéines (V.N. < 25).

- sécrétions résiduelles d'Insuline :
 - . insulinémie : 2,7 uU/ml (V. : 0,20).
 - . C peptide sérique : 0,4 ng/ml (V.N. 0,5 - 3).
- anticorps anti-insuline : négatifs.
- groupage HLA : A₂ B₇ DR3 DW₈.
- examen cyto-bactériologique des urines : négatif.

Un traitement par deux injections par jour associant Insuline ordinaire + Insuline semi-lente est institué. Les besoins en insuline de Julien seront d'environ 1,9 U/kg/24h.

Julien est revu 2 mois après sa sortie. On assiste à une diminution de ses besoins en Insuline, ceux-ci étant d'environ 0,5 U/kg/24 heures.

Dans les mois qui suivront, les besoins en Insuline de Julien ré-augmenteront.

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I révélé par les signes cliniques classiques du diabète.

Rémission partielle des besoins en Insuline dans les deux mois suivant la découverte du diabète.

OBSERVATION n° 7

Dominique BOI..., 16 ans 9 mois, est hospitalisée dans le service le 5 Janvier 1989.

Elle présentait depuis 2 mois, une polyurie nocturne avec polydypsie, un amaigrissement de 7 kg et une dysphagie importante.

Son médecin traitant effectue une glycémie : elle est à 2,85 g/l, et une glycosurie qui est à 42,8 g/l.

Il n'existe aucun antécédent familial de diabète ou de maladie auto-immune.

A l'entrée, Dominique pèse 60 kg pour une taille de 158 cm ; l'examen clinique est normal et il n'existe aucun signe d'acidocétose.

Le bilan biologique montre :

- hémogramme : globules blancs : 9900, globules rouges : 5 150 000, hémoglobine : 15,3 g, plaquettes : 340 000.
- gaz du sang normaux.
- glycémie : 19,3 mmol/l.
- ionogramme, urée, créatinine sanguins normaux
- la fructosamine et l'hémoglobine glycosylée ne sont pas effectuées. L'insulinémie et le C peptide sanguin ne sont pas dosés .
- sécrétions résiduelles d'Insuline :
 - . anticorps anti-insuline : < 1,5 % (V.N. : 0-6).
- anticorps anti-îlots de Langherans négatifs.
- groupe HLA : A2 Ag B12 B15 DR4.

Un traitement de deux injections par jour associant Insuline ordinaire + Insuline semi-retard est institué à la dose de 0,5 U/kg/24 heures.

Ses doses d'Insuline de sortie seront de l'ordre de 0,83 U/Kg/24 heures.

Dominique est revue en consultation 2 mois après. Ses besoins en Insuline se situeront autour de 0,6 U/kg/24 h.

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I révéilé par les signes cliniques classiques du diabète.

Pas de rémission après institution d'une insulinothérapie.

OBSERVATION n° 8

Eric REY..., 9 ans 1/2, est adressé en consultation dans le service, le 15 Février 1989.

Il présente depuis 8 jours une polyurie avec polydypsie, 2 épisodes d'énurésie. Il n'existe pas d'amaigrissement. Devant ces signes, le médecin-traitant effectue un dextrostix qui est supérieur à 2g/l à 18 h 30 et une glycosurie qui se révèle positive.

Eric est alors adressé en consultation.

Il n'existe aucun antécédent familial de diabète.

A l'examen : Eric pèse 30 kg pour une taille de 140,5 cm. L'examen clinique est normal en-dehors des muqueuses qui sont un peu sèches.

La glycosurie et l'acétonurie effectuées sont positives.

Eric est alors hospitalisé le 15 Février 1989 pour bilan et traitement du diabète.

La biologie retrouve :

- hémogramme : globules blancs : 5500, hémoglobine : 15,2 g.

- gaz du sang normaux.

- glycémie : 14,7 mmol/l.

- hémoglobine glycosylée : 9,5 % (V.N. : 3,4 - 6,4).

- le C peptide sanguin, le groupage HLA, l'insulinémie, les anticorps anti-insuline, les anticorps anti-îlots de Langherans, la fructosamine ne sont pas dosés.

- examen cytobactériologique des urines : négatif
- radiographie pulmonaire normale.

Un traitement par deux injections par jour associant Insuline ordinaire + insuline semi-lente est institué.

Les besoins en Insuline d'Eric se situent à la sortie autour de 0,8 U/kg/jour.

Eric est revu régulièrement. On n'assiste pas à une lune de miel, les besoins en Insuline augmentant progressivement et se situant, 4 mois après, autour de 0,9 à 1 U/Kg/24 h.

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I révélé par les signes cliniques classiques du diabète.

Pas de lune de miel après insulinothérapie.

OBSERVATION n° 9

Stanislas PEL..., 11 ans, est hospitalisé dans le service le 23 Mars 1989.

Depuis 2 semaines, il présente une polyurie et une énurésie, une polydypsie et une polyphagie. Il change de caractère et devient irritable.

Le médecin-traitant effectue un examen cyto-bactériologique des urines, qui retrouve une glycosurie à 61 g/l, puis au vu de ces résultats, fait faire une glycémie à jeûn qui est à 2,26g/l et une glycosurie qui est à 33,7g/l.

L'enfant est adressé au CHU.

Il n'existe pas d'antécédent de diabète dans la famille.

A l'examen d'entrée, Stanislas pèse 25,400 kg pour une taille de 135 cm. Il n'y a pas de notion d'amaigrissement. L'examen clinique est normal, il n'existe aucun signe d'acidocétose.

Les examens biologiques à l'entrée sont les suivants :

- hémogramme : globules blancs : 11 600 dont 72 % de polyneutrophiles, globules rouges : 4 850 000, hémoglobine : 13 g, plaquettes : 289 000.
- vitesse de sédimentation : 24 - 36.
- glycémie : 13 mmol/l
- ionogramme, urée, créatinine sanguins normaux.
- transaminases normales.
- ionogramme urinaire normal.

- l'hémoglobine glycosylée est à 9,4 % (V.N. 3,4 - 6,4 %).

- le C peptide sérique, l'insulinémie, la fructosamine, les anticorps anti-îlots de Langherans et les anticorps anti-insuline, ainsi que le groupage HLA n'ont pas été effectués.

- le cycle glycémique est pathologique avec :

- . glycémie à jeûn à 12,5 mmol/l
- . glycémie à 10 h à 29,8 mmol/l
- . glycémie à 16 h à 24,6 mmol/l
- . glycémie à 23 h à 21,5 mmol/l
- . glycémie à 3 h à 17,3 mmol/l.

- aucun foyer infectieux n'est retrouvé en particulier l'examen cytobactériologique des urines est négatif et la radiographie pulmonaire est normale.

Un traitement par Insuline est institué à la dose de 1 U/kg /24 heures.

Stanislas sort le 7 Juin 1989 avec Umuline Profil 20 20 unités le matin, Umuline profil 30 : 14 unités le soir.

L'enfant est revu une semaine après : les doses d'Insuline ont légèrement diminué avec 14 U d'Umuline profil 20 le matin, 12 U d'Umuline profil 20 le soir.

Stanislas est revu ensuite un mois après : les doses sont alors de 7 unités d'Umuline profil 20 le matin et 5 U d'Umuline profil 20.

Il n'existe pas vraiment de "lune de miel" mais les besoins en Insuline ont nettement diminué.

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I
révélé sur les signes classiques, sans acidocétose.

Rémission partielle après institution d'un traite-
ment par Insuline.

OBSERVATION n° 10

Silvana LEI..., 12 ans 1/2, est hospitalisée dans le service le 5 Avril 1989.

Elle présente depuis 1 an, une polydypsie avec polyurie, une polyphagie, un amaigrissement important et une asthénie intense depuis quelques mois, qui conduisent son médecin-traitant à effectuer une glycémie à jeûn qui est à 2,76 g/l.

Silvana a de plus, été opérée en 1988 d'une appendicite sub-aiguë de type folliculaire. La glycémie n' a pas été retrouvée dans le bilan pré-opératoire, mais les douleurs de la fosse iliaque droite étaient peut-être déjà annonciatrices d'un diabète insulino-dépendant. Aucun examen d'urine n'a été effectué.

Il n'existe aucun antécédent familial de diabète.

A l'examen, Silvana est d'une maigreur impressionnante : elle pèse 31,800 kg pour une taille de 151 cm. L'examen clinique est normal.

La biologie retrouve :

- glycémie : 17 mmol/l ; glycosurie : 321 mmol/l/24 h
- ionogramme, urée, créatinie sanguins normaux.
- protéinurie : 0,18 g/24 heures.
- cycle glycémique pathologique.
- cholestérol, triglycérides sanguins normaux.
- hormones thyroïdiennes normales.
- hémoglobine glycosylée à 12,5 % (V.N. : 3,4 à 6,4 %).

- sécrétions résiduelles d'Insuline :
 - . Insulinémie : 4,2 uU/ml (V.N. : 0 - 20).
 - . C peptide sérique : 0,92 ng/ml (V.N. : 0,5 - 3).
- anticorps anti-insuline < 1,5 % (V.N. : 0 - 6).
- anticorps anti-floets de Langherans : négatifs.
- groupe HLA : A28 B35 B40 DR4.

Un traitement par deux injections par jour associant Insuline ordinaire + Insuline semi-lente est institué.

Les besoins en Insuline de Silvana se révèlent être très importants à raison de 2 U/Kg/jour, mais avec persistance de glycémies autour de 2,50 g/l, et cetose urinaire intermittente.

On remplace alors l'Insuline ordinaire + l'Insuline semi-lente par l'Insuline Ultralente à raison de 10 U le matin.

Devant l'échec du traitement et les besoins en Insuline croissants, Silvana est hospitalisée à l'Hôpital St-Vincent-de-Paul à Paris. Ses besoins sont de 3 U/kg/24 h et diminueront à 2 U/kg/jour.

Silvana sera revue 5 mois plus tard. Elle aura pris 16,200 kg et ses besoins seront alors de 1,5 U/kg/24 h. Il n'y aura pas de "lune de miel".

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I découvert sur les signes cliniques classiques du diabète, nécessitant des doses importantes d'Insuline.

Pas de rémission après insulinothérapie.

OBSERVATION n° 11

Thomas DOS. S. 5 ans 1/2, est hospitalisé le 7 Avril 1989. Il présente depuis 3 semaines une polyurie nocturne, une polydypsie ainsi d'une polyphagie.

Il n'existe pas d'antécédent de diabète dans la famille.

A l'examen d'entrée, il pèse 19 kg (l'amaigrissement n'est pas chiffré, mais semble peu important) ; sa taille est de 114 cm. L'hémodynamique est normale ; l'examen neurologique et l'examen pleuro-pulmonaire sont normaux. Il existe quelques signes de déshydratation avec un discret pli cutané, des muqueuses sèches mais pas de dyspnée d'acidose.

Les examens biologiques à l'entrée sont les suivants :

- hémogramme : globules blancs : 11200, globules rouges, 5 400 000, 12,8 g d'hémoglobine, 375 000 plaquettes. Les transaminases sont normales.
- glycémie : 38,9 mmol/l ; ionogramme, urée, créatinine normaux.
- gaz du sang normaux sans acidose.
- hémoglobine glycosylée : 11,1 % (V.N. : 3,4 à 6,4).
- fructosamine : 3,08 mmol/l (V.N. < 1,70 mmol/l).
- sécrétions résiduelles d'Insuline :
 - . Insulinémie : 15 (0 - 20).
 - . C peptide sérique : < à 0,3 (V.N. : 0,5 - 3).
- anticorps anti-insuline négatifs.
- anticorps anti-îlots de Langherans : négatifs.
- le groupage HLA n'est pas effectué.
- l'ECBU est stérile.

La thérapeutique immédiate comporte deux injections par jour associant Umuline ordinaire et Umuline semi-lente à la dose de 1 U/kg/24 h. Les glycémies redeviendront ainsi normales en quelques jours.

L'enfant résidant dans une autre ville, il n'y aura pas de suivi ultérieur sur Limoges.

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I .
révélé par les signes classiques du diabète avec hyperglycémie et cétose sans acidose.

OBSERVATION n° 12

Aurélien NOU..., 10 ans 11 mois, est hospitalisé le 24 Avril 1989 dans le service de Pédiatrie II, après transfert du Centre Hospitalier de Saintes.

Depuis Janvier 1989, Aurélien présentait une polyurie nocturne avec énurésie. En Mars, apparaissent une polydypsie et une anorexie qui ont entraîné un amaigrissement progressif de 7 kg sur un mois.

C'est lors des vacances de Pâques à Meschers, que brutalement le 20 Avril 1989, Aurélien présente un état d'acidocétose diabétique. Il est hospitalisé en urgence au Centre Hospitalier de Saintes.

Il n'existe aucun antécédent familial de diabète, ni de maladie auto-immune.

A l'arrivée dans ce service, Aurélien est très asthénique. Son poids est de 36,600 kg (poids antérieur : 44 kg). Ses extrémités sont froides avec des membres marbrés. Son pouls est à 120/mn ; la tension artérielle est à 16/11 ; sa fréquence respiratoire est à 28/mn avec une respiration ample d'acidose ; sa langue est sèche ; il n'y a pas de pli cutané, mais le pédicule adipeux est important ; son auscultation cardiaque et pulmonaire est normale. L'examen neurologique est normal ainsi que l'examen O.R.L.

L'acidose diabétique est confirmée par le dextros-tix qui montre une glycémie supérieure à 4g/l avec, dans les urines 3 croix d'acétone et 10 g/l de sucre.

Le reste du bilan montre :

- hémogramme : globules rouges : 5 170 000, hémoglobine : 14,2 g, VGM : 119,9 micro³, globules blancs : 10 400, plaquettes : 328 000.
- glycémie : 29,7 mmol/l ; glycosurie : 51 g/l.
- ionogramme, urée, créatinine sanguins normaux.
- gaz du sang : pH : 7,06 avec bicarbonates : 7,3 mEq/ et PaCO₂ : 26.
- hémoglobine glycosylée : 17,4 % (V.N. : 5 - 7).
- fructosamine sérique : 5,25 mmol/l (V.N. : 2 à 2,8).

L'attitude thérapeutique initiale consistera en 20 U intra-musculaire d'Insuline Actrapid HM puis 0,1 U/kg/h à la pompe et réhydratation avec 500 ml de Plasmion sur 1 heure puis 750 ml de sérum physiologique avec du Potassium et 250 ml de Bicarbonate isotonique en 4 heures puis relais par 1 l de G 5 % avec 5 g de sodium, 3 g de potassium et 1 g de Gluconate de calcium.

L'évolution sera rapidement favorable.

A partir du 23 Avril, un traitement par deux injections par jour associant Insuline Actrapid et Monotard est institué à raison de 1 U/kg/24 heures.

Aurélien est transféré le 24 Avril 1989 dans le service de Pédiatrie II du CHU de Limoges.

Le reste du bilan effectué dans notre service retrouvera :

- un bilan hépatique perturbé avec une augmentation des TGO à 65 UI/l (V.N. : 9 - 40) et des TGP à 58 UI/l (V.N. 7 - 43) avec sérologies Hépatite A et B négatives. Les

transaminases n'ont pas été reconstrôlées.

