

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Saad Dahleb, Blida1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention
du diplôme master 2 en biologie
Option : Biosignalisation Cellulaire et Moléculaire: Immunologie

Thème

*Pertinence de la Recherche des Anticorps Spécifiques
des Thyroïdites Auto-Immunes et de la Maladie Cœliaque
chez des Patients atteints d'un Diabète de Type 1*

Présenté par :

M^{elle} KEBBAB SAMIRA

Date de soutenance : Juin 2016

Devant les membres de jury :

Mr BENYAHIA. N	MAA	USDB	Président
Mme AISSANI. R	MAA	USDB	Examinatrice
Mr SALAH. S.S	Professeur	IPA	Promoteur
Mme EDDAÏKRA. A	MAA	USDB	Co promotrice
Mme BENIDIR. M	MAA	IPA	Invité d'honneur

Promotion 2015/2016

REMERCIEMENT

Je remercie d'abord ALLAH le tout puissant qui est toujours présent avec moi dans le meilleur et dans le pire, qui m'a guidé et qui m'a donné la force et la volonté de réaliser ce travail.

A Monsieur le Professeur SALAH SOFIENE SAMIR,

Au terme de ce travail, il m'est très agréable d'exprimer toute ma gratitude, ma reconnaissance et mes très vifs remerciements à monsieur le Professeur SALAH, Encadreur de mon mémoire et chef de laboratoire d'auto immunité d'avoir accepté de diriger ce travail, pour m'avoir fait partager son expérience, pour son aide permanent sur tous les plans, pour les conseils et encouragements qu'il a su me prodiguer pendant toute la durée de ce mémoire. En qui j'ai touché une impression de modestie qui mérite toute ma gratitude. Merci beaucoup.

A Madame EDDAIKRA.A

Je vous remercie chaleureusement Mme A. EDDAIKRA maitre assistante enseignante à la FSB USDB pour toute l'aide que vous m'avez apportée. Votre soutien, vos conseils et votre gentillesse le partage de vos connaissances et son expérience scientifique en toutes circonstances m'ont permis de mener à bien ce travail et de surmonter toutes les difficultés . C'est pour moi un honneur et une joie que vous ayez accepté mon amitié et de co-diriger ce travail. Merci beaucoup.

Aux membres du jury

A Monsieur benyahia N

Je remercie Mr benyahia maitre assistante enseignante à la FSB USDB d'avoir accepté de présider ce travail.

A madame aissani R

*Je remercie Mme **Aissani** maitre assistante enseignante à la FSB USDB d'avoir examiner ce travail Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance de m'avoir guidé dans la découverte de l'immunologie et tiré profit de votre haute compétence, Un grand merci pour votre disponibilité, vos nombreux conseils, J'ai beaucoup appris auprès de vous.*

A Madame benidir M

*Je vous remercie chaleureusement Mme **benidir M** assistante Au laboratoire d'autoimmunité (IPA) pour toute l'aide que vous m'avez apportée, vos conseils et votre gentillesse le partage de vos connaissances et ton expérience scientifique en toutes circonstances.*

C'est pour moi un honneur et une joie que vous ayez accepté d'être invité d'honneur dans ce travail. Merci beaucoup.

A Madame le chef de département saadi leila

*Je vous remercie chaleureusement et infiniment Mme **saadi leila** chef de département à la FSB USDB pour votre confiance et vous encouragements et pour toute l'aide que vous m'avez apportée pour avoir eu l'opportunité de poursuivre mon cursus , Merci beaucoup.*

A Madame le Professeur ATTAL. N,

A Madame le Professeur A Madame le Professeur ATTAL. N, chef de service d'immunologie, Je veux vous témoigner ma profonde reconnaissance et ma respectueuse considération.

A Madame Docteur RAACHE R

A Madame le Professeur Raache à la faculté des Sciences Biologies (FSB-USTHB), Je suis très heureuse et sensible à l'honneur que vous me faite en acceptant mon amitié et votre soutien morale en toutes circonstance. Je veux vous témoigner ma profonde reconnaissance et ma respectueuse considération.

Dedicaces

Louanges à Allah (mon dieu) qui m'a guidé sur le droit chemin tout le long du travail, de m'avoir donné la capacité de réfléchir et d'écrire, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire "YA KAYOUM" car sans sa miséricorde ; ce travail n'aura pas aboutit.

