



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+٠٢٤٧٠١١ | +٠١٤١١٤١٤ | +٠٥٠٥٠٥٠٠
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

LE PROFIL DE L'AUTOIMMUNITÉ CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 1 (A propos de 54 cas)

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur DERROU Sara
Née le 08/09/1986 à MEKNES

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION: ENDOCRINOLOGIE-DIABETOLOGIE, MALADIES METABOLIQUES ET NUTRITION

Sous la direction de :

Professeur SAFI Somaya

Session Septembre 2020

PLAN

INTRODUCTION.....	8
L'OBJECTIF DE L'ETUDE.....	8
PATIENTS ET METHODES.....	9
I. Type et durée de l'étude.....	10
II. Population étudiée.....	10
III. Recueil des données.....	10
IV. Analyses statistiques.....	12
RESULTATS.....	13
I. Caractéristiques démographique de la population étudiée.....	14
1. Lieux de l'étude.....	14
2. Durée de l'étude.....	14
3. Population d'étude	14
4. Age.....	14
5. Sexe.....	15
II. Caractéristiques cliniques de la population étudiée.....	16
1. Age de découverte du diabète.....	16
2. Durée d'évolution du diabète type 1.....	16
3. Antécédents personnels et familiaux de pathologies auto-immunes.....	17
III. Caractéristiques immunologique et hormonales.....	18
1. Pancréatiques.....	18
2. Extra-pancréatiques.....	21
2.1. Thyroïdite auto-immune.....	21
2.2. Autres anticorps spécifiques d'organes.....	21
DISCUSSION.....	23
I. Auto-immunité pancréatique.....	23

Le Profil De L'autoimmunité Chez Les Patients Diabétiques De Type 1

1. Physiopathologie de l'auto-immunité du diabète type 1.....	23
2. Discussion des résultats.....	33
II. Auto-immunité Extra-pancréatique.....	35
A. Thyroïdite auto-immune.....	35
1. Physiopathologie.....	35
2. Facteurs génétiques communs avec le diabète type 1.....	41
3. Discussion des résultats.....	42
B. Maladie cœliaque.....	43
1. Physiopathologie.....	43
2. Facteurs génétiques communs avec le diabète de type 1.....	47
3. Étiopathogénie de la maladie cœliaque chez les patients diabétique de type 1.....	48
4. Discussion des résultats.....	48
C. Maladie d'Addison	53
1. Physiopathologie.....	56
2. Facteurs génétiques communs avec le diabète de type 1.....	56
3. Discussion des résultats.....	52
D. Maladie de Biermer.....	57
1. Physiopathologie.....	53
2. Facteurs génétiques communs avec le diabète de type 1.....	59
3. Discussion des résultats.....	56
CONCLUSION.....	61
RESUME.....	62
BIBLIOGRAPHIE.....	64

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac: anticorps

Ac anti-21OH: anticorps anti-21 hydroxylase

Ac anti-CPG: anticorps anti-cellules pariétales gastriques

Ac anti-FI: anticorps anti -facteur intrinsèque.

Ac anti-GAD: Anticorps anti- acide glutamique décorboxylase;

Ac anti-IA2: Anticorps anti-tyrosine phosphatase;

Ac anti-ilots; Anticorps anti-ilots de langerhans.

Ac anti-R-TSH: anticorps anti-récepteur de la thyroid stimulating hormone

Ac anti-Tg: anticorps anti-thyroglobuline,

Ac anti-TGt : anticorps anti-Transglutaminase.

Ac anti-TGt IgA: anticorps anti-Transglutaminase type immunoglobuline A.

Ac anti-TPO: anticorps anti-thyroperoxydase

Ac anti-ZnT8: Anticorps anti-transporteurs du zinc 8.

AMPc: Acide monophosphorique cyclique

ARN: Acide ribonucléique.

ATCD: antécédent

CD: Clusters of Differentiation

CMH: complexe majeur d'histocompatibilité.'

CTLA-4: Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4 .

DT1: diabète type 1

ELISA : Enzyme-Linked Immuno- Sorbent Assay

GAD: Acide glutamique décorboxylase

GEAI: Groupe d'étude de l'auto-immunité

GLIMA: Glycosylated Islet Cell Membrane.

GLUT: Glucose Transporter

HAS: Haute Autorité de santé.

HbA1c: hémoglobine A1c

HGPO: Hyperglycémie provoquée par voie orale.

HLA: human leukocyte antigen

HSP: Heat shock proteins.

IA-2: Insulinoma Antigen-2

ICA: Islet Cell Antibody

IFH1:interacts with Fork Head.

Ig: immunoglobuline

IL: Interleukine

IL2RA: Interleukin 2 receptor subunit alpha.

IL7RA: Interleukin 7 receptor subunit alpha

INF: Interféron

LADA : Latent Auto-immune Diabetes in Adults

MA: maladie d'Addison

MB: maladie de Biermer

MC: Maladie cœliaque

MIDD ;Maternally Inherited Diabetes and Deafness

MODY: Maturity Onset diabetes of the Young

NFS: numération formule sanguine

NIH: National Institute of Health.

NK: Natural Killer

NOD: Non obese diabetic

PEA: polyendocrinopathie auto-immune.

PTP-N22: Protein tyrosine phosphatase, non receptor type 22.

REG; Réticulum endoplasmique granuleux

R-TSH: Récepteur de la thyroid stimulating hormone

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

T4L: tétraiodothyronine

TBAb: thyroid blocking antibody

TBIAb: thyroid binding inhibition antibody

Tg: Thyroglobuline

TGF: transforming growth factor

TGt: transglutaminase tissulaire

Th2: T helper de type 2.

TNF: Tumor necrosis factors.

TPO: Thyroid peroxidase

TRAK: TSH-rezeptor-autoantikörper.

TSAb; thyroid stimulating antibody

TSH: thyroid stimulating hormon

VNTR-INS : variable number tandem repeat- insulin gene.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Prévalence des anticorps anti-pancréatiques de nos patients

Tableau 2: Répartition des anticorps anti-pancréatiques en fonction de l'âge en %.

Tableau 3: Répartition des anticorps anti-pancréatiques en fonction de la durée du diabète en %.

Tableau 4: Prévalence en % des anticorps extra-pancréatiques.

Tableau 5: Prévalence de la thyroïdite auto-immune chez le DT1 dans les différentes études.

Tableau 6: Prévalence de la maladie cœliaque chez les DT1 dans les différentes études.

Tableau 7: Prévalence de la maladie d'Addison et de la Maladie de Biermer chez le DT1 dans les différentes études.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: répartition des malades selon l'âge.

Figure 2: répartition des cas selon le sexe.

Figure 3: répartition des malades selon l'âge de découverte du diabète.

Figure 4: répartition de nos patients selon la durée d'évolution du DT1.

Figure 5: répartition de nos patients selon les antécédents personnels et familiaux de pathologies auto-immunes.

Figure 6: La génétique du DT1. Les principaux locus de prédisposition et leurs odds ratio Distribution relative des allèles HLA de prédisposition (DQ2, DQ8) et protecteurs (DQ6) chez les sujets DT1 et sains.

Figure 7: Représentation de la perte progressive de la masse des cellules β au cours de l'histoire naturelle du diabète de type 1.

INTRODUCTION

Le diabète de type 1 (DT1) ou mieux connu sous le nom de «diabète de type auto-immun classique», est la conséquence finale d'un processus d'insulite, responsable de la destruction des cellules β dans les îlots de Langerhans qui se traduit par une carence complète en insuline.

Cette réaction auto-immune par infiltration lymphocytaire survient sur un terrain de susceptibilité génétique à la suite de facteurs déclenchants.

Les auto-anticorps anti-pancréatiques sont donc témoins d'une destruction cellulaire libérant du «matériel antigénique». Cinq types d'anticorps sont couramment utilisés. Ils sont dirigés contre les enzymes ou les protéines membranaires ou cytoplasmiques: les anticorps de l'acide glucamique décarboxylase, les anticorps de la tyrosine phosphatase, les auto-anticorps anti-insuline, les anticorps anti-cellules des îlots [1] et les anticorps anti-transporteur de zinc 8.

Le patient atteint de DT1 peut également développer une auto-immunité multiple spécifique à un organe dans le contexte du syndrome polyendocrinopathie auto-immun de type I ou II (PEA type I ou PEA type II). Les troubles auto-immunes associés les plus fréquemment rencontrés dans le DT1 sont la thyroïde auto-immune, suivie de la maladie cœliaque, la maladie gastrique auto-immune ainsi que d'autres maladies auto-immunes plus rares.

Le diagnostic étiologique du diabète et le dépistage de l'auto-immunité associée au DT1 nécessitent une meilleure connaissance de la prévalence de ces anticorps.

L'OBJECTIF DE L'ETUDE.

L'objectif de notre travail consiste à décrire:

-La prévalence des maladies auto-immunes et le type d'anticorps retrouvés au cours du DT1.

PATIENTS ET METHODES

I. Type et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, à visée descriptive, menée au service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès de janvier 2016 à décembre 2018.

II. Population étudiée

- Les critères d'inclusion: tous les patients DT1 reçus en consultation ou en hospitalisation au cours de la période d'étude
- Les critères d'exclusion: ont été exclus les patients ayant un profil de DT1 sans confirmation biologique, à savoir des auto-anticorps anti-pancréatiques négatifs.

III. Recueil des données

Les informations ont été recueillies en se basant sur la fiche d'exploitation suivante:

La fiche d'exploitation

Nom et prénom N° dossier

N° téléphone

Données démographiques et cliniques

Age Sexe

Poids Taille

Données cliniques

Age de découverte du DT1

Poids

Type d'insulinothérapie

Durée d'évolution du diabète

Antécédent personnel de pathologie auto-immune

Antécédent familial de pathologie auto-immune

Bilan biologique

HbA1c NFS

TSH T4L Cortisolémie

Bilan immunologique

Ac anti pancréatiques

Ac anti-GAD Ac anti-IA2 Ac anti-ilots

Ac extra-pancréatiques

* Thyroïdite auto-immune.

Ac anti-TPO - Ac anti-Tg - Ac anti-R-TSH.

* Maladie cœliaque : Ac anti-TGt IgA

* Maladie d'Addison: Ac anti-21OH

* Maladie de Biermer: Ac anti-CPG - Ac anti-FI

La fiche d'exploitation à permis le recueil des données suivantes:

- Les données démographiques et cliniques:
- *L'âge, le sexe, les signes d'auto-immunité (antécédents personnels et familiaux de l'auto-immunité, recherche du vitiligo lors de l'inspection) et la durée du diabète.
- Les données immunologiques:
- *Bilan des anticorps anti-pancréatiques (Ac anti-GAD, Ac anti-IA2 et Ac anti-ilôts)
- Dépistage des anticorps spécifiques aux organes:
- La thyroïde (Ac anti-TPO, Ac anti-Tg, TRAK),
- L'intestin (Ac anti-TGt IgA),
- La glande surrénale (Ac anti-21OH)
- L'estomac (Ac anti-CPG et Ac anti-FI).

Tous les participants à l'étude ont signé un consentement éclairé, comme recommandé par un comité d'éthique.

IV. Analyses statistiques:

Les données recueillies à partir de la fiche d'exploitation, ont été tracées sur un tableau dans le programme Excel 2010. La version SPSS 23 a été utilisée pour les analyses statistiques (Statistical Package for the Social Sciences). Les résultats sont donnés en pourcentages, en moyenne \pm SE sinon en médiane. Un niveau de probabilité d'une différence aléatoire de

$p \leq 0,05$ est considéré comme significatif.

RESULTATS

I. Caractéristiques démographiques de la population étudiée.

1. Lieux de l'étude

Notre étude a été menée au sein du service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès.

2. Durée de l'étude

Notre étude s'est déroulée sur une durée de 3 ans allant de janvier 2016 à décembre 2018.

3. Population d'étude

Un total de 54 patients ont été inclus, après avoir exclu 6 patients dont le bilan d'auto-immunité pancréatique était revenu négatif.

Nos 54 patients DT1 avec bilan d'auto-immunité pancréatique positif, ont bénéficié d'un bilan d'auto-immunité extrapancréatique.

4. Age

L'âge des patients, au moment de l'inclusion, variait entre 8 et 55 ans, avec une moyenne de 26.11 ans et un écart type de 10.83 ans.

Nous avons réparti nos patients selon 4 tranches d'âge. 18 patients (33.33%) avaient moins de 20 ans, 13 patients (24.04%) avaient entre 20 ans et 29 ans, 16 (29.62%) étaient âgés entre 30 ans et 40 ans et les 7 patients restants (12.96%) avaient plus de 40 ans (Figure 1).

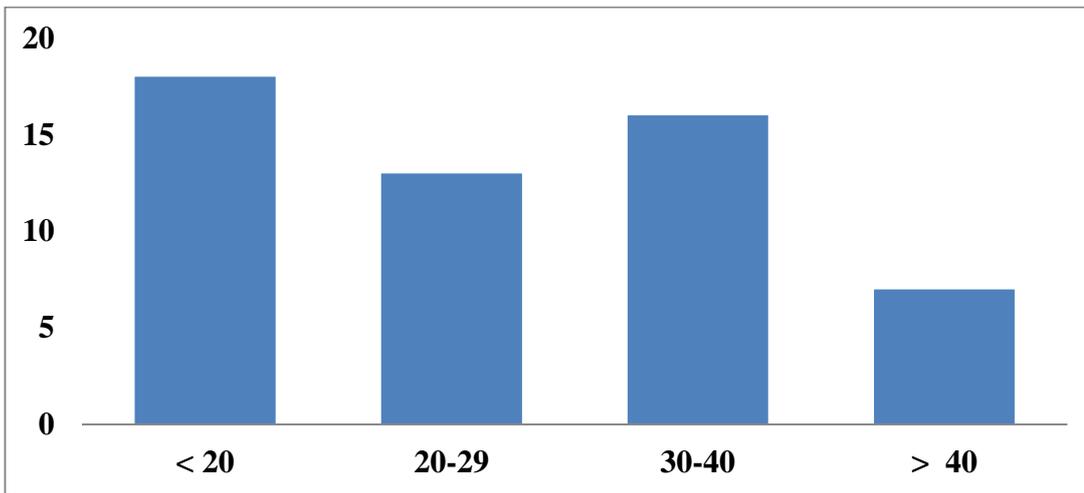


Figure 7: répartition des malades selon l'âge

5. Sexe

Sur 54 patients inclus, 14 étaient de sexe féminin soit 25.9% et 40 étaient de sexe masculin soit 74.1% avec un sexe ratio homme/femme de 2.8 (Figure 2).

On note une nette prédominance masculine.