- glycémie : 13,7 mmol/l et glycosurie à 8,9 mmol/l.
- ionogramme, urée, créatinine sanguins normaux.
- triglycérides et cholestérol augmentés.
- protéinurie : 0,1 g/ 24 heures avec examen cyto-bactériologique des urines négatif.
- sécrétions résiduelles d'Insuline :
 - . Insulinémie : < 9 uU/ml (V.N. : 0 - 20).
 - . C peptide sérique : 0,91ng/ml (V.N. : 0,5 - 3).
- anticorps anti-insuline : < 1,5 % (V.N. : 0 - 6).
- anticorps anti-îlots de Langherans négatifs.
- groupage HLA : A₂ A₃ B₁₈ B₂₁ DR₄.

Les doses d'Insuline d'Aurélien seront autour de 0,5 U/kg/24 heures à sa sortie.

Aurélien sera revu régulièrement.

On assistera à une petite rémission des besoins en Insuline, l'Insuline ordinaire n'étant plus nécessaire 2 mois après la découverte du diabète et les besoins en Insuline se situant autour de 0,25 U/kg/24 h.

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I révélé par acidocétose diabétique.

Petite rémission après insulinothérapie.

OBSERVATION n° 13

Marine LAB..., 10 ans, vient en consultation le 27 Avril 1989 pour polydypsie apparue depuis 8 jours, avec polyurie et asthénie précédées d'un épisode viral probable, sans fièvre.

Les parents, médecins, ont fait effectuer un bilan la veille, révélant une glycémie à 2,50 g/l et 4 croix d'acétone dans les urines.

Il existe dans la famille un grand-oncle maternel diabétique insulino-dépendant depuis l'âge de 20 ans.

A l'examen clinique, Marine pèse 40,200 kg pour une taille de 152 cm. Aucun amaigrissement n'a été constaté. L'examen clinique est normal, sans signe d'acidocétose. Une bandelette dans les urines révèle une croix de sucre, pas d'acétonurie.

Un bilan est effectué en externe ; il retrouve :

- hémogramme normal.
- glycémie : 8,6 mmol/l à jeûn (V.N. : 3,3 - 5,5).
- ionogramme, urée, créatinine sanguins normaux.
- bilan hépatique, cholestérol, triglycérides sanguins normaux.
- examen cyto-bactériologique des urines normal.
- l'hyperglycémie provoquée montre des anomalies avec en particulier une glycémie à 7 heures à 7,6 mmol/l et à 10 h à 13,4 mmol/l.
- fructosamine augmentée à 2,57 mmol/l (V.N. jusqu'à 1,7 mmol/l), soit 36,2 micromol/l (V.N. < 25 micromol/l).

- sécrétions résiduelles d'Insuline :
 - . insulinémie normale à 9 uU/ml (V.N. : 0 - 20).
 - . C peptide sérique normal à 1,9 ng/ml (V.N. : 0,5 - 3).
- anticorps anti-insuline : < 1,5 % (V.N. : 0 - 6).
- anticorps anti-îlots de Langherans négatifs.
- groupe HLA : A₂ A₉ B₇ B₁₅ DR₃ DR₄.

Marine est revue en consultation une semaine après, les parents effectuant des dextrostix quotidiens. Marine à pris 600 g. Les glycémies effectuées sont irrégulières : de 0,66 g/l à 1,8 g/l.

La glycémie ce jour est à 6,8 mmol/l avec une fructosamine à 36,20 micromol/l (V.N. < 25 micromol/l), et une hémoglobine glycosylée peu augmentée à 7,3 % (V.N. : 3,4 - 6,4). La glycosurie est négative.

Marine sera à nouveau revue deux semaines plus tard : elle aura pris 600 g.

- les anticorps anti-îlots de Langherans seront négatifs.
- les anticorps anti-insuline <1,5 % (V.N. : 0 - 6).

Sous hyperglycémie provoquée après stimulation, l'insulinémie reste basse.

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I, de découverte très récente avec peu de manifestations cliniques, mais existence d'anomalies de la glycorégulation.

Un traitement par Ciclosporine est proposé, mais celui-ci est refusé, donc Marine est traitée par Insulatard si besoin.

Marine ne sera pas revue par la suite.

OBSERVATION n° 14

Natacha JOS..., 4 ans 1/2, est hospitalisée dans le service le 9 Mai 1989.

Depuis environ 2 semaines, elle présente une polyurie diurne et nocturne avec polydypsie, anorexie, amaigrissement de 6 kg.

Il n'y a pas eu d'épisode infectieux intercurrent.

Brutalement, le 9 Mai 1989, elle présente un état comateux, et est hospitalisée dans le service.

Il existe des antécédents de diabète non insulino-dépendant chez les arrière-grands-parents maternels.

A l'arrivée dans le service : Natacha pèse 22,400 kg pour une taille de 116,5 cm. Ses extrémités sont froides et cyanosées. Son pouls est à 130/mn, sa tension artérielle est à 12/5, sa température à 35°5. Natacha est en coma stade II, somnolente mais réactive aux ordres. Elle présente une respiration ample d'acidocétose, avec odeur acétonémique de l'haleine. Sa langue est sèche, les yeux sont cernés, un pli cutané est présent. Il existe un globe vésical. Le reste de l'examen cardio-vasculaire et pneumologique est normal.

L'acidocétose diabétique est confirmée par un dextrostix >4g/l et une glycémie à 4 g/l à jeûn.

Le reste du bilan biologique montre :

- hémogramme : globules blancs : 9 100 avec 59 % de neutrophiles, globules rouges : 4 420 000, hémoglobine : 12,8 g, plaquettes : 343 000.
- gaz du sang perturbés avec pH : 6,8, bicarbonates : 2,6 mEq/l.
- protéinurie : 0,06 g/24 h.
- microalbuminurie : 20 mg/24 h.
- hémoglobine glycosylée : 11,5 % (V.N. : 3,4 - 6,4).
- fructosamine : 2,06 mmol/l (V.N. : < 1,70 mmol/l).
- sécrétions résiduelles d'insuline :
 - . insulinémie : < 9 uU/ml (V.N. : 0 - 20).
 - . C peptide sérique < 0,3 ng/ml (V.N. : 0,5 - 3).
- anticorps anti-insuline : < 1,5 M (V.N. : 0 - 6).
- anticorps anti-îlots de Langerhans : négatifs.
- groupe HLA : A9 B5 A32 B40 DR2.
- radio pulmonaire normale.
- examen cyto-bactériologique des urines : infection urinaire à Eschérichia Coli qui sera traitée par Clamoxyl.

L'attitude thérapeutique initiale consistera à effectuer de l'Insuline ordinaire en IVD et en intra-musculaire, ainsi qu'une réhydratation avec Plasmion, sérum salé isotonique puis sérum glucosé salé.

L'évolution sera rapidement favorable.

Le relais des perfusions sera pris à J 2 par de l'Insuline ordinaire + Insuline semi-retard (2 injections/jour) puis par Umuline profil 20 : une injection matin et soir.

Ses besoins en Insuline à la sortie seront d'environ 1 U/kg/24 heures.

Natacha sera revue régulièrement. il n'y aura pas de "lune de miel".

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I révélé par coma acidocétosique au décours d'une infection urinaire.

Pas de rémission après mise en route du traitement par Insuline.

OBSERVATION n° 15

Stéphane BAR..., 15 ans 1/2, est hospitalisé le 21 Août 1989.

Il présente depuis un mois, une polyurie avec polydypsie, polyphagie, douleurs musculaires et un amaigrissement de 8 kg en 1 mois.

Son médecin-traitant effectue une glycémie à jeûn qui est à 3,45 g/l.

Stéphane est adressé au CHU pour suspicion de diabète insulino-dépendant.

Il n'existe pas d'antécédent de diabète dans la famille.

A l'entrée dans le service, Stéphane pèse 50,800 kg pour une taille de 166,5 cm. L'examen clinique est sans anomalie. Il n'existe pas de signe d'acidocétose.

La biologie retrouve :

- numération formule sanguine normale.
- vitesse de sédimentation : 2/4.
- urée, créatinine sanguines normales.
- natrémie : 130 mmol/l.
- potassium et chlore sanguins normaux.
- glycémie : 25,9 mmol/l
- cycle glycémique :
 - . 8 h. : 6 mmol/l
 - . 11 h 30. : 9,1 mmol/l
 - . 15 h. : 20,8 mmol/l
 - . 18 h 30. : 21,3 mmol/l.

- protéinurie non significative.
- hémoglobine glycosylée : 13,8 % (V.N. : 3,4 - 6,4).
- fructosamine : 4,51 mmol/l (V.N. jusqu'à 1,7 mmol/l)
- sécrétions résiduelles d'insuline :
 - . insulinémie : 3,4 uU/ml (V.N. : 0 - 20).
- les anticorps anti-insuline , anticorps anti-
îlots de Langerhans et C peptide sérique ne sont pas dosés.
- le groupage HLA n'est pas effectué.

Un traitement par deux injections par jour associant Insuline ordinaire + Insuline semi-retard est institué. Les besoins en Insuline de Stéphane se situent à la sortie aux alentours de 0,4 U/kg/jour.

Stéphane sera revu les mois suivants. On n'assistera pas à une "lune de miel", les besoins en Insuline augmentant progressivement. 4 mois plus tard, Stéphane nécessitera environ 0,6 U/kg/jour.

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I, révélé par les signes cliniques classiques du diabète.

Pas de "lune de miel" après institution d'une insulinothérapie.

OBSERVATION n° 16

Anna WAI..., 10 ans, est hospitalisée dans le service le 1er Septembre 1989.

Elle présente depuis 15 jours un syndrome polyuro-polydypsique avec un amaigrissement (non chiffré).

Son médecin-traitant effectue une glycémie à jeûn qui est à 3,44g/l et une glycosurie qui est à 84 g/l.

Anna est adressée au CHU.

Il ne semble pas y avoir d'antécédent familial de diabète. La mère d'Anna a été opérée d'un nodule thyroïdien.

A l'entrée, Anna pèse 34 kg pour une taille de 145 cm. L'examen clinique est normal ; il n'existe pas de signe d'acidocétose.

Sur le plan biologique :

- Hémogramme : globules blancs : 5 900, globules rouges : 4 750 000, hémoglobine : 13,1 g, plaquettes : 282 000.
- vitesse de sédimentation : 4/12.
- gaz du sang : petite acidose avec pH : 7,34, PCO₂ : 45, PO₂ ; 37,3, bicarbonates : 24 mEq/l, saturation : 67,6 %.
- glycémie : 26,9 mmol/l.
- protides totaux : 68 g/l.
- urée sanguine normale.
- créatinémie : 85.

- l'hémoglobine glycosylée n'a pas été prélevée.
- fructosamine : augmentée à 3,9 mmol/l pour une normale < à 1,7 mmol/l.
- sécrétions résiduelles d'Insuline :
 - . Insulinémie normale à 6,3 microU/ml (V.N. : 0 - 20).
 - . C peptide urinaire : bas à 4,7 nmol/24 h. (V.N. : 15 - 30).
- les anticorps anti-îlots de Langherans et anticorps anti-insuline n'ont pas été dosés.
- groupe HLA : DR₃.
- examen cyto-bactériologique des urines : négatif.

Un traitement par deux injections par jour associant Umuline ordinaire et Umuline semi-lente est institué.

Ses besoins en Insuline à la sortie se situeront aux alentours de 0,5 U/kg/24 heures.

Anna sera revue régulièrement en consultation.

Il n'y aura ni rémission partielle, ni de "lune de miel".

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I, révélé par les signes cliniques du diabète.

Pas de "lune de miel" après insulinothérapie.

OBSERVATION n° 17

Stéphane DUP..., 14 ans, est hospitalisé dans le service le 7 Septembre 1989.

Depuis 15 jours, il présente une polyurie, une polydypsie, une asthénie, un amaigrissement de 2 kg : son poids est alors de 45 kg pour une taille de 165 cm.

Il n'existe pas d'antécédent familial de diabète.

A l'examen à l'entrée : l'hémodynamique est correcte. L'examen clinique est strictement normal; aucun signe d'acidocétose n'est mis en évidence.

Les examens biologiques à l'entrée sont les suivants :

- glycémie : 18,6 mmol/l.
- urée à 8,2, créatinémie normale.
- protides totaux normaux.
- ionogramme urinaire normal.
- gaz du sang normaux avec un pH à 7,4.
- fructosamine augmentée à 3,66 mmol/l pour une normale < à 1,7 mmol/l
- sécrétions résiduelles d'Insuline :
 - . insulinémie : 10 uU/ml (V.N. : 0 - 20 uU/ml).
- l'hémoglobine glycosylée, le C peptide sanguin, les anticorps anti-îlots de Langherans, les anticorps anti-insuline, le groupe HLA n'ont pas été effectués.
- ECBU négatif.

La thérapeutique comporte la mise en route d'un traitement par Insuline à raison de 2 injections par jour associant Umuline ordinaire et Umuline semi-lente à la dose de 1 U/kg/24 heures.

A la sortie, Sébastien nécessite 7 à 8 U d'Insuline ordinaire et 16 U d'Insuline semi-lente le matin et 5 à 7 U d'Insuline ordinaire et 12 U d'Insuline semi-lente le soir.

Sébastien sera revu tous les 2 mois.

Les doses d'Insuline auront nettement diminué sans vraiment entraîner de "lune de miel". En effet, 4 mois après l'épisode aigu, il ne nécessitera plus qu'1 U d'insuline ordinaire et 16 U d'Insuline semi-lente le matin et 1 ou 0 U d'Insuline ordinaire le matin et 11 U d'Insuline semi-lente le soir.

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I, découvert sur les signes classiques, sans acidocétose.

Rémission partielle pendant quelques mois après insulinothérapie.

OBSERVATION n° 18

Claire NAV..., 7 ans 10 mois, est hospitalisée dans le service le 3 Novembre 1989.

Depuis un mois, elle présente une polyurie avec polydypsie, un amaigrissement progressif de 6 kg, et des douleurs abdominales depuis une semaine.

Par ailleurs, elle aurait présenté un énanthème et un exanthème.

Il n'existe aucun antécédent familial de diabète.

A l'entrée dans le service, Claire pèse 27,400 kg pour une taille de 127 cm. Elle est très asthénique. L'examen clinique est normal.

Le diagnostic de diabète est suspecté devant les signes cliniques et confirmé par un dextrostix supérieur à 3g/l et une glycosurie associée à une cétonurie.

Après 24 heures d'hospitalisation, Claire a présenté un début d'acidocétose avec syndrome confusionnel, soif, cétose et glycosurie importante.

Les gaz du sang retrouvent alors un pH diminué à 6,95, ce qui a nécessité la mise en route d'un traitement associant Insuline ordinaire (intra-veineuse et intra-musculaire) et réhydratation avec Bicarbonate sérum salé isotonique puis sérum glucosé salé.

L'évolution sera rapidement favorable.

Claire est déperfusée à J 3 et un traitement par deux injections/jour associant Insuline ordinaire et Insuline semi-lente est alors repris.