Je dédie ce modeste travail:

A celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur

Et ma réussite, à ma mère.

A mon père , école de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger et qui a toujours cru en moi..

Rien au monde ne pourrait compenser les efforts et les sacrifices que vous avez consentis pour mon bien être et la poursuite de mes études dans de bonnes conditions.

Puisse Dieu, vous procure santé, bonheur et longue vie.

A mes adorables sœurs yasmina et Kahina qui m'ont toujours soutenue et encouragée.

A mon chers frère samir et ma nièce Ania ma lumière.

Que dieu vous garde, vous comble, la santé et vous donne longue vie.

A mes amies Henniche A. Zaabat N ,kechoud S ,Mihoubi A, Fahem A,Boucif F ,loucif H, Felih B

A mes collègues du laboratoire d'auto immunité Zouaoui S,Hamadi G,Semane S,Hamdi A

Je remercie mes collègues et amis du service d'immunologie de (IPA), Merci à l'ensemble du personnel technicien, biologiste, assistant et maitre assistant

Je remercie mes collègues de BCMI pour m'avoir permis d'intégrer l'équipe et avec qui j'ai passé d'agréables moments.

A tous ceux qui m'aiment

A tous ceux que j'aime

A toute personne qui a participé de près sinon de loin à mettre ce travail en œuvre.

Résumé

Dans le diabète auto-immun se produit une réponse immunitaire dirigée contre les cellules β des îlots de Langerhans responsables de la sécrétion d'insuline. D'autres maladies auto-immunes peuvent s'associer au diabète, les plus fréquentes étant les thyroïdites auto-immunes (TAI) et la maladie cœliaque (MC). L'objectif de notre travail était de déterminer la séroprévalence des auto-anticorps (AAC) spécifiques des TAI (anti-TPO et anti-Tg) et spécifiques de la MC (IgA anti-tTG, IgG anti-gliadine et anti-tTG) chez des patients atteints du diabète auto-immun.

C'est une étude portant sur 188 patients atteints d'un diabète auto-immun avec une sérologie anti-GAD positive. Étude faisant appel à différentes techniques immunologiques, notamment, la technique ELISA pour la recherche des AAC spécifiques de la MC : IgA anti-tTG, IgG anti-gliadine et anti-tTG et l'immunofluorimétrie en flux (IFF) pour la recherche des AAC spécifiques des TAI : anti-TPO et anti-TG.

La population diabétique a été subdivisée en 2 groupes selon l'âge des patients : 123 adultes vs. 65 enfants.

L'analyse de la fréquence des AAC montre dans les 2 groupes :

- Adulte: anti-TPO (27%), anti-Tg (12%), IgA anti-tTG (6%), IgG anti-gliadine (28%) et IgG anti-tTG (5%).
- Enfant: anti-TPO (20%), anti-Tg (9%), IgA anti-tTG (8%), IgG anti-gliadine (43%) et IgG anti-tTG (6%).

La comparaison de la fréquence des AAC chez les patients adultes vs. enfants révèle une différence statistiquement significative quant à la production des IgG anti-gliadine avec une fréquence plus élevée chez les enfants (43% vs. 28%; $p = 0,048$; OR = 1,56).

Notre étude a permis d'asseoir une corrélation déjà décrite et connue qui existe entre la production des AAC spécifiques de la MC et celle des anti-GAD, en particulier chez les enfants.

Mots clés : diabète auto-immun, thyroïdites AI, maladie cœliaque, anti-GAD, anti-TPO et anti-TG.

Summary

In autoimmune diabetes occurs an immune response directed against the β cells of Langerhans Islets responsible for insulin secretion. Other autoimmune diseases may be associated with diabetes, the most common being autoimmune thyroiditis (AIT) and celiac disease (CD). The aim of our study was to determine the prevalence of autoimmune thyroiditis specific autoantibodies (Aab) (anti-TPO and anti-Tg) and celiac disease specific Aab (IgA anti-tTG, IgG anti-gliadin and anti-tTG) in autoimmune diabetes patients. This study includes 188 autoimmune diabetes patients with a positive anti-GAD status. It consists in using immunological techniques, including ELISA for determining CD specific Aab : IgA anti-tTG, IgG anti-gliadin and anti-tTG and multiplexing technology for determining specific AIT Aab: anti-TPO and anti-TG. Diabetic population was divided into 2 groups according to age : 123 adults vs. 65 children.