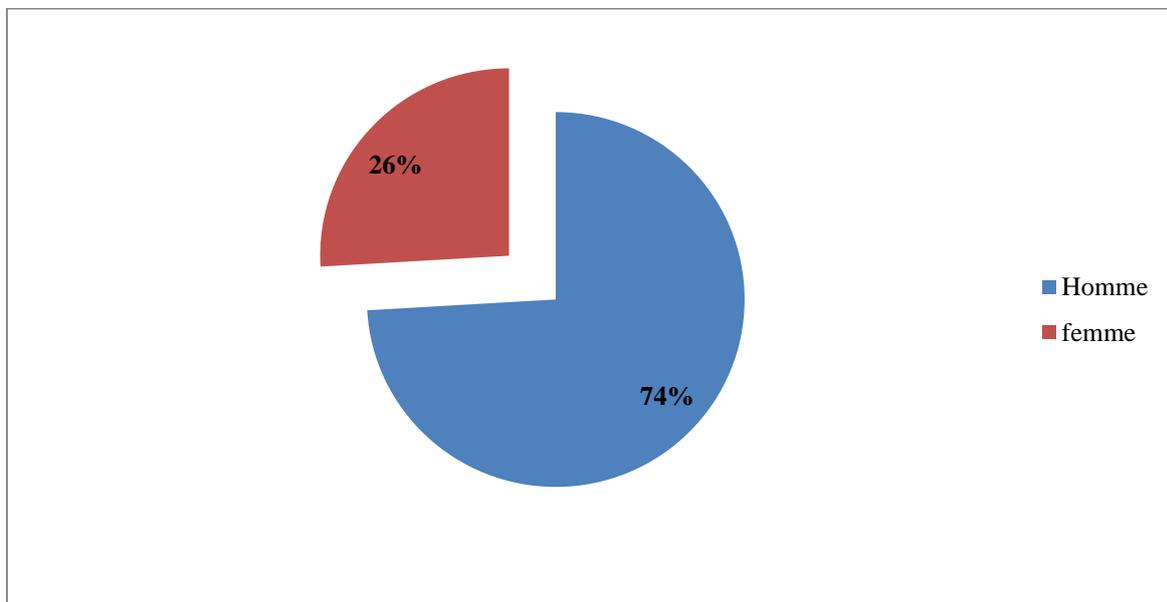


Figure 8 répartition des cas selon le sexe

II. Caractéristiques cliniques de la population étudiée

1. Age de découverte du diabète

L'âge de découverte de diabète était entre 1 et 36 ans , avec une moyenne de 18 ans.

Parmi nos 54 patients, 7 patients (12.96%) avaient moins de 10 ans lors de la découverte de leur diabète, 18 patients (33.33%) avaient entre 10 ans et 19 ans à la découverte, 25 (42.53%) étaient âgés entre 20 ans et 30 ans et 4 patients (11.11%) avaient plus de 30 ans lors de du diagnostic du diabète. (Figure 3).

En effet, 25 de nos patients avaient un âge ≤ 18 ans lors de la découverte du diabète, contre 29 patients, dont l'âge à la découverte du diabète étaient > 18 ans.

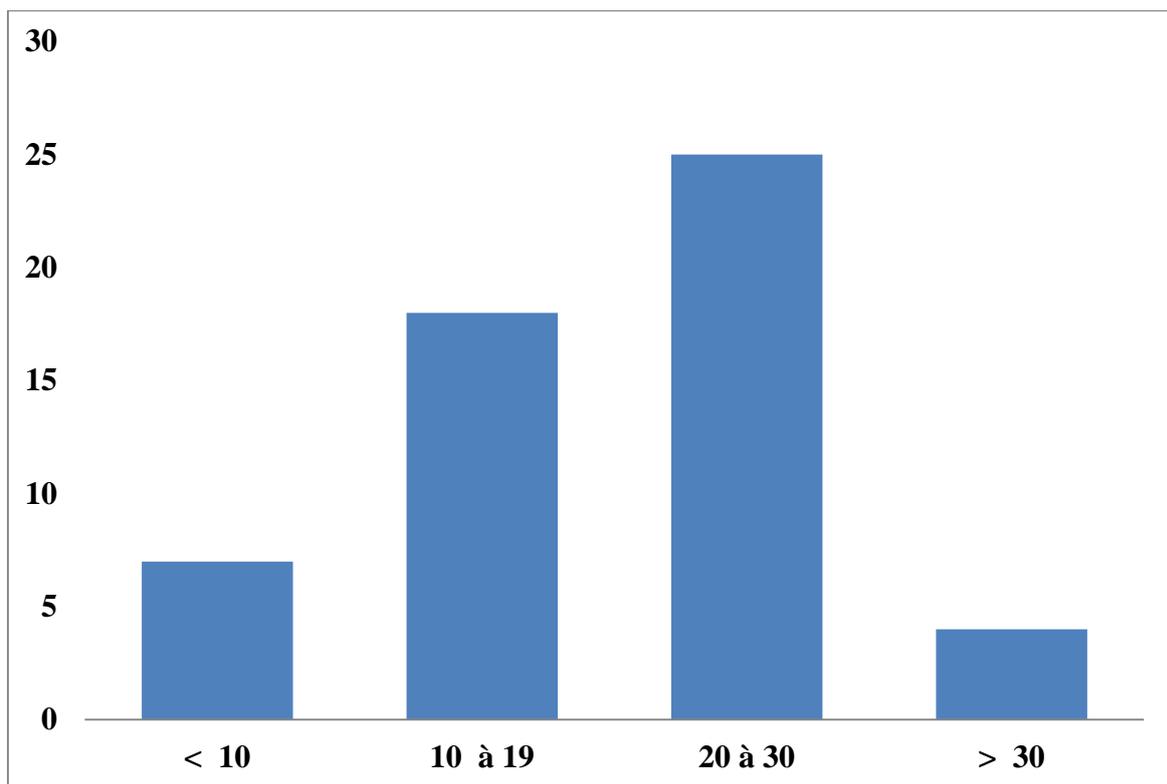


Figure 9: répartition des malades selon l'âge de découverte du diabète.

2. Durée d'évolution du diabète type 1:

La durée moyenne du diabète de nos patients lors de l'inclusion dans l'étude était de 8.09 ans avec un écart type de 8.176 ans et des extrêmes allant de 0 (récent) à 32 ans.

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 2 tranches d'âge de découverte du diabète. Un diabète de découverte récente, avec une durée de moins de 1 an concernait 18 patients (33.33%) et 36 patients (66.66%) avaient une durée de diabète de plus de 1 an (Figure 4).

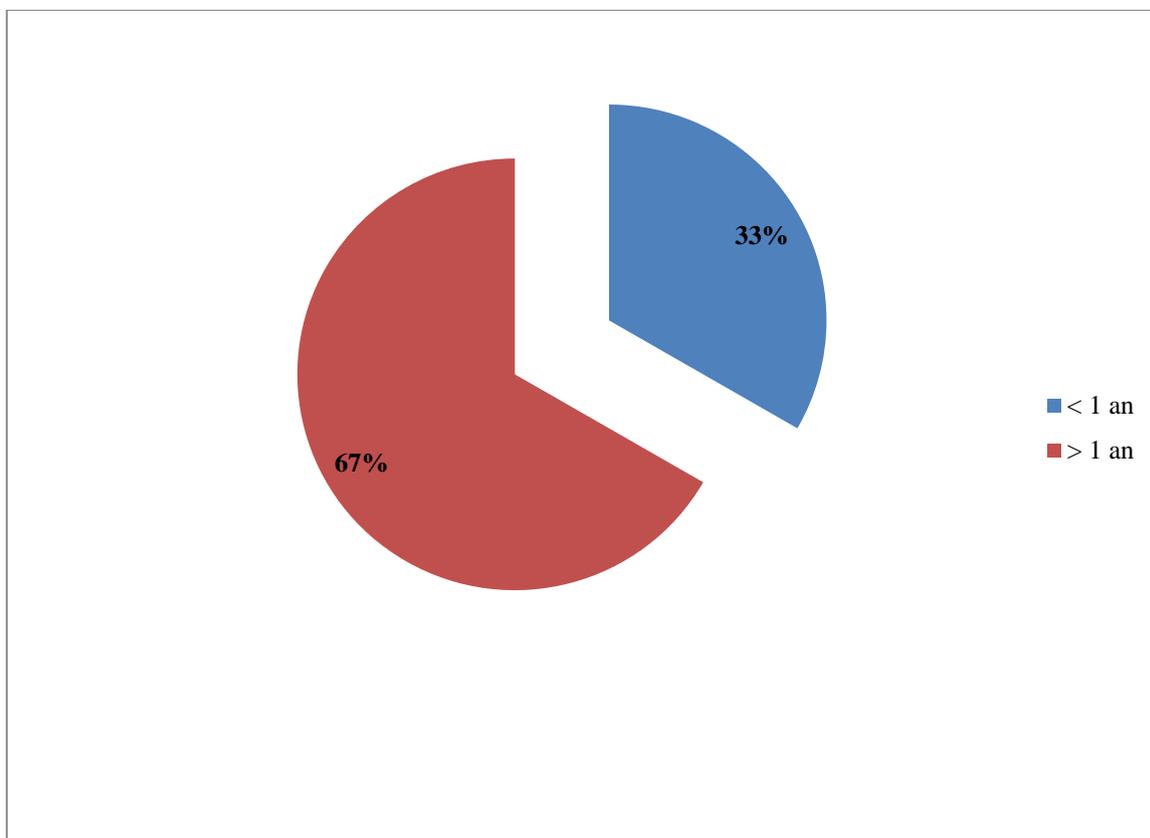


Figure 10: répartition de nos patients selon la durée d'évolution du diabète type1.

3. Antécédents personnels et familiaux de pathologies auto-immunes:

Dans notre série, 7,40% de nos patients avaient un vitiligo et 1,85% avaient une PEA de type II.

Concernant les antécédents familiaux, 5.55% de nos patients avaient une hérédité diabétique de type 1 et 3.70% avaient des antécédents familiaux de thyroïdite auto-immune (Figure 5).

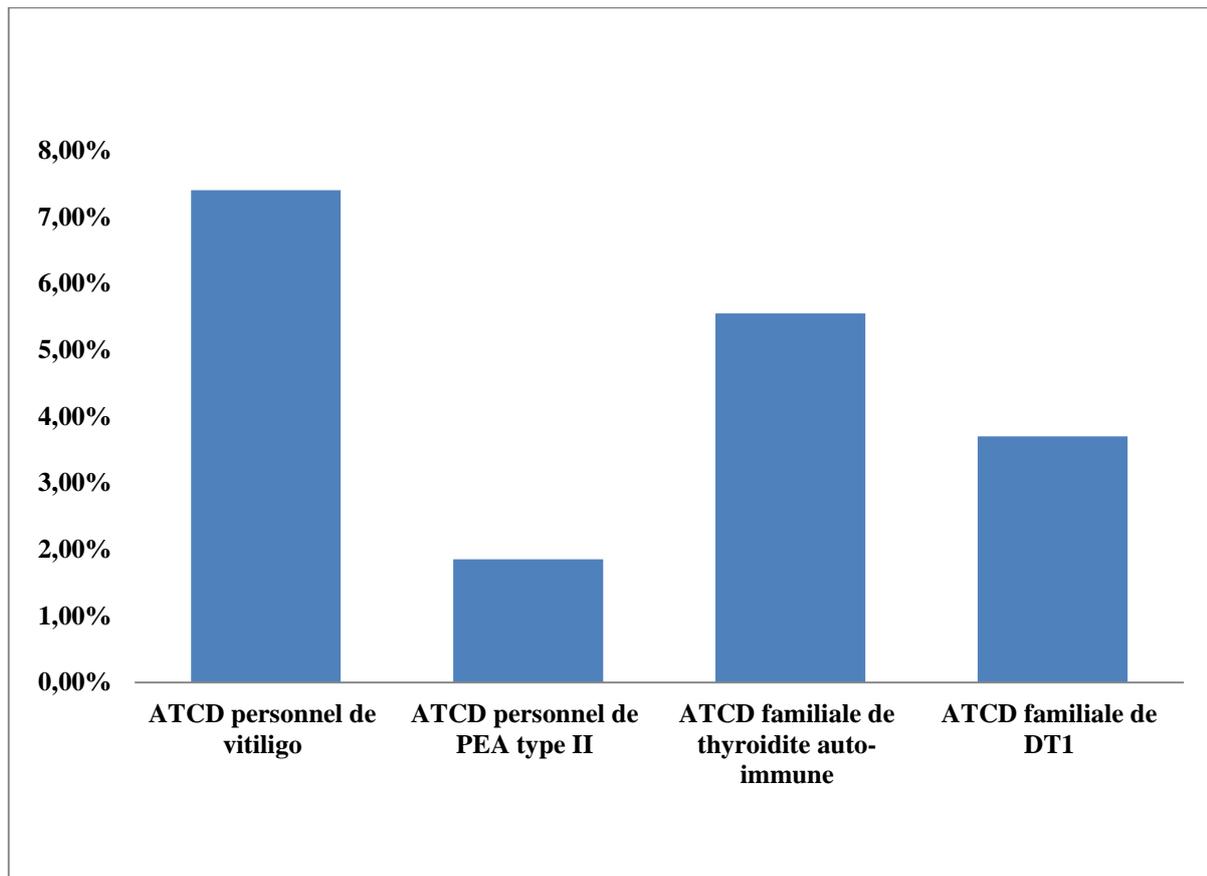


Figure 11: répartition de nos patients selon les antécédents personnels et familiaux de pathologies auto-immunes.

III. Caractéristiques immunologique et hormonales:

1. Pancréatiques

1.1. Répartition des anticorps anti-pancréatiques chez la population étudiée.

La distribution des différents anticorps anti-pancréatiques est schématisée dans le tableau 1, les Ac anti-GAD étaient présents chez 40 patients (74%), 22 patients avaient des Ac anti-IA2 (41%) positifs et Ac anti-ilots chez 2 patients (4%). La présence de l'un des deux Ac, Ac anti-GAD et/ou Ac anti-IA2 a été signalée chez tous les patients (100%), soit une augmentation de la sensibilité de détection de 26%.

Tableau 1: Prévalence des anticorps anti-pancréatiques de nos patients

Anticorps anti-pancréatiques	Prévalence (%)
Ac anti-GAD	74.0
Ac anti-IA2	40.74
Ac anti-ilots	3.7
Ac anti-GAD et/ou Ac anti-IA2	100.0

1.2. Répartition des anticorps anti-pancréatiques en fonction de l'âge du patient.

Nous avons étudié la répartition des Ac anti-pancréatiques selon 2 tranches d'âge (Tableau 2).

a- Age < 18 ans.

Chez les 16 enfants et adolescents, 14 patients (88%) avaient des Ac anti-GAD positifs, 7 patients (44%) avaient des Ac anti-IA2 positifs, alors que les Ac anti-ilôts n'étaient présents que chez 1 seul patient (6%).

b-Age \geq 18 ans.

Chez les 38 diabétiques de type 1 adulte, 26 patients (68%) avaient des Ac anti-GAD positifs, 15 patients (38%) avaient des Ac anti-IA2 positifs et 1 seul patient (3%) avait des Ac anti-ilôts positifs.

Tableau 2: Répartition des anticorps anti-pancréatiques en fonction de l'âge en %.

	Age < 18 ans en % (n=16)	Age \geq 18 ans en % (n=38)
Ac anti -GAD	88	68
Ac anti-IA2	44	38
Ac anti-ilots	6	3

1.3. Répartition des anticorps anti-pancréatiques en fonction de la durée du diabète.

Nous avons étudié la répartition des Ac anti-pancréatiques selon 2 tranches de durée de diabète (Tableau 3).

a- Durée de diabète \leq 1 an.