Le reste du bilan retrouve :

- numération formule sanguine : globules blancs : 10 800, globules rouges : 5 400 000, hémoglobine : 14,6 g, plaquettes : 354000.
- urée, créatinine sanguines normales.
- protéinurie : 0,11 g/24 heures.
- microalbuminurie augmentée à 88,7 mg/24 heures.
- hémoglobine glycosylée non dosée.
- fructosamine augmentée à 3,34 mmol/l (V.N. < 1,7 mmol/l).
- anticorps anti-ilots de Langherans négatifs.
- groupage HLA : DR₄ DQW₁.
- examen cyto-bactériologique des urines : stérile.
- radiographie pulmonaire normale.

A la sortie, les besoins en Insuline de Claire se situeront autour de 1,4 U/kg/24 heures.

Claire sera suivie par la suite à Châteauroux où elle réside. On ne notera pas de diminution des besoins en Insuline.

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I, révélé par les signes cliniques du diabète et compliqué d'une acidocétose secondaire au cours de l'hospitalisation.

Pas de rémission après insulinothérapie.

OBSERVATION n° 19

Cécile ROB..., 14 ans, est adressée dans le service de Pédiatrie II le 3 Novembre 1989, par la médecine scolaire. En effet, lors de la visite médicale systématique, il est retrouvé une glycosurie qui sera confirmée par un bilan sanguin avec une glycémie à jeûn à 3,80 g/l.

Lors de l'interrogatoire, on se rend compte que Cécile présentait depuis un an, une polyurie avec polydypsie, et un amaigrissement de 1 kg en 2 ans. Elle n'a jamais fait de malaise et poursuit une bonne scolarité. Depuis 2 mois, Cécile avait une plaque érythémato-squameuse du cuir chevelu d'origine mycosique.

Il n'existe aucun antécédent familial de diabète.

A l'examen clinique, Cécile pèse 42,700 kg pour une taille de 155 cm. Il n'existe aucun signe d'acidocétose.

La biologie retrouve:

- hémogramme : globules blancs : 8 100, globules rouges : 4 390 000, hémoglobine : 13,9 g, plaquettes : 377 000.
- gaz du sang normaux.
- glycémie à jeûn à 12,7 mmol/l, post-prandiale à 15,3 mmol/l.
- protéinurie à 0,04 g/24 heures (limite de la physiologie).
- hémoglobine glycosylée : 13,9 % (V.N. : 3,4 à 6,4).
- fructosamine augmentée à 3,28 mmol/l (V.N. jusqu'à 1,7 mmol/l).
- peptide C urinaire résiduel bas à 2,1 nmol/24 h.

- anticorps anti-îlots de Langherans négatifs.
- anticorps anti-Insuline négatifs.
- groupe HLA : A3 A29 B44 B40 DR4 DR7.
- examen cyto-bactériologique des urines stérile.

On retrouve par ailleurs une sinusite maxillaire gauche et une sinusite frontale gauche qui seront traitées et de nombreuses caries à soigner.

Un traitement par deux injections par jour associant Insuline ordinaire Umuline + Insuline semi-lente est insti-
tué, à raison de 0,6 U/kg/jour :

- . Insuline ordinaire : 16 U le matin,
16 U le soir.
- . Insuline semi-lente : 22 U le matin,
18 U le soir.

Cécile est revue un mois après en consultation. Ses besoins en Insuline se situent aux alentours de 0,68 U/kg/24h. Il n'y aura pas de rémission.

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I de découverte fortuite (médecine scolaire), mais avec des signes précurseurs cliniques.

Pas de rémission après insulinothérapie.

OBSERVATION n° 20

Virginie GEN..., 10 ans 1/2, est hospitalisée dans le service de Pédiatrie II le 17 Décembre 1989.

Elle présente depuis 10 jours environ une polyurie associée à une polydypsie.

Depuis 7 jours, asthénie importante avec amaigrissement de 5 kg (de 29 à 24 kg).

Depuis 48 heures, elle présente une somnolence importante avec anorexie, ce qui motive l'hospitalisation.

Il n'existe aucun antécédent familial de diabète.

A l'examen d'entrée : la tension artérielle est à 9,5/6 et le pouls à 100/mn. Altération de l'état général : teint terreux, déhydratation extra-cellulaire importante avec pli cutané plus que paresseux, déshydratation intra-cellulaire importante avec hypotonie des globes oculaires. Virginie présente une hyperventilation d'acidose avec cyanose des extrémités et des lèvres, haleine typique d'acidocétose.

Sur le plan neurologique, Virginie est en coma stade I, vigil, mais présente une agitation non négligeable.

Un dextrostix effectué en urgence est supérieur à 4g/l confirmant le diagnostic d'acidocétose avec coma vigil révélateur d'un diabète insulino-dépendant.

Le bilan biologique retrouve :

- hémogramme : globules blancs : 19 100, hémoglobine : 18,6 g/l, plaquettes : 438 000, hématocrite : 56 %.
- vitesse de sédimentation : 2 - 3
- gaz du sang perturbés : pH : 6,98, PO₂ : 40,6, PCO₂ : 32,7, bicarbonates : 15,1 mEq/l.
- glycémie : 44,6 mmol/l.
- sodium : 148, potassium : 4,8.
- urée sanguine augmentée à 11 et créatinémie augmentée à 177.
- TGO - TGP normales.
- hémoglobine glycosylée augmentée à 10,4 % (V.N. : 3,5 - 6,4).
- fructosamine très augmentée à 3,63 mmol/l (V.N. : < 1,7).
- sécrétions résiduelles d'insuline effondrées, avec :
 - . Insulinémie < à 0,56 (V.N. : 0 - 20).
 - . C peptide sérique : 0,2 ng/ml (V.N. : 0,5 - 3)
 - . C peptide urinaire : 0,6 nanomoles/24 heures (V.N. : 15 - 30).
- anticorps anti-îlots de Langherans: négatifs.
- groupe HLA : DR₄.
- sérologies : hépatite B, cytomégalovirus négatives, virurie cytomégalovirus négative.
- examen cyto-bactériologique des urines négatif.
- radiographie pulmonaire normale.

Le traitement mis en route dans le service a été : repos digestif ; Plasmagel : 250 cc et réhydratation avec du Bicarbonate, du sérum isotonique salé puis du sérum glucosé salé ; insulinothérapie avec Insuline ordinaire en sous-cutané et en intra-musculaire.

A J 1, Virginie restera en coma stade I - II, ne répondant pas aux questions. La diurèse reprend en fin de soirée à J 1 avec glycosurie et cétonurie très importantes.

L'évolution des dextrostix a été lentement dégressive avec amélioration des gaz du sang.

Par la suite, Virginie est déperfusée à J 3 et mise sous Umuline profil 20 à compter de J 4. Ses besoins en Insuline à sa sortie se situeront aux alentours de 1,2 U/kg/24 h.

Virginie est revue régulièrement en consultation.

Il n'y aura pas de "lune de miel".

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type II révélé par acidocétose avec coma vigil.

Pas de rémission après insulinothérapie.

OBSERVATION n° 21

Gaël HAL..., 11 ans 1/2, est adressé dans le service de Pédiatrie II le 13 Janvier 1990 pour présomption de diabète.

Il présente en effet depuis 15 jours, une polyurie avec polydypsie, une asthénie importante et une rhinopharyngite. Son médecin-traitant effectue une glycémie à jeûn qui est à 4,23 g/l. Dans les urines, on retrouve 3 croix de sucre et 2 croix d'acétone.

En fait, à l'interrogatoire, on se rend compte que Gaël a déjà fait deux malaises en Février 1989. Son médecin-traitant demande alors un bilan qui montre une glycémie à jeûn à 1,14 g/l le 9 Février et à 1,19 g/l le 16 Février. Gaël poursuit alors un régime hypocalorique sur les conseils de son médecin-traitant : il perd 6 kg en 2 mois et en Mars 1989, une glycémie à jeûn est effectuée : elle est à 0,96 g/l.

Gaël perd alors régulièrement du poids : en Décembre, il pèse 36 kg.

On retrouve dans la famille :

- . une grand-mère diabétique non-insulino-dépendante ;
- . une hypercholestérolémie et une obésité familiale.

A l'examen d'entrée, Gaël pèse 36 kg pour une taille de 1,57 m. C'est un enfant fatigué, avec des traits tirés et des yeux cernés. L'examen retrouve une rhinopharyngite et des lésions psoriasiques anciennes. Il n'existe pas de signes d'acidocétose.

Le bilan biologique retrouve :

- hémogramme :
 - . numération formule sanguine : 8 000 globules blancs, 4 820 000 globules rouges, 14,2 g d'hémoglobine, 323 000 plaquettes.
 - . vitesse de sédimentation : 34/62.
- gaz du sang veineux : pH : 7,26, PO₂ : 20,1, Bicarbonates : 15,6 mEq/l, PCO₂ : 35,9, saturation : 24,9.
- glycémie à 21 h : 19,8 mmol/l.
- ionogramme, urée, créatinine sanguins normaux.
- bilan hépatique normal.
- hémoglobine glycosylée : 11 % (V.N. : 3,4 à 6,4).
- fructosamine : 3,19 mmol/l (V.N. jusqu'à 1,7 mmol/l)
- sécrétions résiduelles d'insuline :
 - . C peptide sérique normal à 0,9 ng/ml (V.N. : 0,5 - 3), mais C peptide urinaire diminué : 2 mmol/24 h (V.N. : 15 - 30).
- groupage HLA : A₂ A₃ B₅ B₁₅ DR₄.
- pas de foyer infectieux.
- sérologies cytomégalo-virus, Hépatite B, coxsackies négatives.

Gaël est mis sous traitement de deux injections par jour associant Insuline ordinaire et Insuline semi-lente, à la dose de 0,5 U/kg/jour.

Gaël ne sera pas revu dans le service.

AU TOTAL : Diabète insulino-dépendant de type I évoluant depuis sans doute plus de 6 mois, mais négligé. Décompensation lors d'un épisode infectieux et découverte sur les signes cliniques classiques du diabète.

Pas de suivi ultérieur.

Cette dernière observation a été rajoutée à l'étude de 1988 - 1989, bien que datant de 1984, car elle revêt un caractère particulièrement intéressant et démonstratif quant au mode de découverte.

OBSERVATION n° 22

Isabelle ARN..., 7 ans, est hospitalisée dans le service de Pédiatrie II le 13 Août 1984 pour une glycosurie découverte lors d'un examen systématique pré-vaccinal.

La glycosurie est environ de 20 g/l : en effet sur une diurèse de 600 ml, on trouvait 15 g/24 heures. Elle avait alors une glycémie à 5,80 g. Le lendemain, la glycémie était à 3,90 g puis normalisée le 3ème jour.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale a montré, au départ, une glycémie à 1,12 g puis 1/2 heure après à 1,60 g, puis 1 heure après à 2,70 g, puis 1 heure après à 2,70, puis 1 heure 1/2 après : 2,90 g puis se normalise à la 4ème heure.

Surtout, le taux d'hémoglobine glycosylée pouvait être considéré comme normal à 5,9 %.

A partir de cette date, l'enfant a présenté une glycosurie sans cétose par intermittence, mais 9 mois plus tard, l'enfant présente une polyurie importante avec polydypsie, hyperglycémie à 5g/l et une hémoglobine glycosylée à 12 %.

Un traitement par Insuline est alors institué, soit un an après l'apparition d'une glycosurie.

Il faut noter qu'il existe des antécédents de diabète chez l'oncle maternel et que la mère a eu un diabète maternel pendant sa grossesse.

Elle est donc traitée par une injection matin et soir du mélange Insuline ordinaire, Insuline semi-retard.

ANALYSE DE NOS OBSERVATIONS

avec étude :

- du terrain
- clinique
- biologique

I - TERRAIN

Population étudiée :

21 filles et garçons âgés de 4 ans 9 mois à 16 ans 9 mois, dont 12 filles et 9 garçons ont été étudiés dans le mode de découverte de leur début de diabète, de Janvier 1988 à Janvier 1990.

Il nous a semblé particulièrement intéressant et démonstratif de rajouter le cas d'une fille dont le diabète a été découvert en 1984.

Sont exclus de cette étude les diabètes gestationnels ou les diabètes de découverte post-natale immédiate.

Fréquence - Sexe - Age

On trouve dans notre étude 13 filles et 9 garçons âgés de 4 ans 9 mois à 16 ans 9 mois. L'âge moyen est de 10 ans.

La répartition selon le sexe et l'âge peut être effectuée ainsi dans notre étude :

	filles	garçons
Avant 6 ans	1	1
6 - 13 ans	9	5
> 13 ans (et puberté)	3	3

On retrouve, comme dans les Travaux de DRASH, LAPORTE et KULLER (28) :

- une prédominance masculine avant l'âge de 6 ans (équilibre dans notre étude).

- une prédominance féminine de 6 à 13 ans (9 filles contre 5 garçons dans notre étude).

- un faux équivalent après la puberté (3 filles pour 3 garçons dans notre étude).

Par tranche d'âge dans notre étude :

0 - 4 ans	5 - 9 ans	10 - 14 ans
0	7	9

On peut dire que, comme dans beaucoup de travaux :

- Avant l'âge de 5 ans, l'incidence est faible, mais la courbe d'incidence s'accroît avec l'âge avec un pic d'incidence vers l'âge de 11 à 13 ans, ce pic pouvant être plus précoce chez la fille, avec peut-être un rôle des hormones sexuelles qui pourraient favoriser la maladie (51).

PAYS	0 - 4 ans	5 - 9 ans	10 - 14 ans
FRANCE 1975	2	3,7	5,5
FRANCE 1988	3,8	8,0	9,7
ECOSSE	7,4	11,1	20,0
FINLANDE	15,8	28,5	37,3
ANGLETERRE	5,8	14,2	27
LUXEMBOURG	7,3	12,9	11,6
POLOGNE	3,5	7,6	9,8

Schéma n° 2 : Incidence (n/10⁵/an) du diabète insulo-dépendant de l'enfant considéré Par tranche d'âge (51).