The Aab frequency analysis shows in the two groups:

- Adult: anti-TPO (27%), anti-Tg (12%), IgA anti-tTG (6%), IgG anti-gliadin (28%) and IgG anti-tTG (5%).
- Child: anti-TPO (20%), anti-Tg (9%), IgA anti-tTG (8%), IgG anti-gliadin (43%) and IgG anti-tTG (6%).

Comparing the frequency of Aab in adult patients vs. children revealed a statistically significant difference in IgG anti-gliadin production with a higher frequency in children (43% vs. 28%; $p = 0.048$; OR = 1.56).

Our study helped establishing an already described and known correlation between CD specific Aab production and anti-GAD production, especially in children.

Keywords: autoimmune diabetes, autoimmune thyroiditis, celiac disease, anti-GAD, anti-TPO and anti-Tg.

ملخص

في مرض السكري الذاتي المناعة تحدث اجابة ذاتية المناعة ضد الخلايا بيتا من جزر لانغرهانس في البنكرياس المسؤولة عن إفراز الأنسولين. هذه الإجابة قد تكون مرتبطة بأمراض ذاتية المناعة أخرى على غرار أمراض الدرقية و اضطرابات الهضم المتعلقة بمرض سيلياك (celiac disease). الهدف من بحثنا هنا هو تحديد مدى إنتشار الأجسام المضادة الذاتية الموجهة ضد مكونات الغدة الدرقية (anti-Tg و anti-TPO) و ضد البروتينات و الإنزيمات المسؤولة عن مرض سيلياك (anti-tTG IgA, AGA IgG) و anti-tTG IgG (anti-Tg). لقد تمت دراسة مصل 188 مريض مصاب بداء السكري و الذين أنتجوا أجسام مضادة موجهة ضد الGAD الذي كان متوسط عمرهم 12.4 ± 22.5 سنة، بمتوسط تطور المرض مدة 1.4 ± 3.4 سنة. من هؤلاء المرضى 130 (69%) كانوا يعالجون بالأنسولين الدراسة باستخدام التقنيات المناعية، بما في ذلك ELISA للبحث عن مرض سيلياك (celiac disease) (IgA anti-tTG IgG و anti-TG IgG و Multiplex المتعددة، للبحث عن أجسام مضادة للغدة الدرقية anti-TPO) (anti-Tg و

تم تقسيم مرضى السكري إلى مجموعتين وفقا لعمر المرضى: 123 الكبار مقابل 65 طفلا. تحليل النتائج تبين أن تطور هذا المرض سريع جدا في الأطفال مقابل الكبار [0.7 ± 1.7 في مقابل 1.7 ± 3.9 سن وعلاوة على ذلك، على أساس مدة المرض في المجموعات 2 حسب نوع الجنس، فقد بينت النتائج المجموعة: الكبار: الذكور (ن = 61): مدة المرض: 1.2 ± 1.9 سنوات؛ العلاج بالأنسولين: 41 (67%)؛ الإناث (ن = 62): مدة المرض: 2.3 ± 5.1 سنوات؛ العلاج بالأنسولين: 38 (61%)
الطفل: الذكور (ن = 31): مدة المرض: 1.0 ± 2.5 سنوات؛ العلاج بالأنسولين: 24 (77%)؛ الإناث (ن = 34): مدة المرض: 0.4 ± 0.6 سنوات؛ العلاج بالأنسولين: 27 (79%)
تحليل النتائج تبين أن تطور المرض بشكل أسرع بكثير بين الأطفال الإناث [0.4 ± 0.6 سنة]. يظهر AAC تحليل التردد في مجموعتين:

الكبار TPO: (27) % TG (12) % TTG (6) % AGA (28)
الطفل TPO: (20) % TG (9) % TTG (8) % AGA (43)
وبمقارنة تردد الكبار مرضى السكري مقابل أطفال السكري فروق ذات دلالة إحصائية في إنتاج AGA مع تردد أعلى في الأطفال بنسبة 43% مقابل 28% من البالغين ($p = 0.048$; $OR = 1.56$)
على استعداد لأمراض المناعة الذاتية مثل مرض السكري المناعة الذاتية، التهاب الغدة الدرقية المناعة الذاتية ومرض الاضطرابات الهضمية يسقط، كل من العوامل المحددة للفرد (العوامل الوراثية والغدد الصماء)، والعوامل البيئية. وقد ساعد دراستنا إقامة علاقة التي سبق وصفها والمعروف خاصة عند الأطفال.
الكلمات المفتاحية : مرض السكري الذاتي المناعة , مرض سيلياك, anti-TG, anti-TPO, ANTI GAD

Table des Matières

Résumés	
Liste des Abréviations	
Liste des Figures	
Liste des Tableaux	
Introduction	1
Chapitre I : Revue Bibliographique	
I-1. DIABÈTE DE TYPE 1	2
I-1-1. Généralités	2
I-1-2. Historique	3
I-1-3. Épidémiologie	3
I-1-4. Manifestations Cliniques	4
I-1-4-1. Chez l'Enfant	4
I-1-4-2. Chez l'Adulte	5
I-1-5. Aspects Physiopathologiques du Diabète de Type 1	5
I-1-5-1. Facteurs Génétiques	5
I-1-5-2. Facteurs Environnementaux	7
I-1-5-3. Différentes étapes de développement du DT1	9
I-1-6. Applications cliniques	16
I-2. MALADIES AUTO-IMMUNES ASSOCIÉES AU DT1	17
I-2-1. Thyroïdopathies Auto-Immunes	18
I-2-1-1. Définition	18
I-2-1-2. Aspects Physiopathologiques	18
I-2-2. Maladie Cœliaque	19
I-2-2-1. Définition	19
I-2-2-2. Aspects Physiopathologiques de la MC	19
I-2-2-3. Diagnostic de la Maladie Cœliaque	21
Chapitre II : Matériel et Méthodes	
II-1. MATÉRIEL	22
II-1-1. Matériel Biologique	22
II-1-2. Matériel non biologique	22
II-2. MÉTHODES	22
II-2-1. Dosage des anticorps	22
II-2-1-1. Recherche des anticorps anti-GAD et des IgA anti-tTG par ELISA)	23
II-2-1-2. Recherche des IgG anti-tTG, AGA, anti-TPO et anti-Tg par le Multiplex	23
II-3. ANALYSE STATISTIQUE	25
Chapitre III : Résultats	27
Chapitre IV : Discussion	44
Conclusion	47
Références Bibliographiques	48
Annexes	53

Liste des Abréviations

AC :	Anticorps
AAC :	Auto-anticorps
ADN :	Acide Désoxyribonucléique
Ag :	Antigène
AGA :	Anti-Gliadine Antibodies
CD :	Clusters de Différenciation
CMH :	Complexe Majeur d’Histocompatibilité
CPA :	Cellule Présentatrice d’Antigène
DC :	Cellule Dendritique
DGP :	Deamidated Gliadin Peptides
DID :	Diabète Insulino-dépendant
DT1 :	Diabète Type 1
DT2 :	Diabète Type 2
ELISA :	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
Fas L :	Fatty Acid Synthase Ligand
Fas :	Fatty Acid Synthase
GAD :	Acide Glutamique Décarboxylase
Gln :	Glutamine
HLA :	Human Leucocyte Antigen
IAA :	Anticorps anti-Insuline
IA2 :	Anticorps anti-tyrosine phosphatase
ICA :	Islet Cell Antibodies
ICAM-1 :	Inter-Cellular Adhesion Molecule 1
IFI :	Immunofluorescence
IFN :	Interféron
Ig :	Immunoglobuline.
IL :	Interleukine
LADA :	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
LIE :	Lymphocytes Intra-épithéliaux
LB :	Lymphocyte B
LT :	Lymphocyte T
MAI :	Maladie Auto-immune
MAISO :	Maladie Auto-Immune Spécifiques d'organe
MC :	Maladie Cœliaque
MODY :	Maturity Onset Diabetes of Young
NKT :	Natural Killer T Cell
NOD :	Non Obese Diabetic
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OR :	Odds Ratio
PTPN22 :	Protein Tyrosin Phosphatase Non Receptor 22
RI :	Réponse Immunitaire
RIA :	Radio-Immuno Assay
RSG :	Régime sans Gluten