Parmi les 18 patients ayant un diabète récent (\leq 1 an), 16 patients (89%) avaient des Ac anti-GAD positifs, 6 patients (33%) avaient des Ac anti-IA2 positifs, cependant les Ac anti-ilots n'étaient présents que chez 1 seul patient (6%).

b-Durée de diabète > 1 an.

La répartition des Ac anti-pancréatiques chez les 36 patients dont la durée de diabète est > 1 an, est comme suit: les Ac anti-GAD étaient positifs chez 24 patients (67%), 16 patients (44%) avaient des Ac anti-IA2 positifs et 1 seul patient (3%) avait des Ac anti-ilôts positifs.

Tableau 3: Répartition des anticorps anti-pancréatiques en fonction de la durée du diabète en %.

	Durée d'évolution du diabète ≤ 1 an (n=18)	Durée d'évolution du diabète > 1 an (n=36)
	Ac anti-GAD	89
Ac anti-IA2	33	44
Ac anti-ilots	6	3

2. Extra-pancréatiques

Les anticorps extra-pancréatiques ont été détectés dans environ la moitié des cas (Tableau 4).

2.1. Thyroïdite auto-immune

Les Ac antithyroïdiens étaient présents chez 14 patients pour les 2 Ac anti-TPO et Ac anti -Tg (27%), et 5 patients pour les les Ac anti-R-TSH (9%). La présence de l'un des trois Ac antithyroïdien recherchés a été signalée dans environ le 1/3 de nos patients.

Sur le plan fonctionnel, le bilan hormonal thyroïdien a objectivé une hypothyroïdie chez 5 patients (9%) et une hyperthyroïdie chez 2 patients (4%), alors que la plupart des malades étaient en euthyroïdie clinique et biologique (87%). Pour le 17 des patients ayant des Ac antithyroïdiens, 7 parmi eux avaient une dysfonction

thyroïdienne concomitante, soit une concordance entre la dysfonction thyroïdienne et l'auto-immunité thyroïdienne de 41%.

2.2. Autres anticorps spécifiques d'organes :

La recherche des Ac anti-TGt spécifiques de la maladie cœliaque était positive chez 11% des patients, celle des Ac anti-21OH n'était positive que chez un seul patient (2%) avec une concordance clinico-biologique de 100% car la cortisolémie de 8h chez le même patient était basse. Concernant les Ac anti-CPG, un seul patient avait un taux positif, tandis que les Ac anti-FI étaient négatifs chez tous les patients. Le tableau 4 résume la prévalence exprimée en % des Ac extrapancréatiques.

Tableau 4: Prévalence en % des anticorps extra-pancréatiques.

Anticorps extra-pancréatiques	Prévalence (%) (n=54)
Ac anti-TPO et/ou Ac anti-TG	27
Ac anti-R-TSH	9
Ac anti-TGt	11
Ac anti-21OH	2
Ac anti-CPG	2
Ac anti-FI	0

DISCUSSION

I. Auto-immunité pancréatique

1. Physiopathologie de l'auto-immunité du diabète type 1

Le diabète de type 1 est une réaction auto-immune amorcée par l'adjonction de facteurs

déclenchants environnementaux propices et indéterminés sur un terrain de susceptibilité génétique liée essentiellement au complexe HLA, en particulier HLA de classe II [2, 3].

1.1. La prédisposition génétique (figure 6)

Elle est toujours présente même si dans 85–90 % des cas il n'existe pas d'antécédent familial de diabète de type 1 [3] vu qu'elle est plurigénique avec au moins 40 gènes en cause.

Ces gènes interfèrent d'une part les uns avec les autres et d'autre part avec des facteurs d'environnement.

Les études de déséquilibre de liaison dans des analyses cas-témoins ont permis d'identifier une région critique sur le bras court de la sixième paire chromosomique (6p21). Cette région

abrite les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité.

L'association avec le diabète se fait essentiellement avec certains allèles de gènes de classe 2 codant pour les molécules HLA DR et DQ. Certains sont prédisposants à des degrés divers et d'autres protecteurs.

Le génotype conférant le risque le plus élevé est représenté par une hétérozygotie DR3–DQ2/DR4–DQ8 (DQ8 pour DQA1*0301, DQB1*0302). En revanche, le génotype HLA DQB1*0602 confère une protection vis-à-vis du risque de diabète même chez les sujets porteurs d'autoanticorps dirigés contre le pancréas. La nature des allèles de prédisposition peut varier selon le fond génétique de la population. [5].

Outre les gènes du système HLA, il existe d'autres gènes [6]:

- Des éléments variables au sein du gène de l'insuline : variant de susceptibilité qui se situe dans la région du gène de l'insuline, appelé IDDM2 et connu aussi sous le nom (VNTR-INS variable number tandem repeat-insulin gene) [7], qui peuvent être responsables d'une sous-expression de l'insuline au niveau des cellules épithéliales thymiques et représentent 10% de la susceptibilité génétique ;
- Le gène codant le CTLA-4, récepteur lié au phénomène d'immunomodulation des lymphocytes T.
- Le PTP-N22, codant une tyrosine phosphatase qui module l'activation du récepteur T et dont le lien avec cette mutation est retrouvé pour beaucoup de maladies auto-immunes.

D'autres gènes pouvant créer des anomalies des réseaux cytokiniques ont été aussi associés au diabète de type 1 comme IL2RA, IL7RA, IFH1, mais aussi d'autres [8].

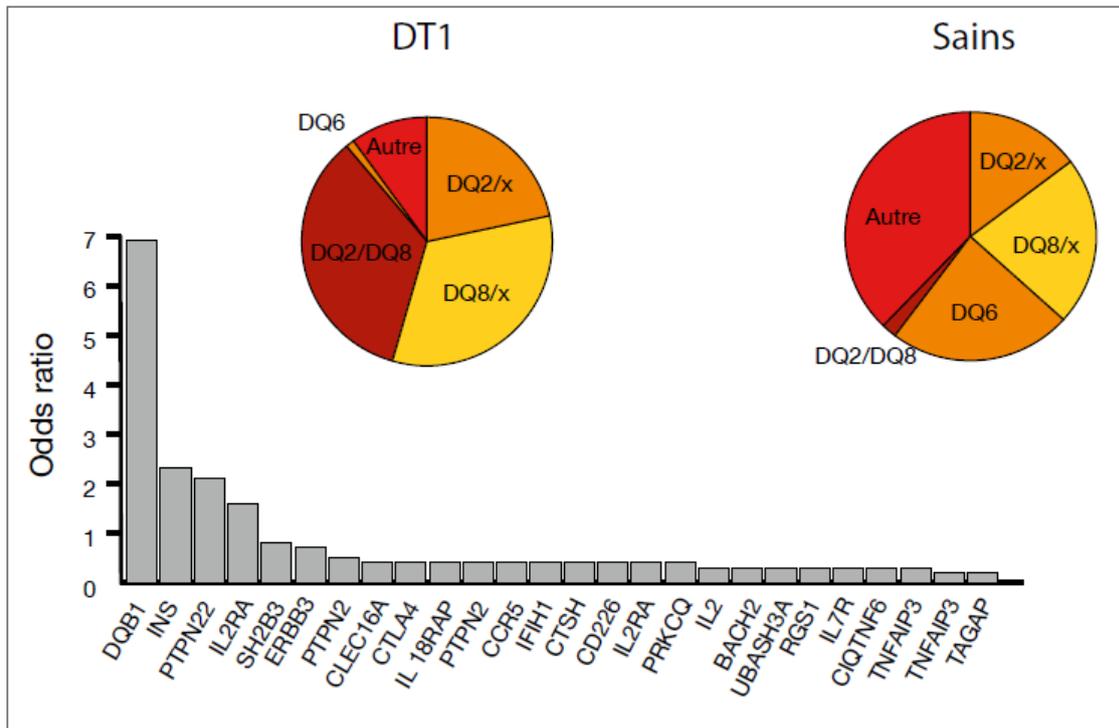


Figure 12: La génétique du DT1. Les principaux locus de prédisposition et leurs odds ratio. Distribution relative des allèles HLA de prédisposition (DQ2, DQ8) et protecteurs (DQ6) chez les sujets DT1 et sains [9].

1.2. La réaction auto-immune.

L'importance de l'immunité cellulaire dans la genèse du diabète de type 1 est illustrée par la lésion anatomique du pancréas constatée au cours du diabète récent, l'insulite. Il s'agit d'une infiltration des îlots de Langerhans par des immunocytes. L'infiltrat péri- et intra-insulaire est représenté principalement par des lymphocytes cytotoxiques (CD8+) auxquels sont associés quelques lymphocytes CD4+ et des macrophages. Les lymphocytes B semblent recrutés au fur et à mesure que la destruction des cellules β s'étend. Les cellules NK et les plasmocytes sont très rares.

En effet, la réaction auto-immune dans le diabète de type 1 fait intervenir une réponse lymphocytaire de type Th1. La destruction des cellules β est la résultante d'une coopération cellulaire faisant participer des lymphocytes cytotoxiques (CD8), des lymphocytes *helper* (CD4) au phénotype Th1 (sécrétion d'IL-2, d'IL-12 et d'INF- γ)

et des populations régulatrices comme les lymphocytes CD4 au phénotype Th2 (sécrétion d'IL-4) ou les lymphocytes Treg au phénotype Th3 (sécrétion de TGF). La présentation des antigènes aux lymphocytes se fait par le biais des cellules dendritiques, les lymphocytes B et les macrophages [10].

1.2.1. Auto antigènes

La réponse humorale associée au diabète est dirigée contre plusieurs auto antigènes dominés par la triade: GAD (acide glutamique décorboxylase), IA-2 (Insulinoma Antigen-2) et insuline, même s'il existe d'autres antigènes mineurs.

a. GAD: une protéine membranaire de l'ilôt de langerhans de 64 kd, est présente non seulement dans les cellules β mais aussi dans les autres cellules endocrines des îlots de Langerhans. Elle est localisée au niveau du granule de sécrétion d'insuline.

La GAD qui catalyse la synthèse d'acide gamma aminobutyrique a partir de la glutamine possède deux isoformes de poids moléculaires différents :

- * la forme de 65 kd est retrouvée dans le système nerveux central;
- * et l'isoforme de 67 kd dans le système nerveux périphérique.

Chez l'homme, les îlots de Langerhans n'expriment que la forme 65 kd [5].

b. L'IA2: est une protéine insulaire transmembranaire de 105 kd qui s'apparente a une tyrosine-phosphatase sans en avoir la fonction [11].

Comme la GAD, elle est exprimée par toutes les cellules de l'ilôt de Langerhans et des cellules du système nerveux.

Une protéine ayant 80 % d'homologie avec IA2, la phogrine, a aussi été identifiée.

L'identification de ces auto antigènes a aussi permis d'améliorer le diagnostic humoral de l'auto-immunité pancréatique en conduisant a des tests utilisant des auto antigènes chimiquement définis et donc plus fiables.

1.2.2. Auto-anticorps

Les anticorps dirigés contre ces auto-antigènes sont:

a. Anticorps anti-GAD:

Les anticorps anti-GAD ont été identifiés par l'équipe de Baekeskof en 1994 [12]. La constatation que le diabète compliquait assez souvent (15 à 20 % des cas) une maladie neurologique caractérisée par une raideur excessive, le syndrome de l'homme raide (Stiffman syndrome), a suggéré à ce chercheur que l'auto antigène impliqué dans ces deux maladies auto-immunes pouvait être commun. En effet les anticorps anti-GAD, spécifiques du syndrome de l'homme raide, étaient identiques à une réponse humorale contre la protéine GAD.

La mesure de ces anticorps anti-GAD peut se faire par des tests immunologiques: dosage immuno-radiologique ou ELISA accessibles aux laboratoires de routine.

Les anticorps anti-GAD (65 kd) sont retrouvés positifs dans 60 % des cas de Stiffman syndrome et dans 85 % des cas de DT1.

La spécificité de ces dosages est excellente, minimisant ainsi le risque de faux positifs a moins de 1 %.

Les anticorps anti-GAD peuvent précéder l'apparition du diabète et persistent longtemps après son diagnostic et ce aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

Ces propriétés en font un excellent marqueur diagnostique de diabète de type 1.

Les auto anticorps anti-GAD sont ainsi essentiels pour le diagnostic des DT1 atypiques et notamment le LADA.

Ils peuvent être aussi utiles pour récuser ce diagnostic avant d'envisager des recherches de diabètes monogéniques comme le MODY-3 ou le MIDD [5].

b. Anticorps anti-IA-2:

Les auto anticorps anti-IA2 , dirigés contre l'IA2, sont moins fréquents dans le DT1 comparativement aux Ac anti-GAD (environ 50 % au diagnostic).

Ils sont d'autant plus fréquents que le sujet est jeune. Ils persistent moins longtemps que les Ac anti-GAD après le diagnostic du diabète [13].

c. Anticorps anti-Insuline et pro-insuline

L'insuline et son précurseur, la pro-insuline, sont des auto antigènes bêta-insulaires [14]. Au cours du diabète, la prévalence des anticorps dirigés contre ces molécules est un peu plus faible que pour la GAD, soit environ 50 %.

Ces anticorps anti-insuline détectés avant toute insulinothérapie sont surtout associés au diabète de type 1 à début juvénile.

Après l'âge de 15 ans, ils deviennent beaucoup plus rares.

Ils pourraient aussi être les premiers à apparaître dans la vie comme l'a suggéré fortement l'étude BABYDIAB [15], qui a suivi dès la naissance des auto anticorps chez des enfants issus de parents diabétiques.

d. Anticorps anti-ilots de Langerhans:

La recherche des anticorps anti-ilôts de Langerhans détectés par immunofluorescence indirecte sur coupes de pancréas humain (Islet Cell Antibody) a été réalisé pour la première fois par Bottazzo [16].

Il s'agit d'un test très opérateur- et substrat-dépendante, de ce fait, il a été abandonné par la plupart des équipes.

e. Anticorps anti-Zn T-8

Le criblage de *micro arrays* de lignées cellulaires β avec des sérums de patients diabétiques a permis de mettre en évidence une nouvelle immuno-réactivité dirigée contre un transporteur participant à la sortie de cation, le Zn T-8 ou Slc30A8 [17].

Ce transporteur contrôle les mouvements du zinc, cation dont on connaît par ailleurs l'activité sur la stabilisation de la molécule d'insuline.

Les anticorps dirigés contre Zn T-8 sont retrouvés dans 60 à 80 % des cas de DT1, contre seulement 2 % chez les contrôles et 3 % dans le diabète de type 2.

De surcroît, cette immuno-réactivité est retrouvée chez environ un quart des patients souffrant de DT1 et par ailleurs négatifs pour les auto anticorps traditionnels.

f. Autres auto anticorps associés

D'autres auto anticorps ont été identifiés. La prévalence de leur positivité au cours de la maladie est nettement plus faible que dans le cas des précédents (< 30 %). Il est souvent

difficile de faire la part entre un possible rôle propre dans la diabétogénèse et la simple immunisation secondaire liée à la lyse des cellules β .