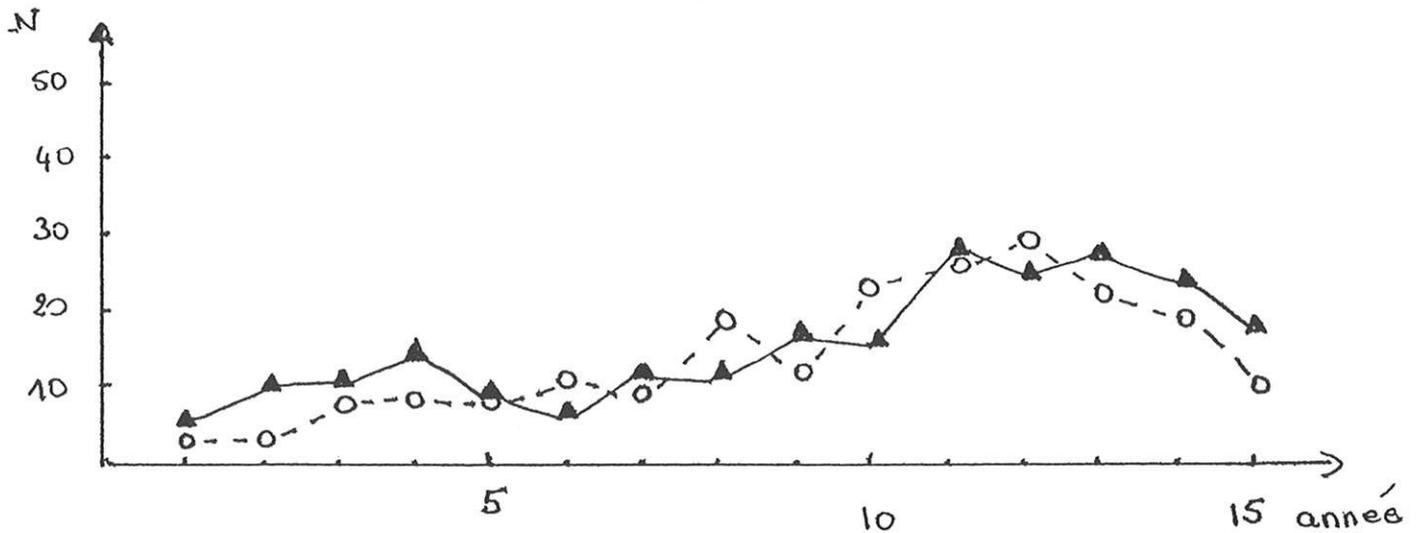


Schéma n° 3 : Age de début de diabète insulino-dépendant en France (en 1977, d'après LESTRADET et BESSE) (49).

Cette augmentation d'incidence avec l'âge pourrait coïncider avec l'exposition progressive des enfants aux facteurs environnants viraux infectieux ou alimentaires.

On peut dire que l'incidence avant 5 ans est 2 à 4 fois inférieure à celle de la tranche d'âge 10 - 14 ans.

Il faut, bien entendu, n'être qu'approximatif étant donné que cette étude exclut les diabètes des nouveaux-nés qui restent malheureusement souvent mortels.

Saisons :

Beaucoup d'auteurs retrouvent une fréquence particulière en automne et au début du printemps et une fréquence moindre l'été.

3	1	2	4	3	1	0	1	3	0	3	1
J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D

Schéma n° 4 : Mois de découverte des diabètes chez les différents enfants de notre étude.

Dans notre étude, sur les 22 cas observés, on note une similitude avec les différents auteurs, avec une diminution des taux d'incidence pendant l'été, les taux les plus forts étant en automne (Septembre - Novembre) et au début du printemps (Avril - Mai).

On aurait ainsi émis l'hypothèse d'une infection virale comme facteur déclenchant du diabète insulino-dépendant :

Le rôle possible de virus dans le déclenchement du diabète insulino-dépendant a été la première fois émis par GUNDERSON en 1927 à la suite d'épidémies d'oreillons (37).

Depuis, il a été noté un parallélisme entre les influences saisonnières et les agents infectieux et l'apparition d'un diabète insulino-dépendant. Ceci a été particulièrement décrit par GAMBLE et Coll. en 1969 (33).

On peut actuellement retenir 4 virus dont l'infection pourrait influencer l'apparition d'un diabète insulino-dépendant (75) :

Le PICORNAVIRUS ou COXSACKIE B₄ :

C'est le plus étudié. Une des dernières études ayant été effectuée par ASPLIN et Coll. (2) en 1982 retrouve des cas de diabète insulino-dépendant à la suite d'infection à Coxsackie B avec des traces d'insulite, nécrose cellulaire et infiltrat du pancréas exo et endocrine.

Le PARAMYXOVIRUS :

Seul le virus des oreillons semble être lié au diabète.

Du reste, de nombreux travaux ont décrit l'apparition de diabète insulino-dépendant au décours des oreillons, en particulier GAMBLE en 1980 (32), qui montre la fréquence d'une infection à Paramyxovirus dans les 6 mois précédant la révélation du diabète. Cette atteinte pourrait même passer inaperçue.

Le RUBIVIRUS ou virus de la Rubéole :

Le virus de la rubéole peut être responsable de diabètes insulino-dépendants aussi bien dans des cas de rubéoles congénitales que dans des cas de rubéoles de l'enfant.

Certains cas de rubéoles congénitales peuvent donner lieu à des diabètes juvéniles (43).

Le C.M.V. (cytomégalovirus) dans les virus du groupe de l'herpès.

WYATT et Coll. (76) en 1982, relatent une infection à cytomégalovirus avec inclusion dans les cellules des acini et des îlots de Langherans responsable de l'apparition d'un diabète insulino-dépendant.

L'infection virale occupe donc une place importante quant au déclenchement du diabète insulino-dépendant, avec une atteinte fréquente des cellules bêta des îlots de Langherans.

De plus, une association avec un certain terrain génétique, ainsi que l'apparition de manifestations auto-immunes peut favoriser ou déclencher l'apparition du diabète insulino-dépendant.

Mais le virus semble agir comme facteur déclenchant et non comme cause principale.

Il semble qu'actuellement, on se rende compte que le rôle du virus ne serait pas un facteur majeur dans le déclenchement de la maladie (54). En effet, il faut bien souligner que le diabète est une maladie survenant de façon progressive, et on peut penser que l'infection virale pourrait avoir un rôle uniquement dans la séquence finale de destruction des cellules bêta.

Par ailleurs, le rôle pathogène du virus et sa capacité à entraîner une atteinte auto-immunitaire vis-à-vis des cellules bêta semble donc dépendre de la susceptibilité de l'hôte, de la capacité du virus à se répliquer dans les cellules bêta et à son degré d'activation (71).

Environnement

Dans notre étude, le niveau socio-professionnel des familles où survenait un diabète insulino-dépendant n'a pas été recherché.

Dans les différents travaux, il existe une grande imprécision quant au rôle de ce facteur dans le début du diabète insulino-dépendant.

Les études ne semblent pas montrer une prévalence des milieux socio-économiques défavorisés par rapport aux autres.

Agents toxiques :

Leur rôle n'est pas bien connu.

On peut citer parmi eux le VACOR (raticide) ayant entraîné, après absorption massive, une insulino-pénie et une destruction massive des cellules bêta (45), (53).

De même, la consommation de composés nitrosurés et de mouton fumé semble être associée à un risque plus important de diabète insulino-dépendants (38).

Antécédents et facteurs héréditaires :

Dans notre étude, on retrouve :

- 14 enfants n'ayant aucun antécédent familial de diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant.

- 5 enfants ayant, chez les parents de 1er degré, des cas de diabète non insulino-dépendant.

- 3 enfants ayant, chez les parents de 1er et 2ème degré, un cas de diabète insulino-dépendant.

Dans l'étude de CHAIEB, BOISSON, CASTANO, CHAUSSAIN et BOUGNERES (13), 40 % des enfants avaient dans leurs parents de 1er et 2ème degré, un parent diabétique, dont dans 28 % des cas, un diabète non insulino-dépendant, dans 12 % des cas un diabète insulino-dépendant et dans 7 % des cas un diabète insulino-dépendant plus un diabète non insulino-dépendant.

Dans l'étude du registre de Pillsburgh (74), on remarque que le risque global pour une fratrie de développer un diabète insulino-dépendant est d'autant plus élevé qu'il existe des cas familiaux de diabète non insulino-dépendant ou de diabète insulino-dépendant (particulièrement si un ou les deux parents sont diabétiques insulino-dépendants).

Terrain génétique

Dans notre étude, sur les 22 enfants, 13 enfants ont eu un groupe HLA ; on retrouve :

- 1 enfant DR₂.
- 2 enfants DR₃ dont 1 enfant DR₃ DQW₈.
- 7 enfants DR₄ dont 1 enfant B₅ DR₄.
- 2 enfants DR₃ DR₄ dont :
 - . 1 enfant B₈ DR₃ DR₄.
 - . 1 enfant B₁₅ DR₃ DR₄.

Au cours de ces dernières décennies, des progrès considérables dans le domaine de l'immuno-génétique ont permis de comprendre que l'intervention d'un facteur génétique joue un rôle dans l'étiologie du diabète insulino-dépendant.

Plus récemment, la découverte d'une association du diabète insulino-dépendant avec le système HLA a été à l'origine d'une grande évolution dans la compréhension de cette maladie. La susceptibilité génétique du diabète de type I apparaît liée à un gène ou à un groupe du gène du système majeur d'histocompatibilité ou groupe HLA, situé chez l'homme au niveau du bras court du chromosome 6 (19).

Une littérature très importante démontre la fréquence des groupes HLA B₈ et B₁₅ et des groupes DR₃ et DR₄ chez les sujets diabétiques (21), (65).

L'association semble se faire d'ailleurs exclusivement avec les groupages DR₃ et DR₄ alors que l'association avec B₈ et B₁₅ semble être due à un mécanisme de "linkage" avec les allèles DR₃ et DR₄.

Dans l'étude de DESCHAMPS, LESTRADET et BONAÏTI (21), 90 - 95 % des sujets caucasiens diabétiques sont HLA DR₃ ou DR₄ contre 50 % de la population générale.

Par contre, 35 % des sujets diabétiques insulino-dépendants sont porteurs de l'association HLA DR₃ DR₄ contre 1 % de la population générale (soit un risque multiplié par 50 environ) (64).

Certains groupages HLA, en particulier HLA DR₂ et DR₅ auraient un rôle protecteur, car ils semblent peu présents chez les diabétiques insulino-dépendants (17).

Enfin, dernièrement, on a pu localiser une susceptibilité au diabète insulino-dépendant sur le locus DQ, proche mais différent du locus DR. Les gènes DQW₂, W₅ et W₈ seraient présents chez certains diabétiques insulino-dépendants mais ne seraient pas spécifiques de la maladie puisque présents chez 50 % des sujets normaux.

D'après les travaux de DESCHAMPS et Coll. (22), on peut déterminer un risque relatif qui montre la fréquence du diabète insulino-dépendant chez les sujets porteurs d'un

marqueur par rapport à ceux qui n'en possèdent pas. Il est de :

- 3,7..... chez les sujets DR₃.
- 5,2..... chez les sujets DR₄.
- 4,7..... chez les sujets DR₃ DR₄.
- 0,3..... chez les sujets DR₂.

AU TOTAL : les sujets porteurs d'un des "marqueurs génétiques" ne signifient pas qu'ils vont développer un diabète. Ils possèdent un risque plus grand.

Les facteurs génétiques à eux seuls ne peuvent expliquer la survenue d'un diabète insulino-dépendant, les facteurs non génétiques semblant eux aussi agir sur un terrain prédisposé.

Auto-immunité :

L'hypothèse d'une étiologie auto-immune dans le diabète insulino-dépendant et la destruction des cellules bêta semble actuellement la plus importante.

De nombreuses études confirment cette hypothèse(4).

Il existe en effet :

a) une insulite ou infiltrat lympho-plasmocytaire comme le démontre l'anatomopathologie du pancréas de diabétiques insulino-dépendants en particulier dans les premières années de découverte du diabète.

Anatomopathologie du pancréas de l'enfant diabétique :

Lorsque l'autopsie a été réalisée, dans des circonstances fortuites, on a pu constater :

Macroscopiquement :

Le pancréas, au début de la maladie, c'est-à-dire pour un diabète évoluant depuis moins de 1 an, est souvent de taille et de poids normaux (34).

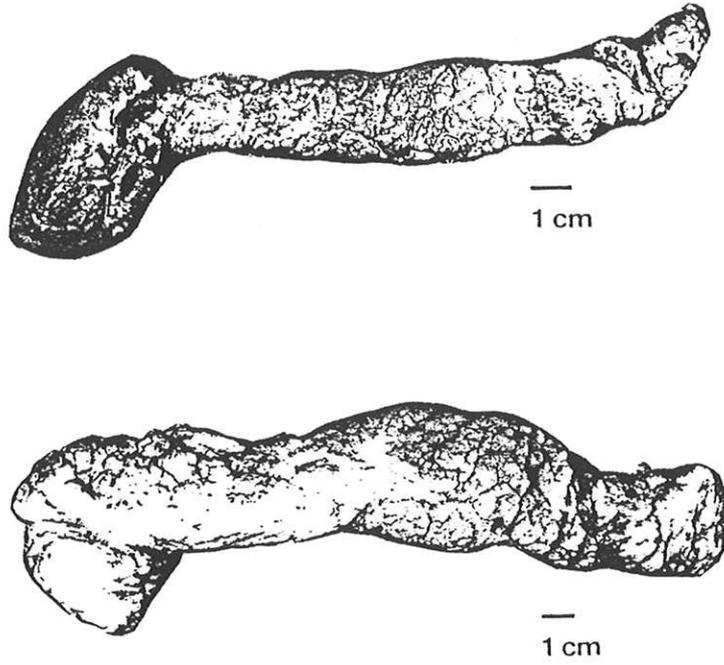
Par la suite, on observe une diminution du poids et de la taille du pancréas, évoluant vers une atrophie pancréatique. Celle-ci est liée, d'après les différents auteurs, à une absence de stimulation des cellules des acini par l'Insuline (31). Schéma n° 5.

Microscopiquement :

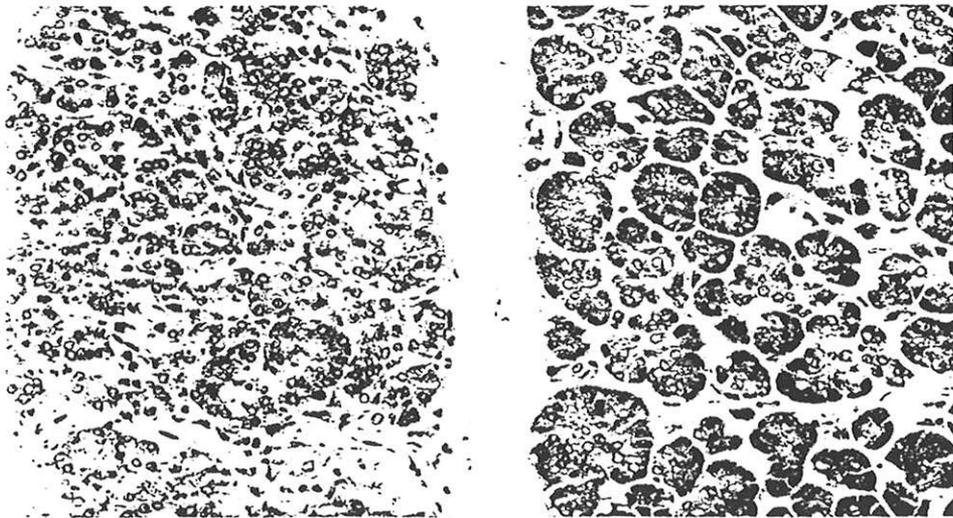
L'examen du pancréas de nouveaux diabétiques montre une insulite, c'est-à-dire une infiltration lympho-plasmocytaire des îlots de Langherans (71). Les lymphocytes retrouvés sont principalement des lymphocytes cytotoxiques T et quelques lymphocytes B et macrophages.

