

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie

جامعة عبد الحميد بن باديس مستغانم

كلية علوم الطبيعة والحياة



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Mme. ABBASSA Kaoutar

Mme. BENGUENOUNA Hanane

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : Biochimie Appliquée

THEME

**Les complications aiguës de diabète type 1 chez l'enfant au
niveau de l'EPH de Mostaganem.**

Soutenue publiquement le 07/07/2022

DEVANT LE *JURY

Présidente	Mme. BENGHARBI. Z	MCB	U. Mostaganem
Examineur	M. DAHMOUNI. S	MAA	U. Mostaganem
Promotrice	Mme HENNIA. A	MCA	U. Mostaganem

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions Dieu, notre créateur de nos avoir donné la force, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail. La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui on voudrait témoigner toute notre reconnaissance.

Nos vifs remerciements à tous les membres du jury ainsi qu'à Mme « BENGHERBI Zineb », d'avoir accepté d'assurer la présidence du jury et pour ses conseils et sa gentillesse, et Monsieur « DAHMOUNI Said » notre chef de parcours professeur au département de biologie de l'université de Mostaganem, et lui témoigner notre gratitude pour sa patience, son soutien, et surtout ses judicieux conseils, d'avoir bien voulu nous honorer de sa présence et examiner notre travail.

Nous tenons également à présenter nos remerciements distingués à notre encadrante Mme « HENNIA pour son soutien, ses conseils qui ont été précieux et nous ont permis de mener à bien notre travail. Nous tenons aussi à remercier vivement nos enseignants pour leurs soutien inestimable.

Nos sentiments de profonde gratitude vont à nos professeurs qui nous ont enseigné durant tous nos études. Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail. A tous ceux qui nous ont initiés aux valeurs authentiques, en signe d'un profond respect

DÉDICACES

A mes plus chers au monde, à mes parents.

À Mon cher père, ma sûreté et ma sécurité, le secret de ma force, et de ma confiance en moi-même, mon support, tu seras toujours le modèle par ta force et ton honnêteté, qu'Allah t'accorde la santé, le bonheur et une longue vie.

A ma chère mère la source de joie, nul mot ne parviendra jamais à exprimer tout l'amour que je te porte. J'espère que je réalise aujourd'hui un de tes rêves. Qu'ALLAH te bénisse et t'alloue la bonne santé, le bonheur et une longue vie afin que je puisse à mon tour te combler.

Espérant que vous êtes satisfait de moi

A mes deux perles Manel et Fatima Zohra, Je vous dédie ce travail, qui est le vôtre avant d'être le miens, grâce à vos regards et vos sourires que j'ai pu tenir jusqu'au bout.

A la plus chère binôme dans le monde Kaoutar, qui est une très cher amie avant d'être ma binôme, merci d'avoir été la tout au long de nos études, ainsi qu'on dehors.

À mes chères amies :Hafsa, Roufaïda, Sabrine, Sirine , Aya, Hanane, Lamia, Marwa ,Wafaa, Hadjer, Aïcha ,Hind que dieu les garde et vous donne ce que vous souhaitez

A tata Fouzia et Latifa que dieu les garde et vous donne ce que vous souhaitez

Enfin, A tous les deux grandes familles

BENGUENOUNA, AYAD, et BELBEY

BENGUENOUNA Hanane

DÉDICACES

الحمد لله الحمد الكثير على توفيقه و اعتناؤه و ما كنت لأتوفق لولا أن وفقني الله

From the bottom of my heart, i dedicate this work to :

My dear mom, the one and only, the secret of my happiness and rassurance, the wise mind and the strong lady who taught me how a muslim woman should be.

My dear dad, my security and rassurance, the secret behind my strangth and confidance, big thanks for your rides during all these past years, im so grateful for you.

I pray God to keep you both by my side with a good health.

Whishing that you are satisfied of who i am.

To the best little sister in the world, Sirine, thank u honey for giving my life another flavor, thanks for taking a good care of me sweetly, i pray God you get a great success in all fields of life.

To the best brothers i can ever have Ismail and Ayoub my support and source of fun, i thank God for your presence in my life.

To my favourite temate and partner in crime, Hanane thanks for the good quality company these past five years, i pray God to make our friendship an eternal one.

To my dear cousins Fatima zohra and Hafida who always answered my questions and gave me their help with a generous heart.

To my scientific club, and all what we build the past four years, especially the founders members, it was a huge honor for me to work and learn together.

To my social media friends Touta, Khaoula, Ferial, and Hassna who made the journey much more fun.

To Aicha and Hind who made the pediatric a joy place where the work was an enjoyable task.

To my classmates, wishing them success in their paths.

To all the members of the two big families ABBASSA and AMARA.

ABBASSA Kaoutar

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Résumé

Abstract

ملخص

Introduction..... 1

Partie bibliographique

Chapitre 1 : Diabète type 1

1. Diabète type 1(DT1).....	5
1.1. Définition	5
1.2. Classification du DT1	5
1.2.1. Diabète de type 1A	5
1.2.2. Diabète de type 1B.....	5
1.3. Physiopathologie de DT1.....	6
1.3.1. Evolution naturelle du DT1	6
1.3.2. Etiologie du DT1.....	7
1.3.2.1. Prédisposition génétique	7
1.3.2.2. Facteurs déclenchants.....	8
1.3.3. Déclenchement de la maladie auto-immune	11
1.3.3.1. Destruction par l'immunité innée.....	11
1.3.3.2. Destruction par l'immunité spécifique	11
1.3.3.3. Mécanisme de la réaction auto-immune	13

Chapitre 2 : les complications aiguës de diabète type 1

1. Hypoglycémie	15
1.1. Définition.....	15
1.1.1. Physiopathologie.....	15

1.1.2. Symptomatologie clinique.....	15
1.1.3. Mortalité.....	16
2. Hyperglycémie	16
2.1. Définition	16
2.2. Physiopathologie de l'hyperglycémie.....	17
3. Variabilité glycémique.....	17
3.1. Causes intrinsèques.....	17
3.2. Causes extrinsèques	17
3.2.1. Facteurs liés au traitement par insuline	17
3.2.2. Facteurs liés aux apports nutritionnels.....	18
3.2.3. Infection	18
3.2.4. Médicaments.....	18
4. Acidocétose diabétique	18
4.1. Définition	18
4.2. Physiopathologie	19
4.2.1. Rôle de la carence en insuline	20
4.2.2. Excès des hormones anti-insuline.....	21
4.2.3. Hyperglycémie.....	22
4.2.4. Lipolyse et cétogenèse	22
4.2.5. Acidose métabolique.....	24
4.2.6. Troubles hydro-électrolytiques.....	24
5. Coma hyperosmolaire	25

Partie expérimentale

Chapitre 1 : Matériel et méthodes

1. Objectif.....	25
2. Population de l'étude	25
2.1. Critères d'inclusion.....	25
2.2. Critères d'exclusion	25
2.3. Recueil des données	25
3. Bilan biochimique	25
3.1. Dosage de HBA1C	25
3.2. Dosage du Glucose	26
3.3. Chimie des urines	26

3.3.1. Leucocyturie	26
3.3.2. Glycosurie	27
3.3.3. Cétonurie	27
3. Analyse statistique	28

Chapitre 2 : Résultats et discussion

Résultats	29
1. Description des patients	29
1.1. Age des malades	29
1.2. Sexe	29
1.2. Profil biochimique	30
2.1. Les examens sanguins	30
2.1.1. Glycémie	30
2.1.1.1. Hyperglycémie	30
2.1.1.2. Hypoglycémie	30
2.2.2 . HbA1c	32
2.2.2.1. Répartition selon l'âge	32
2.2.2.2. Répartition selon le sexe	32
2.2. Chimie des urines	33
2.2.1. Glycosurie	33
2.2.1. Répartition selon l'Age	33
2.2.2 Répartition selon le sexe :	33
2.2.2 Cétonurie	34
2.2.2.1 Répartition selon l'âge	34
2.2.2.2 Répartition selon le sexe :	34
2.2.4. Leucocyturie	35
2.2.4.1 Répartitions selon l'âge	35
2.4.2 Répartitions selon le sexe	36
Discussion	38

Conclusion et perspective

1. Conclusion et perspective	40
Références bibliographiques	41

Liste des figures

Figure 1 : Évolution naturelle du diabète type 16

Figure 2 : Mise en évidence par marquage immunohistochimique de l'α –hydroxylase (A)
Présente au niveau des cellules sécrétrices (B) sur des sections de pancréas humain
..... 8

Figure 3 : Variations saisonnières dans l'apparition de la première auto anticorps chez les
Enfants avec HLA de susceptibilité augmentée au DT1 (A) et variations
Saisonnières des infections entérovirus (B) en Finland9

Figure 4 : Infiltration de la cellule bêta12

Figure 5 : Les défaillances clés dans la progression auto-immune du DT113

Figure 6 : Schéma représentant les conséquences de l'insulinopénie.....19

Figure 7 : Schéma représentant le rôle de la carence en insuline.....19

Figure 8 : Schéma représentant action des hormones anti- insuline.....21

Figure 9 : Schéma représentant Les causes de l'hyper cétonémie22

Figure 10 : Interprétation de leucocyturie.....27

Figure 11 : Interprétation de glycosurie et cétonurie.....27

Figure 12 : Les différents Age des malades.....29

Figure 13 : Le sexe des malades29

Figure 14 : Répartitions de Hb1Ac en fonction d'âge.....31

Figure 15 : Répartitions de Hb1Ac en fonction de sexe.....31

Figure 16 : Répartitions de glycosurie en fonction d'âge32

Figure 17 : Répartitions de glycosurie en fonction de sexe.....33

Figure 18 : Répartitions de cétonurie en fonction d'âge.....33

Figure 19 : Répartitions de cétonurie en fonction de sexe.....34

Figure 19 : Répartitions de leucocyturie en fonction d'âge.....35

Figure 20 : Répartitions de leucocyturie en fonction de sexe.....35

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les caractéristiques biologiques de l'acidocétose.....18
Tableau 2 : La fréquence de l'hyperglycémie.....30
Tableau 3 : La fréquence de l'hypoglycémie.....30

Liste des abréviations

ACT : l'Acétyl-carnitine-transférase
AcétylCoA : Acétyl- coenzymeA
ADA : l'American Association of Diabètes
AG : Acide gras
ARNm : Acide ribonucléique messenger
CD : les cellules dendritiques
CPA : Les cellules présentatrices d'antigènes
CTLA-4 : cytotoxique T-lymphocyte-associated protein 4
DT1 : Diabète type 1
DT2 : Diabète type 2
EEG : électroencéphalogramme
g/jour : Gramme par jour
GAD : Glutamt décarboxylase
GH : Growth hormone
IA-2 : Islet insuline 2
IAPP : Islet amyloid polypeptide »
IL1 : L'interleukine 2
IL2 : L'interleukine 2
IL6 : L'interleukine 6
LADA : latent auto-immune diabetes in adults
l'ITI : l'insulinothérapie intensive
l'IFN- γ : L'interféron gamma
mg /min : Milligramme par minute
mmol/l : Millimoles par litre
NK : Natural killer
OMS : Organisation Mondiale de santé
SARS-CoV-2 : Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
TNF : Facteur de nécrose tumorale
Treg : Lymphocytes T régulateurs
VDRE : l'élément de réponse a la vitamine D

VNTR-INS : Variable nombre of tandem repeat – insuline

Résumé

Le diabète de type 1 est un problème majeur de la santé publique en raison de son expansion mondiale, et de la gravité de ses complications métaboliques aiguës qui affectent la durée et la qualité de vie du patient. Dans cette étude descriptive analytique, on est concerné d'évaluer la fréquence de l'hyperglycémie, l'hypoglycémie et l'acidocétose.

D'après l'analyse statistique de cette étude qui montre une relation significative entre l'âge et la glycémie ce qui peut être expliqué par le dédoublement de la sécrétion du GH pendant la puberté; le GH est une hormone essentielle pour atteindre une croissance structurelle normale. De plus, il module la sensibilité des cellules à l'insuline.

L'hyperglycémie et l'acidocétose diabétique affectent le mode de vie de l'enfant. L'acidocétose est la complication la plus fréquente chez les enfants hospitalisés avec un pourcentage de 82.60% par rapport à l'hypoglycémie qui a été rapportée avec un pourcentage de 17.39% dans notre population.

La rémission du diabète est devenue possible par la greffe hépatique des îlots pancréatiques insulinosécréteurs.

Abstract

Type 1 diabetes is a major public health problem due to its world wide expansion and the severity of its acute metabolic complications which affect the duration and quality of life of the patient. In this analytical descriptive study, we are concerned to evaluate the frequency of hyperglycemia, hypoglycemia and ketoacidosis.

According to the statistical analysis of this study which shows a significant relationship between age and glycaemia which can be explained by the duplication of GH secretion during puberty; GH is an essential hormone for achieving normal structural growth. In addition, it modulates the sensitivity of cells to insulin.

Hyperglycemia and diabetic ketoacidosis affect the child's lifestyle. Ketoacidosis is the most common complication in hospitalized children with a percentage of 82.60% compared to hypoglycemia which was reported with a percentage of 17.39% in our population.

Remission of diabetes has become possible by liver transplantation of insulin-secreting pancreatic islets.

ملخص

يعد مرض السكري من النوع الأول مشكلة صحية عامة بسبب انتشاره في جميع أنحاء العالم وشدة مضاعفاته الحادة الأيضية التي تؤثر على مدة ونوعية حياة المريض. في هذه الدراسة الوصفية التحليلية ، نحن مهتمون بتقييم وتيرة هذه المضاعفات وبالتحديد ارتفاع السكر في الدم ونقص السكر في الدم و ارتفاع نسبة الحمض الكيتوني.

وفقا للتحليل الإحصائي لهذه الدراسة التي تظهر علاقة معنوية بين العمر ونسبة السكر في الدم والتي يمكن تفسيرها من خلال ارتفاع إفراز هرمون النمو خلال فترة البلوغ. GH هو هرمون أساسي لتحقيق النمو الهيكلي الطبيعي. بالإضافة إلى ذلك ، فهو يعدل حساسية الخلايا للأنسولين.

يؤثر ارتفاع السكر في الدم والحمض الكيتوني السكري على نمط حياة الطفل. يعد الحمض الكيتوني أكثر المضاعفات شيوعًا عند الأطفال في المستشفى بنسبة 82.60 درجة مئوية مقارنة بنقص السكر في الدم الذي تم الإبلاغ عنه بنسبة 17.39% في مجتمعنا.

أصبح التعافي من مرض السكري ممكنًا عن طريق زرع الخلايا الجذعية بيتا لجزر البنكرياس التي تفرز الأنسولين.

Introduction

Le diabète type 1 (DT1) est la première endocrinopathie chez l'enfant. Les données épidémiologiques montrent une constante augmentation de son incidence au niveau mondial [1]. Il est défini comme une maladie auto-immune au cours de laquelle les cellules bêta pancréatiques, dont le rôle est la production d'insuline, subit une destruction sélective médiée par les lymphocytes T helper CD4⁺ et les lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ [2]. Le DT1 survient sur un terrain génétique de prédisposition, impliquant plusieurs gènes qui nécessite un facteur déclenchant pour initier le phénomène auto-immune [3].