Parmi ces auto-anticorps, on trouve:

* GLIMA 38 : anticorps dirigés contre une glycoprotéine de 22 kd issue d'extraits insulaires. La prévalence atteint 19 % dans les diabètes récents ;

* Anticorps anti-albumine bovine et Anticorps dirigés contre une protéine de 69 kd: ces auto anticorps reconnaissent une structure peptidique "ABBOS" commune à ces deux protéines. Ils pourraient avoir été induits par une introduction trop précoce de lait de vache sur un intestin encore immature. Cette hypothèse reste cependant très discutée ;

* Anticorps anti-carboxypeptidase H: cette enzyme participe au clivage de la molécule de pro-insuline en insuline dans la cellule β ;

* Anticorps anti GLUT-2: ce transporteur de glucose non insulino-dépendant est spécifique des cellules sensibles au glucose (cellules β , hépatocytes, etc.) ;

* Anticorps anti-gangliosides (GM2) ;

* Immunisation contre des protéines de choc thermique: les HSP peuvent être impliquées dans la réponse immunitaire dans le diabète de type 1. Des anticorps contre HSP 65 ont ainsi été mis en évidence chez la souris NOD.

Des essais d'immuno-modulation avec un peptide de l'HSP 60 sont en cours chez l'homme ;

* Immunisation contre des protéines pancréatiques : lipase dépendante des sels biliaires, protéines REG, etc. ;

*Anticorps anti protéines du cytosquelette (tubuline, actine, etc.) ou des acides nucléiques (ARN). Le caractère ubiquitaire des cibles moléculaires suggère que ces auto anticorps sont plutôt secondaires à la lyse des cellules β [18].

g. Signification de ces auto anticorps

Il est vraisemblable que ces anticorps dirigés contre des antigènes beta-insulaires ne participent pas directement à la lyse des cellules β du pancréas.

En effet, le transfert passif des anticorps, tel qu'il peut survenir chez le nouveau-né par transfert

transplacentaire des immunoglobulines maternelles, ne cause pas de détérioration, même passagère, de la tolérance glucidique.

Au contraire, les enfants de mère diabétique, possiblement exposés à ce transfert, sont un peu moins exposés au développement ultérieur du diabète que ceux dont le père est diabétique (3 % vs 4 % avant l'âge de 20 ans).

Il faut donc voir dans ces anticorps plutôt des témoins d'une réaction auto-immune générale, humorale et cellulaire à tropisme pancréatique.

Ils sont considérés pour cette raison comme les meilleurs marqueurs diagnostiques du DT1 quels que soient le stade évolutif, la phase infra-clinique qui précède l'émergence du diabète, le moment du diagnostic clinique et même après plusieurs années d'évolution dans le cas du diabète LADA [5].

En outre, le test peut être utilisé à d'autres fins telles que le dépistage familial ou dans le cadre de la PEA [19]. Il s'agit notamment des Ac anti-GAD, Ac anti-ilôts, Ac anti-IA2, Ac anti-insuline et Ac anti-ZnT8 [20, 21].

Les Anticorps anti-ilots de langerhans sont caractéristiques de l'apparition du DT1, mais peu spécifiques [22] et leurs taux sériques diminuent chaque année après le diagnostic [23]. Les Ac anti-ZnT8 viennent plus tard que les Ac anti-GAD et les Ac anti-IA2 [2]. Les Ac anti-insuline ont peu de valeur après le début de l'insulinothérapie [22, 23, 24].

1.3. Les facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux sont probablement à l'origine de l'initiation du processus auto-immunitaire [25] qui peut durer plusieurs mois à plusieurs années.

Leurs existence est suggérée par le fait que 50 % des paires de jumeaux sont non concordants pour le DT1, que uniquement 10 % des personnes qui présentent une prédisposition génétique développent la maladie, l'existence d'un gradient nord-sud, la saisonnalité du diagnostic en hivers entre octobre et mars et que l'incidence du DT1 augmente à une vitesse plus rapide que celle d'une pathologie qui serait causée par une éventuelle sélection génique [7].

1.3.1. Le rôle des infections:

Ce rôle des infections dans la pathogénèse du DT1 est suspectée mais non démontrée.

De nombreux virus ont été incriminés sans preuve formelle, comme les entérovirus, le virus Coxsackie B, les oreillons, la rubéole, le cytomégalovirus, parvovirus, les rotavirus.

L'infection virale pourrait être responsable de la sécrétion de cytokines, en particulier

d'interféron γ , favorisant par différents mécanismes le développement de la réaction auto-immune au niveau pancréatique.

Inversement, certaines infections virales pourraient protéger de la maladie, les coxsackies du

groupe B2 par exemple et certaines parasitoses [25, 26, 27].

1.3.2. Le rôle de l'alimentation précoce

l'introduction trop précoce des protéines du lait de vache, des céréales, du gluten, des toxines (les nitrites de l'eau, et des boîtes de conserves) ou la diversification précoce ont aussi été suspectées, mais là encore la preuve directe de leur implication dans le diabète manque [28, 29,30].

1.3.3. Le rôle protecteur de la supplémentation correcte en vitamine D,

La vitamine D a des propriétés immuno-modulatrices, elle réduit la prolifération lymphocytaire et la production de cytokines. L'étude EURODIAB a montré une réduction de risque de DT1 chez les enfants supplémentés en vitamine D [31].

1.4. Histoire naturelle du DT1

L'histoire naturelle reconstruite d'après l'étude des modèles animaux et des études de familles est illustrée par le schéma dit de G. Eisenbach (Figure 7).

On retrouve la succession des phases suivantes :

*Une phase de prédisposition génétique avant le déclenchement de l'auto-immunité par un facteur extérieur.

*Une phase préclinique où les mécanismes immuns détruisent la cellule β .

*La phase de pré-diabète où la glycémie à jeun est encore préservée mais la glycémie après charge en glucose HGPO est pathologique du fait d'une sécrétion d'insuline diminuée mais encore équivalente à 20 % de la sécrétion normale.

*Une phase clinique d'hyperglycémie par carence en insuline correspondant à la destruction de plus de 85-90 % de la masse des cellules β ;

*Une phase clinique séquellaire où les quelques cellules restantes seraient appelées à disparaître complètement au bout de quelques années.

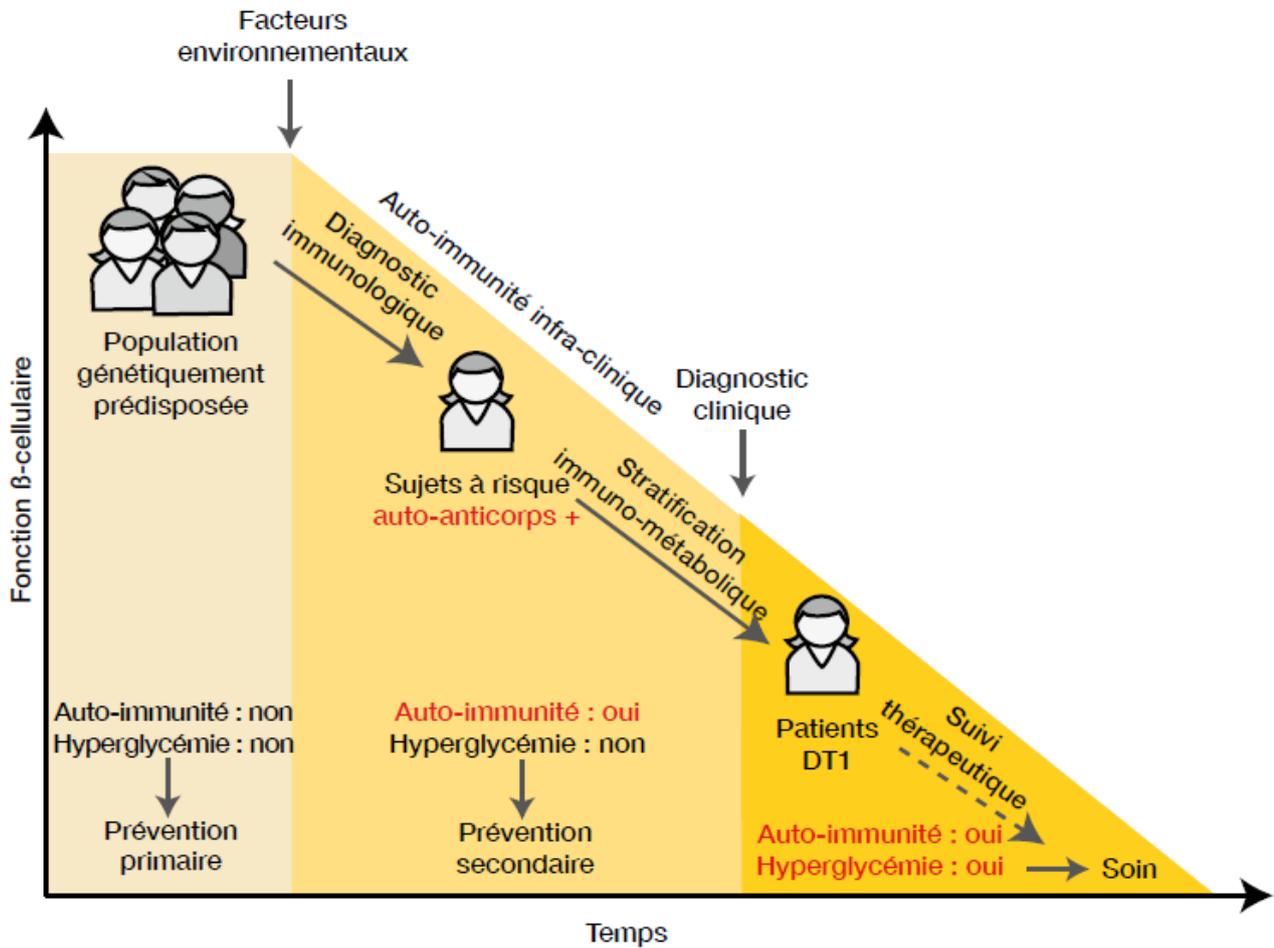


Figure 7: Représentant la perte progressive de la masse des cellules β au cours de l'histoire naturelle du diabète de type 1 [9].

2. Discussion des résultats

Dans notre étude, les Ac anti-insuline et les Ac anti-ZnT8 n'ont pas été mesurés chez nos patients, car tous nos patients ont pris de l'insuline avant leur inclusion et les Ac anti-ZnT8 ne sont pas disponibles dans notre laboratoire conventionné. Ainsi le bilan immunologique pancréatique s'est porté sur la recherche des 3 Ac : Ac anti-GAD, Ac anti-IA2 et Ac anti-ilôts.

2- 1 Les Ac anti-GAD :

Globalement la prévalence des Ac anti pancréatiques était cohérente avec celle rapportée dans la population caucasienne. Ainsi les Ac anti-GAD sont les plus représentés dans la littérature caucasienne (60–80% des cas) comme dans notre série (74%). Elle l'est aussi pour la population asiatique mais avec une prévalence moindre. Il a été précédemment signalé une prévalence de 47% chez les Indiens asiatiques, 39% chez les Chinois, 35% chez Malaisiens, et 30% chez les Coréens [32, 33, 35].

En analysant les résultats des Ac anti-GAD en fonction de la durée du diabète à l'inclusion, nous remarquons que la sensibilité de détection est très élevée de 89% contre 67% pour un diabète ancien, et on prenant en considération l'étalement de notre population en fonction de l'ancienneté du diabète (8ans en moyenne et 8ans d'écart type), nous somme en parfaite concordance avec l'opinion selon laquelle les Ac anti-GAD décline plus lentement que les autres Ac.

Concernant la répartition des Ac anti-GAD selon l'âge des patients, nous constatons une prévalence élevés chez les enfants et adolescents par rapport au adultes (88% vis à vis 68%) cette prévalence a été persistante malgré la faible proportion de la population infantile qui est expliquée largement par le mode de recrutement de notre institution (adulte). La pluparts des études partagent les mêmes constatations [20, 35, 36]. Cependant une minorité d'auteurs ont signalé que l'âge n'affecte pas la positivités des Ac anti-GAD [37].

2- 2 Les Ac anti-IA2 :

Selon les données de la littérature, Les Ac anti-IA2 sont détectés chez 50 à 80% des patients DT1 nouvellement diagnostiqués dans les populations européennes [38], mais ils sont considérés comme un mauvais marqueur de diabète de type 1 dans la population asiatique (<40%) ce qui est similaire à nos résultats (41%). Cette prévalence a tendance à être plus élevée chez les enfants et adolescents (44%) que

chez les adultes (38%). L'augmentation avec la durée du diabète ne peut être expliquée que par la petite taille de l'échantillon de notre étude et l'absence d'appareillage entre les deux groupes d'âge du diabète (18 patients avaient un diabète récent et 36 avaient une durée plus longue).

2- 3 Les Ac anti-ilôts.

La présence des Ac anti-ilôts était très faible dans notre étude, seulement deux patients avaient des Ac anti-ilôts positifs, alors qu'elle avoisine les 50% dans certaines séries [33].

Nous retenons que l'Ac anti-GAD est considéré comme le marqueur idéal pour les patients atteints de DT1 quelque soit l'âge du patient et la durée de la maladie. Nous suggérons dans un souci de moyens de commencer par la recherche des Ac anti-GAD, qui sera relayé par la recherche des Ac anti IA2 en cas de négativité de la première, ce qui augmente la sensibilité de détection du DT1. Nous rappelons qu'il est toujours utile de demander des Ac anti insuline pour les patients encore vierges pour l'insuline et enfin nous pensons aussi à partir de ces données de pouvoir abandonner le dosage des Ac anti-ilôts dans le bilan de typage et de dépistage du diabète.

II. Auto-immunité Extra-pancréatique

A. Thyroïdite auto-immune

1. Physiopathologie auto-immune de la thyroïdite

L'auto-immunité thyroïdienne constitue un modèle de maladie auto-immune spécifique d'organe.

Sous l'influence de facteurs génétiques, environnementaux et endogènes, la thyroïde développe des phénomènes auto-immuns induisant des altérations lésionnelles ou fonctionnelles du parenchyme thyroïdien.

Les mécanismes effecteurs sont multiples et relèvent de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire.

Les principaux antigènes thyroïdiens impliqués dans la synthèse des hormones thyroïdiennes sont: thyroperoxydase, thyroglobuline, récepteur de la TSH, sodium-iodure symporteur et la pendrine, ils génèrent la production d'anticorps spécifiques.

Les thyroïdites lymphocytaires chroniques auto-immunes regroupent différentes formes cliniques : la thyroïdite de Hashimoto, la thyroïdite lymphocytaire chronique de

l'adolescent, la thyroïdite atrophique, la thyroïdite silencieuse ou indolore et la thyroïdite du post-partum, la thyroïdite auto-immune asymptomatique et la thyroïdite auto-immune d'accompagnement. La maladie de Basedow constitue le modèle des pathologies thyroïdiennes auto-immunes liées au récepteur de la TSH [41].

Notre rappel physiopathologique mettra principalement l'accent sur l'auto-immunité de la thyroïdite d'Hashimoto et la maladie de Basedow.