Avec l'évolution du diabète, on note une atrophie des cellules acinaires et des îlots de Langherans dépourvus de cellules bêta. Les cellules bêta sont remplacées par des cellules A et D et il existe une hyperplasie des cellules non bêta (46). Schéma n° 6.

Dans notre étude, aucune autopsie n'a pu être réalisée, tous les diabètes découverts ayant eu une évolution favorable sous traitement.



Atrophie du pancréas dans le diabète de type 1 de longue durée (en haut) comparée à la morphologie d'un pancréas normal (en bas).



Atrophie sévère des cellules acinaires pancréatiques dans un diabète de type 1 de longue durée (à gauche) comparée à la morphologie des cellules acinaires d'un pancréas normal (à droite).

b) une association fréquente de diabète insulino-dépendant et de maladies auto-immunes :

Il s'agit plus particulièrement de maladies liées à la thyroïde :

- . hypothyroïdie,
- . maladie de Basedow,
- . thyroïdite de Hashimoto.

Mais aussi :

- . Vitiligo,
- . maladie d'Addison,
- . anémie de Biermer...

c) une immunité humorale avec la présence d'anticorps circulants dans le sang des diabétiques insulino-dépendants.

Certains marqueurs immunologiques sont décelables plusieurs années avant l'hyperglycémie, certains sont les témoins de la destruction des cellules bêta et d'autres sont impliqués dans le processus pathologique (64).

On peut distinguer parmi les anticorps :

LES ANTICORPS ANTI CELLULES D' ILOTS : on peut en citer trois :

. *les anticorps anti-îlots cytoplasmiques (ICA : Islet cell antibodies) :*

Ce sont les plus faciles à doser. Ils sont présents chez 80 % des diabétiques insulino-dépendants lors du diagnostic (11). Leur fréquence diminue avec l'ancienneté du diabète.

Aucun argument, à l'heure actuelle, ne permet d'affirmer leur participation dans une destruction tissulaire, mais ils pourraient simplement être les seuls témoins de cette destruction. Ils permettraient de plus, par leur détection, d'évaluer le risque diabétique, d'autant plus s'ils sont associé à un taux élevé de :

. *Complément fixant les ICA ou CF - ICA* : en effet, leur présence traduit un risque relatif de développer un diabète insulino-dépendant : supérieur à 150 (64).

Mais il faut rester réservé, car 20 % des sujets devenus diabétiques insulino-dépendants n'ont jamais présenté d'anticorps anti-cellules d'îlots.

. *Les auto-anticorps dirigés contre une protéine de la membrane de la cellule bêta ou ICSA (Islet Cell Surface antibodies)* :

100 % des enfants ou adultes ayant développé un diabète insulino-dépendant auraient possédé cet anticorps avant la survenue du diabète. Ils sont spécifiques de la cellule et cytotoxiques (48).

LES ANTICORPS ANTI-INSULINES (I.A.A.) :

Ils sont dosés avant le début de toute insulinothérapie.

Ils seraient présents chez 30 à 60 % des sujets diabétiques insulino-dépendants (59).

Ils témoignent de l'agression auto-immune contre la cellule bêta. Ils ont une valeur prédictive plus faible que les CF-ICA. Mais si on les retrouve associés à un taux élevé de CF-ICA, ils témoigneraient de l'imminence de la survenue du diabète insulino-dépendant. Leur présence n'est pas encore expliquée.

d) une immunité cellulaire :

Elle est plus difficilement réalisable en pratique.

Elle a été prouvée par le test d'inhibition de la sécrétion d'insuline des îlots de Langerhans de souris stimulés par le glucose au contact des lymphocytes de sujets diabétiques (8).

Ces tests seraient positifs dans 30 % des diabètes de découverte récente (41), (54).

Les lymphocytes responsables sont les lymphocytes T supprimeurs/cytotoxiques.

Par ailleurs, les macrophages pourraient avoir un rôle pathogène par la sécrétion d'interleukine 1 cytotoxique in vitro à fortes concentrations (71).

Enfin, il existe un déséquilibre non spécifique de la réponse immunitaire au décours du diabète insulino-dépendant, avec une augmentation des cellules NK (Natural Killer), une augmentation des lymphocytes T activés exprimant les antigènes HLA-DR à leur surface, un déséquilibre des sous-populations lymphocytaires et une lymphopénie.

Malheureusement, l'étude de l'immunité cellulaire reste à l'heure actuelle trop délicate et limitée en pratique.

e) Efficacité des traitements immunosuppresseurs :

chez les animaux développant un diabète insulino-dépendant auto-immun (7), et l'induction de certaines rémissions par des essais de traitements immunosuppresseurs de façon expérimentale, tels la **Ciclosporine**, en début de diabète insulino-dépendant chez l'homme (5).

AU TOTAL : De nombreuses études ont démontré l'importance primordiale des processus auto-immuns dans la genèse du diabète insulino-dépendant.

Mais l'application en pratique est difficile, la détection de marqueurs immunologiques étant variable avec le temps, et n'ayant pas de valeur absolue. Seule la détection de plusieurs facteurs génétiques associés à des marqueurs permet au maximum de prédire le risque de diabète insulino-dépendant, sans malheureusement encore prévoir le délai de survenue d'une diabète insulino-dépendant.

II - C L I N I Q U E

a) Les signes de début

Le début du diabète peut se révéler de plusieurs façons : principalement, trois cas de figures sont possibles :

- un début très insidieux, sans signe clinique, mais avec des troubles biologiques, c'est-à-dire une glycosurie, et des troubles du métabolisme hydrocarboné ; ainsi, certains diabètes seront découverts lors d'un examen scolaire systématique, alors qu'aucun signe clinique n'est apparu. Plus rarement, le début peut être marqué par des manifestations d'hypo ou d'hyperglycémie.

- un début plus progressif avec des symptômes typiques mais qui peuvent durer plusieurs mois. On peut trouver ainsi :

- . une polyurie avec apparition d'une énurésie.
- . une polydypsie.
- . un amaigrissement.
- . une polyphagie ou au contraire une perte d'appétit.
- . une asthénie.
- . des troubles digestifs abdominaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales...).

- enfin, un début brutal avec coma acidocétosique inaugural. Il se produit en général suite à un stress, qu'il soit infectieux, traumatique ou psychique, parfois sans aucun signe clinique antérieur, mais plus généralement après une période pendant laquelle les signes cliniques classiques n'auront pas inquiété l'entourage.

Parfois, on peut être alerté par des points d'appel cutanés (furoncles, granulomes, mycose... (40)), ou urinaires (infections urinaires à répétition).

Il est décrit aussi le diabète transitoire concernant le nourrisson. Une observation de 1980 du Service de Pédiatrie du CHU de St-Germain-en-Laye (12) rapporte la reprise évolutive d'un diabète insulino-dépendant (découvert chez un enfant de 2 mois et demi, après douze ans de rémission.

Tous les signes cliniques traduisent une carence en Insuline considérée classiquement comme profonde ou complète (72).

Dans notre étude, on retrouve :

- un enfant avec découverte d'une glycosurie lors d'un examen systématique pré-vaccinal et dont le diabète se déclara un an après.

- 15 enfants dont le diabète est révélé par les signes cliniques classiques du diabète, dont 7 filles et 8 garçons dont le début des signes cliniques varie entre 8 jours et 365 jours.

- 6 enfants dont le diabète est révélé par poussée d'acidocétose avec ou sans coma, dont 5 filles et 1 garçon.

Nous retrouvons donc environ 70 % de diabètes découverts sur les signes cliniques classiques et 30 % de diabètes découverts sur poussée acidocétosique avec ou sans coma.

L'étude du service d'Endocrinologie pédiatrique de l'Hôpital St-Vincent-de-Paul (13) retrouve, quant à elle, 40 % de début par coma acidocétosique et 57 % de découverte par les signes cliniques classiques.

Il ne semble pas, par ailleurs, y avoir de corrélation entre l'âge ou le sexe, et la brutalité de l'entrée dans la maladie.

Selon la même étude (13), on retrouverait une fréquence d'acidocétose de 42 % chez les enfants de moins de 7 ans à peine plus élevée chez les enfants plus âgés (38,5 %).

b) Le Prédiabète

Actuellement, les différentes études s'attachent de plus en plus au fait que le diabète de type I est une maladie d'évolution progressive, et on parle de **PREDIABETE**.

Le Prédiabète est une longue phase silencieuse de plusieurs mois ou années précédant l'entrée clinique dans la maladie (35).

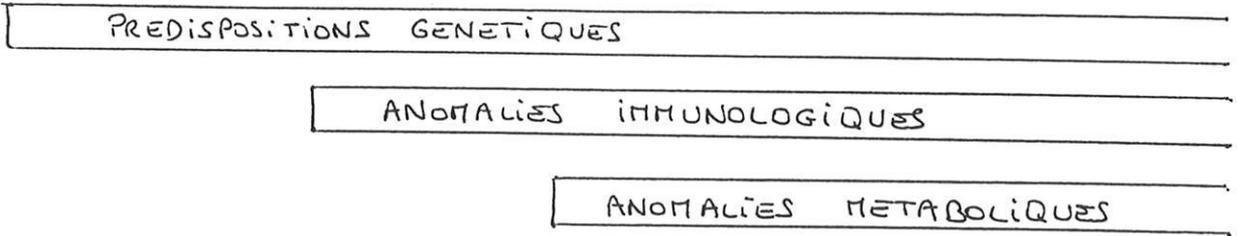
Il existerait une atteinte progressive des cellules insulino-sécrétrices par un phénomène auto-immun, survenant sur un terrain génétique particulier, et potentialisée par certains facteurs d'environnement.

Ce n'est que lorsque 80 % des cellules insulino-sécrétrices sont détruites que se manifeste cliniquement le diabète.

EISENBARTH (29), a schématisé en 6 étapes l'évolution du diabète de type I . Schéma n° 7.

1ère étape :

C'est le terrain génétique, dont nous avons parlé précédemment, en particulier l'expression des allèles HLA DR₃, DR₄ ou DR₃/DR₄.



Capacité de sécrétion d'insuline des cellules bêta (%)

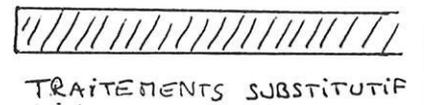
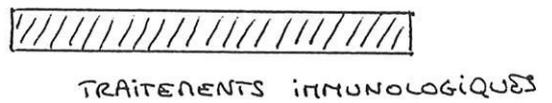
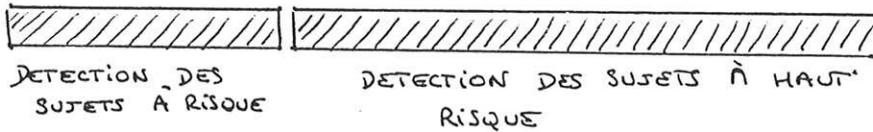
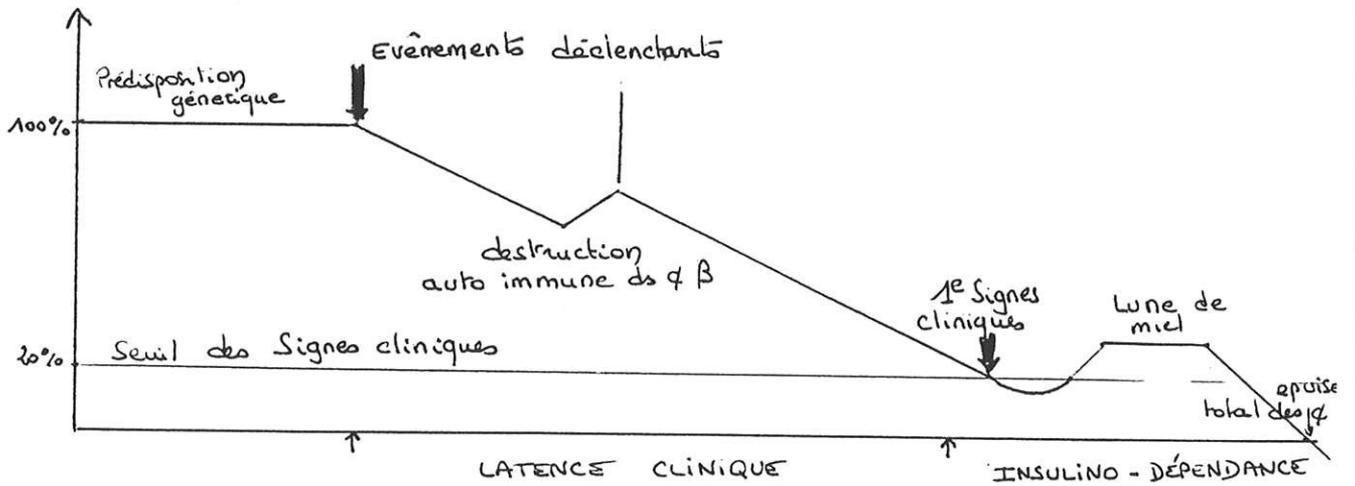


Schéma n° 7 : DIABETE DE TYPE I (d'après le schéma d'Eisenbarth)

2ème étape :

Ce sont les facteurs d'environnement viraux ou toxiques, pouvant entraîner une réaction d'auto-immunité contre les cellules bêta.

3ème étape :

Destruction auto-immune des cellules par les phénomènes d'immunité humorale ou cellulaire.

Certains marqueurs immunologiques, comme nous l'avons vu, sont retrouvés chez les patients diabétiques insulino-dépendants de découverte récente lors de cette étape de prédiabète ; d'où leur importance de détection en vue du dépistage de sujets à risque.

4ème étape :

Destruction progressive des cellules bêta avec diminution de la sécrétion d'Insuline (mais sans anomalie de la glycémie).

Cette étape peut être étudiée lors du test d'hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse : les cellules bêta perdent progressivement leur capacité de sécrétion de l'Insuline lors de la stimulation par le glucose (68).

Mais ce test est limité, car certains patients ont une sécrétion qui reste dans les limites de la normale après ce test pendant de nombreuses années, le taux d'insuline ne s'effondrant que quelques semaines avant le début clinique du diabète.

Par contre, d'autres enfants auront une réponse insulinique basse pendant de nombreuses années avant le diagnostic.

5ème étape :

L'hyperglycémie et le diabète clinique.

Il persiste encore environ 20 % des cellules bêta. Grâce à la mise en route du traitement insulinaire, l'altération des cellules bêta restantes liée à l'hyperglycémie, peut être provisoirement supprimée.

Ceci explique certaines périodes de rémission dites "lune de miel" où les cellules bêta restantes semblent s'adapter et où l'insulino-sécrétion résiduelle endogène peut s'amplifier : 3 % chez l'enfant, 30 % chez l'adulte (27).

On peut, du reste, mesurer cette activité par le taux de Peptide C circulant qui traduit la sécrétion résiduelle d'insuline endogène par les cellules bêta, même chez les sujets s'injectant de l'Insuline exogène et possédant des anticorps anti-insuline.

Cette rémission, si elle existe, ne dure malheureusement que quelques mois. Elle peut être prolongée par des thérapeutiques immuno-suppressives.