L'enfant diabétique de type 1 développe des complications métaboliques aiguës sévères, qui nécessitent une intervention rapide pour revenir à l'état d'équilibre. Parmi ces complications : l'hypoglycémie, l'hyperglycémie et la acidocétose diabétique [4].

L'hypoglycémie comme complication est définie par une urgence métabolique, non résolue, elle peut entraîner des dégâts cérébraux permanents, une diminution du fonctionnement cognitif et la mort. L'excès relatif ou absolu d'insuline, associé à des apports nutritionnels inadéquats, sont les causes principales des épisodes d'hypoglycémie [5].

Le risque d'hyperglycémie avec cétose est plus fréquent et évolue rapidement vers l'acidocétose [6]. L'acidocétose de l'enfant demeure une urgence médicale qui reste potentiellement mortelle (0.4 – 2 %), sans diminution significative du taux de mortalité ces dernières années [7]. ces complications demandent un suivi régulier qui concerne aussi bien les professionnels de santé que les enfants et leurs parents [8].

D'où l'intérêt de la présente étude qui s'intitule « Complications aiguës du diabète de type 1 chez l'enfant au niveau de l'EPH de Mostaganem ». L'évaluation de la fréquence de ces complications est faite à travers une étude épidémiologique analytique et rétrospective d'une population d'enfants diabétiques de type 1, suivis au niveau de l'EPH de Mostaganem.

Partie bibliographique

1. Régulation naturelle de la glycémie

1.1 Mécanisme de la régulation naturelle de la glycémie

Un apport continu de glucose est nécessaire à notre organisme qui a développé des stratégies lui permettant de faire face au caractère discontinu des apports nutritionnels [9]. Durant le repas, le glucose arrivant en abondance est mis en réserve. A distance des repas, le glucose est libéré en quantité nécessaire. En cas de jeûne prolongé la synthèse de glucose se fera à partir des protéines contenues dans nos muscles. Ce sont le pancréas et le foie qui orchestrent la régulation de glycémie principalement grâce à deux hormones qui sont l'insuline et le glucagon [10].

Le pancréas est stimulé par des variations de la glycémie :

- Il sécrète le glucagon en cas de baisse de la glycémie (par exemple lors d'un effort physique ou si l'on saute un repas) [11]. C'est une hormone hyperglycémiant (qui fait monter la glycémie) qui est sécrétée par les cellules α des îlots de Langerhans ;
- Il sécrète de l'insuline en cas de hausse de la glycémie (par exemple lors d'un repas). C'est une hormone hypoglycémiant (qui fait chuter la glycémie) et qui est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans [12].

Le foie est stimulé par une variation de concentration de l'insuline ou du glucagon :

- Lorsque la concentration d'insuline augmente, le foie stocke du glucose sous forme de glycogène : ce mécanisme s'appelle la glycogénèse ;
- Lorsque la concentration de glucagon augmente, le foie libère le glycogène sous forme de glucose sous l'action du glucagon : c'est la glycogénolyse [13].

Lors d'un repas, la régulation de glycémie est d'autant plus efficace chez le sujet non diabétique que la sécrétion d'insuline augmente naturellement quelques temps avant le repas. Puis l'élévation de la glycémie qui suit la prise alimentaire va déclencher un pic de sécrétion d'insuline par le pancréas. L'augmentation du taux d'insuline va :

- Stimuler l'utilisation du glucose par les muscles ;
- Stimuler la synthèse de glycogène et diminuer la production de glucose par le foie (inhibition de la glycogénolyse). La fin de la digestion accompagnée d'un retour de l'insulinémie (concentration d'insuline) à une valeur basale stimule à nouveau la production hépatique de glucose (glycogénogénèse) [14].

La période de jeûne peut être divisée en trois phases :

➤ La phase glucidique :

C'est la période interprandiale qui commence à la fin de la digestion et dure environ vingt heures. Durant cette phase, 80 % de l'utilisation du glucose est le fait des tissus non insulino-dépendants (cerveau, intestin, peau...). Le maintien de la glycémie à des valeurs acceptables est notamment assuré par la glycogénolyse hépatique. Au-delà de ces vingt heures de jeûne la réserve de glycogène hépatique est épuisée.

➤ La phase protéique :

Elle va d'un à trois jours de jeûne. La dépense d'énergie diminue, en raison d'une baisse d'activité. Les glucides sont produits par néoglucogénèse à partir des protéines.

➤ La phase cétonique :

L'utilisation du glucose est réduite de plus de 50 %, ce glucose provient de la néoglucogénèse. L'organisme utilise alors les lipides comme autre source d'énergie : c'est la lipolyse. Ces mécanismes libèrent des cétones dans l'organisme qui peuvent être toxiques si leur concentration devient trop élevée [15].

1.2 Apports et consommation énergétique des organes

Trois organes participent à la production endogène de glucose : le foie, les reins et l'intestin.

a. Le cerveau :

N'a pas besoin d'insuline pour disposer du glucose. La consommation est indépendante de l'activité physique ou cérébrale, ainsi que du poids. Chez l'adulte, la consommation du cerveau est constante et égale à 120 g/jour (5 g/h) jusqu'à 12 h de jeûne et chute à 45 g/jour après 8 jours de jeûne. Cette consommation est moindre chez l'enfant [16].

b. Le foie :

Au cours du jeûne nocturne, la production hépatique de glucose se situe entre 2 et 2.5 mg/kg/- min. Pour un jeûne prolongé, elle est maintenue à un niveau de 1.5 mg/kg/min grâce à la mise en jeu de la néoglucogénèse. Les réserves en glucose du foie sont de 70 g et sont épuisées après les 24 premières heures de jeûne. L'action du glucagon augmente l'apport hépatique en glucose, notamment en cas d'hypoglycémie. Lorsque la concentration d'insuline augmente la production endogène de glucose diminue l'inhibition de la production de glucose est obtenue pour une insulïnémie de 100 mU/l [17].

c. Les muscles :

L'insuline est indispensable aux muscles pour qu'ils puissent utiliser le glucose présent dans le sang. En cas d'activité physique, l'effet de l'insuline est renforcé [18] et les muscles peuvent ainsi disposer davantage d'énergie.

d. L'intestin :

Ce n'est que récemment que le rôle de l'intestin a été mis en évidence. Il est notamment producteur de glucose en cas de jeûne prolongé par néoglucogenèse [19].

2 Diabète type 1(DT1)**2.1 Définition**

Le diabète de type 1 (DT1) reste de loin la forme de diabète la plus fréquente chez l'enfant. Il est la conséquence d'une destruction sélective des cellules bêta des îlots de Langerhans, médiée par le système immunitaire conduisant à une carence profonde en insuline et par conséquent à l'hyperglycémie [20].

2.2 Classification du DT1

Dans le diabète de type 1, l'Organisation Mondiale de Santé (OMS) et l'Association Américaines de Diabètes (ADA) distinguent deux formes selon la cinétique d'apparition du diabète: la forme d'installation rapide, nommée diabète de type 1A, souvent chez les jeunes enfants, en règle avant 35 ans, et des formes d'installation lente que regroupe le terme « latent auto-immune diabètes in adults » ou (LADA) ainsi que la forme idiopathique de type 1B [21].

2.2.1 Diabète de type 1A

Le DT1 est causé par la destruction progressive des cellules β du pancréas par les lymphocytes T. Des lymphocytes T spécifiques de l'insuline, du glutamate décarboxylase (GAD), de l'« Islet Antigen 2 » ou antigène (IA-2) et du transporteur de Zinc ZnT8 sont détectés au cours de la maladie auto-immune. Sont également détectés des lymphocytes spécifiques d'auto-antigènes exprimés par les cellules β vis-à-vis desquels il n'est pas détecté d'autoanticorps : la protéine « islet-glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein » (IGRP), le polypeptide amyloïde « islet amyloid poly peptide » (IAPP), la chromogranine [21]. Ce sous type inclus le type 1 lent ou LADA (Latent Auto-immune Diabetes in Adults) dont l'évolution vers l'insulinopénie complète est étalée dans le temps.

2.2.2 Diabète de type 1B

Diabète idiopathique, susceptible de décompensations sur un mode céto-acidosique, sans mise en évidence de marqueurs d'auto-immunité, et qui recouvre leur insulino-sécrétion avec le temps [22].

2.3 Physiopathologie de DT1

2.3.1 Evolution naturelle du DT1

L'histoire naturelle reconstruite d'après l'étude par un schéma proposé par Eisenbarth [23], montre une décroissance silencieuse de la masse des cellules bêta en fonction du temps chez un sujet avec prédisposition génétique et jusqu'à l'apparition du diabète après un élément déclencheur (figure 1) [22]. Ce modèle suggère qu'un individu, avec un risque génétique de développer la maladie et une masse cellulaire bêta donnée, va être exposé à des facteurs environnementaux. Certains de ces facteurs vont déclencher une immunité contre la cellule beta. L'apparition des auto-anticorps dirigés contre les antigènes de la cellule beta est le témoin de cette immunité, avec en parallèle une activation des lymphocytes T auto-réactifs capables de détruire les cellules bêta. On peut donc distinguer 4 phases dans l'évolution du DT1 :

- A. Une phase de latence :** caractérisée par une prédisposition génétique avant le déclenchement de l'auto-immunité par un facteur extérieur ;
- B. Une phase préclinique :** c'est une phase silencieuse, où les mécanismes immuns détruisent la cellule bêta ;
- C. Une phase de pré-diabète :** où la glycémie à jeun est encore préservée mais la glycémie après charge en glucose (hyperglycémie provoquée par voie orale) est pathologique du fait d'une sécrétion d'insuline diminuée mais encore équivalente à 20 % de la sécrétion normale ;
- D. Une phase clinique :** l'hyperglycémie, par carence en insuline correspondant à la destruction de plus de 85-90 % de la masse des cellules bêta fonctionnelles. [22].

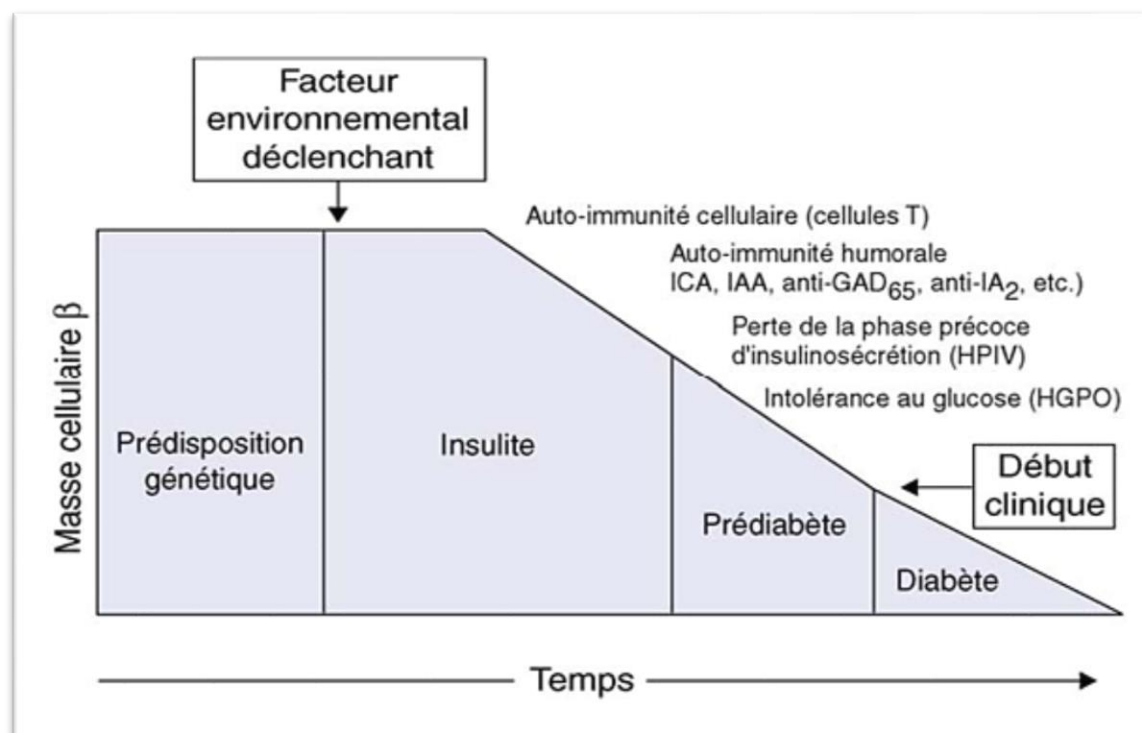


Figure 1.Évolution naturelle du diabète type 1 [35].

2.3.2 Étiologie du DT1

2.3.2.1 Prédisposition génétique

Le DT1 survient sur un terrain génétique prédisposant complexe, impliquant plusieurs gènes. Ceci se traduit par un risque augmenté dans la fratrie par rapport à la population générale [24]. La prédisposition génétique est multigénique et le screening du génome humain a permis d'identifier dix-huit régions génomiques différentes participant à la prédisposition au DT1 [25].

Actuellement les gènes qui sont bien identifiés sont : le variant de susceptibilité se situe dans la région du gène de l'insuline, appelé IDDM2, qui est connu sous le nom du polymorphisme 5' du gène de l'insuline (VNTR-INS ou variable nombre of tandem repeat-insuline) localisé dans le promoteur du gène de l'insuline en 11p15 (IDDM2) expliquerait 10-20 % de la susceptibilité génétique à la maladie [28]. Il s'agit d'un site de liaison du facteur de transcription Pur1 contrôlant l'intensité de la réponse insulinaire au glucose dans l'îlot et de l'expression du gène de l'insuline dans le thymus. ; Et un autre locus de susceptibilité est localisé en 2q33 (IDDM12) codant pour la protéine (CTLA-4 ou cytotoxique T -lymphocyte - associated- protein 4) est impliquée dans la modulation de la réponse auto-immune [21].

2.3.2.2 Facteurs déclenchants

A. Microbiote intestinal

La colonisation bactérienne intestinale à la naissance et dans l'enfance est un élément clé dans le développement de l'immunité innée et adaptative [22]. Le contexte génétique, le mode d'accouchement, le sevrage du lait maternel, l'introduction des aliments solides puis le mode alimentaire, l'usage ou non d'antibiotiques, les conditions d'hygiène sont des facteurs qui contribuent à façonner le microbiote intestinal. La diversité de la flore semble assez stable notamment en ce qui concerne le rapport des familles *bacteroides* et *firmicutes* [29]. Alors que la taxonomie des espèces bactériennes est stable au cours de l'enfance, l'analyse de la flore d'enfants finlandais à haut risque génétique de DT1 a révélé sur les trois premières années de vie une réduction de la diversité bactérienne dès l'apparition des autoanticorps associés au DT1, puis un profil inflammatoire avec une augmentation de l'expression de la bêta-défensive à la révélation clinique du diabète. [29].

Cette réponse inflammatoire peut modifier la perméabilité de la muqueuse intestinale et la réponse immunitaire. D'autres études chez l'homme suggèrent l'implication d'une modification de la composition du microbiote intestinal dans l'apparition du diabète. Il est aussi intéressant de noter que le diabète de la souris NOD s'accompagne d'une augmentation de la réponse du système inné vis-à-vis du microbiote, que le changement de la flore est capable de modifier cette réponse et de prévenir la maladie [30].