1.1. Acteurs de l'auto-immunité

1.1.1. Antigènes de la thyroïde

Trois antigènes thyroïdiens, agents essentiels de la différenciation et de la fonction thyroïdiennes, sont particulièrement impliqués : la thyroglobuline (Tg), la peroxydase thyroïdienne (thyroid peroxidase [TPO]) et le récepteur de la thyroid stimulating hormone (R-TSH) [42].

a. La thyropéroxydase:

La TPO est une protéine membranaire, présente dans le compartiment intracellulaire et exprimée à la surface apicale des cellules thyroïdiennes.

Deux protéines différentes, TPO1 et TPO2, sont produites par épissage alternatif du même gène.

La TPO est une enzyme essentielle à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

De la partie N-terminale à la partie C-terminale, elle comporte trois domaines distincts : myéloperoxydase (MPO)-like, *complement control protein* (CCP)-like et *epidermal growth factor* (EGF)-like.

Les Ac anti-TPO ne reconnaissent que deux à six épitopes de la molécule de TPO. Les épitopes B, conformationnels, préférentiellement impliqués dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes, sont localisés entre les acides aminés 590 et 767.

Les épitopes T, linéaires, sont situés entre les acides aminés 110-250, 414-589, 842-901 [41].

b. La thyroglobuline:

La Tg est une protéine iodée glycosylée formée de deux sous-unités identiques de 330 kDa. Elle est synthétisée par les cellules thyroïdiennes et sécrétée dans la lumière folliculaire où elle représente le constituant majeur de la colloïde.

Sa carte épitopique met en évidence une quarantaine d'épitopes regroupés en six domaines.

La thyroglobuline est le précurseur des hormones thyroïdiennes, elle intervient dans l'iodation des résidus tyrosyls, le couplage des iodotyrosines en iodothyronines, la libération par protéolyse des hormones thyroïdiennes.

Les Ac anti-Tg ne reconnaissent que deux ou trois domaines épitopiques sur l'ensemble de la molécule [41].

c. Le récepteur de la TSH:

Le récepteur de la TSH est exprimé au pôle baso-latéral des cellules thyroïdiennes. Il appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G et comporte une partie extracellulaire, une partie transmembranaire de sept domaines et une partie intracellulaire.

La liaison de la TSH au récepteur de la TSH stimule la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes, et la croissance des cellules thyroïdiennes.

Le récepteur de la TSH comporte deux sous-unités : une sous-unité A extracellulaire de 55 kDa et une sous-unité B transmembranaire de 40 kDa, liées par des ponts disulfures.

Les deux sous-unités peuvent être clivées, libérant ainsi la sous-unité A soluble de la surface cellulaire.

Le récepteur de la TSH est exprimé également par les adipocytes, et particulièrement

les préadipocytes [41].

1.1.2. Immunité cellulaire

Dans les infiltrats thyroïdiens, les cellules T associent lymphocytes CD4+ et CD8+, souvent activés. Les profils de production de cytokines apparaissent plutôt de

type Th1 (interféron gamma, *tumor necrosis factor*-alpha [TNF-alpha], interleukines [IL] 1 et 2).

Les lymphocytes B intrathyroïdiens représentent la source principale des autoanticorps antithyroïde, mais les lymphocytes B ont d'autres fonctions :

- Cellules présentatrices d'antigène aux lymphocytes CD4+ dans un environnement de faible concentration d'antigène ;
- source de cytokines de modulation de l'inflammation ;
- existence de lymphocytes B régulateurs ;
- pour certains lymphocytes B , capacité d'activation directe par des antigènes bactériens du fait de l'expression à leur surface de récepteurs de type Toll, créant ainsi un lien potentiel entre auto-immunité et immunité innée [43].

1.1.3. Immunité humorale: Anticorps antithyroïde

a. Anticorps antithyroglobuline

Les patients atteints de thyroïdite d'Hashimoto ou de maladie de Basedow ont des Ac anti-Tg de titre et d'affinité élevés essentiellement dirigés contre la région II de la Tg.

À l'inverse, les patients atteints de cancer différencié de la thyroïde présentent plus volontiers des Ac anti-Tg de titre et affinité plus faibles à spectre large essentiellement dirigés contre les domaines II, III, IV et V [44].

La valeur diagnostique des anticorps anti-Tg est moindre que celle des anti-TPO car leur prévalence est de 25 à 50 %, alors que celle des anti-TPO est de 90 % [45].

En revanche, chez les jeunes, les Ac anti-Tg peuvent être présents malgré la négativité des anti-TPO.

b. Anticorps antithyroperoxydase

Ce sont, en général, des immunoglobulines G (IgG) polyclonales dont le titre est corrélé à la quantité d'infiltrat lymphocytaire thyroïdien.

Ils sont dirigés essentiellement contre le domaine immuno-dominant B et apparaissent très tôt dans le processus de destruction tissulaire accompagnant les thyroïdites, avant même que tout signe clinique ne soit détecté [46, 47].

Les anticorps anti-TPO, ex-anticorps anti-microsomaux, sont un bon marqueur d'auto-immunité thyroïdienne et, à titre élevé, ils annoncent la survenue ultérieure d'une hypothyroïdie avérée.

Présents avant ou en début de grossesse, ils prédisent la survenue d'une thyroïdite du post-partum.

Les Ac anti-TPO peuvent participer à la destruction du tissu thyroïdien par activation du

complément ou antibody-dependent cellular cytotoxicity, couplée à l'action de cellules NK [48, 49]. Toutefois, la présence d'Ac anti-TPO n'a pas d'effets délétères sur la thyroïde fœtale.

c. Anticorps anti-récepteurs de la TSH

En 1956, Adams et Purves mettent en évidence dans le sérum de sujets basedowiens un facteur thyroïdostimulant différent de la TSH qu'ils appellent *long acting thyroid stimulatory* [50]. Il s'agit d'un Ac dirigé contre le récepteur de la TSH.

Les Ac anti-R-TSH sont surtout des IgG. En se liant à des séquences du domaine extracellulaire du R-TSH appelé « ectodomaine », ces Ac activent le système adénylcyclase produisant l'acide monophosphorique cyclique (AMPC) et stimulent la phospholipase A2.

Les Ig présentes dans les sérums des patients atteints de maladie de Basedow sont hétérogènes.

Bien que les Ac soient essentiellement stimulants, ils peuvent présenter une activité bloquante [51, 52].

Des études récentes par cristallographie des sites de liaison sur le récepteur de la TSH d'Ac stimulants (M22) et bloquants (K1-70) ont été réalisées. Elles ont montré que l'Ac bloquant se liait de façon prépondérante sur la partie N-terminale du récepteur, à la différence de la TSH ou de l'Ac stimulant. Ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives permettant des dosages séparés des activités stimulantes ou bloquantes des Ac anti-RTSH et de nouvelles perspectives thérapeutiques [41].

Plusieurs appellations ont été utilisées selon les techniques de dosages. On nomme *thyroid stimulating antibody* (TSAb) les Ac stimulants, et *thyroid blocking antibody* (TBAb) les Ac bloquants dont les activités sont mesurées sur cultures cellulaires. Ces méthodes présentent l'avantage de révéler l'effet biologique mais les lourdeurs techniques liées à la culture cellulaire en limitent la réalisation à quelques centres spécialisés [41].

En pratique clinique, les méthodes les plus utilisées ont été des techniques reposant sur l'inhibition de la liaison de la TSH à son récepteur (*thyroid binding inhibition antibody* [TBIAb]) encore dénommées TSH-rezeptor-autoantikörper [TRAK]) du nom du premier réactif commercialisé [41].

Les Ac anti-R-TSH, pathognomoniques de la maladie de Basedow, sont présents chez 5 à 10 % des patients atteints de thyroïdite auto-immune.

La prévalence des Ac anti-R-TSH bloquants est faible : ils se rencontrent chez de rares patients atteints de thyroïdite auto-immune, plutôt de la forme clinique atrophique, et chez ceux, plus rares encore, dont la fonction thyroïdienne fluctue spontanément de l'hypo- à

l'hyperthyroïdie [42].

1.2. Thyroïdite d'Hashimoto et la maladie de Basedow.

1.2.1. Thyroïdite de Hashimoto

Décrite par Hakaru Hashimoto en 1912 (*struma lymphomatosa*), chirurgien à l'université impériale de Kyoto et comprise comme maladie auto-immunitaire depuis les travaux de Deborah Doniach et Roitt à Londres, et de Rose et Witebsky aux États-Unis [42].

Elle survient le plus souvent chez la femme (sex-ratio : 6/1), entre 30 et 60 ans.

Elle est caractérisée par la présence d'un goitre lié à un infiltrat lympho-plasmocytaire abondant responsable de la production d'Ac antithyroïdiens. La fibrose est d'intensité variable.

Les Ac anti-TPO sont présents presque constamment, à des titres très élevés caractéristiques de la maladie. La présence des Ac anti-Tg est moins constante et moins franche, et leur détection n'est opportune qu'en absence d'Ac anti-TPO. On peut rarement mettre en évidence des Ac dirigés contre le récepteur de la TSH (stimulants ou bloquants) [53, 54].

1.2.2. Maladie de Basedow

Elle survient préférentiellement chez la femme (sex-ratio : 5/1). Elle est caractérisée

par l'association d'un goitre et d'une hyperthyroïdie, et parfois de manifestations extrathyroïdiennes : ophtalmopathie, myxoedème pré tibial, acropachye.

En se liant aux récepteurs de la TSH, les Ac induisent une hypertrophie des follicules thyroïdiens et la libération des hormones thyroïdiennes. Ces Ac réagissent avec les auto-antigènes thyroïdiens et orbitaires et activent une cascade d'événements inflammatoires comme la libération de cytokines qui stimulent la prolifération, la goitrigénèse et la sécrétion des glycosaminoglycanes.

Les Ac anti-R-TSH peuvent mimer l'action de la TSH, ils sont alors stimulants (TSAb), ou jouer le rôle d'antagoniste en devenant bloquants (TBAb). Il s'agit d'un même Ac dont la fonction stimulante ou bloquante dépend du site de liaison antigénique au niveau du récepteur de la TSH. Le tableau clinique final dépend de la concentration et de l'affinité de chacun de ces Ac [41].

La présence des Ac anti-R-TSH chez les patients sains est une marque d'auto-immunité. Leur dosage est réalisé en routine lors du diagnostic des hyperthyroïdies, des exophtalmies ou après traitement par antithyroïdiens de synthèse pour évaluer le risque de récurrence.

Ils sont présents chez la majorité des patients atteints par la maladie de Basedow avec un taux proportionnel à la sévérité de la pathologie et chez 10 à 15 % des cas de patients ayant la maladie de Hashimoto [55].

2. Facteurs génétiques communs avec le DT1

Chez les patients atteints de DT1, la présence de HLA DQA1 * 0301, DQB1 * 0301, et les haplotypes DQB1 * 0201 sont associés au développement de l'hyperthyroïdie, alors que la présence de HLA DQA1 * 0501 est associée à l'hypothyroïdie [56].

La présence de DQB1 * 05 semble protéger contre le développement de l'auto-immunité thyroïdienne [57].

3. Discussion des résultats

La prévalence de l'auto-immunité thyroïdienne est 4 fois plus fréquente chez le diabétique par rapport à la population générale [32]. On ne sait pas si ces anticorps sont directement responsables de la pathogenèse de la maladie thyroïdienne ou sont le résultat d'une destruction médiée par l'infiltration des lymphocytes T dans la thyroïde [58].

Dans la littérature, la prévalence des Ac anti-TPO et / ou des Ac anti-Tg chez les patients atteints de DT1 variait de 7 à 36%. Kawazaki et al. ont objectivé une prévalence d'Ac anti-TPO de 36%, Kahlay et al. et Porandala et al. ont trouvé des taux positifs d'Ac anti-TPO chez 29% et 17% des patients, respectivement [59, 60, 61].

Notre étude avait des prévalence similaires (26%) pour les Ac anti-TPO et/ou Ac anti-Tg. L'auto-immunité thyroïdienne englobant les TRAK étaient constatées chez le 1/3 des cas (tableau 4). Certains auteurs avaient des prévalences moindre notamment Taylor et al., Kota et al. et Levin et al. avec 12%, 8% et 7.4% respectivement [62, 63, 64] (Tableau 5).

Les facteurs augmentant la prévalence de l'auto-immunité dans le DT1 sont le sexe féminin, l'âge et la durée du diabète [65, 66]. La prévalence la plus élevée de positivité des auto-anticorps antithyroïdiens a été observée vers la puberté (14-15 ans) après 3-4 ans de durée de diabète et en présence d'un sexe féminin.

En effet, les adolescentes atteintes de DT1 sont trois fois plus susceptibles de développer des Ac anti-TPO positifs que les adultes. Ceci est largement expliqué par l'accélération de la progression des maladies auto-immunes liée à l'œstradiol qui interférant dans la voie des cellules T helper de type 2 (Th2), tandis que les androgènes ont un effet protecteur [67, 68].

La forte prévalence de l'auto-immunité thyroïdienne dans notre série par rapport à la littérature peut s'expliquer par l'âge de nos patients porteurs de l'auto-

Le Profil De L'autoimmunité Chez Les Patients Diabétiques De Type 1

immunité thyroïdienne (la moyenne était de 28 ans) le sexe féminin (10 femmes par rapport à 6 hommes) et par la durée de la maladie diabétique (la durée moyenne du diabète était de 10 ans).

Si on suit les recommandations internationales, on va trouver des patients asymptomatiques avec des Ac antithyroïdien positifs sans atteinte de la fonction thyroïdienne, ce qui impose une surveillance au long cours.

Tableau 5: Prévalence de la thyroïdite auto-immune chez le DT1 dans les différentes études.

Etudes	Prévalence de l'auto-immunité thyroïdienne:
	Ac anti-TPO et/ou Ac anti-Tg (%)
E.kawasaki [51]	36.0
S.kota [55]	8.0
L.Levin [56]	7.4
GJ.Kahaly [52]	29.0
S.Porandala [53]	16.6
M.Taylor [54]	12.3
Notre serie	26.0

B. Maladie cœliaque

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie chronique inflammatoire auto-immune provoquée par l'ingestion de gluten chez des individus génétiquement prédisposés. La fréquence des formes cliniquement asymptomatiques est relativement importante, si bien que la prévalence de cette pathologie semble nettement sous-estimée

1. Physiopathologie auto-immune de la maladie cœliaque

Différentes protéines du gluten, dont la gliadine, une fois ingérées, subissent une protéolyse et libèrent des peptides riches en proline et en glutamine. Cette richesse en proline leur permet d'échapper aux peptidases intestinales et ainsi d'être absorbées telles quelles par la muqueuse.

La transglutaminase tissulaire de type 2 (TGt) est une enzyme ubiquitaire, dont le rôle physiologique est la régénération cellulaire et le remodelage tissulaire. Son implication dans la physiopathologie de la MC a été prouvée. Elle est responsable de la désamination des résidus glutamine des peptides de gliadine en acide glutamique chargés négativement, favorisant leur ancrage au sein des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité DQ2/DQ8 ([HLA] DQA1*0501– DQB1*0201[DQ2]/HLA DQA1*0301–B1*0302[DQ8]) [69].

Cette association conduit à une présentation des peptides de gliadine désaminés aux lymphocytes T CD4+ de la lamina propria chez ces individus génétiquement prédisposés. Ainsi, des lymphocytes T CD4+ spécifiques des peptides de gliadine ont pu être mis en évidence dans des biopsies de patients atteints de MC.