6ème étape :

Destruction totale des cellules bêta et phase d'hyperglycémie irréversible.

Le seul traitement substitutif de la perte d'insulino-sécrétion reste l'Insuline.

Cet état de prédiabète semble donc actuellement revêtir une très grande importance.

Il devient de plus en plus identifiable, et permettra probablement d'ici quelques années, une meilleure prédiction du risque diabétique et la possibilité encore théorique d'un diagnostic précoce et d'un traitement pouvant conduire à la préservation temporaire ou définitive des îlots de Langherans, évitant le recours à l'insulinothérapie (15).

III - B I O L O G I E

Nous étudierons plus particulièrement la biologie spécifique du diabète, c'est-à-dire :

- les sécrétions résiduelles d'insuline avec l'insulinémie, le dosage du C Peptide.

- l'hémoglobine glycosylée et la fructosamine qui sont dosées au moment de la découverte du diabète.

a) Il existe au moment de la découverte du diabète, des perturbations du métabolisme hydrocarboné :

. La glycémie est constamment élevée.

Par contre, parfois, la glycémie à jeûn peut être normale, et l'on a alors recours à l'étude du cycle glycémique sur une journée pour confirmer le diagnostic.

. La glycosurie est constante, se situant autour de plusieurs dizaines de grammes par jour, voire de plusieurs centaines de grammes, précédant de peu l'apparition d'une acidocétose.

b) Les perturbations du métabolisme lipidique sont très fréquentes dans le diabète insulino-dépendant non ou mal traité (6)

Une étude de DRASH (26) en 1976 estime que 30 % de nouveaux diabétiques ont une hypercholestérolémie et 65 % ont une hypertriglycémie.

Dans notre étude, ces deux paramètres n'ont pas été dosés.

Ces perturbations se réduisent avec un régime diabétique et le contrôle de la maladie.

c) *Les sécrétions résiduelles d'Insuline :*

Insulinémie et C peptide (sanguin ou urinaire) seront fréquemment bas.

Synthèse de l'Insuline et du Peptide C (schéma n° 8).

La pré-pro-insuline donne naissance, par clivage, à la pro-insuline. Celle-ci libère, par clivage au niveau de l'appareil de Golgi, dans le courant sanguin sous-hépatique :

- . l'Insuline ;
- . le C peptide ;
- . et une petite quantité de pro-insuline.

Le C Peptide, contrairement à l'Insuline, n'est pas dégradé au niveau hépatique. Le catabolisme s'effectue au niveau rénal. L'élimination rénale du C Peptide représente 5 % de la quantité sécrétée par le pancréas. Le dosage urinaire du C peptide est donc utilisé comme technique d'appréciation de la sécrétion insulinique globale et résiduelle, chez les diabétiques qui s'injectent de l'Insuline exogène et qui possèdent des anticorps anti-insuline interférant avec le dosage radio-immunologique de l'Insuline.

Le dosage du C peptide reflète donc l'activité sécrétoire de la cellule bêta pancréatique et permet de différencier la sécrétion endogène d'Insuline de l'administration exogène d'Insuline. C'est pourquoi ce dosage est particulièrement intéressant chez les diabétiques (55), (57).

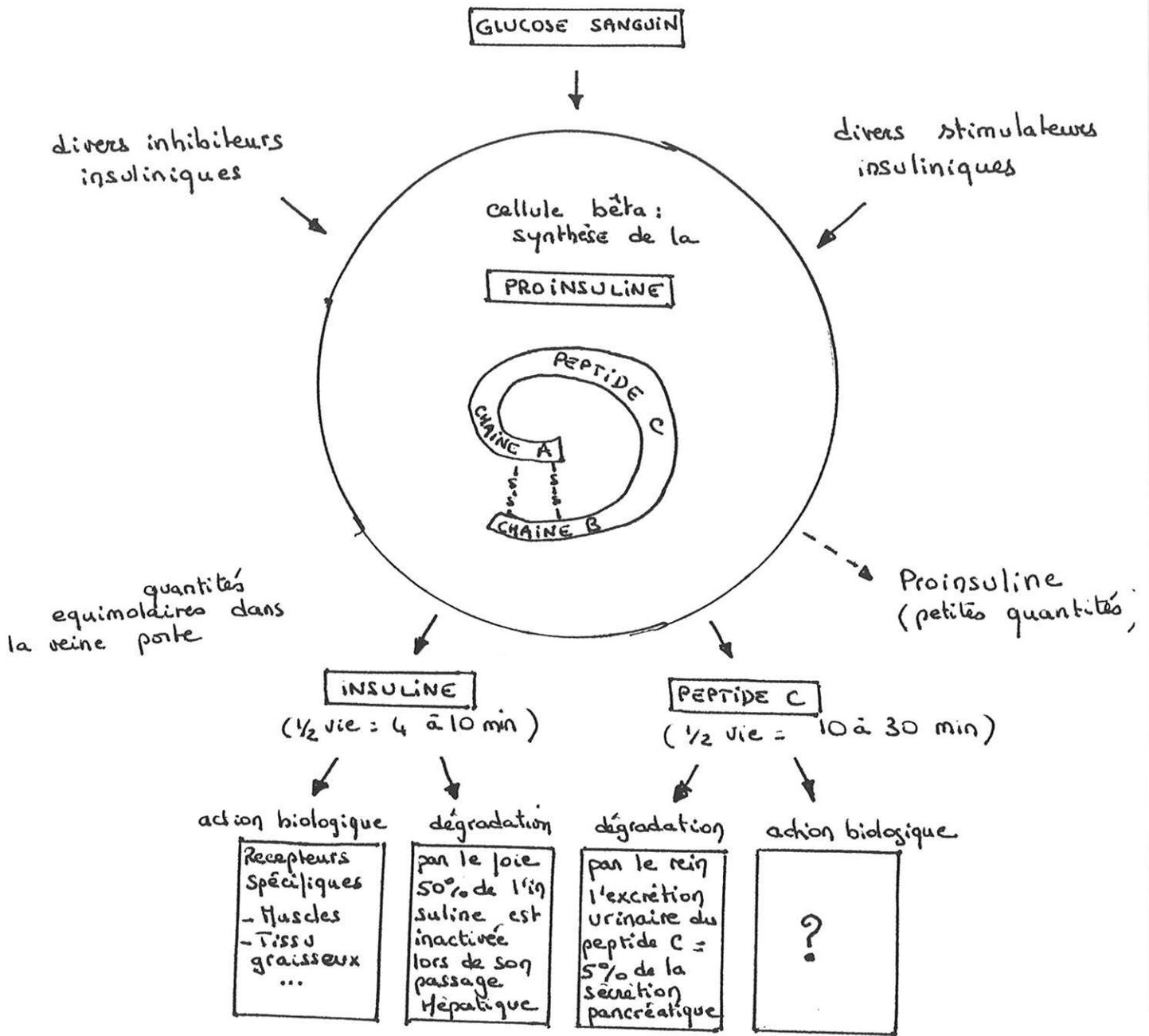


Schéma n° 8

La mesure du Peptide C permet d'apprécier la sécrétion d'insuline par la cellule bêta

Une activité résiduelle d'Insuline est présente si le taux de C peptide sanguin est supérieur à 0,5ng/ml (valeurs normales de 0,5 à 3) (36).

Dans notre étude, on retrouve :

⋮	⋮	⋮	⋮
⋮ C peptide sanguin (ng/ml)	⋮ < 0,5	⋮ V.N. 0,5-3	⋮
⋮	⋮	⋮	⋮
⋮ nombre d'enfants	⋮ 5	⋮ 6	⋮
⋮	⋮	⋮	⋮

- 5 enfants ont une sécrétion de C peptide sanguin effondrée.
- 6 enfants ont une sécrétion de C peptide sanguin dans les valeurs normales.
- 11 enfants n'ont pas eu de dosage de C Peptide sanguin

Parmi les 5 enfants ayant un C Peptide sanguin effondré :

- . 3 ont eu un début clinique d'entrée dans la maladie par coma acidocétosique.
- . 1 seul a présenté une rémission partielle après insulinothérapie.
- . 1 des enfants a été traité par Ciclosporine, cela a été un échec.

Parmi les 6 enfants ayant un C Peptide sanguin normal :

. seulement 2 ont eu un début clinique d'entrée dans la maladie brutal par coma acidocétosique.

. 2 enfants ont présenté une rémission partielle des besoins en Insuline (dont un par traitement par Ciclosporine) mais 2 enfants sur les 6 n'ont plus été suivis dans le service.

Le C Peptide sanguin, qui mesure, comme nous l'avons vu, la sécrétion résiduelle d'Insuline, peut-être intéressant pour deux autres problèmes :

. Un petit nombre d'enfants (3 %) peuvent connaître une période dite "lune de miel" pendant la 1ère année suivant la découverte du diabète.

La sécrétion de C peptide sanguin peut persister pendant plusieurs mois après le diagnostic, voire augmenter après épreuve de stimulation.

Le C Peptide peut même être mesuré à des taux très faibles chez 15 % de diabétiques après 10 ans d'évolution (25). Cette persistance du C peptide serait due à une récupération fonctionnelle des cellules bêta après normalisation des glycémies (d'où la période dite "lune de miel") (60). Mais par la suite, l'évolution inexorable de la maladie conduit à la réduction puis à la disparition des cellules bêta.

Les enfants qui présentent des taux de C peptide sanguin résiduels présentent moins de perturbations métaboliques que les enfants n'ayant plus de C peptide mesurable (56). Un meilleur contrôle métabolique du diabète sera possible s'il existe une production résiduelle d'Insuline (25) et les complications tardives du diabète seront moindres (20), d'où l'intérêt des études actuelles afin de préserver le plus longtemps possible cette sécrétion résiduelle.

d) L'hémoglobine glycosylée et la fructosamine

La détermination de l'hémoglobine glycosylée ou de la fructosamine permet de juger de l'importance du déséquilibre glycémique au cours des mois et des semaines précédant le diagnostic du diabète (14). On peut donc évaluer approximativement depuis quand évolue la maladie, confirmant ainsi la réalité, la durée et l'intensité des troubles. Elle est ininterprétable en cas d'hémoglobinopathie.

Dans notre étude, on retrouve :

	Valeurs normales < 1,7	1,7 - 3	> 3
FRUCTOSAMINE (mmol de DMF/l)	0	5	12
	Valeurs normales 3,4 - 6,4	6,4 - 10 %	> 10 %
HEMOGLOBINE GLYCOSYLEE (% d'Hb totale)	1	4	12

Un enfant n'a eu ni dosage de la fructosamine, ni dosage de l'hémoglobine glycosylée.

Il semble intéressant de doser l'hémoglobine glycosylée au moment de la découverte du diabète, car il semblerait qu'une possible rémission soit liée à une hyperglycémie modérée et à une hémoglobine glycosylée peu augmentée au moment du diagnostic (67).

Dans notre étude, parmi les 4 enfants ayant une hémoglobine glycosylée comprise entre 6,4 et 10 %, nous avons noté 2 rémissions partielles.

Par ailleurs, l'hémoglobine glycosylée, qui est le reflet de l'équilibre moyen glycémique de 6 à 8 semaines précédant l'examen, est un marqueur objectif du degré de contrôle du diabète lorsqu'une insulinothérapie est instituée.

La fructosamine, quant à elle, informe sur l'équilibre glycémique des 2 à 3 semaines précédentes, son temps de renouvellement étant beaucoup plus court. Son dosage n'est pas modifié en cas d'hémoglobinopathies (50), il est plus facile et moins coûteux que celui de l'HbA_{1C} (47).

Il existe une bonne corrélation entre la fructosamine et l'hémoglobine glycosylée et ces deux paramètres permettent de juger de l'équilibre glycémique dans des durées de temps variables et ainsi d'ajuster au mieux le traitement insulinique (44).

LES PERSPECTIVES D'AVENIR

LES THERAPEUTIQUES FUTURES

Nous avons donc vu tous les progrès réalisés ces dernières années quant à l'étiologie du diabète, en particulier tout le concept auto-immun.

Cette notion a permis d'ouvrir des perspectives nouvelles pour tenter de traiter le diabète de type I.

I - LES THERAPEUTIQUES IMMUNO-SUPPRESSIVES

De nombreux essais, souvent ponctuels, ont été étudiés pour modifier l'évolution du diabète insulino-dépendant (Interféron, plasmaphérèse, sérum anti lymphocytaire, corticothérapie...). Ceux-ci n'ont pas eu les résultats escomptés et ont été rapidement abandonnés.

Une nouvelle voie est apparue ces dernières années avec la **CICLOSPORINE A** (immunosuppresseur non cytotoxique) qui inhibe sélectivement la fonction des lymphocytes T "helper" en respectant l'immunité humorale (5).

a) Efficacité

Les premières expérimentations ont été effectuées chez le rat BB . et la souris NOD et ont démontré que la Ciclosporine pouvait prévenir la survenue de la destruction des cellules bêta, lorsqu'elle est administrée rapidement.

Deux essais ont été réalisés par ASSAN (3) en France, et STILLER au Canada(69). Ils ont été encourageants puisqu'un tiers des patients ont pu arrêter leur traitement par Insuline.

Actuellement, en France, le traitement par Ciclosporine reste à l'essai chez l'enfant et fait l'objet d'études randomisées et expérimentales.

Il ne faut pas oublier par ailleurs, les effets secondaires de la ciclosporine (hypertension artérielle, hypertrichose, hypertrophie gingivale, paresthésies distales, augmentation de la créatinine et atteinte rénale...) et le fait que l'arrêt brutal du médicament se solde inévitablement par la rechute du diabète (52), (42).

Une étude de BOUGNERES CAREL et CHAUSSAIN en 1987, sur 40 enfants diabétiques traités par Ciclosporine A, avec un recul de 4 à 12 mois, montrait à un an un pourcentage d'environ 25 % de rémissions complètes (9). Une rémission de l'insulinodépendance et son maintien à court terme, sont donc possibles.

b) Les limites

Il existe actuellement un grand problème d'éthique :

- Doit-on administrer une substance telle que la Ciclosporine, alors qu'il existe actuellement une limite imposée par la marge thérapeutique qui sépare les doses efficaces des doses toxiques, avec une surveillance pharmacologique, néphrologique, et immunologique, qui ne peut être envisagé que dans quelques grands centres spécialisés ?

Par ailleurs, a-t-on le droit d'administrer une substance non dénuée d'effets secondaires, sachant qu'à l'arrêt de celle-ci , la maladie reprendra irrémédiablement?

- Enfin, il n'est pas certain actuellement que la Ciclosporine soit l'immuno-suppresseur de l'avenir. D'autres molécules, moins toxiques, risquent de détrôner la Ciclosporine. Actuellement, le véritable espoir est de trouver une immuno-thérapie appropriée au diabète.

II - LE CHOIX DU TRAITEMENT LE PLUS APPROPRIE

a) Les deux insulines matin et soir

Depuis 1975, un traitement par deux injections quotidiennes d'Insuline associant un mélange d'Insuline ordinaire et d'Insuline semi-lente, a été préconisé. Il libère des pics insuliniques dans le sang au moment des deux principaux repas (1).