B. Vitamine D

Le diabétique de DT1 subit une perte du rythme saisonnier au niveau des taux sériques de vitamine D, associée à une incapacité à augmenter sa synthèse en période estivale. Les taux plasmatiques restent dans la norme (20 à 50 mg/ml) mais il apparaît quand même que le métabolisme de la vitamine D est réellement perturbé au cours de cette maladie [31].

Des études montrent que lorsqu'on injecte à des souris NOD des produits diabétogènes comme le cyclophosphamide, cela entraîne un diabète qui semble être dû à une perturbation des cellules régulatrices et notamment des cytokines. Il y a alors une augmentation des taux d'ARNm, des Th1 like et d'autres cytokines. L'administration de vitamine D entraîne une suppression significative de la production de ces ARNm, donc une protection nette contre le diabète induit par le cyclophosphamide a été observée [32].

Les cellules β -pancréatiques possèdent une activité 1α -hydroxylase, qui permet l'hydroxylation de la 25(OH) D en 1,25(OH) 2 vitamine D3 ou calcitriol. Cette forme active de la vitamine D pourra agir sur les cellules pancréatiques puisque son récepteur y

est également présent. Elle interviendrait dans la croissance des cellules β , dans la synthèse d'insuline par activation de la transcription de son gène, la preuve étant que des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) ont été identifiés dans le promoteur du gène humain de l'insuline [34].

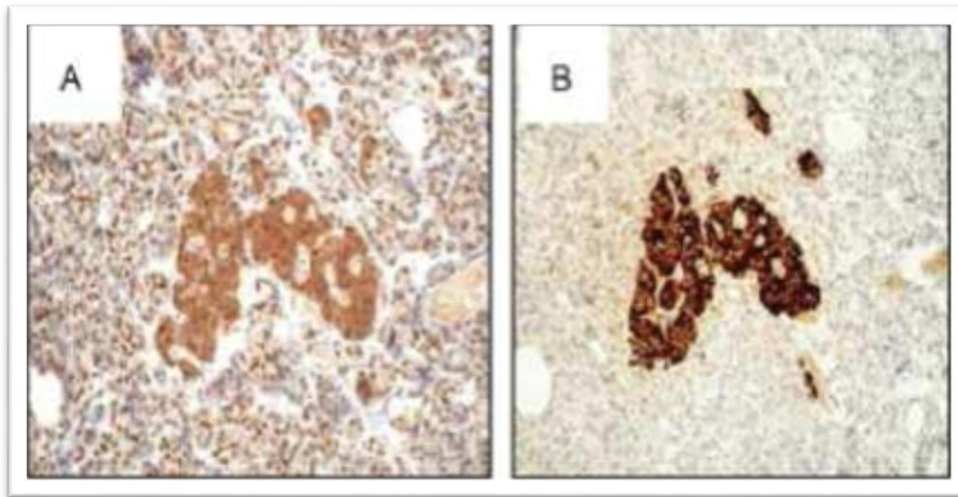


Figure 2. Mise en évidence par marquage immunohistochimique de l'1 α -hydroxylase (A) présente au niveau des cellules sécrétrices (B) sur des sections de pancréas humain [32].

C. Albumine bovine

Le rôle de déclencheur du mécanisme auto-immun détruisant les îlots B de Langerhans a été attribué à l'albumine sérique bovine, il existe au sein de cette albumine sérique bovine une séquence de 17 acides aminés baptisée ABBOS qui, par immunisation, induit la formation d'anticorps capables de se lier à une protéine de surface des cellules B pancréatiques de taille 69KDa (protéine p69), induite par l'interféron γ . Cette séquence ABBOS serait immunogène uniquement chez des sujet ayant les haplotypes HLA de classe II (DR /DQ) correspondants, capables de lier et de présenter ce peptide ABBOS aux lymphocytes T. La destruction des cellules bêta serait donc facilitée par la fonction effectrice immunitaire spécifique d'ABBOS. Des épisodes infectieux banals, entraînant le passage dans la circulation d'interféron γ , induiraient l'expression de protéine p69 à la surface des cellules bêta, exposant transitoirement certaines de ces cellules à l'attaque immunitaire. La longue période précédant l'appariation clinique du diabète pourrait être expliquée par la nature transitoire de tels infectieux induisant l'expression de la protéine p69 sur les cellules, cet enchainement semble avoir été confirmé par l'évolution des taux d'anticorps. Anti- ABBOS chez les enfants pendant les deux années qui suivent

l'installation du diabète de type 1, et par la comparaison avec le taux d'anticorps chez des sujets sains [32].

Des études complémentaires sont en cours pour confirmer le rôle de ce facteur qui pourrait constituer non seulement un marqueur de risque de diabète de type 1 mais un véritable facteur causal. Alors l'augmentation du risque de diabète de type 1 soit avec une exposition précoce dans les trois premiers mois au lait de vache, soit avec un allaitement de moins de trois mois.

D. Infections virales

De nombreux virus ont été incriminés dans l'étiopathogénie du DT1. Les infections virales, notamment aux entérovirus et plus particulièrement le virus Coxsackie B pendant la période périnatale ont été décrites comme des facteurs de risque suspects dans la survenue du DT1 [33].

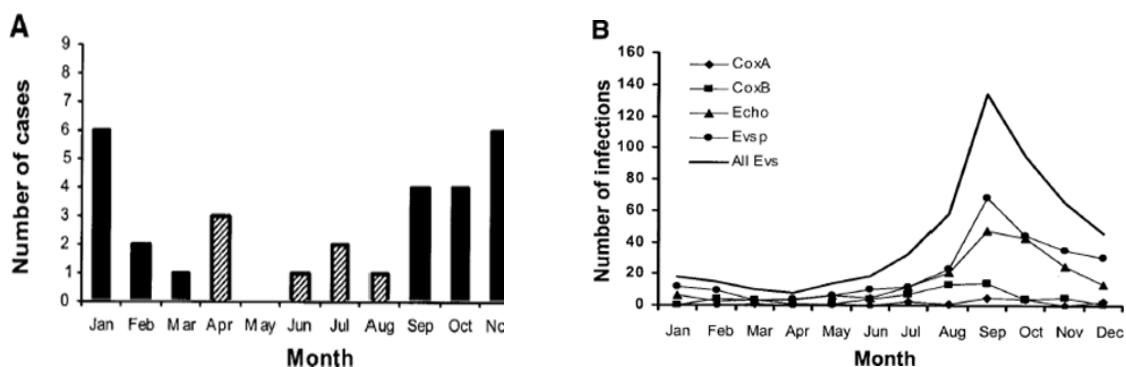


Figure 3. Variations saisonnières dans l'apparition de la première auto anticorps chez les enfants avec HLA de susceptibilité augmentée au DT1 (A) et variations saisonnières des infections entérovirus (B) en Finland [33].

La saisonnalité du diagnostic de la maladie est bien connue et a été confirmée par l'étude Eurodiab [34] qui a montré l'existence d'un pic hivernal dans tous les pays d'Europe, pour les deux sexes et au niveau de toutes les tranches d'âge entre 1 mois et 14 ans [33]. Cette variation saisonnière renforce l'hypothèse d'une origine virale du diabète de type 1, essentiellement l'hypothèse du rôle de l'infection à entérovirus. Ce qui peut s'expliquer par la fréquence des infections virales en hiver. L'étude finlandaise « The Finnish Diabetes Prediction and Prevention study » met en évidence des variations saisonnières de l'apparition des auto-anticorps spécifiques du diabète avec une fréquence plus importante

en automne [35]. Les expositions aux entérovirus, dans l'enfance est associées au risque de développer ultérieurement un DT1 dans un délai très variable [33]. Malgré la diminution de la fréquence des infections à entérovirus ces dernières décennies dans les pays développés, l'incidence du DT1 a augmenté. Pour expliquer ce paradoxe, *Viskari et col*, ont introduit «l'hypothèse de la polio» : plus un virus est répandu dans une population, moins les formes générées par l'agression de ce virus sont graves [36].

E. Toxiques

Il a été montré que la streptozotocine, qui est un antibiotique, était sélectivement toxique pour les cellules bêta des îlots de Langerhans en provoquant des cassures de l'ADN, à l'origine du DT1. Depuis, ce médicament est utilisé comme modèle animal de DT1 (modèle STZ) [276]. D'autres substances chimiques ont été incriminées dans le DT1 comme l'alloxane et la pentamidine [37].

2.3.3 Déclenchement de la maladie auto-immune

Les mécanismes initiant la rupture de la tolérance immunitaire et déclenchant l'activation initiale des lymphocytes T demeurent méconnus, plusieurs hypothèses ont été proposées, et plusieurs facteurs ont incriminés. Le système immunitaire est orchestré principalement par deux types de cellules : les cellules présentatrices d'antigènes, particulièrement les cellules dendritiques (CD), et les lymphocytes T, les CD diffèrent fonctionnellement et phénotypiquement en fonction de leur stade de maturation. Immatures ; ces cellules ont des capacités phagocytaires très importantes et phagocytent tous les débris cellulaires, bactériens, viraux... cependant ces cellules ne peuvent pas présenter les antigènes [38].

2.3.3.1 Destruction par l'immunité innée

D'autres types de cellules, y compris les NK (Naturel Killer), les lymphocytes B, les macrophages et les cellules dendritiques jouent également un rôle de coordination. Les macrophages peuvent initier la sensibilisation, le développement et l'activation des cellules T cytotoxiques au cours de DT1 [39].

2.3.3.2 Destruction par l'immunité spécifique

La réaction immunitaire contre la cellule bêta est principalement due à un déficit dans la mise en place de la tolérance thymique. Un auto-antigène pancréatique est représenté par des cellules de type macrophagique à des cellules T. Cela est à l'origine d'une cascade

d'activation cellulaire et de production de cytokines. La synergie d'éléments cellulaire et plasmatiques aboutit à la destruction des cellules β .

Les cellules TCD8 responsables de la destruction impliquent une interaction directe LT/cellule β , leur cytotoxicité relève plusieurs mécanismes. Les LTC libèrent des protéines (perforine) et des sérines estérases (granzymes) dont leur pénétration dans la cellule cible induit l'apoptose de celle-ci. Les débris cellulaires des cellules bêta induit l'apparition des auto-anticorps par les lymphocytes B qui ne sont pas impliquée dans la réaction auto-immune mais utiliser comme indicateurs humoraux dans le diagnostic du DT1 [40].

Actuellement plusieurs auto-anticorps sont identifiés :

A. Les anticorps anti-insuline

Les études expérimentales chez la souris NOD ont mis en évidence des épitopes très immunogènes portés par la chaîne B en position B9-23. Des titres élevés d'IAA sont rencontrés avant l'âge de 5 ans et sont associés à une forme agressive de destruction, contre moins de 50 % des sujets de plus de 15 ans qui développent un diabète. D'après les études prospectives chez les enfants de mères diabétiques, les IAA sont les premiers autoanticorps spécifiques à se positiver [41].

B. Les anticorps anti-GAD65

La glutamate décarboxylase est une enzyme présente dans des microvésicules des cellules neuroendocrines. Les GADA sont présents dans 70 à 80 % des sérums de nouveaux diabétiques de type 1 et dans 7 à 10 % des diabétiques ayant un phénotype proche du diabète de type 2 et représentant un sous-groupe de patients intitulé « diabète de type 1 à marche lente » (diabète LADA). La valeur prédictive des GADA positifs de façon isolée est faible. En revanche, cette valeur prédictive augmente de façon notable en présence d'un autre auto-anticorps [42].

C. Les anticorps anti-IA-2

L'antigène IA2 d'origine neuroendocrine correspond à une forme inactive de la famille de la tyrosine phosphatase, enzyme impliquée dans la régulation de la sécrétion d'insuline. La protéine IA-2 et sa portion transmembranaire, appelée phogrine ou IA-2, sont localisées préférentiellement dans les granules de sécrétion d'insuline. Les IA-2 sont présents chez 60 à 80 % des diabétiques de type 1 [43].

D. Les anticorps anti-ZnT8

La famille des transporteurs de zinc est fortement exprimée dans la cellule bêta et joue un rôle physiologique important, du fait de l'implication du zinc dans le stockage de l'insuline. Le DT1 est associé avec des autoanticorps dirigés contre la protéine du transport

du zinc Slc30A8 (ZnT8). Les ZnT8A sont retrouvés chez 60 % des patients DT1 à la découverte. Leur positivité permet de classer en DT1A 10 à 20 % des nouveaux diabétiques avec phénotype évident de DT1 et GADA et IA2A négatifs [44].

2.3.3.3 Mécanisme de la réaction auto-immune

La destruction auto-immune des cellules β entraîne la libération des auto-antigènes qui sont traités par les cellules présentatrice d'antigène (CPA) et des lymphocytes T auxiliaires (cellules Th) en association avec des molécules du CMH de classe II. IL-12 libéré par les CPA active le LTH1 ce qui entraîne l'équilibre entre les cellules effectrices et des cellules régulatrices [45].

Les cellules LTH1 produisent de l'IL-2, qui active les lymphocytes T cytotoxiques à devenir cytotoxique (CTL), et l'IFN- γ , ce qui peut stimuler les macrophages (MO) à devenir cytotoxique. Ces macrophages cytotoxiques relâchent les cytokines cytotoxiques contre les cellules β pancréatiques, y compris IL-1, le TNF- α , et de l'IFN- γ , et les radicaux libres. Les cellules TH1 sécrètent aussi des cytokines qui sont directement cytotoxiques [46].

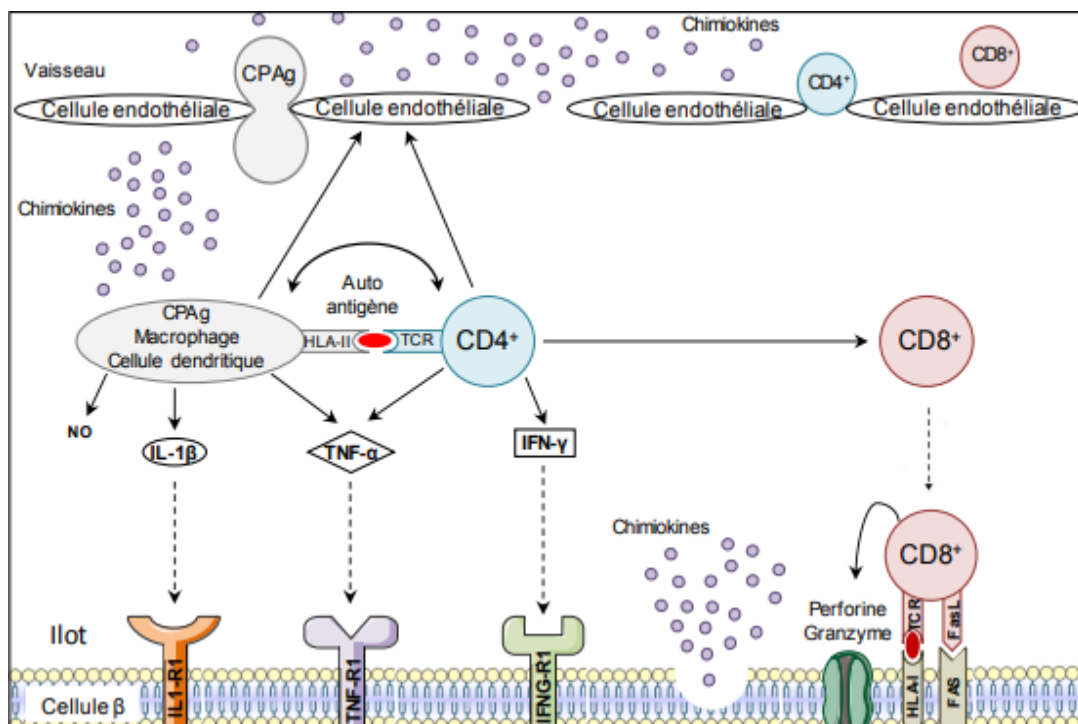


Figure 4. L'infiltration de la cellule bêta [45].