SNP:	Single Nucleotide Polymorphism
TCR :	T Cell Receptor.
Tg :	Thyroglobuline
TGF :	Transforming Growth Factor
Th :	T helper
TNF :	Tumor Necrosis Factor
TPO :	Thyréopéroxidase
TSH :	Thyroïd Stimulating Hormon
TTG :	Transglutaminase tissulaire
VNTR :	Variable Number Tandem Repeat
VPP :	Valeur Prédictive Positive
ZnT8 :	Zinc Transporter 8

Liste des Figures

Figure 1	Gènes connus de susceptibilité au DT1.....	5
Figure 2	Rôle pathogène potentiel des agents infectieux dans le déterminisme du DT1.....	7
Figure 3	Différentes phases immunologiques du DT1.....	9
Figure 4	Phase effectrice de la réponse immune au cours du DT1.....	11
Figure 5	Mécanisme moléculaire auto-immun contre les cellules β pancréatiques dans le DT1.....	12
Figure 6	Mécanismes Physiopathologiques de la MC.....	20
Figure 7	Modèle en Iceberg de la MC.....	21
Figure 8	Principe de la Technique Immuno-enzymatique type ELISA.....	23
Figure 9	Microsphères utilisées pour l'immunofluorimétrie en flux (Technologie Multiplex).....	24
Figure 10	Traitement des échantillons.....	24
Figure 11	Passage des billes dans le faisceau des deux lasers du Fluorimètre en Flux.....	25
Figure 12	Répartition des Enfants selon les tranches d'âge.....	26
Figure 13	Répartition des Adultes selon les tranches d'âge.....	27
Figure 14	Répartition des Patients Diabétiques selon le sexe.....	28
Figure 15	Fréquence des auto-anticorps chez les patients atteints d'un DT1.....	28
Figure 16	Fréquence des auto-anticorps selon le groupe.....	29
Figure 17	Fréquence des auto-anticorps selon le sexe.....	30
Figure 18	Taux des auto-anticorps chez les Enfants.....	31
Figure 19	Taux des auto-anticorps chez les Adultes.....	32
Figure 20	Production des anti-Tg chez les Enfants vs. Adultes.....	32
Figure 21	Production des IgG AGA Chez les Enfants vs. Adultes.....	33
Figure 22	Taux des auto-anticorps chez les sujets de sexe Féminin.....	33
Figure 23	Taux des auto-anticorps chez les sujets de sexe Masculin.....	34
Figure 24	Taux des IgA anti-tTG chez les sujets de sexe Féminin vs. Masculin.....	34
Figure 25	Corrélation entre la production des anti-GAD et celle des anti-TPO.....	35
Figure 26	Corrélation entre la production des anti-GAD et celle des anti-Tg.....	36
Figure 27	Corrélation entre la production des anti-GAD et celle des anti-TPO chez les Enfants.....	36
Figure 28	Corrélation entre la production des anti-GAD et celle des anti-Tg chez les Adultes.....	37
Figure 29	Corrélation entre la production des anti-GAD et celle des anti-Tg chez les sujets de sexe Féminin.....	38
Figure 30	Corrélation entre la production des anti-GAD et celle des anti-TPO chez les sujets de sexe Masculin.....	39
Figure 31	Corrélation entre la production des anti-GAD et celle des anti-Tg chez les sujets de sexe Masculin.....	39

Liste des Tableaux

Tableau I	Caractéristiques des deux sous types du DT1.....	3
Tableau II	Caractéristiques de la Population étudiée.....	26
Tableau III	Taux des auto-anticorps selon l'âge.....	31
Tableau IV	Taux des auto-anticorps selon le sexe.....	33

INTRODUCTION

Le Diabète de type 1 est une maladie auto-immune caractérisée par une destruction sélective des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. L'hétérogénéité clinique de cette pathologie est clairement apparue depuis la caractérisation d'auto-anticorps dirigés contre des déterminants antigéniques des îlots. Les symptômes révélant le DT1 sont, ainsi, très variables en fonction de l'âge au diagnostic. Cette hétérogénéité est en partie génétiquement déterminée, mais rien ne permet d'exclure que ces différentes formes cliniques répondent à des mécanismes physiopathologiques partiellement différents.