Il permet une vie scolaire sans contrainte (injection avant le départ pour l'école et lors du retour, collation pendant les récréations), mais nécessite une régularité dans l'horaire des injections et des repas avec une bonne répartition glucidique.

Une étude de 1987 par le Docteur JEAN (42) démontre que ce traitement est plus approprié pour les diabètes insulino-dépendants de découverte récente, et quelques uns anciens. Par contre, il est mal approprié pour des diabètes évoluant depuis quelques mois à quelques années. Il n'existe en effet plus de corrélation nette entre les cycles glycémiques et insulinémiques et l'on retrouve des hyper ou hypoglycémies malgré un traitement insulinique identique. Il convient alors de multiplier les apports d'Insuline soit par injections multiples, soit par pompe.

b) les multi-injections à l'aide de stylo injecteur

Plusieurs études ont démontré une amélioration du contrôle glycémique chez des adolescents traités par injections multiples quotidiennes d'Insuline par rapport au traitement conventionnel à 2 injections par jour (16), (66).

Ce schéma thérapeutique à 4 injections par jour appelé régime insulinique basal/prandial est facilité par le stylo injecteur d'insuline.

Une étude de 1988 (73), reconnaît les nombreux avantages de ce mode de traitement (amélioration de la qualité de vie, meilleure compréhension de l'adaptation des doses, acceptation des multi-injections grâce au stylo...), mais n'a pas retrouvé d'amélioration du contrôle glycémique. Une autre étude de 1988 retrouve, outre ce problème, un risque de prise pondérale accru par la plus grande liberté alimentaire (24).

Ce traitement est, à l'heure actuelle, un progrès pour un nouveau choix de traitement chez le jeune diabétique.

c) Pompes à l'Insuline

Depuis 1978, l'administration continue d'Insuline a été rendue possible grâce à des pompes de petit modèle, portables (61).

De nombreuses études ont été réalisées.

Certaines études tendent à prouver qu'il résulte de ce traitement un effet bénéfique sur les paramètres cliniques et biologiques de la croissance (70), et un meilleur contrôle glycémique. D'autres, au contraire, démontrent la survenue de complications et des irrégularités glycémiques (11).

En France, actuellement, on semble moins enthousiaste pour ce genre de traitement et on le réserve à des enfants très motivés et ayant un risque de ralentissement de la vitesse de croissance (63), (18).

d) Les injections sous pression

Encore à l'étude.

Elles provoqueraient une résorption variable de l'Insuline et des risques d'hématomes au point d'injection.

III - L'AVENIR : GREFFE DE PANCREAS OU DES ILOTS DE LANGHERAN

a) Grefe de pancréas entier ou partiel

La 1ère greffe a été réalisée en 1966. Sa seule indication reste celle de patients, atteints d'une néphropathie diabétique évoluée, qui nécessiteraient une transplantation pancréatique et rénale. La survie des greffons est de 50 % à 3 ans ; il n'y a pas d'indication chez l'enfant.

b) La greffe d'îlots de Langherans et de cellules bêta isolées

Plusieurs dizaines de transplantations ont été effectuées chez l'homme de plus de 40 ans depuis 1977, mais malheureusement la survie du greffon n'a pas excédé quelques mois.

On arrive maintenant à isoler un nombre suffisant d'îlots de Langherans d'origine foetale pour permettre une greffe. L'avenir est dans ces implantations.

De grands espoirs aussi sont possibles avec l'amélioration des pancréas bio-artificiels(62) qui seraient protégés du rejet auto-immun par une membrane artificielle perméable au glucose et à l'insuline, mais non aux lymphocytes et aux anticorps et permettant l'utilisation d'un tissu insulino-sécréteur.

IV - TRAITEMENT DU PRE-DIABETE

a) Intérêt pour l'arrêt du processus immunologique chez les sujets à risque

A l'heure actuelle, parler de "Pré-diabète" suppose que chez des sujets à haut risque de diabète insulino-dépendant, on pense que l'un d'eux deviendra effectivement, un jour, diabétique.

Il semble particulièrement utile d'imposer une surveillance accrue pour certains frères et soeurs ou fratrie du fait de la présence de facteurs de risques :

. devant une anomalie de la glycémie : une hyperglycémie transitoire, fréquente en post-opératoire ou au décours d'une infection, peut être le signe d'un terrain pré-diabétique (15).

. devant des enfants présentant une pathologie auto-immune.

. pour les familles de sujets atteints d'un diabète insulino-dépendant.

En particulier, dans l'étude de DESCHAMPS (23), si les frères ou soeurs sont HLA identique ou semi-identique au sujet atteint de diabète insulino-dépendant, et d'autant plus s'ils sont HLA DR₃ - DR₄ ou s'ils possèdent des anticorps anti-ilots avec une réponse insulinique déficiente.

b) Difficulté du dépistage

. Facteurs génétiques :

Comme nous l'avons vu, le fait de posséder un antigène DR₃ ou DR₄ n'accroît pas le risque relatif du diabète. Mais le fait de posséder l'antigène DR₃ DR₄ confère un risque 50 fois plus grand de développer un diabète.

Mais ces marqueurs ne sont pas des examens de routine et ne définissent qu'un terrain prédisposant et non pas un état pré-diabétique.

. Facteurs immunologiques :

La valeur prédictive d'un diabète insulino-dépendant sur le simple dosage : (anticorps anti-îlots de Langherans, anticorps anti-insuline) n'est pas fermement établie, comme nous l'avons vu précédemment. Leur dosage reste encore difficile et coûteux.

C) Ethique : doit-on traiter les sujets à risque avant la phase d'Hyperglycémie ?

Le dépistage de sujets à risque dans une famille de diabétiques insulino-dépendants, doit être effectué avec prudence car il nécessite une prise en charge psychologique de la famille. Cet aspect de prise en charge risque de devenir de plus en plus important face aux progrès de la diabétologie pédiatrique et on peut se demander s'il est justifiable de réveiller l'anxiété des parents devant l'exploration de leurs autres enfants sains, sachant que nous ne pourrons donner une réponse à toutes les questions posées.

Reconnaître la maladie diabétique avant son début clinique, à un stade moins évolué de l'atteinte bêta-insulaire, permet d'envisager la possibilité de traitements à visée immunologique. Certains pédiatres, tels le Dr CHAUSSAIN (15), pensent qu'il est intéressant de traiter lors de cette phase pré-diabétique. D'autres pédiatres, tels DESCHAMPS (22) y sont fortement opposés. A-t-on le droit de traiter un sujet sain, sans pouvoir être formellement sûr qu'il développera un diabète, et avec un médicament non dénué d'effets secondaires ? La question reste encore posée.

La Ciclosporine reste actuellement un médicament dangereux et on peut espérer que d'autres immuno-suppresseurs moins toxiques seront découverts.

C O N C L U S I O N

Cette étude rapporte donc le mode de début de découverte de 22 nouveaux diabètes insulino-dépendants.

L'analyse de nos observations a démontré que le mode de début du diabète peut être différent, certains enfants ne présentant que des troubles du métabolisme hydrocarboné, d'autres présentant des signes cliniques classiques, d'autres enfin, présentant un coma acidocétosique. Conjointement, on retrouve parmi certains enfants, un terrain génétique particulier associé à des phénomènes immunitaires. D'autres phénomènes, tels les virus et l'environnement, peuvent jouer un rôle dans la génèse du diabète.

Les paramètres biologiques tendent à montrer qu'il existe une phase latente avant la découverte même du diabète, avec des troubles de l'insulino-sécrétion et un déséquilibre glycémique.

Les progrès actuels en diabétologie s'orientent vers une meilleure connaissance du pré-diabète, afin de trouver les traitements les plus appropriés.

On peut donc dire, actuellement, que de nombreux arguments expérimentaux et cliniques mettent en avant un processus auto-immunitaire à l'origine du diabète insulino-dépendant.

Les phénomènes auto-immunitaires ont une importance primordiale dans le déclenchement du diabète insulino-dépendant.

Les lésions d'insulite, les anomalies de l'immunité cellulaire et la présence d'anticorps anti-cellules d'îlots,

associées à un certain terrain génétique, sont autant de preuves en faveur d'une théorie immunitaire.

Le début clinique de la maladie ne semble maintenant constituer que la phase ultime du diabète.

Les étapes antérieures, souvent asymptomatiques, constituent le "pré-diabète".

L'essentiel actuellement reste à diagnostiquer cette phase de pré-diabète, au stade le moins évolué de l'atteinte des cellules bêta des îlots de Langherans, afin d'envisager la possibilité de nouveaux traitements à visée immunologique et prévenir l'évolution de cette maladie, et éviter, peut-être un jour, le recours à l'insulinothérapie.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - **AAGENAES O.**
Insulin once or twice daily ?
Mod Probl. Paediatr. 1975, 12, 316 - 319.

- 2 - **ASPLIN C.M., COONEY M.K., CROSSLEY J.R., DORNAN T.L., RAGHU P., PALMER J.P.,**
Coxsackie B4 infection and islet cell antibodies three years before onset of diabetes.
J. Pediatr. 1982, 101, 398 - 400.

- 3 - **ASSAN R., FEUTREN G., LABORIE C.**
Metabolic and immunological influences of ciclosporine. A treatment in recent onset type I (Insulin dependent) diabetic.
Lancet, 1985, 1, 67 - 71.

- 4 - **ASSAN R., LABORIE C., BOILLLOT ASSAN D.**
Physiopathologie auto-immune du diabète de type I (insulino-dépendant).
Diabète Métabolisme 1988, 14, 60 - 8.

- 5 - **BACH J.F.**
Diabète : l'immunologie ouvre de nouvelles voies thérapeutiques.
Dossier immunologie MCV (QM) n° 48, 22 Novembre 1984.

- 6 - **BERNHEIM M., FRANCOIS R., LARBRE F. et Coll.**
Coma diabétique avec hyperlipidémie et hypercholestérolémie considérables.
Pédiatrie 1956, 11, 341.

- 7 - **BOITARD Ch., BACH J.F.**
Auto-immunité et diabète insulino-dépendant.
La médecine infantile, 93ème année, n° 5, Mai, Juin, Juillet 1986
463 - 469.

- 8 - **BOITARD Ch., CHATENOU D L.M., DEBRAY-SACHS M.**
In vitro inhibition of pancreatic B cell function by lymphocytes from diabetics with associated auto immune diseases : a T cell phenomenon.
J. Immunol. 1982, 129, 2529 - 2531.
- 9 - **BOUGNERES P.F., CAREL J.C. et CHAUSSAIN J.L.**
Ciclosporine et diabète de l'enfant. Données préliminaires.
J. parisiennes de pédiatrie ; 1987 , 199 - 204.
- 10 - **BRINK S.J., STEWART C.**
Insulin pump treatment in insulin dependent diabetes mellitus.
JAMA 1986, 225, 617 - 21.
- 11 - **BRUINING G.J., MOLENAAR J., TUK C.W., LINDEMAN J., BRUINING H.A., MARNIER B.**
Clinical time-course and characteristics of islet cells cytoplasmic antibodies in childhood diabetes.
Diabetologia 1984, 26, 24 - 29.
- 12 - **BRUSSIEUX J., BONNETTE J.,**
Reprise évolutive d'un diabète insulino-dépendant après douze ans de rémission.
Archives F. Pédiatrie 1980, 37, 253 - 254.
- 13 - **CHATEB M., BOISSON C, CASTANO L., CHAUSSAIN J.L., BOUGNERES P.F.**
Données cliniques et biologiques caractérisant le diabète insulino-prive de l'enfant au moment de son diagnostic.
Archives F. Pédiatrie 1989, 46, 107 - 12.
- 14 - **CHATEAUNEUF C., TAUBER J.P.**
Fructosamine et/ou hémoglobine glycosylée.
Diabète Métab. 1987, 13, 554 - 556.

- 15 - **CHAUSSAIN J.L., BOTTARD C., BOUGNERES P.F.**
Pré-diabète de l'enfant : définition, diagnostic et perspectives thérapeutiques.
Journées parisiennes de Pédiatrie 1986, 203 - 8.
- 16 - **CHIASSON J.L., DUCROS F. POLIQUIN-HAMET M. LOPEZ D., LECAVALIER L. HAMET P.**
Continuous subcutaneous insulin infusion (Mill-Hill infuser) versus multiple injections (Medi-Jector) in the treatment of insulin dependent diabetes mellitus and the effect of metabolic control on microangiopathy.
Diabetes Care. 1984, 7, 331 - 337.
- 17 - **COHEN D., COHEN O., MARCADET A., MASSARD C., LATHROP M., DESCHAMPS I, HORS J., SCHULLER E., DAUSSET J.**
Class II HLA DC - B - chain DNA restriction fragments differentiate among HLA-DR₂ individuals in insulin dependent diabetes and multiple sclerosis.
Proc. natl. acad. sci. 1984, 81, 1774 - 1778.
- 18 - **CZERNICHOW P.**
Progrès technologiques et progrès thérapeutiques. L'expérience de la pompe à insuline chez l'enfant diabétique.
Arch. Fr. Pediatr. 1989, 46, 161 - 2.
- 19 - **DAUSSET J., PLA M.**
HLA, complexe majeur d'Histocompatibilité de l'homme.
Paris, Flammarion Médecine sciences 1985.
- 20 - **DECKERT T., POULSEN J.E., LARSEN M.**
Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty -one.
Diabetologia 1978, 14, 363 - 70.

- 21 - **DESCHAMPS I., LESTRADET H., BONAITI C., SCHMID M., BUSSON M., BENASAM A., MARCELLI-BARGE A., HORS J.**
HLA Genotype studies in juvenile insulin-dependent diabetes.
Diabetologia 1980, 189 - 193.
- 22 - **DESCHAMPS I., LESTRADET H., MARCELLI-BARGE A., POIRIER J.C., COHEN D., HORS J.**
Facteur de risque du diabète insulino-dépendant.
Path. Biol. 1986, 34, 767 - 772.
- 23 - **DESCHAMPS I., LUDVIGSSON J., ROBERT J.J.**
Valeur prédictive des marqueurs héréditaires immunitaires et biologiques du diabète dans les familles d'enfants diabétiques. Etude prospective internationale.
Flammarion Médecine-Sciences, J. Paris. de Pédiatrie 1987, 193 - 198.
- 24 - **DORCHY H.**
Le stylo-injecteur d'insuline chez les jeunes diabétiques : liberté et prise pondérale excessive.
Pédiatrie 1988, 43, 697 - 702.
- 25 - **DORCHY H., DESPONTIN M., HAUMONT D., LOEB H.**
Sécrétion résiduelle d'insuline chez les jeunes diabétiques. Relations avec la durée du diabète, le contrôle métabolique et la rétinopathie.
Arch. Fr. Pédiatr. 1982, 29, 145 - 8.
- 26 - **DRASH AL.**
Hyperlipidemia and the control of diabetes mellitus.
Amer. J. Dis. Child. 1976, 130, 1057 - 8.
- 27 - **DRASH AL., LAPORTE R., BECKER DJ., SINGH B., FISHBEIN H., GOLDSTEIN D.**
The natural history of diabetes mellitus in children : insulin requirements during the initial two years.
Acta Paediatr. Belg. 1980, 33, 66 - 7.