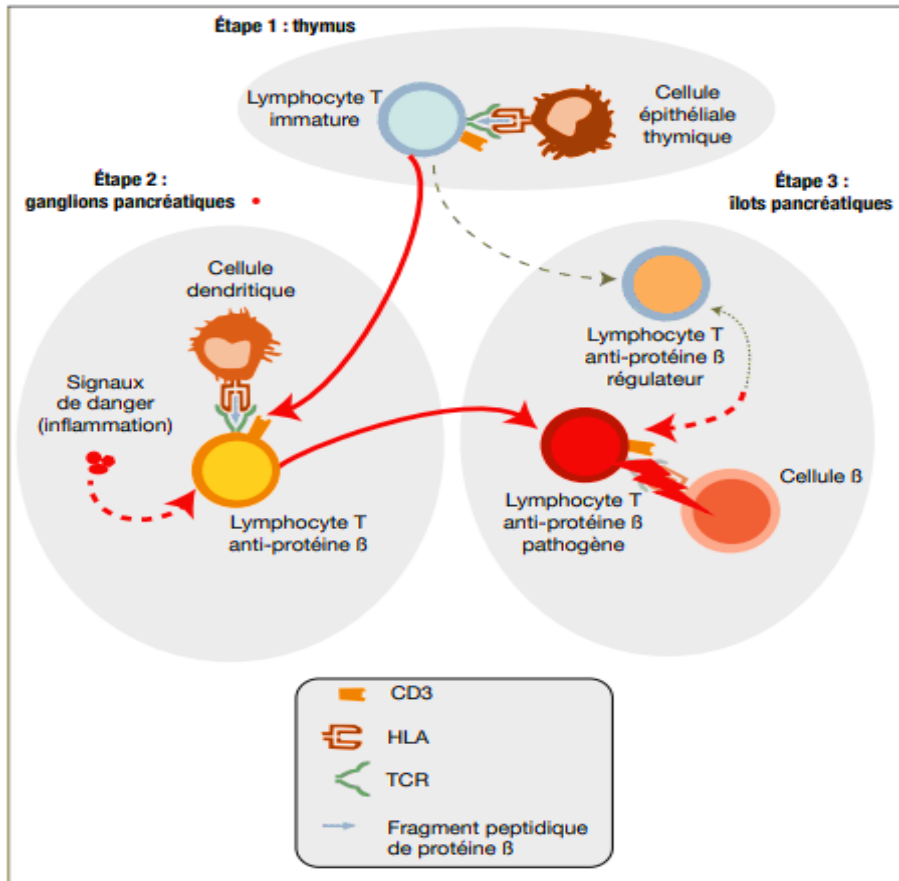


Figure 5. Les défaillances clés dans la progression auto-immun du DT1 [47].

1 Hypoglycémie

1.1 Définition

L'hypoglycémie est une situation fréquente en pédiatrie, Le seuil de glycémie basse retenu pour étayer le diagnostic d'hypoglycémie est compris entre 0,5 et 0,6 g/l (2,8-3,3 mmol/l) [48]. Elle est qualifiée de sévère, avec ou sans signes neurologiques graves. Dans la littérature consacrée au contrôle glycémique en réanimation, l'hypoglycémie est, arbitrairement, considérée comme sévère pour un seuil inférieur à 0,4 g/l (2,2 mmol/l) [49].

1.1.1 Physiopathologie

Lorsque la glycémie chute sous l'effet de l'insuline, l'organisme réagit en sécrétant plusieurs hormones dont l'effet est hyperglycémiant [50].

Le glucagon est l'hormone essentielle de la contre-régulation. Il agit en stimulant la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatique. Les catécholamines agissent également en stimulant la glycogénolyse et la néoglucogenèse. Leur rôle ne devient important que lorsque la réponse du glucagon est perdue. La sécrétion des catécholamines lors d'une hypoglycémie est deux à trois fois plus forte chez l'enfant que chez l'adulte. Le rôle du cortisol, ou d'hormone de croissance GH (growth hormone) sur la glycémie est moins crucial. Ils agissent en synergie avec le glucagon pour corriger hypoglycémie. Ils interviennent en stimulant la production hépatique de glucose, en diminuant l'utilisation musculaire du glucose et en favorisant la mobilisation des précurseurs de la néoglucogenèse. La restauration de la réponse adrénérgique à hypoglycémie est possible, à condition d'éviter strictement toute hypoglycémie pendant quelques semaines. [51].

1.1.2 Symptomatologie clinique

La symptomatologie clinique de l'hypoglycémie dépend de l'activation du système nerveux autonome et de la privation cérébrale de glucose. La réponse nerveuse autonome à hypoglycémie se traduit par une anxiété, des palpitations, des sueurs et une sensation de faim. Les symptômes neurologiques liés à la glycogénie sont très nombreux et variés : malaise, troubles d'humeur et du comportement, dysfonctions cognitives (difficultés de concentration ou d'élocution, incapacité à prendre des décisions), convulsions, coma. L'encéphalopathie hypoglycémique représente la forme la plus grave. Elle est responsable directement ou non de 2 à 4% des décès dus au diabète [52].

Plusieurs études ont montré une association entre l'hypoglycémie et une diminution du fonctionnement cognitif chez les enfants avec DT1 en particulier ceux diagnostiqués avant l'âge de cinq à six ans. Ces troubles touchent en particulier des capacités verbales [53], les qualifications de mémoire, et la capacité d'organiser et rappeler l'information, même après une hypoglycémie légère [54]. Des anomalies d'EEG ont été trouvées chez 80% des enfants diabétiques avec une histoire d'hypoglycémie grave, comparée seulement à 30% des enfants diabétiques sans une histoire d'hypoglycémie grave et 24% d'enfants avec un bon contrôle glycémique [52].

1.1.3 Mortalité

Le glucose est le carburant métabolique obligatoire, indispensable pour le cerveau dans des conditions physiologiques [55]. Parce qu'il ne peut synthétiser du glucose ou en stocker de manière conséquente dans les astrocytes, le cerveau nécessite quasiment un approvisionnement continu de glucose à partir du secteur plasmatique. La diffusion du glucose du sang vers les cellules cérébrales est directement en fonction de la concentration plasmatique artérielle de glucose (la glycémie). À des niveaux de glycémie normale (ou élevée) le taux de transport du glucose du sang vers le cerveau excède la quantité de glucose nécessaire au métabolisme cérébral. Entre 3,9 et 7,1 mmol/l, il existe une relation linéaire entre la glycémie et la concentration de glucose intracérébrale qui se situe alors entre 0,8 et 2,3 mmol/l [56]. Cependant, la consommation cérébrale de glucose dépasse les capacités de transport du glucose lors des situations de glycémie basse avec une concentration de glucose intracérébrale proche de zéro quand la glycémie est inférieure à 2 mmol/l. Ainsi, cette situation de neuroglycopénie engendre un dysfonctionnement cérébral pouvant aboutir à une mort cérébrale en cas d'hypoglycémie profonde et prolongée[57].

2 Hyperglycémie

2.1 Définition

L'hyperglycémie se définit par une glycémie qui dépasse 250mg/dl cela nécessite la recherche des corps cétoniques. Le risque d'hyperglycémie avec cétose est plus fréquent et évolue rapidement vers l'acidocétose[50].

2.2 Physiopathologie de l'hyperglycémie

L'hyperglycémie est due au traitement incorrect par insuline qui provoque par la suite des concentrations plasmatique élevées de glucose, dans le cas d'un stress tel qu'une

chirurgie, ou un sepsis, les hormones de contre-régulation (glucagon, cortisol, growth hormone (GH), catécholamines) sont hyper secrétées pour tenter de maintenir l'homéostasie. Les cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine IL-1, IL-6, factor- α constituent les déterminants principaux de la réponse hormonale. L'une des conséquences majeures de l'hyperactivité hormonale (cortisol et adrénaline) induit une hyperglycémie par stimulation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse [50].

3 Variabilité glycémique

La variabilité glycémique représente les fluctuations de la glycémie dans une période donnée. Cette variabilité dépend de plusieurs causes intrinsèques et extrinsèques.

3.1 Causes intrinsèques

Différentes études cliniques ont déjà montré que la variabilité glycémique joue un rôle important dans le développement des complications du diabète. Expérimentalement, la variabilité glycémique active au niveau cellulaire un stress oxydatif, résultat d'une perturbation du statut oxydatif intracellulaire, induite soit par production excessive de radicaux libres, soit par diminution de la capacité de défense anti-oxydante. Les radicaux libres réagissent avec des substrats oxydables (dont le glucose) et produisent des radicaux carbonyles. Ces derniers ont de multiples effets intracellulaires, comme la glycation des protéines, l'altération de la structure de l'ADN, la génération de produits de peroxydation lipidique, la modulation de la transcription de nombreux gènes et la mort cellulaire. Il a déjà été montré que les radicaux libres interviennent dans l'apparition des troubles de l'insulinosécrétion et de la sensibilité à l'insuline: les cellules bêta sont très sensibles au stress oxydatif, les radicaux libres inhibant la sécrétion d'insuline [58].

3.2 Causes extrinsèques

3.2.1 Facteurs liés au traitement par insuline

Contrairement aux insulines sous-cutanées lentes ou semi-lentes, l'utilisation d'insuline rapide en continu au pousse seringue électrique réduirait le risque de variabilité glycémique. Cependant, l'ITI (l'insulinothérapie intensive) peut être responsable de fluctuations glycémiques. Dans la population des deux études de Louvain, la moyenne des amplitudes glycémiques maximales quotidiennes est augmentée. Les hypoglycémies plus nombreuses avec l'ITI pourraient être un reflet de cette variabilité. En pratique courante, le traitement habituel d'une hypoglycémie est l'administration de glucose intraveineux en

bolus. Cette mesure permet de limiter rapidement l'impact direct de l'hypoglycémie. Cependant d'après des données expérimentales, ces recharges glucosées pourraient induire des hyperglycémies brutales avec une cinétique rapide, induisant une variabilité importante qui peut s'avérer délétère [58].

3.2.2 Facteurs liés aux apports nutritionnels

L'initiation, les modifications ou encore l'arrêt des apports nutritionnels, entéraux ou parentéraux peuvent avoir des conséquences sur le niveau glycémique d'un patient en réanimation [58]. Les fluctuations glycémiques peuvent alors être observées, surtout si un traitement par insuline est en cours. Différents éléments pourraient contribuer à ces fluctuations glycémiques. L'assimilation calorique des apports entéraux et l'échec de l'alimentation entérale sont liées à l'intolérance gastrique et très souvent à des défaillances d'organes sous-jacentes [50].

3.2.3 Infection

L'infection est un important facteur de risque de variabilité glycémique l'hyperglycémie a été rapportée chez environ la moitié des patients infectés par le SARS-CoV-2, avec une prise en charge parfois difficile. Cette hyperglycémie a également été relevée chez des patients infectés par le SARS-CoV-2 patients infectés par le SARS-CoV-2, des coronavirus peuvent diminuer la sécrétion endogène d'insuline [59].

3.2.4 Médicaments

Dans l'étude CORTICUS, la corticothérapie chez les patients en choc septique augmente significativement les épisodes d'hyperglycémie [52]. En plus, la glycémie à jeun le lendemain d'un bolus de méthylprednisolone, peut augmenter jusqu'à 150 % de sa valeur de base [53].

4 Acidocétose diabétique

4.1 Définition

L'acidocétose diabétique se définit par l'association de trois anomalies biologiques, L'hyperglycémie avec glycosurie et cétonurie, associées à une acidose métabolique causée par l'accumulation des corps cétoniques dans le sang. Les principales caractéristiques biologiques de cette complication sont résumées dans le tableau ci-dessous[61].

Tableau 1. Les caractéristiques biologiques de l'acidocétose [61].

	légère	modérée	Sévère
Glycémie	> 2,5 g/L	> 2,5 g/L	> 2,5 g/L
pH artériel	7,25—7,30	7,0—7,4	< 7,0
Bicarbonate (mEq/L)	15—18	10—14	< 10
Cétonurie	Positive	Positive	Positive
Cétonémie	Positive	Positive	Positive
Osmolarité	Variable	Variable	Variable
Trou anionique	> 10	> 12	> 12
État mental	Normal	Normal/somnolence	Somnolence/coma

4.2 Physiopathologie

L'acidocétose diabétique est caractérisée par une accumulation de corps cétoniques dans le sang, conséquence d'une insulino-pénie profonde et de l'action concomitante d'autres hormones (glucagon, cortisol, GH et catécholamine) [62]. L'hyperglycémie, la lipolyse et la cétonogénèse jouent un rôle prépondérant dans le développement de cette décompensation métabolique et des troubles hydro-électrolytiques et acido-basiques qu'elles engendrent [65]

Ces troubles sont résumés dans la figure suivante :

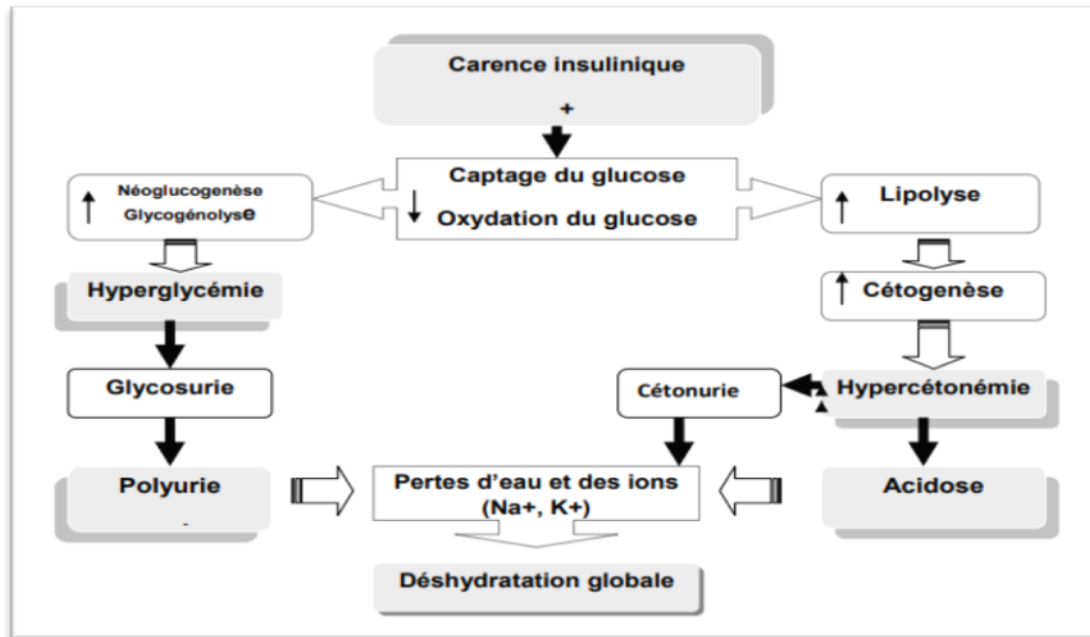


Figure 6. Schéma représentant les conséquences de l'insulinopénie [65].