Les lymphocytes T secrètent diverses cytokines, notamment celles de type Th1, comme l'interféron C, qui seraient en partie responsables des lésions de la muqueuse intestinale.

De cette présentation antigénique découle également la présence des anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase tissulaire (Ac anti-TGt) observés au cours de la maladie, probablement par formation de néoépitopes lors de la complexation de la transglutaminase avec les peptides de gliadine [70].

a. Anticorps anti-gliadine

Les Ac anti-gliadine d'isotype IgA et IgG ont été décrits pour la première fois en 1977. Détectés initialement par immunofluorescence indirecte, leur recherche s'est rapidement développée par technique immunoenzymatique de type *enzyme linked immunosorbent assay* (Elisa). Leurs sensibilité et spécificité varient selon les études et surtout si les populations étudiées sont pédiatriques ou adultes. Ainsi, pour les IgA anti-gliadine, leur sensibilité varie de 70 % à 100 % et leur spécificité entre 80 % et 97 %. De même, les IgG ont des valeurs de sensibilité entre 70 % et 85 % et de 50 % à 95 % de spécificité [71, 72]. Ces résultats sont parmi les plus faibles pour les tests sérologiques de la MC.

Les conférences de consensus du National Institute of Health (NIH) de 2004 déconseillent leur utilisation pour le diagnostic de MC [73]. De même, en 2007, en France, la Haute Autorité de santé (HAS) les a proscrits du panel de tests à réaliser à titre diagnostique de cette pathologie [74], si bien que, le 25 novembre 2008, la révision de la nomenclature des actes de biologie médicale a retiré leur remboursement par la Sécurité sociale.

Plusieurs études ont évoqué la pertinence de ces marqueurs chez les nourrissons et les enfants de moins de 18 mois [73, 75]. Malheureusement, une de ces deux études ayant été initiée il y a plusieurs années, les trousse immunoenzymatiques permettant la recherche d'Ac anti-TGt n'existaient pas. Concernant la plus récente des deux études, elle a été contredite l'année suivante [77]. Enfin, une étude réalisée par le Groupe d'étude de l'auto-immunité (GEAI) et

présentée au congrès international de Porto, en septembre 2008, a montré que sur 4 133 enfants de moins de 2 ans testés en France sur une année, 85 (soit 2 %) présentaient des Ac anti-gliadine isolés. Après étude des dossiers cliniques et des biopsies intestinales, seuls cinq cas (1 ‰) se sont révélés être d'authentiques MC, prouvant la faiblesse diagnostique de ce marqueur.

b. Anticorps anti-endomysium

Décrits en 1983, les Ac anti-endomysium d'isotype IgA sont dirigés contre le tissu conjonctif entourant les fibres musculaires lisses de la musculaire muqueuse. Ils sont recherchés par immunofluorescence indirecte sur coupe d'œsophage de singe (dans son tiers inférieur) ou bien sur cordon ombilical humain [78].

Ce dernier substrat présente de réelles difficultés de lecture et d'interprétation, justifiant qu'il ne soit pas utilisé en pratique courante.

La recherche des Ac anti-endomysium exige une bonne expertise de lecture et est difficilement compatible avec un dépistage de masse ou la réalisation de grandes séries du fait de son automatisation limitée.

La présence d' Ac anti-endomysium se révèle par un marquage en « résille » de la musculaire muqueuse. Une dilution au cinquième du sérum semble être un bon compromis entre sensibilité et bruit de fond.

Ce test présente une très bonne spécificité, variant de 97 % à 100 % selon les études. Cependant, sa sensibilité varie de 85 % à 99 % (93 % en moyenne) [72, 76]. Ces différences entre les études s'expliquent, d'une part, par les substrats utilisés, par les dilutions de départ différentes, mais surtout par les cohortes ; la proportion d' Ac anti-endomysium étant souvent moindre dans les cohortes pédiatriques, mais aussi lorsque les lésions intestinales sont modérées [75].

La nomenclature française ne permet pas leur codification en première intention pour un dépistage chez un adulte, du fait de l'expertise nécessaire à leur lecture, expertise non partagée par tous les laboratoires d'analyses médicales.

La recherche d'Ac anti-tTG type IgA permet de contourner cette difficulté, tout en offrant une très bonne sensibilité.

En revanche, cet examen est préconisé en cas de négativité de la recherche d'Ac anti-tTG type IgA dans les cas pédiatriques. La recherche d'Ac anti-endomysium IgG doit être réservée au déficit en IgA.

c. Anticorps anti-transglutaminase

La transglutaminase tissulaire a été identifiée comme la principale cible antigénique des Ac anti-endomysium en 1997 [79]. Depuis cette découverte, de nombreuses trousse permettant la détermination des Ac anti-TGt en Elisa ont été développées. Les premières commercialisées utilisaient la transglutaminase extraite de foie de cobaye comme source antigénique, rendant les tests de première génération peu spécifiques, du fait de nombreuses réactions croisées ou de réactivités dirigées contre les protéines animales.

Depuis, la transglutaminase humaine, purifiée des globules rouges ou recombinante, a remplacé celle de cobaye dans les trousse de nouvelle génération, améliorant considérablement les performances, si bien que les sensibilité et spécificité des tests varient respectivement de 95 % à 100 % et de 92 % à 98 %, selon les auteurs [80, 81]. Du fait de sa praticabilité (microplaque Elisa), de ses facilité et rapidité d'exécution, de son automatisation et de la transmission informatique des résultats, ce test tend à remplacer la recherche d'Ac anti-endomysium.

La recherche d'Ac anti-tTG IgA est inscrit à la nomenclature des examens de biologie depuis novembre 2008. Cette recherche doit être effectuée en première intention lors de suspicion de MC par un test qui utilise comme source antigénique de la transglutaminase humaine recombinante.

La recherche d'anticorps anti-tTG IgG n'offre pas d'intérêt pour le diagnostic de MC [72, 73]. En effet, les sensibilité et spécificité de ce test sont inférieures à celles des IgA, même si la performance des trousse commerciales s'est considérablement améliorée ces dernières années.

Cependant, leur recherche, conjointement à celle des IgA, peut être intéressante pour le suivi du régime sans gluten, du fait de leur cinétique de disparition plus longue que celle de l'isotype IgA.

Mais c'est surtout en cas de déficit en IgA qu'ils revêtent toute leur signification diagnostique, comme le souligne l'HAS dans son rapport de 2007 [74].

2. Facteurs génétiques communs avec le DT1

Les gènes allèles communs qui appartiennent à la zone HLA II du chromosome 6 sont liés au développement de MC et DT1 [82]. Bien qu'il ne s'agit pas d'une pratique clinique habituelle, il a été suggéré que tous les patients atteints d'haplotype DT1 et HLA DQA1 * 0501-DQB1 * 0201 doivent être soumis à un dépistage de la MC [83, 84].

3. Étiopathogénie de la MC chez les patients DT1

Il existe deux théories expliquant la relation temporelle entre DT1 et MC.

La première théorie suggère que le DT1 étant une maladie auto-immune, le dérèglement de la fonction immunitaire peut être généralisée et s'étendre vers d'autres tissus et contre la gliadine chez des individus génétiquement prédisposés [85, 86].

Dans la deuxième théorie, la MC est associée à la stimulation immunologique et à l'activation polyclonique des cellules B, conduisant à d'autres troubles immunitaires. Les anomalies de la muqueuse intestinale qui sont importantes dans la MC peuvent entraîner l'absorption d'antigènes étrangers et le développement d'une réaction immunitaire anormale contre ces antigènes chez des individus génétiquement prédisposés [87, 88]. Cette théorie est appuyée par la découverte de

la protéine Glb1 dans le blé, qui est antigénique chez la souris diabétique et est associée à l'agressivité du système immunitaire contre le pancréas. De plus, un pourcentage de cellules T impliquées dans l'insulite est d'origine intestinale; les patients atteints de CD, soumis à un régime strict sans gluten, ont une possibilité moindre de développer des auto-anticorps contre d'autres organes [88, 89].

4. Discussion des résultats

La MC est présente chez 0,2 à 5,5% des enfants dans la population générale, avec l'incidence la plus faible en Allemagne et la plus élevée en Algérie [90]. Plusieurs études parlent d'une prévalence cinq fois plus élevée chez les DT1, elle oscille entre 6% et 35% [62, 63, 91, 92, 93, 94, 95, 96]. Notre étude a objectivé des taux de prévalence de 11% (Tableau 6).

L'âge jeune, la durée du diabète et l'origine ethnique (Finlande, États-Unis, Amérique du Sud, Moyen-Orient, Inde du Nord et Afrique du Nord), étaient associés à une prévalence élevée des Ac anti-TGt, [94, 97].

Dans notre série, la présence de ces 3 facteurs, l'âge moyen de 26 ans, la durée moyenne de 10 ans et l'origine maghrébine, était à l'origine d'une prévalence élevée en accord avec les autres séries: Eisenbarth et al., Rewers et al. et Tiberti et al. avec des prévalence de 35%, 16% et 13% respectivement [92, 93, 94].

Nous suggérons à la suite de ces résultats, un dépistage systématique de la MC par les Ac anti-TGt dans le DT1 surtout en présence d'un âge jeune et une durée de diabète de plus de 10 ans.

Tableau 6: Prévalence de la maladie cœliaque chez les DT1 dans les différentes études.

Etudes	Prévalence de la maladie cœliaque (%).
S.Graja [91]	6.4
GS.Eisenbarth [92]	35.0
S.Kota [63]	6.9
M.Rewers [93]	16.4
C.Tiberti [94]	12.8
SK.Bhadada [95]	9.2
Z.Djuric [96]	7.4
M.Taylor [62]	24.6
Notre série	11.1

C. Maladie d'Addison

1. Physiopathologie auto-immune de la Maladie d'Addison

La MA, décrite par Thomas Addison il y a plus de 150 ans, constitue la cause la plus fréquente de l'insuffisance surrénale primitive d'origine auto-immune (représente plus de 70 % des cas observés dans les pays industrialisés).

1.1. Histopathologie

Sur le plan histopathologique, elle se traduit initialement par une infiltration lymphocytaire importante de la corticosurrénale aboutissant à une destruction du parenchyme glandulaire et à une fibrose de la capsule avec conservation relative de la médullosurrénale.

Cette infiltration lymphocytaire initiale témoigne de l'implication de l'immunité cellulaire dans la physiopathologie de l'insuffisance surrénale primitive d'origine auto-immune. Des

phénomènes d'immunité humorale sont aussi mis en jeu avec production d'auto-anticorps dirigés contre trois enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse : la 21-hydroxylase (CYP21A) et dans une moindre mesure, la 17- α -hydroxylase (CYP17A1) et l'enzyme de

clivage de la chaîne latérale du cholestérol (CYP450sc).

L'insuffisance surrénale se manifeste cliniquement lorsque la rétraction corticale intéresse plus de 90 % du cortex [98].

1.2. Pathogénie:

Sur le plan pathogénique, elle est la résultante d'une interaction complexe entre facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux, qui aboutissent à une perte très progressive, sur plusieurs années, de la fonction corticosurrénalienne.

5 stades de progression peuvent être décrits :

→ Au premier stade: risque génétique par la présence des gènes HLA-B8, -DR3 et -DR4,

→ Au stade 2 et 3 : un événement déclencheur inconnu initie une auto-immunité anti-surrénale; et des anticorps anti-21-hydroxylase sont produits, qui prédisent une maladie future.

La production de ces anticorps peut précéder l'apparition des symptômes de plusieurs années à plusieurs décennies et ils sont présents dans plus de 90% des cas d'apparition récente.

→ Au cours du quatrième stade, une insuffisance surrénalienne manifeste se développe. L'une des premières anomalies métaboliques à survenir est une augmentation du taux plasmatique de rénine, suivie du développement séquentiel d'autres anomalies, notamment une diminution de la réponse à la stimulation de l'ACTH.

→ Au cinquième stade, si des symptômes d'insuffisance surrénalienne sont présents mais ne sont pas diagnostiqués, une crise addisonienne peut survenir [99].

1.3. Anticorps anti-21-hydroxylase

Les Ac anti-21OH, dosés par radio-immunologie, sont d'excellents marqueurs diagnostiques d'insuffisance surrénale auto-immune.

Leur sensibilité est bonne, notamment au début de la maladie, supérieure à celle des Ac anti-surrénale: ils sont retrouvés dans 83 à 88 % des cas, alors que les Ac anti-surrénale, détectés en immunofluorescence indirecte, ne sont mis en évidence que chez 48 à 80 % des patients.

Leur spécificité est également excellente, puisqu'ils ne sont pas détectés dans les sérums des

patients atteints d'autres causes d'insuffisance surrénale (tuberculose et adrénoleucodystrophie), à l'exception d'un cas d'insuffisance surrénale liée à un syndrome de Kearns-Sayre. Globalement, qu'il s'agisse d'un kit commercial (FIRS Laboratories : RSR, Cardiff, Grande-Bretagne, marquage à l'I125), ou d'une méthode de dosage propre aux laboratoires de recherche, les résultats du dosage des anticorps anti-21-hydroxylase apparaissent comparables, même si une standardisation des seuils de positivité et des unités demeure nécessaire.

Toutefois, si leur prévalence atteint 90 % dans les deux années suivant le diagnostic de la maladie, elle décroît ensuite progressivement, descendant à 70 % au bout de 12 ans. Leur négativité n'exclut donc pas une origine auto-immune de la pathologie, en particulier si elle est installée depuis plusieurs années.

Soulignons également leur valeur pronostique : leur présence chez un patient asymptomatique prédirait un risque d'environ 50 % de développer une insuffisance surrénale dans les 10 ans, et ce d'autant plus que le titre des anticorps est élevé [100].

2. Facteurs génétiques en communs.

La coexistence de la maladie surrénalienne auto-immune et du DT1 est due au fond génétique commun. La présence d'Ac anti 21OH augmente de 5% chez les patients hétérozygotes pour DQ8 / DQ2, et en particulier chez ceux avec hypo-types DRB1 * 0404 / DQ8 et DRB1 * 0301 / DQ2 [101]. Notamment, les patients atteints de DT1 et de MA ont environ 75 à 100% de chances d'avoir un parent au premier degré atteint de MA [102].

3. Discussion des résultats

L'association de la maladie d'Addison et du DT1 n'est pas courante, elle est de 0,8 à 2% [59, 62, 63, 103] (Tableau 7). Dans le diabète infantile, deux études antérieures [104, 105] n'ont signalé aucun patient présentant une positivité aux Ac anti-21OH parmi 144 et 461 enfants et adolescents atteints de DT1 respectivement. D'autres études ont objectivé des taux de 0 à 4% des Ac anti-21OH chez des patients adultes atteints de DT1 [106, 107]. Nous avons trouvé un seul cas de MA qui avait des Ac anti-21OH positifs et cortisol de 08h effondré (1,9%).

En présence d'auto-immunité thyroïdienne, la prévalence de la MA augmente, et vice versa, car 70% des DT1 avec MA avait des Ac antithyroïdiens positifs [32].

Compte tenu du faible nombre de patients dans notre série et de la rareté de l'association, nous ne pensions pas avoir de cas, et le seul cas isolé était symptomatique, avait des Ac anti-TPO positifs et un vitiligo.