Le DT1 n'est pas une maladie rare puisque sa prévalence dans le monde se situe aux environs de 0,5 à 1%. Même s'il est essentiellement sporadique, il existe un risque accru chez les apparentés du premier degré (enfants ou membres de la fratrie des sujets atteints). Le dépistage précoce des sujets à risque s'effectue sur la base de marqueurs génétiques, immunologiques et hormonaux avant le stade de diabète dit «inaugural», qui se déclare après un long processus préclinique pouvant durer plusieurs années.

Les stratégies de prévention à mettre en œuvre sont susceptibles de concerner un nombre non négligeable d'individus et il est important de les considérer en termes d'efficacité, de sécurité et de coût. La prévention a pour but de stopper la maladie avant le déclenchement du processus auto-immun, après celui-ci mais à un stade précoce, dit «préclinique» ou encore, plus tardivement, au moment du diagnostic dans l'espoir de sauver les cellules β résiduelles. Les principales stratégies de prévention en cours reposent sur des interventions immunologiques centrées sur l'antigène, favorisant une nouvelle tolérance du soi, ou sur le blocage des réactions cytotoxiques responsables de la destruction des cellules productrices d'insuline.

Dans le cadre de ce travail, dans notre population diabétique nous nous sommes fixés comme objectifs :

1. Déterminer la Séroprévalence des auto-anticorps spécifiques des Thyroïdites Auto-Immunes (anti-TPO et anti-TG) et spécifiques de la Maladie Coéliqua (IgA anti-tTG, IgG AGA et IgG anti-tTG).
2. Établir les Principales Corrélations Biologiques quant aux formes : juvéniles vs. formes adultes ; féminines vs. masculines et, enfin, établir des corrélations selon le type et le taux des auto-anticorps.

I-1. DIABÈTE DE TYPE 1

I-1-1. Historique

Tout a commencé quand les grecs avaient découvert le diabète en l'an 1500 avant notre ère et il fallait attendre presque 3000 ans avant que le rôle de l'hyperglycémie ne soit établi dans cette maladie. Par la suite, en l'an 1869, Paul Langerhans décrit l'anatomie du pancréas et la communauté scientifique, en l'an 1893, finit par baptiser les îlots, entrant dans l'histologie de cet organe, par îlots de Langerhans. Cette même année connaît, au Royaume-Uni, la première tentative de greffe de tissu pancréatique. Vingt ans plus tard, en l'an 1913, les scientifiques donnent la dénomination « Insuline » (Latin : Insula, île) à la substance hormonale encore hypothétique, à cette époque, présente dans les îlots. En 1922, on finit par injecter l'insuline pour la première fois extraite des îlots du pancréas de veau, lors d'un essai clinique, à un jeune diabétique. Cinquante deux ans plus tard, en l'an 1974, l'origine auto-immune du DT1 est établie. On détermine, par la suite, en 1975, les premiers marqueurs génétiques de cette pathologie : les gènes du CMH. En 1999, on établit la contribution exclusive du locus DQB1* dans la susceptibilité au DT1 et en 2007, il s'avère que la transplantation du pancréas ou des îlots soit la seule thérapie alternative pour les patients sévèrement affectés.

I-1-2. Généralités

Le diabète de type 1 (DT1) est défini comme la conséquence d'un processus lent et progressif de destruction sélective des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, selon la classification de l'OMS (*WHO, 1997*). Auparavant, cette définition reposait sur des critères cliniques : Diabète Insulinodépendant, de survenue brutale, chez un sujet jeune, avec tendance spontanée à la cétose. Cette définition était restrictive, compte tenu de l'hétérogénéité de l'expression clinique de la maladie et non discriminante du fait de l'existence d'autres formes de diabète liées à une carence en insuline dont :

- le diabète dit *flatbush diabetes* (ou diabète africain), observé chez les Noirs américains.
- le diabète MODY3.
- le diabète lié à des mutations de l'acide désoxyribonucléique (ADN) mitochondrial.
- le diabète fulminant décrit chez des patients japonais.
- ou encore les diabètes pancréatiques.