4.2.1 Rôle de la carence en insuline

L'insulinopénie est responsable d'une lipolyse adipocytaire accrue, libérant des acides gras (AG) dont le métabolisme hépatique produit des corps cétoniques et une augmentation de la production hépatique du glucose (néoglucogénèse, glycogénolyse) qui fournit du glucose aux tissus glucodépendants la production hépatique du glucose (néoglucogénèse, glycogénolyse) qui fournit du glucose aux tissus glucodépendants [62]. Cette carence en insuline est absolue dans le diabète de type 1 (DT1) du fait de la destruction des îlots de Langerhans et lorsque les besoins en insuline deviennent considérablement accrus (situation de stress, affection intercurrente...) [66].

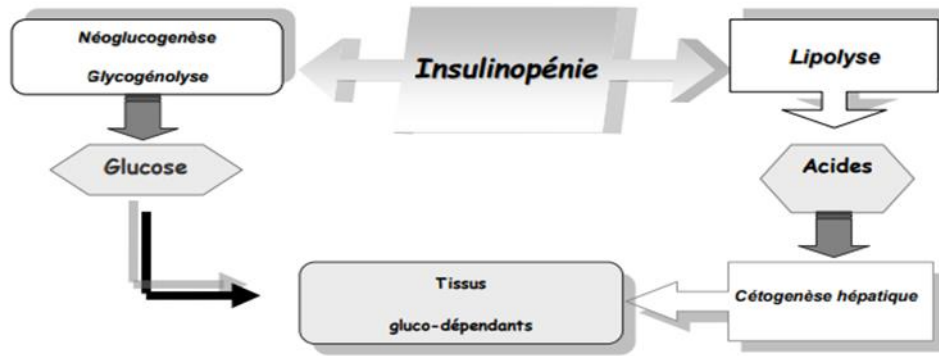


Figure7. Le rôle de de la carence en insuline [67].

4.2.2 Excès des hormones anti-insuline

Les hormones de contre régulation jouent un rôle important et synergique dans l'acidocétose diabétique. Leur excès réduit considérablement les effets biologiques de l'insuline.

4.2.2.1 Le glucagon

Est un puissant hyperglycémiant, il agit à trois niveaux sur le métabolisme hépatiques :

- Activation de la glycogénolyse et inhibition de la synthèse du glycogène.
- Blocage de la glycolyse et activation de la néoglucogenèse
- Activation de la cétogenèse [62].

4.2.2.2 Le cortisol

Stimule la lipolyse. Son action hyperglycémiant s'explique par :

- Augmentation des acides aminés précurseurs de la néoglucogenèse ;
- Induction des enzymes hépatiques de la néoglucogenèse ;
- Inhibition de l'utilisation périphérique du glucose

4.2.2.3 Les catécholamines

Ont une action hyperglycémiant et lipolytique (effet β). Elles stimulent la cétogenèse et inhibent la sécrétion d'insuline. Les catécholamines interviendraient particulièrement dans certaines agressions aiguës (infarctus, traumatisme, choc, stress psychologique), causes déclenchantes de la décompensation acidocétosique [64].

4.2.2.4 L'hormone de croissance (GH)

L'hormone de croissance a été identifiée comme un facteur important de la réduction de la sensibilité à l'insuline, à travers plusieurs effets partagés entre l'insuline et l'hormone de croissance [71].

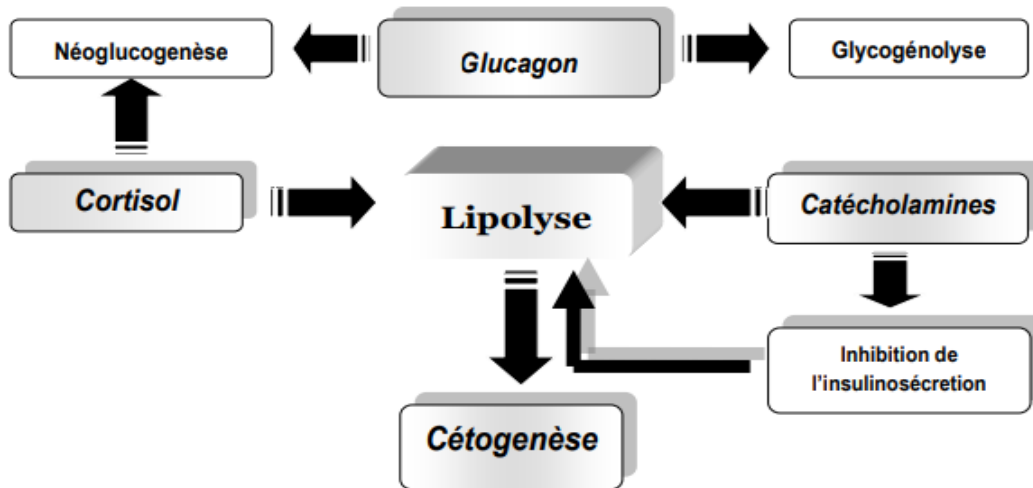


Figure 8. Action des hormones anti –insuline [71].

4.2.3 Hyperglycémie

L'hyperglycémie est la conséquence d'un excès de production de glucose en rapport avec l'absence de transport insulinosensible du glucose dans le tissu adipeux et le muscle, la glycogénolyse hépatique (75 g/24h) et surtout la néoglucogenèse (125 g/24h) [70]. En revanche, le rein est un organe clé dans l'élimination de cet excès de glucose, entraînant une polyurie osmotique et limitant en général à 4 g/l (22mmol/l) l'hyperglycémie en absence d'insuffisance rénale [71].

Tous ces phénomènes contribuent, à l'exception de la glycosurie, à élever la glycémie d'où diurèse osmotique, hypovolémie et déshydratation [78].

4.2.4 Lipolyse et cétogenèse

La carence insulinique et l'excès d'hormones anti-insuline induisent un accroissement de la lipolyse, ce qui entraîne une libération des acides gras libres et du glycérol, qui au niveau du foie, sont oxydés en acétyl-coenzymeA (AcétylCoA). De toutes les voies de réutilisation de l'acétylCoA, la synthèse des corps cétoniques est la voie préférentielle [62,66].

Cette cétogénèse est fortement accrue par l'influx des acides gras vers le foie, mais aussi par l'accroissement de la concentration de l'acétyl-carnitine-transférase (ACT) indispensable au transfert de l'acétylCoA du cytoplasme à la matrice intramitochondriale. L'activité de cet enzyme est sous la dépendance du taux de malonylCoA (substrat utilisé dans la lipogénèse), ainsi la diminution de sa concentration stimule l'activité de l'ACT, et par conséquent l'apport d'acétylCoA nécessaire à la formation des corps cétoniques [69, 70,79].

La cétogénèse aboutit à la formation de l'acide acéto-acétique, l'acide bêta-hydroxy butyrique (par réduction de l'acide acéto-acétique) et l'acétone (par décarboxylation de l'acide acéto-acétique) [66,78].

Dans le plasma, les corps cétoniques sont totalement dissociés, ils peuvent être oxydés, décarboxylés ou éliminés par les urines : cétonurie responsable toute fois d'une perte accrue de potassium (K^+) et de sodium (Na^+). Leur accumulation et leur dissociation en anion et ion H^+ sont responsables de l'acidose métabolique [80,81]. L'augmentation de la cétonémie et l'apparition d'une cétonurie résultent donc essentiellement de l'hypercétogénèse.

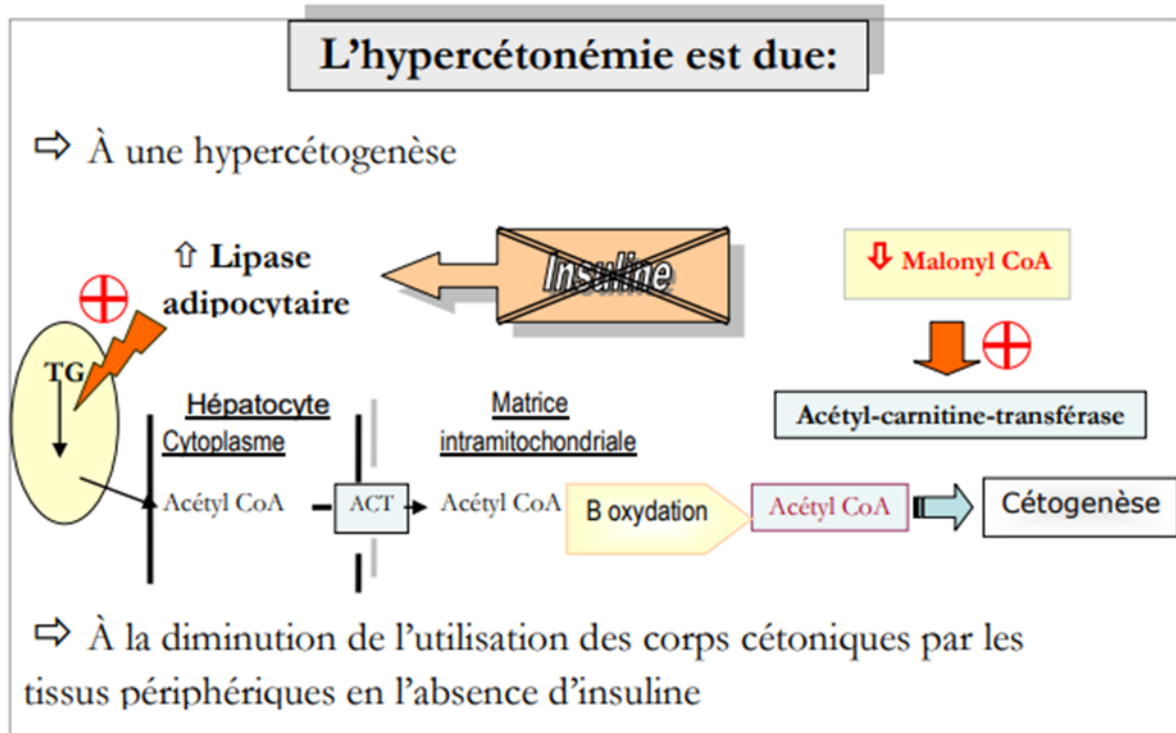


Figure9. Les causes de l'hypercétonémie [78].

4.2.5 Acidose métabolique

L'acidose résulte d'une production importante d'acides cétoniques et leur accumulation dans le sang. Elle stimule les centres respiratoires (dyspnée de Kussmaul), favorisant ainsi l'élimination de l'excès en ions H^+ et active les systèmes tampons intracellulaires qui échangent les ions H^+ contre Na^+ et K^+ [66,71].

En l'absence de traitement précoce, l'acidose grave peut provoquer une dépression respiratoire et être responsable d'une diminution de la contractilité myocardique et du tonus vasculaire, entraînant un collapsus cardio-vasculaire aggravant d'éventuels états ischémiques (infarctus myocardique, attaque cérébrale), de même qu'une inhibition de l'excrétion rénale de l'acide urique responsable d'une hyper-uricémie [62,78].

4.2.6 Troubles hydro-électrolytiques

a. La déshydratation est due

- A la diurèse osmotique ;
- A la polygnée (élimination d'acétone au niveau pulmonaire) ;
- Aux vomissements fréquents.

Cette déshydratation entraîne une hypovolémie responsable d'une insuffisance rénale fonctionnelle avec hyperaldostéronisme secondaire visant à la réabsorption d'eau et de sodium au niveau du tubule rénal. Néanmoins, le bilan sodé reste négatif [80,82].

b. Les pertes de sodium sont consécutives

- A l'élimination des corps cétoniques dans les urines sous forme de sels ;
- A la diurèse osmotique ;
- Aux vomissements

La perte de sodium est en moyenne de 7 à 10 mmol/kg, la natrémie peut être abaissée du fait de l'hyper osmolarité liée à l'hyperglycémie, mais peut être normale ou même élevée si la perte d'eau est plus importante que celle de sel [71].

c. Les pertes de potassium ont lieu à deux niveaux

- Passage du potassium intracellulaire vers le compartiment extracellulaire dû :
- Au catabolisme : glycogénolyse et protéolyse ;
- A l'hyper osmolarité extracellulaire ;
- Elimination du potassium dans les urines due ;
- A l'élimination des corps cétoniques dans les urines sous forme de sels ;
- A la diurèse osmotique ;

- A l'hyperaldostéronisme [83].

5 Coma hyperosmolaire

Rare chez l'enfant. La déshydratation domine, il est lié à une insuffisance d'apport hydrique ou à l'apport de grandes quantités de boissons sucrées. L'hyperglycémie est généralement très importante jusqu'à 50 mmol/l ; il existe une hypernatrémie mais pas de cétose. Les besoins en insuline sont très élevés. La réhydratation doit être prudente en raison du risque d'œdème cérébral. Le coma hyperosmolaire reste sévère avec un risque de mortalité et de séquelles important [84].

Partie expérimentale

1 Objectif

Cette étude analytique et descriptive s'est déroulée au niveau de service de pédiatrie de l'EPH *Che Guevara* de Mostaganem et concernait 69 enfants dont l'âge varie entre 1 mois et 14ans. Cette étude a comme objectif, la description de la fréquence des complications aiguës de DT1 chez ces enfants.

2 Population de l'étude

2.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus les enfants, âgés de moins de 14 ans, qui ont été hospitalisés au service de pédiatrie de l'EPH de la willaya de MOSTAGANEM.

Les critères de sélection des malades sont :

- hypoglycémie] 0.2 - 0.6 g/l] ;
- hyperglycémie \geq 2.5 g/l ;
- glycosurie \geq deux croix ;
- acétonurie \geq deux croix.

2.2 Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude les enfants dont le recueil de données était impossible ou insuffisant.

2.3 Recueil des données

L'étude a été faite après la consultation des bilans biologiques archivés des patients diabétiques de type 1 au niveau du service de pédiatrie de l'EPH.

Le recueil des données nous a permis de recueillir les informations suivantes :

- Des informations générales : âge et sexe ;
- Bilan biochimique : HbA1c, glycémie et chimie des urines.

3 Bilan biochimique

L'analyse biochimique effectuée pour les enfants diabétiques comporte le dosage du glucose, HbA1c et chimie des urines.