Au terme de ce chapitre, nous ne trouvons pas d'intérêt à faire un dépistage systématique pour les patients asymptomatiques.

Tableau 7: Prévalence de la maladie d'Addison et de la Maladie de Biermer chez le DT1 dans les différentes études.

Etudes	Maladie d'Addison (%)	Maladie de Biermer (%)
M.Taylor [62]	1.0	--
E.Kawasaki [59]	2.0	2.0
S.Kota [63]	0.8	--
KS.Leong [103]	0.8	--
MM.Magzoub [106]	--	6.3
GM.Bright [107]	--	29
Notre série	1.9	1.9

D. Maladie de Biermer

1. Physiopathologie auto-immune de la Maladie de Biermer

La maladie de Biermer (MB), anciennement dénommée anémie pernicieuse, est une gastrite atrophique auto-immune, à prédominance fundique, responsable d'une carence en vitamine B12 (cobalamine) par malabsorption de cette dernière.

C'est une gastrite dite auto-immune car son mécanisme d'apparition est immunologique à médiation cellulaire contre des auto-antigènes gastriques.

L'infiltrat inflammatoire atteint et détruit progressivement la muqueuse fundique, où se trouvent les cellules principales qui sécrètent les enzymes zymogènes et les cellules pariétales responsables de la synthèse de l'acide chlorhydrique et du facteur intrinsèque. Cet infiltrat contient à la fois des lymphocytes et des anticorps spécifiquement dirigés contre les cellules pariétales et des anticorps anti facteur intrinsèque. Ces anticorps sont également retrouvés au niveau sérique [108].

La cible antigénique initiant le processus inflammatoire est la pompe à protons H⁺/K⁺ adénosyl-triphosphatase, située au pôle luminal des cellules pariétales [108].

Chez des sujets génétiquement prédisposés, la tolérance au soi est rompue. Des cellules présentatrices d'antigènes arborent des épitopes de la pompe à protons en association avec les molécules de CMH type II aux lymphocytes T.

Les lymphocytes T activés (Th1 CD4+), spécifiques de la pompe à protons, migrent de la sous-muqueuse vers la muqueuse fundique et sécrètent des molécules pro-inflammatoires (INF gamma et TNF alpha) aptes à augmenter l'expression de CMH type II à la surface des cellules épithéliales et pariétales gastriques. Ces cellules gastriques acquièrent à leur tour des capacités de présentation d'antigènes et deviennent des cibles pour l'activité cytotoxique et pro-apoptotique des lymphocytes T: c'est par ce mécanisme que les cellules pariétales seraient détruites avec constitution de l'atrophie glandulaire.

Sous l'influence des lymphocytes T activés, il y a production d'anticorps anti-cellules pariétales et anti-facteur intrinsèque par des lymphocytes B.

Outre la perte de tolérance et l'implication de molécules de CMH type II, le mécanisme déclencheur de la MB demeure débattu: la bactérie *Helicobacter pylori* y jouerait un rôle.

1.1. Anticorps et leurs intérêts en clinique

a. Les anticorps anti-cellules pariétales gastriques;

Ces anticorps dirigés contre l'antigène ATPase H⁺/K⁺ + gastrique ou pompe à protons, localisé dans les canalicules sécrétoires des cellules pariétales et dans les microsomes gastriques, sont présents avec une fréquence élevée de l'ordre de ≈80–90 % [109, 110].

Ils ne sont cependant pas spécifiques et peuvent être retrouvés à une fréquence faible dans d'autres maladies auto-immunes telles que la maladie de Hashimoto ou le diabète [111], voire chez des sujets âgés, indemnes de toute gastrite atrophique.

Les Ac anti-CPG sont retrouvés chez 90 % des patients présentant une anémie pernicieuse.

Du fait de la progression de la gastrite auto-immune et d'une perte de la masse des cellules pariétales gastriques, l'incidence des Ac anti-CPG diminue de 80 % par diminution du taux antigénique, ce qui explique une incidence moyenne de 55 % d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques, chez les sujets avec maladie de Biermer [112].

b. Anticorps anti-facteur intrinsèque

Les Ac anti-FI sont de deux types: le type I bloque la liaison du facteur intrinsèque à la vitamine B12 et le type II empêche la fixation de complexe vitamine B12-facteur intrinsèque à son récepteur iléal.

Pour le développement de la gastrite, les Ac anti-FI ne semblent pas avoir un rôle pathogénique bien déterminé [113]. En revanche, ils ont un rôle bien documenté dans l'apparition de l'anémie pernicieuse, via la carence en vitamine B12 qu'ils induisent.

c. Implication clinique

En ce qui concerne les performances diagnostiques en utilisant un test Elisa, pour les Ac anti-FI, la sensibilité est faible, de l'ordre de 37 % dans les travaux les plus récents, alors que la spécificité est à 100 % ; pour les Ac anti-CPG, la sensibilité est de l'ordre de 81,5 % alors que la spécificité avoisine les 90,3 %. Les deux combinés, pour la MB ont une sensibilité de 73 % et une spécificité à 100 % [114].

2. Facteurs génétiques et immunologiques en communs avec le DT1.

La présence d'un haplotype HLA spécifique (HLADQA1 * 0501-DQB1 * 0301) chez les patients atteints de DT1 augmente le risque d'auto-immunité gastrique [115]. Ce génotype est également associé à la présence d'Ac anti-GAD et Ac anti-TPO [116].

Une association a également été rapportée entre les Ac anti-CPG et les Ac anti-GAD [116]. Le GAD est responsable de la conversion de l'acide glutamique en acide gamma-aminobutyrique, il se trouve au niveau de la sous-muqueuse et de la membrane basale de la muqueuse de l'estomac et favorise la production d'acide par les cellules pariétales de l'estomac grâce à la production d'acide gamma-aminobutyrique [117, 118].

La réponse auto-immune contre le pancréas pourrait être généralisée vers des antigènes communs, localisés dans d'autres tissus, expliquant la coexistence d'Ac anti-GAD et Ac anti-CPG chez les patients DT1 [119].

3. Discussion des résultats

En ce qui concerne l'auto-immunité gastrique associée au DT1, nous n'avons trouvé qu'un seul cas avec Ac anti-CPG positif et qui était asymptomatique (1,9%). En effet, chez les patients adultes atteints de DT1, le taux de prévalence des Ac anti-CPG est de 2 à 30% [59, 106, 107] (Tableau 7), tandis que chez les enfants et les adolescents DT1 ce taux est de 5,3 à 7,5%, contre 2,5% chez les adultes non diabétiques dans la troisième décennie de vie [65, 120].

La présence d'Ac anti-CPG a été associée, comme l'auto-immunité thyroïdienne, à un âge plus avancé, à une plus longue durée du diabète [120, 121] et au sexe féminin [122].

La faible prévalence dans notre série est probablement en rapport avec l'âge jeune de notre population et prépondérance du sexe masculin.

Compte tenu de la faible prévalence et la faible répercussion, nous ne suggérons pas un dépistage systématique de l'auto-immunité gastrique.

LIMITES DE L'ETUDE

Notre étude présente par ailleurs des limites concernant l'absence de comparaison avec cas témoins incluant les diabétiques de type 2.

CONCLUSION

L'Ac anti-GAD est le marqueur idéal du DT1 et l'association avec les Ac anti-IA2 augment la sensibilité de prévalence de DT1. Nos résultats seront rediscuté en ajoutant les Ac anti-Znt8 dans la plateforme de notre laboratoire, qui est supposé plus sensible que les Ac anti-IA2. Les Ac anti-insuline et les Ac anti-ilots seront rarement demandés.

La recherche de l'auto-immunité extra-pancréatique n'est suggérée que pour les Ac antithyroïdien (Ac anti-TPO et Ac anti-Tg) et les anticorps de la maladie cœliaque (Ac anti-TGt) d'autant plus chez un DT1 jeune, de sexe féminin avec un diabète ancien. Les autres atteintes auto-immunes doivent être rechercher en présence d'autres indicateurs cliniques, comme la présence d'ATCD familiaux pertinents de vitiligo à l'examen clinique ou en présence d'autres endocrinopathies auto-immunes.

RESUME

Introduction

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune, causée par la destruction des cellules β pancréatiques. Les anticorps anti-pancréatiques sont ainsi considérés témoins d'une destruction des cellules β et leurs dosages sont principalement utilisés pour le typage du diabète de type 1. Les patients atteints de diabète de type 1 présentent un risque accru de développer d'autres affections auto-immunes, les plus fréquemment rencontrées parmi eux sont les thyroïdites auto-immunes et la maladie cœliaque.

Objectifs

Notre étude a pour objectif de déterminer le ou les marqueurs idéaux de typage de diabète type 1, la prévalence de l'auto-immunité extra-pancréatique et les facteurs augmentant cette prévalence.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective menée au département d'endocrinologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès de janvier 2016 à décembre 2018. Tous les patients diabétiques de type 1 consultants au cours de la période d'étude ont été inclus. Toutes les données cliniques et biologiques ont été collectées lors de leurs premières consultations, y compris les anticorps anti-pancréatiques (anticorps anti-acide glutamique décarboxylase, anticorps anti-tyrosine phosphatase et anticorps anti-cellules d'îlots) et les anticorps spécifiques aux organes: la thyroïde (anticorps anti-péroxydase thyroïdienne, anticorps anti-thyroglobuline, anticorps anti-récepteur des hormones stimulant la thyroïde), l'intestin (anticorps anti-transglutaminase IgA), la glande surrénale (anticorps anti-21 hydroxylase) et l'estomac (anticorps anti-cellules pariétales gastriques et anticorps anti-facteur

intrinsèque). En présence de l'auto-immunité extra-pancréatique, des marqueurs de fonction ont été demandés: cortisolémie de 08h, TSH, T3L, T4L et bilan de malabsorption.

Résultats

Au total, 54 patients ont été inclus, avec un âge moyen de 26 ans; l'âge moyen de découverte du diabète de type 1 était de 18 ans. Les anticorps anti- acide glutamique décarboxylase, anticorps anti-tyrosine phosphatase et anticorps anti-cellules d'îlots ont été détectés dans 74%, 41% et 4% des cas respectivement. La prévalence de l'auto-immunité extra-pancréatique était de 51%, et l'auto-immunité la plus fréquemment retrouvée était celle de la thyroïde et de la maladie cœliaque.

Conclusion

Les Ac anti- acide glutamique décarboxylase sont les marqueurs idéaux de dépistage de diabète type 1 et l'association avec les Ac anti-tyrosine phosphatase augmente leur sensibilité de prévalence.

Nos résultats confirment la prévalence élevée des associations entre le diabète de type 1 et les thyroïdites auto-immunes et/ou la maladie cœliaque, d'où l'intérêt d'un dépistage systématique afin d'assurer une prise en charge précoce.

Mots clés

Diabète de type 1, auto-immunité, thyroïdite, maladie cœliaque.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pietropaolo M, Towns R, Eisenbarth GS. Humoral autoimmunity in type 1 diabetes: prediction, significance, and detection of distinct disease subtypes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(10).
2. Sabbah E, Savola K, Ebeling T, Kulmala P, Vahasalo P, Ilonen J, et al. Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood- and adult-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1326–32.
3. Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, Nerup J, Pociot F, et al. Type 1 diabetes – Evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families. *Diabetes*. 2005;54(10):2995–3001.
4. Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA Region in the Prediction of Type 1 Diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2011;11(6):533–42.
5. Monnier L., Physiopathologie des états diabétiques. In: Elsevier Masson, édition. *Diabétologie* ; 2014. Chap 2. p 402 – 13.
6. Steck AK, Rewers MJ. Genetics of Type 1 Diabetes. *Clinical Chemistry*. 2011;57(2):176–85.
7. Claire Lévy-Marchal AF-C, Madeleine Daniel Inserm-InVS. Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. 2007.
8. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, et al. Concordance for islet auto-immunity among monozygotic twins. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2849–50.
9. Roberto Mallone, Le diabète de type 1 : une maladie auto-immune et de la cellule bêta. *Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète*.2017;86:79–84.
10. Wémeau J.- L., Vialettes B., Schlienger J.-L., Le diabète de type 1. In: Elsevier Masson, édition. *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien*; 2014. Chap 15. p 499 –217.

11. Bonifacio E, Lampasona V, Genovese S, et al. Identification of protein tyrosine phosphatase-like IA2 (islet cell antigen 512) as the insulin-dependent diabetes-related 37/40 K autoantigen and a target of islet-cell antibodies. *J Immunol* 1995 ; 155 : 5419-26.
12. Kim J, Namchuk M, Bugawan T, et al. Higher autoantibody levels and recognition of a linear NH₂-terminal epitope in the autoantigen GAD65, distinguish stiff-man syndrome from insulin-dependent diabetes mellitus. *J Exp Med* 1994 ; 180 : 595-606.
13. Hermitte L, Atlan-Gepner C, Mattei C, et al. Diverging evolution of anti-GAD and anti-IA-2 antibodies in long-standing diabetes mellitus as a function of age at onset : no association with complications. *Diabet Med* 1998 ; 15 : 586-91.
14. Kuglin B, Gries FA, Kolb H. Evidence of IgG autoantibodies against human proinsulin in patients with IDDM before insulin treatment. *Diabetes* 1988 ; 37 : 130-2.
15. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, et al. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes : the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* 1999 ; 48 : 460-8.
16. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with auto-immune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974 ; 2 : 1279-83.
17. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 17040-5.
18. Boitard C. Physiopathologie du diabète de type 1. In : Grimaldi A, editor. *Traite de Diabetologie*. 2e ed Paris : Medecine-Sciences, Flammarion ; 2009. p. 113-25.

19. Clara Leroy, Isabelle Fajardy, Pierre Fontaine. Utilisation en pratique clinique des marqueurs d'auto-immunité antipancréatique. Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition – Vol. XVII – n° 3 – mars 2013
20. Nokoff N, Rewers M. Pathogenesis of type 1 diabetes: Lessons from natural history studies of high-risk individuals. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1281:1-15.
21. Boitard C. Pancreatic islet autoimmunity. *Presse Med.* 2012;41(12P2):e636-50.
22. Tsirogianni A, Pipi E, Soufleros K. Specificity of islet cell autoantibodies and coexistence with other organ specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. *Autoimmun Rev.* 2009;8:687-91.
23. Winter WE, Schatz DA. Autoimmune markers in diabetes. *Clin Chem.* 2011;57:168-75.
24. Alves C1, Santos LS1, Toralles MB1, Association of type 1 diabetes mellitus and autoimmune disorders in Brazilian children and adolescents. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016 May-Jun;20(3):381-6. doi: 10.4103/2230-8210.179994.
25. Wu Y-L, Ding Y-P, Gao J, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes. *International journal of biological sciences.* 2013;9(7):666-79.
26. Familial risk of type I diabetes in European children. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group. *Diabetologia.* 1998;41(10):1151-6.
27. Filippi CM, von Herrath MG. Viral Trigger for Type 1 Diabetes Pros and Cons. *Diabetes.* 2008;57(11):2863-71.
28. Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, Reunanen A, et al. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia.* 2005;48(5):829-37.

29. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *Jama—Journal of the American Medical Association*. 2003;290(13):1713–20.
30. Virtanen SM, Kenward MG, Erkkola M, Kautiainen S, Kronberg–Kippila C, Hakulinen T, et al. Age at introduction of new foods and advanced beta cell autoimmunity in young children with HLA–conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(7):1512–21.
31. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulindependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999;42:51–4
32. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K, Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev*. 2015 Sep;14(9):781–97.
- 33.S. Fida, M. Myers, I.R. Mackay, P.Z. Zimmet, V. Mohan, R. Deepa, and al. Antibodies to diabetes–associated autoantigens in Indian patients with Type 1 diabetes: prevalence of anti–ICA512/IA2 and anti–SOX13. *Diabetes Research and Clinical Practice* 52 (2001) 205–211.
34. Mortensen HB, Swift PG, Holl RW, Hougaard P, Hansen L, Bjoerndalen H, et al. Multinational study in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes: Association of age, ketoacidosis, HLA status, and autoantibodies on residual beta–cell function and glycemic control 12 months after diagnosis. *Pediatr Diabetes*. 2010;11:218–26.
35. Pardini VC, Mourao DM, Nascimento PD, Vívolo MA, Ferreira SR, Pardini H. Frequency of islet cell autoantibodies (IA–2 and GAD) in young Brazilian type 1 diabetes patients. *Braz J Med Biol Res*.1999;32:1195–8.

36. Knip M, Siljander H. Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes. *Autoimmun Rev.* 2008;7:550–7.
37. Hosszúfalusi N, Vatay A, Rajczy K, et al. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care.* 2003;26(2):452–7.
38. Leslie RD, Atkinson MA, Notkins AL. Autoantigens IA-2 and GAD in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1999;42:3–14.
39. Borg H, Gottsäter A, Fernlund P, Sundkvist G. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and beta-cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes.* 2002;51(6):1754–62.
40. Kobayashi T, Maruyama T, Shimada A, et al. Insulin intervention to preserve beta cells in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci.* 2002;958:117–30.
41. C. Cardot-Bauters, M. Ladsous, K. Benomar, M. d'Herbomez, J.-L. Wémeau. Autoimmunité antithyroïdienne. *EMC – Endocrinologie–Nutrition* 2015;13(1):1–17.
42. Graeppi-Dulac J, Orgiazzi J. Thyroïdites. *EMC – Endocrinologie–Nutrition* 2015;12(2):1–12.
43. Simmonds MJ. GWAS in autoimmune thyroid disease: redefining our understanding of pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:277–87.
44. Piechaczyk M, Bouanani M, Salhi SL, Baldet L, Bastide M, Pau B, et al. Antigenic domains on the human thyroglobulin molecule recognized by autoantibodies in patients' sera and by natural autoantibodies isolated from the sera of healthy subjects. *Clin Immunol Immunopathol* 1987;45:114–21.
45. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646–55.

46. McLachlan SM, Rappoport B. The molecular biology of thyroid peroxidase: cloning, expression and role as autoantigen in autoimmune thyroid disease. *Endocr Rev* 1992;13:192-206.
47. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:661-9.
48. Rodien P, Madec AM, Ruf J, Rajas F, Bornet H, Carayon P, et al. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyropoxidase antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2595-600.
49. Rebuffat SA, Nguyen B, Robert B, Castex F, Peraldi-Roux S. Antithyropoxidase antibody-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:929-34.
50. Adams DD, Purves HD. Abnormal responses in the assay of thyrotropin. *Proc Univ Otago Med Sch* 1956;34:11-2.
51. Smith BR, Hall R. Thyroid stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Lancet* 1974;2:427-31.
52. Kung AW, Lau KS, Kohn LD. Epitope mapping of TSH receptor blocking antibodies in Graves' disease during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3647-53.
53. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014;13:991-7.
54. Weetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Cooper DS, editors. *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia: Wolters/Kluwer; 2013. p. 525-34.
55. Cho BY. Clinical applications of TSH receptor antibodies in thyroid diseases. *J Korean Med Sci* 2002;17:293-301.

56. Barker JM, Yu J, Yu L, Wang J, Miao D, Bao F, et al. Autoantibody 'subspecificity' in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(4):850-5.
57. Sumnik Z, Drevinek P, Snajderova M, Kolouskova S, Sedlakova P, Pechova M, et al. HLA-DQ polymorphisms modify the risk of thyroid autoimmunity in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(6):851-8.
58. Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus. *J Thyroid Res* 2011. 2011:439463.
59. Eiji Kawasaki, Type 1 diabetes and autoimmunity, Department of Diabetes and Metabolisme, Nagasaki Harbor Medical Center City Hospital, Nagasaki Japon, *Clin Pediate Endocrinol* 2014; 23(4), 99-105.
60. George J. Kahaly , Martin P.Hansen. Type 1 diabetes associated autoimmunity, *Autoimmunity Reviews* 15 (2016) 644-648.
61. Shyamsunder Porandalaa, Sridhar Chitturia, BipinKumar Sethia, Autoimmune thyroid disease in type 1 diabetes mellitus, *Diabetes Research and Clinical Practrice*, Volume 50, Supplement 1, Page 97, September 2000.
62. M.Taylor Additional Autoimmune Disease Found in 33% of Patients at Type 1 Diabetes Onset . *Diabetes care*, volume 34, may 2011.
63. Sunil K. Kota , Lalit K. Meher , Sruti Jammula , Siva K. Kota , Kirtikumar D. Modi, Clinical profile of coexisting conditions in type 1 diabetes mellitus patients , *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 6 (2012) 70-76.
64. Levin L, Ban Y, Concepcion E, Davies TF, Greenberg DA, Tomer Y. Analysis of HLA genes in families with autoimmune diabetes and thyroiditis. *Hum Immunol*. 2004 Jun;65(6):640-7.
65. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Gruters-Keslich A, Grabert M, Holl RW. +Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(8):1346-50.

66. Holl RW, Bohm B, Loos U, Grabert M, Heinze E, Homoki J. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 1999;52(3):113-8.
67. Ahmed SA, Talal N. Sex hormones and the immune system—part 2. Animal data *Baillieres Clin Rheumatol* 1990;4(1):13-31.
68. Talal N. Autoimmunity and the immunological network. *Arthritis Rheum* 1978;21:853.
69. Koning F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid LM. Pathomechanisms in celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:373-87.
70. Sollid LM, Molberg O, McAdam S, Lundin KE. Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase –guilt by association? *Gut* 1997;41:851-2.
71. Ascher H, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Kilander AF, Nilsson LA, Tsaskalova H. Value of serologic markers for clinical diagnosis and population studies in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1996;31: 61-7.
72. Bardella MT, Trovato C, Cesana BM, Pagliari C, Gebbia C, Pera C. Serological markers for coeliac disease: is it. *Liver Dis* 2001;33: 426-31.
73. NIH NIH consensus statement on coeliac disease. *NIH Consens State Sci Statements* 2004;210(1).
74. HAS recherche d'anticorps dans la maladie coeliaque : diagnostic et suivi de l'observance du régime sans gluten. 2007.
75. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nusslé D, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:941-7.
76. Lagerqvist C, Dahlbom I, Hansson T, Jidell E, Juto P, Olcén P, et al. Antigliadin immunoglobulin A best in finding coeliac disease in children younger than 18 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47: 428-35.

77. Holding S, Abuzakouk M, Doré PC. Antigliadin antibody testing for coeliac disease in children under 3 years of age is unhelpful. *J Clin Pathol* 2009;62:766–7.
78. Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Beutner EH, Kumar V. IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann N Y Acad Sci* 1983;420:325–34.
79. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797–801.
80. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24: 47–54.
81. Wong RC, Wilson RJ, Steele RH, Radford-Smith G, Adelstein S. A comparison of 13 guinea pig and human anti-tissue transglutaminase antibody ELISA kits. *J Clin Pathol* 2002;55:488–94.
82. Faas S, Schork NJ. Genetic analysis of NIDDM. The study of quantitative traits. *Diabetes* 1996;45(1):1–14.
83. Sumnik Z, Kolouskova S, Cinek O, Kotalova S, Vavrinec J, Snajderova M. HLA-DQA1*05-DQB1*0201 positivity predisposes to coeliac disease in Czech diabetic children. *Acta Paediatr* 2000;89(12):1426–30.
84. Martin-Villa JM, Lopez-Suarez JC, Perez-Blas M, Martinez-Laso J, Ferre-Lopez S, Garcia-Torre C, et al. Coeliac- and enteropathy-associated autoantibodies in Spanish insulin-dependent diabetes mellitus patients and their relation to HLA antigens. *J Diabetes Complications* 2001;15:38–43.
85. Lorini R, Scaramuzza A, Vitali L, d'Annunzio G, Avanzini MA, De Giacomo C, et al. Clinical aspects of coeliac in children with insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9(Suppl. 1):101–11.

86. Hummel M, Bonifacio E, Stern M, Dittler J, Schimmel A, Ziegler AG. Development of coeliac disease-associated antibodies in offspring of parents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2000;43(8):1005-11.
87. Pocecco M, Ventura A. Coeliac disease and insulin-dependent diabetes mellitus: a causal association? *Acta Paediatr* 1995;84(12):1432-3.
88. MacFarlane AJ, Burghardt KM, Kelly J, Simell T, Simell O, Altosaar I, et al. A type 1 diabetes-related protein from wheat (*Triticum aestivum*). cDNA clone of a wheat storage globulin, Gib1, linked to islet damage. *J Biol Chem* 2003;278(1):54-63.
89. Toscano V, Conti FG, Anastasi E, Mariani P, Tiberti C, Poggi M, et al. Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent coeliac patients. *Am J Gastroenterol* 2000;95(7):1742-8.
90. Newton KP, Singer SA. Celiac disease in children and adolescents: special considerations. *Semin Immunopathol* Jul 2012;34(4):479-96.
91. S. Graja , M. Jemel , Y. Hasni , H. Marmouch , H. Sayedi ,I. Khochtali , S. Mahjoub. Diabète de type 1 et auto-immunité, *Annales d'Endocrinologie*, Volume 74, n° 4 page 406, septembre 2013.
92. George S. Eisenbarth, M.D., Ph.D., and Peter A. Gottlieb, M.D. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:2068-79.
93. Marian Rewers, MD, PhD^{a,*}, Edwin Liu, MD^b, Jill Simmons, MD^c, Maria J. Redondo, MD^a, Edward J. Hoffenberg, MD, Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus , *Endocrinol Metab Clin N Am* 33 (2004) 197-214.
94. Tiberti C, Panimolle F, Bonamico M, Shashaj B, Filardi T, Lucantoni F, et al. IgA anti-transglutaminase autoantibodies at type 1 diabetes onset are less frequent in adult patients and are associated with a general celiac-specific lower immune response in comparison with nondiabetic celiac patients at diagnosis. *Diabetes Care*. 2012;35:2083-5.

95. Bhadada SK, Kochhar R, Bhansali A, Dutta U, Kumar PR, Poornachandra KS, et al. Prevalence and clinical profile of celiac disease in type 1 diabetes mellitus in north India. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:378–81.
96. Djuric Z, Stamenkovic H, Stankovic T, Milicevic R, Brankovic L, Ciric V, et al. Celiac disease prevalence in children and adolescents with type 1 diabetes from Serbia. *Pediatr Int*. 2010;52:579–83.
97. Rewers M, Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S47–51.
98. Lopez AG, Menon S, Kuhn JM, Lefebvre H. Insuffisance surrénale. *EMC – Endocrinologie–Nutrition* 2019;16(3):1–22.
99. Michels A, Michels N, Addison disease: early detection and treatment principles, *Am Fam Physician*. 2014 Apr 1;89(7):563–8.
100. Proust–Lemoine E, Reynaud R, Delemer B, Tabarin A, Samara–Boustani D. Group 3: Strategies for identifying the cause of adrenal insufficiency: diagnostic algorithms. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Dec;78(6):512–524.
101. Barker JM, Ide A, Hostetler C, Yu L, Miao D, Fain PR, et al. Endocrine and immunogenetic testing in individuals with type 1 diabetes and 21–hydroxylase autoantibodies: Addison's disease in a high risk population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1):128–34.
102. McAulay V, Frier BM. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J* 2000;76(894):230–2.
103. Leong KS, Wallymahmed M, Wilding J, MacFarlane I. Clinical presentation of thyroid dysfunction and Addison's disease in young adults with type 1 diabetes. *Post–grad Med J* 1999;75(886):467–70.

104. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6(5):270-7.
105. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Konstantopoulos I, Petrou V, et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res* 2009;71(4):201-6.
106. Magzoub MM, Abdel-Hameed AA, Bottazzo GF. Prevalence of islet cell and thyrogastic autoantibodies in Sudanese patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 1994;11(2):188-92.
107. Bright GM, Blizzard RM, Kaiser DL, Clarke WL. Organ-specific autoantibodies in children with common endocrine diseases. *J Pediatr* 1982;100(1):8-14.
108. Abrar-Ahmad Zulfiqar¹, Khalid Serraj, Jean-Loup Pennaforte, Emmanuel Andrès. Maladie de Biermer : de la physiopathologie à la Clinique. *Revue mt* 2012 ; 18 (1) : 21-9
109. Zittoun J. Maladie de Biermer. *Rev Prat* 2001 ; 51 : 1542-6.
110. Toh BH, Van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Eng J Med* 1996 ; 337 : 1441-7.
111. Eyquem A, De Saint Martin J. Anticorps anti-estomac. *Rev Franc , Allergol* 1971 ; 11 : 239-48.
112. Toh BH, Alderuccio F. Pernicious anemia. *Autoimmunity* 2004 ; 37 : 357-61.
113. Toh BH, Whittingham S, Alderuccio F. Gastritis and pernicious anemia. *Autoimmune Diseases* 2006 ; 39 : 527-46.
114. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia : New insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol* 2009 ; 15 : 5121-8.
115. De Block CE, de LeeuwIH, Vertommen JJ, Rooman RP, Du CajuMV, Van Campehout CM, et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2001;126(2):236-41.

116. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF, the Belgian Diabetes Registry. High prevalence of manifestations of gastric autoimmunity in parietal cell antibody-positive type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4062-7
117. Gilon P, Tappaz M, Remade C. Localization of GAD-like immuno-reactivity in the pancreas and stomach of the rat and mouse. *Histochemistry* 1991;96(4):355-65.
118. Tsai LH, Taniyama K, Tanaka C. Gamma-aminobutyric acid stimulates acid secretion from the isolated guinea pig stomach. *Am J Physiol* 1987;253(5 PT1):G601-6.
119. Esteban M, Baxter AG. Polyspecificity of autoimmune responses in type 1 (autoimmune) diabetes. *Clin Exp Immunol* 2001;126(2):184-6.
120. De Block CE, de LeeuwIH, Vertommen JJ, Rooman RP, Du CajuMV, Van Campehout CM, et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2001;126(2):236-41.
121. Kokkonen J, Kiuttu J, Mustonen A, Rasanen O. Organ-specific antibodies in healthy and diabetic children and young adults. *Acta Paediatr Scand* 1982;71(2):223-6.
122. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF, the Belgian Diabetes Registry. High prevalence of manifestations of gastric autoimmunity in parietal cell antibody-positive type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4062-7.