- 28 - **DRASH AL., LAPORTE Re., KULLER Lh. et al.**
Descriptive epidemiology of insulin dependent diabetes mellitus in allegheny country, Pennsylvania.
in Martin J.M., Ehrlich RM, Holland FG, eds.
Etiology and pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus.
New-York : Raven Press, 1988 - 211 - 226
- 29 - **EISENBARTH G.S., MORRIS M.A., SCEARCE R.M.**
Cytotoxic antibodies to cloned rat islet cells in serum of patients with diabetes mellitus.
J. Clin. invest. 1981, 67, 403 - 408.
- 30 - **EXPERT COMMITTEE ON DIABETES MELLITUS, WORLD HEALTH ORGANIZATION**
Who technical report, 1980, série n° 646.
- 31 - **FOULIS A.K., STEWART J.A.**
The pancreas in recent onset type I (insulin-dependent) diabetes mellitus : insulin content of islets, insulinitis and associated changes in the exocrine acinar tissue.
Diabetologia 1984, 26, 456 - 61.
- 32 - **GAMBLE D.R.,**
Relation of antecedent illness to development of diabetes in children.
Brit. Med. J., 1980, *iii*, 99 - 101.
- 33 - **GAMBLE D.R., TAYLOR K.W.,**
Seasonal incidence of diabetes mellitus.
Brit. Med. J. 1969, *iii*, 631 - 633.
- 34 - **GEPTS W.**
Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus.
Diabetes 1965, 14, 619 - 33

- 35 - **GORSUCH A.N., SPENCER K.M., LISTER J. et al.**
Evidence of a long prediabetic period in type I diabetes mellitus.
Lancet 1981, 2, 1363 - 5.
- 36 - **GRAJWER L.A., PILDES R.S., HORWITZ D.L., RUBENSTEIN A.H.**
Control of juvenile diabetes mellitus and its relationship to endogenous insuline secretion as measured by C. peptide immuno-reactivity.
J. Pediatr. 1977, 90, 42 - 48.
- 37 - **GUNDERSON E.,**
Is diabetes of infectious origin ?
J. Infect. Dis. 1927, 41, 197 - 202.
- 38 - **HELGASON T., JONASSON M.R.**
Evidence for a food additive as a cause of ketosis-prone diabetes.
Lancet, 1981, 2, 716 - 720.
- 39 - **HOURS M., FABRY J. SIEMATYCKY J., FRANCOIS R.**
Diabète insulino-dépendant juvénile. Etude descriptive dans le département du Rhône.
Rev. épidém. et Santé publique, 1984, 32, 107 - 12.
- 40 - **HUNTLEY A.C.,**
The cutaneous manifestations of diabetes mellitus.
J. Am. acad. dermatol. 1982, 7, 427 - 55
- 41 - **IRVINE W.J., MAC CUIISH A.C., CAMPBELL C.J. et coll.**
Acta endocrinol. 1976, suppl. 209, 65 - 75.
- 42 - **JEAN R.**
Le diabète insulino-prive de l'enfant et l'adolescent.
Endocrinopathie difficile à traiter.
Arch. Franç. de Pédiatrie 1987, 44, 405 - 8.

- 43 - **JOHNSON G.M., TUDOR R.B.,**
Diabetes mellitus and congenital rubella infection.
Amer. J. Dis. child, 1970, 120, 453 - 455.
- 44 - **JOS J., THEVENIN M., PACLOT C., et BARTHEL V.**
Intérêt de la Fructosamine sérique pour l'évaluation du niveau de contrôle glycémique dans le diabète de type I.
J. parisiennes de Pédiatrie, 1988, 179 - 183.
- 45 - **KARAM J.H., LEWITT P.A., YOUNG C.W. et coll.**
Insulinopénie diabetes after rodenticide (VACOR) ingestion. A unique model of acquired diabetes in man.
Diabetes, 1980, 29, 971 - 978.
- 46 - **KLOPPEL G., DRENCK C.R., OBERHÖLZER M., HEITS Phil.**
Morphometric evidence for a striking B-cell reduction at the clinical onset of type I diabetes.
Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 1984, 441 - 52.
- 47 - **LATAPY M.C., THEVENIN M., OBERKAMPF B. et JOS J.**
Détermination de la Fructosamine chez les enfants et adolescents diabétiques insulino-dépendants. Relation avec l'hémoglobine glycosylée.
Act. Pharm. Biol. clin. 1987, 4, 191 - 193.
- 48 - **LERNMARK A., FREEDMAN Z.R., HOFFMAN.**
Islet cell surface antibodies in juvenile diabetes mellitus.
N. Engl. J. Med. 1978, 299, 375 - 380.
- 49 - **LESTRADET H., BESSE J.**
Prévalence et incidence du diabète juvénile insulino-dépendant en France.
Diabète Metab. 1977, 3, 29 - 34.

- 50 - **LEUTENEGGER M., GILLERY P., CATTEAU M., GROSS A. MAQUART F.,
et SULMONT V.**
*La Fructosamine, index de l'équilibre à court terme du diabète
sucré.*
Rev. Franç. Endocrinol. clin. 1987, 28, 87 - 97.
- 51 - **LEVY-MARCHAL C.**
*Incidence du diabète insulino-dépendant de l'enfant : la France
au sein de l'Europe.*
Revue de Pédiatrie, tome XXVI, Février 1990, n° 2, 53 - 60.
- 52 - **LEVY-MARCHAL C., CZERNICKOW P.**
*Effet-dose de la Ciclosporine A sur le diabète insulino-dépendant
de l'enfant traité à son début.*
*Société française de recherche en Pédiatrie - IV^e congrès national.
Paris, 11 Octobre 1986, in Editions Sandoz, 48.*
- 53 - **LEVY-MARCHAL C., CZERNICHOW P.**
*Etiologie du diabète insulino-dépendant ; perspectives thèra-
peutique immunitaire.*
Arch. Pédiat. Paris, 1986, 33, n° 10.
- 54 - **LORCY V., LE GUERRIER A.M., ALLANIC H.**
Etiopathogénie du diabète sucré.
Concours médical. 10.05.1986, 108 - 19
- 55 - **LUDVIGSSON J., HEDING L.G.**
C Peptide in children with juvenile diabetes.
Diabetologia 1976, 12, 627.
- 56 - **MADSBAD S., FABER OK, KURTZ A et al.**
*The signifiance of the partial insulin secretion in insulin
dependent patients with residual beta cell function : a safeguard
against hormonal and metabolic derangement.*
Clin. Endocrinol/ 1982, 16, 610 - 3.

- 57 - **MARTIN V.**
Intérêt du dosage du Peptide C en pédiatrie.
La Médecine infantile. 89ème année, n° 5, Mai, Juin, Juillet 1982,
555 - 564.
- 58 - **NATIONAL DIABETES DATA GROUP.**
Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other
categories of glucose intolerance.
Diabetes 1979, 28, 1039 - 57.
- 59 - **PALMER J.P., ASPLIN P., CLEMONS P, et coll.**
Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin
treatment.
Science 1983, 222, 1337 - 1339.
- 60 - **PARK B.N., SOELDNER J.S., GLEASON R.E.,**
Diabetes in remission : insulin secretory dynamics.
Diabetes, 1974, 23, 616.
- 61 - **PICKUP J.C., KEEN M., VIBERTI G.C. et al.**
Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of
diabetes mellitus.
Br. med. J. 1978, 1, 204 - 7.
- 62 - **REACH G., JAFRIN M.Y.**
Les pancréas bio-artificiels.
Medecine/science 2, 1986, 87 - 93.
- 63 - **ROBERT J.-J., DARMAUN D, REACH G., LESTRADET H.**
Pancréas artificiel chez l'enfant diabétique.
Presse med. 1986, 15, 2159 - 2162.
- 64 - **ROBERT J.-J., DESCHAMPS I.**
Prédire le diabète insulino-dépendant.
La Médecine infantile, Janvier 1990, n° 1, 35 - 40.
- 65 - **RÖTTER J.I.**
The modes of inheritance of insulin-dependent diabetes.
Am. J. hum. Genet. 1981, 33, 835 - 851.

- 66 - **SCHIFFRIN A., BELMONTE M.M.**
Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple injections of insulin. A one year prospective study.
Diabetes 1982, 31, 255 - 264.
- 67 - **SCHIFFRIN A., SUISSA S., POUSSIER P., GUTTMANN R., WEITZNER G.**
Prospective study of predictors of B₁ cell survival in type I diabetes.
Diabetes 1988, 37, 920 - 5.
- 68 - **SRIKANTA S., GANDA O.P., RABIZADETH A. et al .**
First degree relatives of patients with type 1 diabetes mellitus islet cell antibodies and abnormal insulin secretion.
N. Engl. J. Med. 1985, 313, 461 - 4.
- 69 - **STILLER C.R., DUPRE J., GENT M. et coll.**
Effects of ciclosporine A : immunosuppression in insulin-dependent diabetes mellitus of recent onset.
Science, 1984, 223, 1362 - 1367.
- 70 - **TAMBORLANE WV., HINTZ R.L., BERGMAN M. et al.**
Insulin infusion pump treatment of diabetes : influence of improved metabolic control on plasma somatomed in levels.
N. Engl. J. Med. 1981, 305, 303 - 7.
- 71 - **THIVOLET C., KHALLOUF E.**
Auto-immunité et diabète insulino-dépendant. Données expérimentales et perspectives thérapeutiques.
Pédiatrie 1989, 44, 247 - 257.
- 72 - **TRAVIS L.B.**
The clinical disease in diabetes mellitus in children and adolescents (major problems in clinical pediatrics).
Vol. 29, Travis, Brouhard, Schreiner. Ed. Philadelphia :
WB Saunders company 1987, 18 - 20.

- 73 - **TUBANIA-RUFI N., CZERNICHOW P.,**
Nouvelles techniques d'administration de l'Insuline : les multi-injections à l'aide de stylos injecteurs.
J. Parisiennes de Pédiatrie, 1988, Paris, Flammarion. Médecine Sciences : 185 - 190.
- 74 - **VAGENER D.K., SACKS J.M.; LAPORTE R.E., MAC GREGOR J.M.**
The pillsburg study of insulin dependent diabetes mellitus, risk of diabetes among relatives of IDDM.
Diabetes 1982, 31, 136 - 44.
- 75 - **WATTRE P.,**
Virus et diabète juvénile.
Sem. Hôp. Paris, 1984, 60, 16, 1153 - 1161.
- 76 - **WYATT J.P., SAXTON J., LEE R.S., PINKERTON H.**
Generalized cytomegalic inclusion disease.
J. Pediat. 1950, 36, 271 - 294.

T A B L E D E S M A T I E R E S

	Page
INTRODUCTION	7
DEFINITION	8
EPIDEMIOLOGIE	10
<i>Définition de l'incidence</i>	10
NOS 22 OBSERVATIONS	14
ANALYSE DE NOS OBSERVATIONS :	64
I - TERRAIN	65
- <i>Population étudiée</i>	65
- <i>Fréquence - Sexe - Age</i>	65
- <i>Saisons</i>	68
- <i>Environnement</i>	71
- <i>Agents toxiques</i>	72
- <i>Antécédents et facteurs héréditaires</i>	72
- <i>Terrain génétique</i>	73
- <i>Auto-immunité :</i>	75
a) <i>Insulite ou infiltrat lympho-plasmocytaire</i>	75
<i>Anatomopathologie du pancréas de l'enfant</i>	
<i>diabétique</i>	76
b) <i>Association fréquente de diabète insulino-</i>	
<i>dépendant et de maladies auto-immunes</i>	79
c) <i>Activité humorale</i>	79
ANTICORPS ANTI-CELLULES D' ILOTS	79
. <i>anticorps anti-îlots cytoplasmiques (ICA)</i>	79
. <i>Complément fixant les ICA (CF - ICA)</i>	80
. <i>Auto-anticorps dirigés contre une protéine</i>	
<i>de la cellule bêta ou ICSA</i>	80

ANITCORPS ANTI-INSULINE (IAA)	80
d) Une immunité cellulaire	81
e) Efficacité des traitements immuno-suppresseurs.	82
II - CLINIQUE	83
a) Les signes de début	83
b) Le pré-diabète	84
III - BIOLOGIE	90
a) Perturbations du métabolisme hydro-carboné	90
b) Perturbations du métabolisme lipidique	90
c) Les sécrétions résiduelles d'Insuline	91
d) L'hémoglobine glycosylée et la fructosamine	95
PERSPECTIVES D'AVENIR ET THERAPEUTIQUES FUTURES	97
I - LES THERAPEUTIQUES IMMUNO-SUPPRESSIVES	98
a) Efficacité	98
b) Les limites	99
II - LE CHOIX DU TRAITEMENT LE PLUS APPROPRIE	
a) Les deux insulines matin et soir	100
b) Les multi-injections à l'aide du stylo-injecteur	101
c) Pompes à Insuline	101
d) Injections sous pression	102
III - L'AVENIR : GREFFE DE PANCREAS OU DES ILOTS DE LANGHERANS	102
a) Greffe de Pancrêas entier ou partiel	102
b) Greffe d'îlots de Langherans et de cellules bêta isolées	103

IV - TRAITEMENT DU PRE-DIABETE	
a) <i>Intérêt pour l'arrêt du processus immunologique chez les sujets à risque</i>	103
b) <i>Difficultés du dépistage</i>	104
c) <i>Ethique ; doit-on traiter les sujets à risque avant la phase d'hyperglycémie ?</i>	105
CONCLUSION	106
BIBLIOGRAPHIE	108
TABLE DES MATIERES	119
SERMENT D'HIPPOCRATE	122

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puisse-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 73

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

KERVELLA (Anne, épouse CREUSE). — Mode de découverte du diabète chez l'enfant. A propos de 22 observations. — 122 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1990).

RESUME :

On semble être longtemps resté attaché aux premiers signes cliniques du début du diabète.

Actuellement, les progrès réalisés ces dernières années dans l'étiopathogénie du diabète tendant à prouver que les phénomènes immunitaires associés à un certain terrain génétique, jouent un rôle primordial dans le déclenchement du diabète insulino-dépendant. Le début clinique de la maladie semble maintenant ne constituer que la phase ultime du diabète.

Reconnaître la maladie clinique avant son début clinique pourrait permettre d'envisager la possibilité de traitements à visée immunologique, afin de prévenir l'évolution vers l'insulino-dépendance définitive.

MOTS CLES :

- Diabète insulino-dépendant.
- Enfant.
- Auto-immunité.
- Génétique.
- Pré-diabète.
- Insuline.
- Thérapeutiques immuno-suppressives.
- Ciclosporine et diabète.

JURY : Président : Monsieur le Professeur BOUQUIER.
Juges : Monsieur le Professeur BOULESTEIX.
Monsieur le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR.
Monsieur le Professeur LAUBIE.
Membres Invités : Monsieur le Docteur HAULOT.
Monsieur le Professeur UMDENSTOCK.