3.1 Dosage de HBA1C

Le dosage a été effectué en utilisant la technique par immuno-turbidimétrie certifiée par IFCC (International Federation of ClinicalChemists). Le dosage de l'Hba1c sur les analyseurs

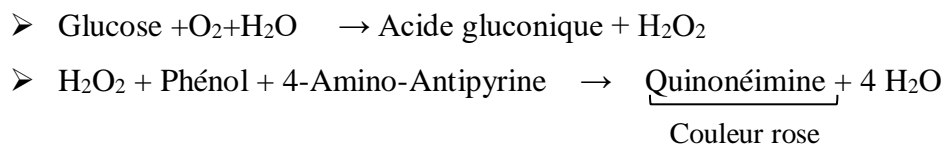
COBAS INTEGRA utilise des anticorps monoclonaux fixés à des particules de latex. Les anticorps se lient à la partie N-terminale de la chaîne β de l'HbA1c. Les anticorps encore libres sont agglutinés à l'aide d'un polymère synthétique présentant plusieurs répliques de la partie N-terminale de la chaîne β de l'HbA1c. La variation de turbidité est inversement proportionnelle à la quantité de glycoprotéines liées et est mesurée par turbidimétrie à 552 nm. Le résultat final est exprimé en pourcentage d'HbA1c et calculé à partir du ratio HbA1c/Hb [85].

Le dosage de l'HbA1c est donné en pourcentage.

3.2 Dosage du Glucose

Le dosage s'effectue pour quantifier le glucose dans le sérum. Une prise de sang veineux du patient doit être faite à jeun sur l'anticoagulant (fluorure-héparine ou l'héparine-iodacétate). Il est conseillé d'éviter de traiter les échantillons hémolysés ou contaminés.

La technique utilisée est basée sur une méthode enzymatique du glucose oxydase (GOD). Le glucose en solution aqueuse est oxydé par le dioxygène dissout, en acide gluconique avec formation de peroxyde d'hydrogène selon l'équation suivante :



L'intensité de la coloration rose développée est proportionnelle à la concentration en glucose. Elle est mesurée par photométrie à 505 nm. La coloration reste stable pendant 30 minutes à 20°C-25°C ou 10 minutes à 37°C. Cette méthode est linéaire jusqu'à 5 g/L [85].

3.3 Chimie des urines

La chimie des urines est un examen systématique qui permet d'orienter le diagnostic en mettant en évidence dans l'urine d'éventuels éléments anormaux. Le test de la bandelette réactive sèche doit être pratiqué sur des urines fraîches, émises depuis moins d'une heure où ayant été gardées à + 4°C pendant moins de 4 h. Les bandelettes doivent être conservées dans leur emballage d'origine, fermé, au sec, au frais et à l'abri de la lumière. Cet examen est réalisé pour doser la cétonurie, la glycosurie, et la leucocyturie [85].

3.3.1 Leucocyturie

Le test met en évidence l'activité des estérases granulocytaires présentes dans les leucocytes intacts ou lysés, qui produisent une coloration bleue après 60-120 secondes. Une leucocyturie signale une inflammation et n'est pas spécifique pour une infection urinaire (IU). La présence

de leucocytes seuls sur la BU a une sensibilité de 62-82% et une spécificité de 82-90% pour détecter une infection urinaire (IU).6. L'absence de leucocytes sur la bandelette a une valeur prédictive négative de 97-99% (figure 15)[85]

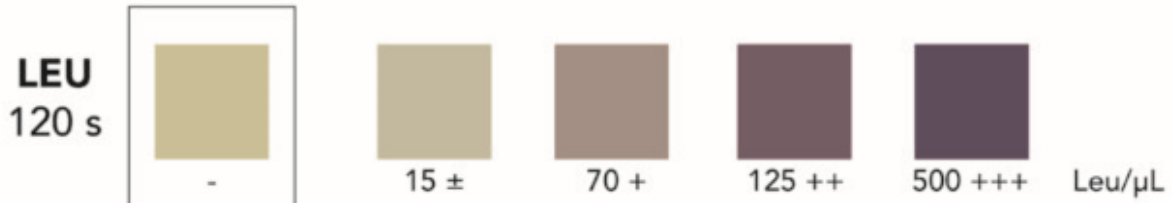


Figure10. Interprétation de leucocyturie [85].

3.3.2 Glycosurie

Le glucose est normalement filtré par le glomérule et réabsorbé en totalité dans le tubule proximal dans le cas physiologique normal. Une glycosurie apparaît lorsque le taux de glucose filtré dépasse la capacité de réabsorption du tubule (en général 10-11 mmol/l).13. La détection repose sur la réaction glucose oxydase/peroxydase qui est spécifique au glucose figure(15) [85].

3.3.3 Cétonurie

Dépistage des corps cétoniques (acide acétylacétique et acétone) par le principe de la réaction colorimétrique par les nitroprussiates de sodium [85]. La lecture des résultats pour la cétonurie et le glycosurie se fait après 1 minute (figure).

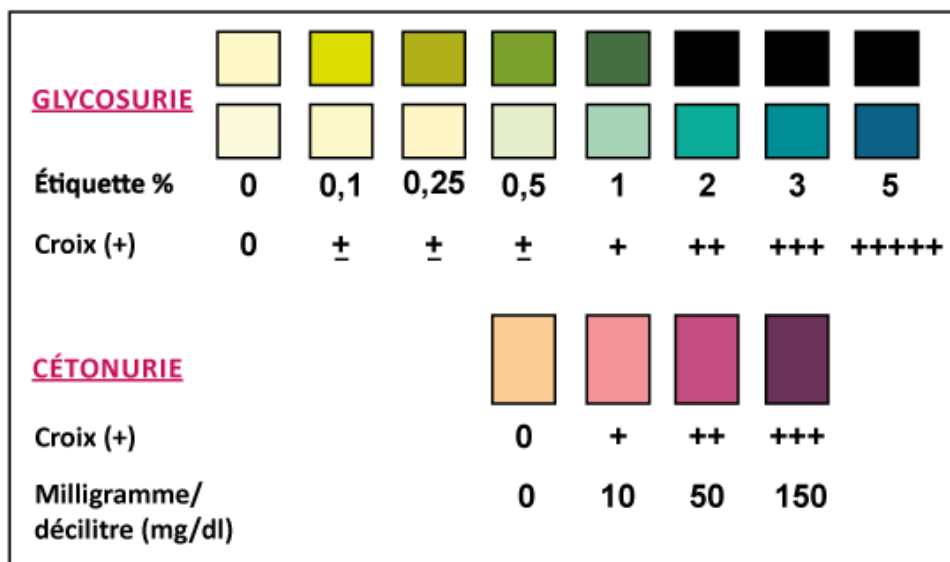


Figure11. Interprétation de glycosurie et cétonurie [85].

4 Analyse statistique

L'analyse statistique des données recueillies est réalisée avec Microsoft Excel. Le test utilisé dans cette étude est STEPDISC à un intervalle de confiance ($p < 0.05$).

1 Description des patients

1.1 Age des patients

Les patients étudiés sont classés en trois tranches d'âge : [0 – 4 ans [, [4-9ans [et [9-14 ans] . L'âge moyen est de 8 ans avec une répartition presque égale pourcentage de 36% vs 39% pour les tranches d'âge entre [4-9ans [et [9 à 14 ans], respectivement (Figure 1).

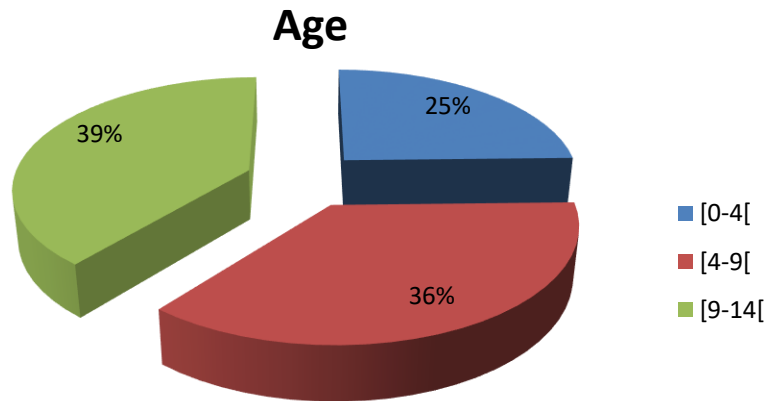


Figure 12. Les différentes classes d'âge des patients.

1.2 Sexe des patients

Dans notre série, les pourcentages de sexe sont de 45% pour le sexe féminin et de 55% pour le sexe masculin (figure 2).

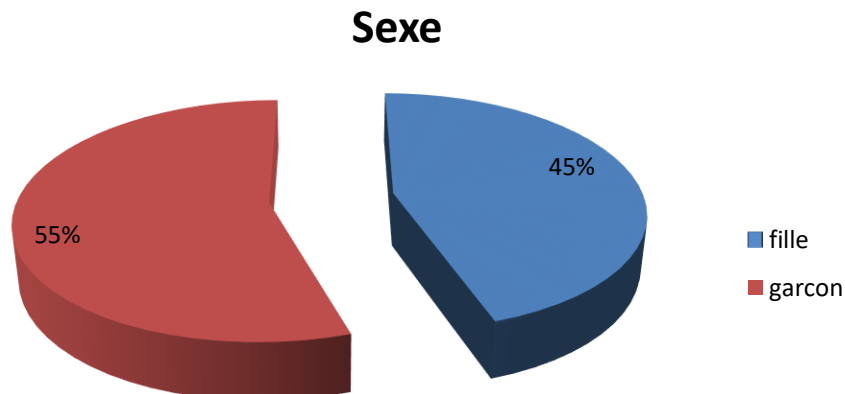


Figure 13. Le sexe des patients.

2 Profils biochimiques des patients

Tous les patients ont bénéficié à l'admission d'une glycémie capillaire, Hb1Ac et d'un examen par kétodiastix à la recherche d'une glycosurie et d'acétonurie.

2.1 Dosage sanguin

2.1.1 Glycémie

2.1.1.1 Hyperglycémie

La glycémie chez nos patients variait entre 2,99 et 5.96 g/L. La glycémie moyenne est environ de 3.82g/l. 64.05% des cas avaient une glycémie entre 2.99 et 5 g/l. 35.95% des cas avaient une glycémie qui dépassait 5 g/l.

Tableau 2. La fréquence de l'hyperglycémie

Glycémie	Nombre de cas	Fréquence
2.99 - 5 g/l	32	64.05%
> 5g/l	25	36.23%

2.1.1.2 Hypoglycémie

La glycémie chez nos patients variait entre 0.2 et 0.67 g/l et la glycémie moyenne est d'environ de 0.50 g/l. 2.89% des cas avaient une glycémie ≤ 0.2 g/l. 14.49% des cas avaient une glycémie qui dépassait 0.2 jusqu'au 0.67 g/l.

Tableau 3. la fréquence de l'hypoglycémie

Glycémie	Nombre de cas	Fréquence
≤ 0.2 g/l	2	2.89%
0.3 - 0.67g/l	10	14.49%

2.1.2 HbA1c

2.1.2.1 Répartition selon l'âge

Nos résultats montrent des moyennes de 9.70, 9.72 et 9.92 pour les tranches d'âge de 1 mois à 4ans, 4 à 9 ans, et 9 à 14ans, respectivement. La tranche d'âge montrant un mauvais équilibre glycémique est celle comprise entre 9-14 ans (figure14)

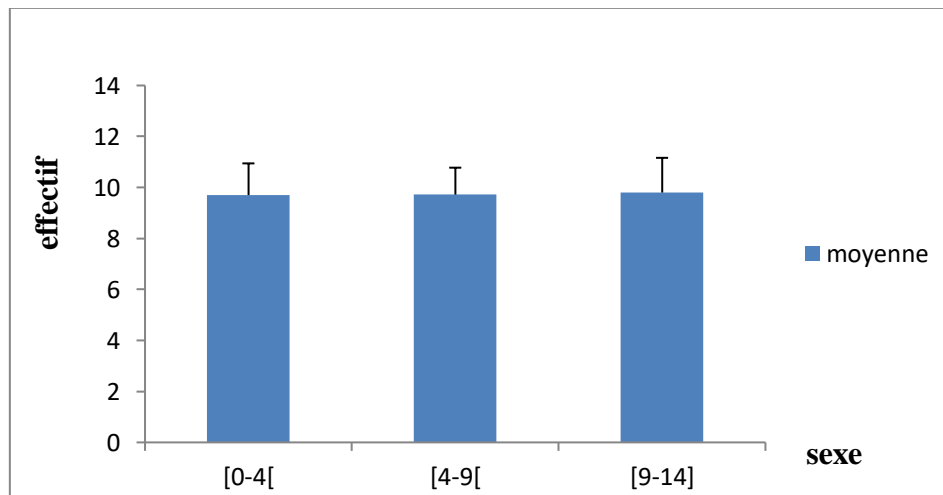


Figure14. Répartition de Hb1Ac en fonction de l'âge des patients.

2.1.2.2 Répartition selon le sexe

Les deux sexes représentent à part égale un mauvais équilibre glycémique de 11.72 % pour le sexe féminin et 11.67% celui masculin (figure15).

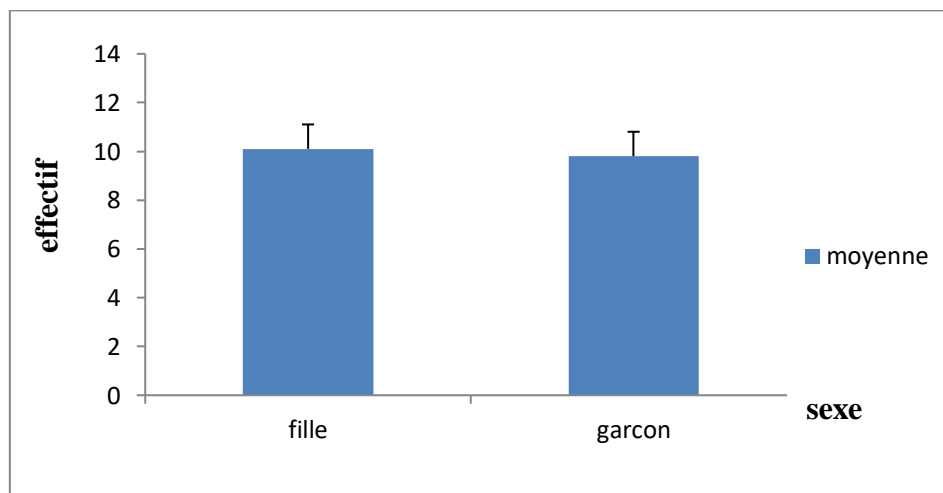


Figure 15. Répartitions de Hb1Ac en fonction de sexe des patients.

2.2 Chimie des urines

2.2.1 Glycosurie

2.2.1.1 Répartition selon l'Age

Nos résultats montrent des pourcentages de 23.52%, 41.17% et 11.17% dans la tranche d'âge 1mois à 4ans, 28.57%,40%,11.76% dans la tranche d'âge de 4ans à 9ans et de 40%, 61.90 % et 14.28% dans la tranche d'âge 9ans à 14 ans pour les concentrations de glycosurie (500 mg/dl,1000mg/dl et 2000 mg/dl) respectivement . Nous remarquons une augmentation important de glycosurie dans la tranche d'âge 9-14ans (figure16).

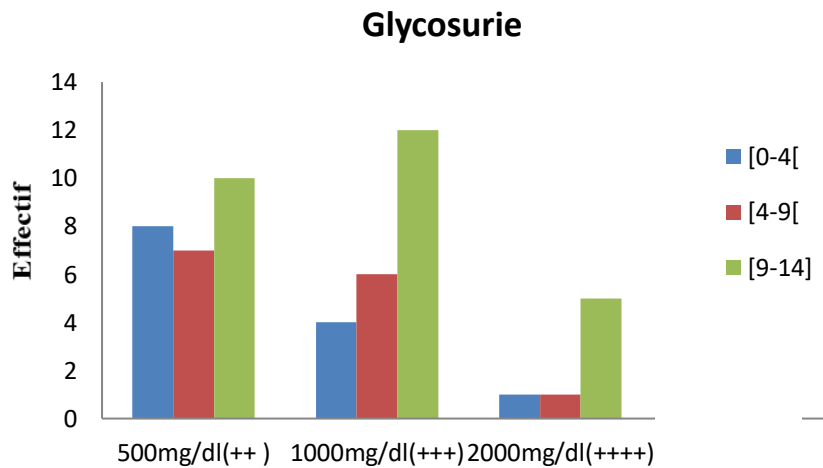


Figure 16. Répartition de glycosurie en fonction de l'âge des patients.

2.2.1.2 Répartition selon le sexe :

Les deux sexes représentent à part égale des pourcentages de concentrations de glycosurie (500 mg/dl, 1000mg/dl et 2000 mg/dl) de 28.49%,32.84%,17.33% pour le sexe féminin et de 29.01%,35.33%,16.21% pour le sexe masculin respectivement. (figure16)

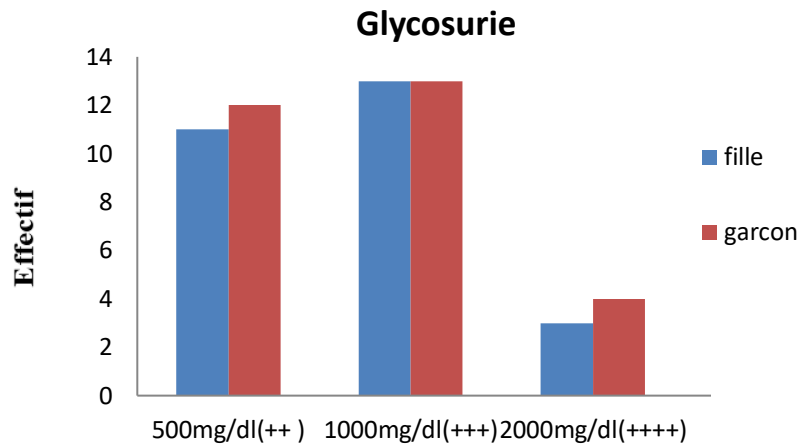


Figure 17. Répartition de glycosurie en fonction de sexe des patients

2.2.2 Cétonurie

2.2.2.1 Répartition selon l'âge

Nos résultats montrent des pourcentages de 23.48%,41.96%,11.22% dans la tranche d'âge 1mois à 4ans, 28.29%,40.47%,11.76% dans la tranche d'âge 4ans à 9ans et de 41.56%,69.90 %,23.50% dans la tranche d'âge 9ans à 14 ans pour les concentrations de cétonurie (40 mg/dl, 80mg/dl, 160mg/dl). Nous remarquons une augmentation important de cétonurie dans la tranche d'âge 9-14ans (figure18).

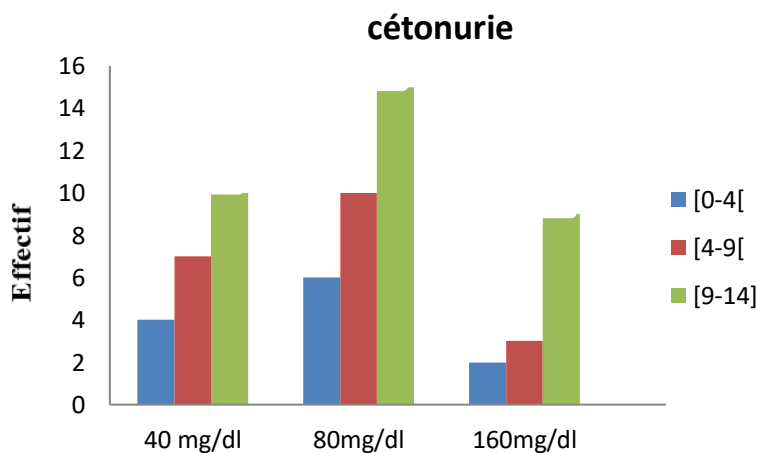


Figure 18. Répartitions de cétonurie en fonction de l'âge des patients

2.2.2.2 Répartition selon le sexe :

Les deux sexes représentent à part égale des pourcentages de concentrations de cétonurie résultats montrent des pourcentages de 29.01%,39.84%,17.82% pour le sexe féminin et de

29.96%,38.43%,16.91% pour le sexe masculin .les deux sexes représente des concentrations presque égale de cétonurie (figure19)

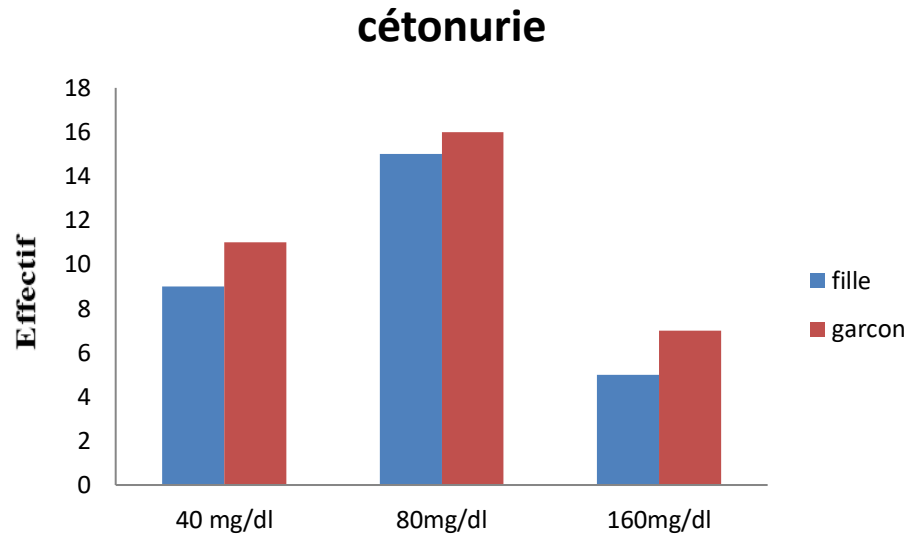


Figure 19. Répartition de cétonurie en fonction de sexe des patients

2.2.3 Leucocyturie

2.2.3.1 Répartition selon l'âge

La leucocyturie varie entre deux valeurs 15leu/ μ l et 70 leu/ μ l nos résultats montrent des pourcentages de 16.22% et 17.96% dans la tranche d'âge 1mois à 4ans, 17.89% et 16.34% dans la tranche d'âge 4ans à 9ans et de 17.39% et 17.57% dans la tranche d'âge 9ans à 14 ans. Les différentes tranches d'âges représentent une similarité dans la concentration leucocytaire des urines (figure 20).

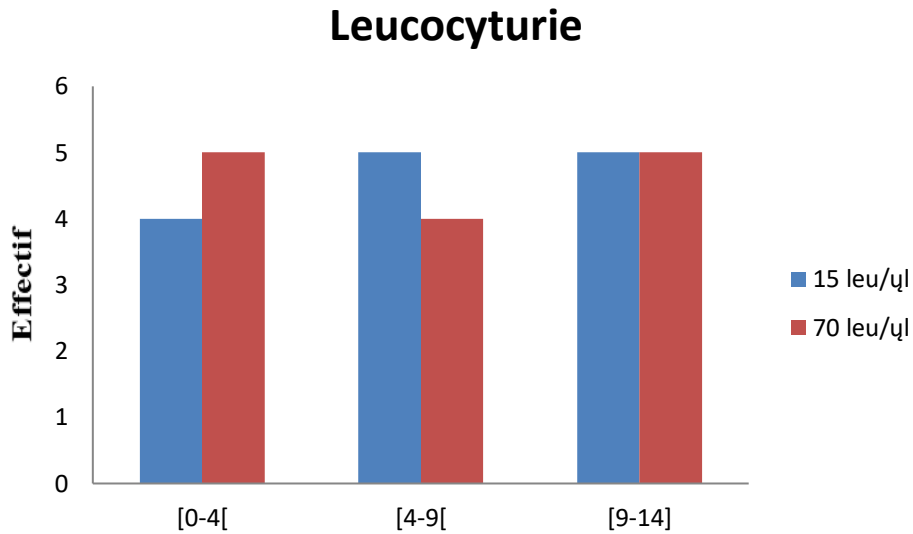


Figure 20 . Répartition de leucocyturie en fonction de l'âge des patients

2.2.3.2 Répartition selon le sexe

Nous avons dans les deux sexes une leucocyturie varie entre deux valeurs 15leu/μl et 70 leu/μl ; nos résultats montrent des pourcentages de 28.23% et 32.84% pour le sexe féminin et de 30.84% et 31.22% pour le sexe masculin .les deux sexes représente des concentrations presque égale de leucoyturie (figure 21)

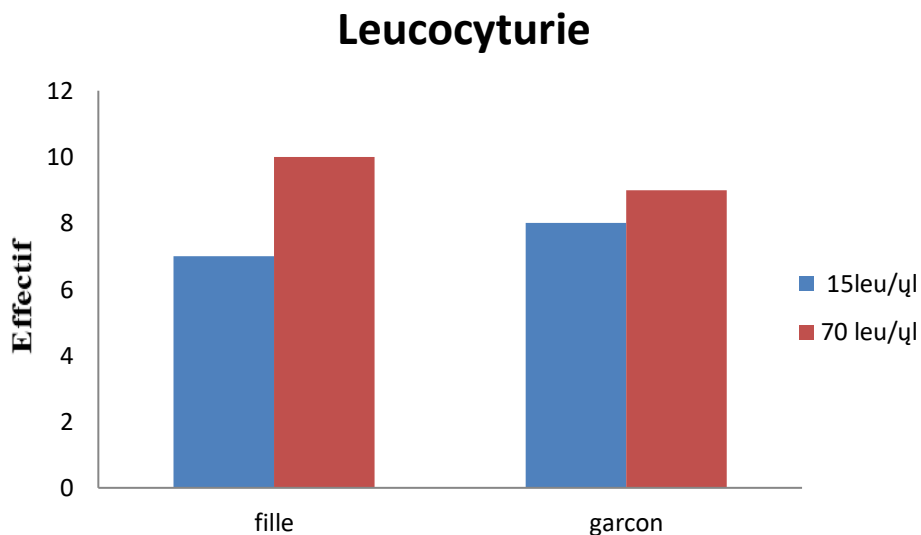


Figure 21 . Répartition de leucocyte en fonction de sexe des patients

Discussion

L'enfant diabétique de type 1 développe des complications métaboliques aiguës sévères, qui nécessitent une intervention rapide pour revenir à l'état d'équilibre. Parmi ces complications : l'hypoglycémie, l'hyperglycémie et l'acidocétose diabétique.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à l'hypoglycémie, l'hyperglycémie et l'acidocétose diabétique comme complications chez une population de 69 enfants diabétiques de type 1.

Les résultats de l'analyse statistique montrent une relation significative ($p < 0.05$) entre l'âge et la glycémie. Effectivement, les enfants âgés de 9 à 14 ans présentaient une hyperglycémie distincte comparativement aux plus jeunes. Une synthèse de travaux faite par Silva et Hala (2007) rapporte des constats similaires et explique cette hausse de glycémie par une insensibilité à l'insuline pendant la puberté. Insensibilité relativement légère remarquée chez des adolescents sains qui devient amplifiée chez ceux atteints de diabète de type 1. L'insensibilité à l'insuline liée à la puberté est compensée d'ailleurs par une hausse de la sécrétion d'insuline. Comme ce stade physiologique de puberté correspond à des changements hormonaux majeurs, il est devenu évident d'associer les hormones incriminées à l'insensibilité à l'insuline pendant l'âge de puberté.

Le déclenchement de la puberté inclut un dédoublement de la sécrétion d'hormone de croissance et une augmentation des stéroïdes sexuels entraînant le développement de caractères sexuels secondaires, une forte augmentation de la taille et une modification de la composition corporelle. Or à l'âge adulte, les taux de stéroïdes sexuels restent élevés et l'insensibilité à l'insuline diminue avec la diminution des taux d'hormone de croissance. De plus, plusieurs effets partagés entre l'insuline et l'hormone de croissance ont été signalés expliquant l'implication de cette dernière dans la réduction de la sensibilité à l'insuline.

L'hyperglycémie et l'acidocétose diabétique affecte le mode de vie de l'enfant. L'acidocétose est la complication la plus fréquente avec un pourcentage de 82.60% dans notre population et de 95% dans une autre étude qui évalue l'évolution de l'acidocétose en Grande Bretagne dans une population de 125 enfants diabétiques. Malgré l'absence de relation significative entre la tranche d'âge et l'acidocétose diabétique ($p > 0.05$), on

observe une augmentation régulière de cette dernière à l'état modéré chez les enfants hospitalisés. Des observations similaires sont signalées dans l'étude Mahamane Sani *et al.* (2020) portant sur 125 patients, admis pour acidocétose au sein du service des urgences médicales et du service de médecine interne de l'Hôpital National de Niamey. La fréquence de la population d'enfants hospitalisés pour acidocétose diabétique est en augmentation régulière. Dans la littérature, l'hypoglycémie a été rapportée dans 5-25% des cas ceci est similaire aux résultats observés dans notre étude que le taux de survenue d'hypoglycémie dans notre étude est 17.39%.

Conclusion et perspectives

Le diabète de type 1 est un problème majeur de santé publique en raison de son expansion mondiale, et de la gravité de ses complications métaboliques aiguës qui affectent la durée et la qualité de vie du patient.

Nos résultats montrent que l'acidocétose est la complication la plus fréquente dans notre population et majoritairement dans la tranche d'âge [9 -14 ans] qui comporte un mauvais équilibre glycémique par rapport aux autres tranches d'âges .

Parmi les stratégies d'information des médecins et des autres professionnels de santé, des familles et des adolescents, le suivi dans les services de pédiatrie de la fréquence de l'acidocétose au moment du diagnostic, continue à fonctionner de façon efficace. Comme moyen représentant le meilleur rapport coût-efficacité, il permet d'établir de façon pérenne une campagne d'information qui réduira sur le long terme le risque de complications au moment du diagnostic de DT1 chez l'enfant et l'adolescent.

Toutefois, la rémission du diabète est devenue possible, cette possibilité autrefois utopique est une réalité obtenue par la greffe hépatique des îlots pancréatiques insulino-sécréteurs. Cette technique bien codifiée assure une indépendance insulinique avec normalisation glycémique persistante dix ans chez environ un tiers des patients [1][2]. Elle nécessite une immunosuppression permanente pour éviter le rejet des greffons.

Référence bibliographiques

- [1]. International Diabetes F. *IDF DiabetesAtlas*. 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes F; 2015. Consulté le 21/11/2017. [[Google Scholar](#)]
- [2]. Pugliese A. Insulinitis in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016;17 Suppl 22:31-6.
- [3]. Nyaga DM, Vickers MH, Jefferies C, Perry JK, O'Sullivan JM. The genetic architecture of type 1 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;477:70-80.
- [4]. Cruz DSMD, Collet N, Nóbrega VM. Quality of life related to health of adolescents with dm1: an integrative review. *Cien Saude Colet*. 2018 Mar;23(3):973-989. [[PubMed](#)].
- [5]. Boitard C. Le diabète de type 1. Des biomarqueurs à une prévention. *Bull Acad Natl Med* 2017;201:297—310.
- [6]. Cryer PE. Hypoglycemia: the limiting factor in the glycemic management of the critically ill ? *Diabetologia* 2006;49: 1722—5.
- [7]. ABABOU M.R. Diabète : Le début de la prise en charge. *Espérance Médicale*. 2018. Tome 11N° : 108p :435-440.
- [8]. Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, Hood KK, Laffel LM, Weinzimer SA, Wolfsdorf JJ, Schatz D. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018 Sep;41(9):2026-2044. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- [9]. A. Basdevant, M. Laville, and E. Lerebours. *Traité de nutrition clinique de l'adulte*, chapter 6, pages 42–53. Flammarion Médecine, 2010.
- [10]. Item 233 a Diabète sucré de type 1 Collège des Enseignants d'Endocrinologie, pages 5-6 *Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM)*, 2010-2011.
- [11]. Noguchi GM, Huisin MO Integrating the inputs that shape pancreatic islet hormone release. *Nat Metab* 2019 ; 1 : 1189–1201. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [12]. Svendsen B, Larsen O, Gabe MBN, *et al.* Insulin secretion depends on intra-islet glucagon signaling. *Cell Rep* 2018 ; 25 : 1127–1134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [13]. Eisenbarth G, Polonsky K, Buse J. Type 1 diabetes mellitus. In: *Williams textbook of Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 2002. P: 1485-1505.
- [14]. Ader M. and Bergman R. Peripheral effects of insulin dominated suppression of fasting hepatic glucose production. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 258 :E1020–E1032, 2007.

- [15]. HAND H. The development of Diabetic ketoacidosis. *Nursing Standard* 2000; 15 (8): 47-52.
- [16]. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol* 2014;5:494.
- [17]. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, Vatanen T, Hyotylainen T, Hamalainen AM, *et al.* The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe* 2015;17:260–73.
- [18]. Mokashi A. et Young M. When you suspect diabetes in a child. Casereport. *Canadian Family Physician* January 2018, 64 (1) 32-35.
- [19]. Boitard C. Les diabètes : de la génétique à l’environnement. *Bull Acad Natl Med* (2020) 204, 493-499. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.03.007>.
- [20]. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2019; 358: 221-9.
- [21]. The Diamond Project Group Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med.* 2006;23(8):857–66. [PubMed] [Google Scholar]
- [22]. Daems. C, Vanderroost . J, P. A. Lysy. Diabete de type 1 : une maladie auto-immune, vraiment ?. *Louvain Med* 2019; 138 (4): 185-192.
- [23]. Eisenbarth G, Polonsky K, Buse J. Type 1 diabetes mellitus. In: *Williams textbook of Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 2002. P: 1485-1505.
- [24]. Bouzouagh L. Impact des facteurs génétiques et environnementaux sur le déclenchement du diabète de type 1. Thèse d’exercice en Sciences pharmaceutiques, spécialité « Industrie ». 2021, 95 pages ; (dumas-03496626).
- [25]. Behrooz Z. Alizadeh, Bobby P.C. Koeleman .Genetic Polymorphisms In Susceptibility To Type 1 Diabetes *Clinica Chimica Acta*, Volume 387, Issues 1-2, January 2008, Pages 9-17.
- [26]. Behrooz Z. Koeleman MICA Marks Additional Risk Factors For Type 1 Diabetes On Extended HLA Haplotypes: An Association And Meta Analysis *Molecular Immunology*, Volume 44, Issue 11, April 2007, Pages 2806-2812.
- [27]. Massimo Pietropaolo Type 1 Diabetes. Etiology And Treatment 2003. *Diabetes Research And Clinical Practice*, Volume 44, Issue 1, April 2011, Pages 21-26.
- [28]. Behrooz Z. Koeleman. Type 1 Diabetes Mellitus: Etiology, Presentation, And Management *Pediatr Clin* 52 (2010) 1553- 1578.

- [29]. Bischoff-Ferrari, H.A., et al., Prevention of non vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: ameta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2009. 169(6): p. 551-61.
- [30]. Behrooz Z. Koeleman MICA Marks Additional Risk Factors For Type 1 Diabetes On Extended HLA Haplotypes: An Association And Meta-Analysis *Molecular Immunology*, Volume 44, Issue 11, April 2007, Pages 2806-2812.
- [31]. Mathieu, C., et al., Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxy vitamin D3. *Diabetologia*, 1994. 37(6): p. 552-8.
- [32]. Bischoff-Ferrari, H.A., *et al.*, Prevention of non vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2009. 169(6): p. 551-6.
- [33]. EURODIAB Substudy-2 Study Group. Infections And Vaccinations As Risk Factors For Childhood Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus: A Multi centre Case Control Investigation. *Diabetologia* 2000; 43:47-53.
- [34]. Montgomery EL, Batch JA. Cataracts In Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Sixteen Years' Experience In Children And Adolescents. *J Paediatr Child Health*. 1998 Apr; 34(2):179-82.
- [35]. Lorber A, Gazit AZ, Khoury A, *et al.* Cardiac manifestation in thiamine responsive metaloblastic anemia syndrome. *Pediatr Cardiol* 2003;24:476-81.
- [36]. Hyoty H, Hiltunen M, Lonrot M. Enterovirus Infections And Insulin Dependent Diabetes Mellitus Evidence For Causality. *Clin Diagn Virol* 2007; 9:77-84.
- [37]. Mauny F, Grandmottet M, Lestrade C et Al. Increasing Trend Of Childhood Type 1 Diabetes In Franche Comté (France): Analysis Of Age And Period Effects From 1980 To 1998. *Eur J Epidemiol* 2005; 20:325-9.
- [38]. Luce S, Lemonnier F, Briand JP, Coste J, Lahlou N, Muller S, Larger E, Rocha B, Mallone R, Boitard C. Single insulin-specific CD8+ T cells show characteristic gene expression profiles in human type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011;60:3289-3299.
- [39]. Wong FS, Wen L. The role of the innate immune system in destruction of pancreatic beta cells in NOD mice and humans with type 1 diabetes. *J Autoimmunity*. 2016;71:26-34.
- [40]. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandez JD, Ohlrogge AW, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *DiabRes Clin Pract* 2018;138:271—81.
- [41]. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan; 33(Suppl 1): S62– S69. PubMed | Google Scholar

- [42]. Thivolet C, Tappaz M, Durand A *et al.* Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) Autoantibodies Are Additional Predictive Markers Of Type 1 (Insulin- Dependent) Diabetes Mellitus In High Risk Individuals. *Diabetologia* 2015; 35:5706.
- [43]. Myers M, Rabin D, Rowley M. Pancreatic Islet Cell Cytoplasmic Antibody In Diabetes Is Represented By Antibodies To Islet Cell Antigen 512 And Glutam- ic Acid Decarboxylase. *Diabetes* 2007;44:12905
- [44]. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan; 33(Suppl 1): S62– S69. PubMed | Google Scholar
- [45]. Luce S, Lemonnier F, Briand JP, Coste J, Lahlou N, Muller S, Larger E, Rocha B, Mallone R, Boitard C. Single insulin-specific CD8+ T cells show characteristic gene expression profiles in human type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011;60:3289-3299.
- [46]. Boitard C, Yasunami R, Dardenne M, Bach JF. T cell mediated inhibition of the transfer of autoimmune diabetes in NOD mice. *J Exp Med*. 1989;169:1669-1680.
- [47]. Hamilton-Williams EE, Bergot AS, Reeves PLS, Steptoe RJ. Maintenance of peripheral tolerance to islets antigens. *J Autoimmunity* 2016;72:1-8.
- [48]. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2009;26:1902—12.
- [49]. AKRONA S A. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association workgroup on hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005;28:1245—9.
- [50]. TCHAOU B A, GOMINA Met AGBO A H M. AKRONA S A. Complications aiguës métaboliques du diabète dans l'unité de réanimation de l'hôpital universitaire de PARAKOU : *European Scientific Journal* August 2014 ; 10 : 24.
- [51]. JOSHI N, CAPUTO G, WEITEKAMP M R, KARCHMER A W. Infections in patients with diabetes Mellitus. *N engl Med*, December 1999 ;341 (25) :1906-1912.
- [52]. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902—12.
- [53]. McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycemia in people with diabetes. *Diabet Med* 2007;18:690—705.
- [54]. Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, Edoute Y. Drug induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch Intern Med* 2007;159:281—4.
- [55]. Gruetter R, Ugurbil K, Seaquist ER. Steady-state cerebral glucose concentrations and transport in the human brain. *J Neurochem* 1998;70:397—408.

- [56]. Choi IY, Lee SP, Kim SG, Gruetter R. In vivo measurements of brain glucose transport using the reversible Michaelis-Menten model and simultaneous measurements of cerebral blood flow changes during hypoglycemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:653—63.
- [57]. Ayad F, K. Benharrats K, Benchaoulia S, Benhamou S, Zahdour W., Houti L., Belhadj M.. Caractéristiques De La Dysautonomie Chez Le Diabétique *Diabetes et Metabolism* 2014 ; 9 : 25.
- [58]. Mathieu, C., et al., Prevention of autoimmuned diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia*, 1994. 37(6): p. 552-8.
- [59]. Behrooz Z. Koeleman MICA Marks Additional Risk Factors For Type 1 Diabetes On Extended HLA Haplotypes: An Association And Meta-Analysis *Molecular Immunology*, Volume 44, Issue 11, April 2007, Pages 2806-2812.
- [60]. Bischoff Ferrari, H.A., et al., Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2009. 169(6): p. 551-6.
- [61]. Acidocétose definition : Le moëll.F, Milon.C, Levrant.J. Urgences métaboliques du diabète sucré, EMC- Médecine d'urgence, 2011 Elsevier Masson, 25-100-B-10.
- [62]. GRIMALDI A. Acidocétose diabétique : physiopathologie, étiologie, diagnostic, traitement. In : *Diabétologie, Questions d'internat 1999-2000*, Faculté de médecine Pitié Salpêtrière, chapitre 8 : 79-86.
- [63]. ABABOU M R. Traitement en pratique In : *Diabète : manuel pratique à l'intention des médecins*. Imprimerie NAJAH EL JADIDA, Casablanca, 1ère édition 2001, P : 60-74.
- [64]. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION Hospital Admission Guidelines for Diabetes. *Diabetes Care*, January 2004; 27, Supplement 1: S103.
- [65]. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION Hyperglycemic Crises in Diabetes. *Diabetes Care*, January 2004; 27, Supplement 1: S94-S102.
- [66]. CHIASSON J L, ARIS-JILWAN N, BELANGER R, BERTRAND S, BEAUREGARD H, EKOE J M *et al.*, Diagnosis and Treatment of Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMJA* 2003; 168 (7): 859-66.
- [67]. HARRIS G D, FIORDALISI I. Physiologic management of DKA *Arch. Dis. Child* 2002; 87: 451-52.
- [68]. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION Hyperglycemic Crises in Patients with Diabetes Mellitus. *Clinical Diabetes* 2001; 19 (2): 82-90.

- [69]. HAND H. The development of Diabetic ketoacidosis. *Nursing Standard* 2000; 15 (8): 47-52.
- [70]. UMPIERREZ G E, MURPHY M B, KITABCHI A E. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome. *Diabetes Spectrum* 2002 ; 15 (1): 28-36.
- [71]. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, *et al.* Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycaemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 2007; 315: 215-9.
- [72]. HARBI A. L'acidocétose diabétique chez l'enfant et l'adolescent. Septième Journée de l'Aide Médicale Urgente « JAMU 2002 » :115-20.
- [73]. SELAM J L. Acidocétose diabétique. *Encycl.Méd.Chir (Elsevier, Paris), Endocrinologie nutrition, 10-366-H-10; 1997, 6p.*
- [74]. SCHNEIDER M B, UMPIERREZ G E, RAMSEY R D, MABIE W C, BENNETT K A. Pregnancy Complicated by Diabetic Ketoacidosis: Maternal and fetal outcomes *Diabetes Care* 2003; 26 (3): 958-59.
- [75]. VEECH R L. The therapeutic implications of ketone bodies: the effect of ketone bodies in pathological conditions : ketosis, ketogenic diet, redox state, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes and essential Fatty acids* 2004; 74: 309-31.
- [76]. BURGE M R, GARCIA N, QUALLS C R, SHADE D S. Differential Effects of Fasting and Dehydration in the Pathogenesis of Diabetic Ketoacidosis. *Metabolism* 2001; 50 (2): 171-77.
- [77]. LATIF K A.; FREIRE A X.; KITABCHI A E.; UMPIERREZ G E.; QURESHI N. The Use of Alkali Therapy in Severe Diabetic Ketoacidosis *Diabetes Care* 2002 ; 25 (11): 2113-14.
- [78]. LEMOEL F, MION C, LEVRAUT J. Urgences métaboliques du diabète sucré. Elsevier Masson 25-100-B-10 SAS 2011.
- [79]. C Marzullo, DBourdereont, R Dorr. Laboratoire de biochimie, hôpital Émile-Müller, 20, avenue du Dr-Laennec, BP 1370, 68070 Mulhouse Cedex, France.
- [80]. TENOUTASSE, MOURAUX T, DORCHY H. Acidocétose diabétique : diagnostique, prise en charge, prévention. *Rev Med Brux* 2010 ; Suppl 31 : 571-6.
- [81]. BRADJOU L. Décompensations aiguës du diabète aux urgences (incidence et facteur pronostics) Thèse Médicale, Casablanca ; 2012, N° 144.

- [82]. CARROLL M F, SCHADE D S. Ten pivotal questions about Diabetic ketoacidosis. *Postgrad Med J*, November 2001; 110 (5): 89-95.
- [83]. GHOMARI H. Les complications du diabète chez l'enfant. *Espérance Médicale*, Juin 1998 ; N° hors série : 24-27.
- [84]. MICHELLE.F.MAGEE, BANKIM.A.BHAAT. Management of decompensated diabetes. Diabetic ketocidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome *Critical care clinics*, january 2001; 17 : 75-106.
- [85]. C Marzullo, DBourdereont, R Dorr. Laboratoire de biochimie, hôpital Émile-Müller, 20, avenue du Dr-Laennec, BP 1370, 68070 Mulhouse Cedex, France.
- [86]. M.C. Vantyghem, F. Defrance, D Quintin *et al.*, Treating diabetes with islet transplantation : lessons from the past decade in Lille. *Diabetes metabolism*, 2014 ; 40 : 108-19.
- [87]. HAS, Transplantation d'îlots pancréatiques. Rapport d'évaluation Juillet 2020.