Tous ces types de diabète peuvent, au stade initial, mimer un DT1.

La mise en évidence d'AAIC dirigés contre les cellules d'îlots (ICA) et d'AAIC spécifiques d'AgS [décarboxylase de l'acide glutamique (GAD), IA-2], chez les sujets présentant un DT1 a permis d'établir une définition plus précise mais aussi plus large de la maladie : quelle que soit la présentation clinique du diabète, la présence de ces AAIC affirme son caractère auto-immun (diabète 1A). En l'absence de ces marqueurs, le diabète est dit de type 1 « idiopathique » (diabète 1B) ; diverses données suggèrent que ce cadre, dont la définition reste phénotypique, est en fait hétérogène (*Dubois-Laforgue, 2007*). Ainsi, le diabète de type 1 est subdivisé en deux sous types (Tableau I), selon le processus de destruction des cellules β , soit par un processus :

- Auto-immun : Type 1A (90% des cas).

- Idiopathique : Type 1B (10% des cas)

Tableau I : Caractéristiques des deux sous types du DT1.

	Diabète de Type IA	Diabète de Type IB
Fréquence	5 – 10%	< 10%
Âge de début	Avant 20 ans	Après 20 ans
Sexe Ratio (H : F)	1 : 0,83	1 : 5
Mode de déclenchement	Brutal	Brutal
Ags HLA	DR3, DR4	DR4
Poids	Amaigrissement	Amaigrissement
Cétose	Spontanée	Spontanée
Ac anti-îlots :		
– Au début	90%	Probablement 40%
– 5 ans plus tard	<10%	Persistants
Réserve insulinaire	Non	Non
Traitement	Insuline Diète	Insuline Diète

(Dubois-Laforgue, 2007)

I-1-3. Épidémiologie

Le DT1 constitue environ 10% des cas de diabète et affecte près de deux millions de personnes en Europe et en Amérique du Nord :

- Il peut survenir à n'importe quel âge, avec une incidence maximale entre 10 et 14 ans, période d'insulinorésistance physiologique liée à la puberté.
- Néanmoins, dans la moitié des cas, il est diagnostiqué après l'âge de 20 ans et dans un tiers des cas après l'âge de 30 ans.
- Alors que chez l'enfant les taux d'incidence sont comparables dans les deux sexes, chez l'adulte le risque semble deux fois plus grand chez l'homme que chez la femme.
- Des pics saisonniers d'incidence du DT1 ont été décrits, avec une plus grande fréquence de nouveaux cas en automne et en hiver (Dubois-Laforgue, 2007).

I-1-4. Manifestations Cliniques

L'hétérogénéité clinique du DT1 est clairement apparue depuis la caractérisation de la maladie par la présence d'aAC dirigés contre des déterminants antigéniques des îlots. Les symptômes révélant le diabète sont ainsi très variables en fonction de l'âge au diagnostic. Cette hétérogénéité est en partie génétiquement déterminée, mais rien ne permet d'exclure que ces différentes formes cliniques répondent à des mécanismes physiopathologiques partiellement différents (Dubois-Laforgue, 2007).

Néanmoins, de manière générale, le début clinique du DT1 est le plus souvent rapide, marqué par l'apparition soudaine d'un syndrome cardinal associant : **polyurie, polydipsie** et

amaigrissement avec la **polyphagie**. La maladie est diagnostiquée par la survenue d'une glycosurie, d'une cétose ou, dans le pire des cas, d'un coma acido-cétosique, cause de mortalité initiale non négligeable. L'hyperglycémie retrouvée lors du DT1 expose le patient à de multiples complications cardio-vasculaires, rénales et oculaires. Le diabète accélère notamment la formation des plaques d'athérome, ce qui a pour effet d'augmenter, non seulement les risques d'infarctus du myocarde, mais aussi la probabilité d'hypertension artérielle et d'accident vasculaire cérébral.

Par ailleurs, l'auto-immunité, dans certains cas, ne se limite pas aux seules cellules β mais intéresse également d'autres tissus (polyendocrinopathies auto-immunes).

Enfin, bien que de survenue classiquement sporadique, le DT1 s'inscrit dans 10% des cas dans le cadre d'antécédents familiaux multiples (familles multiplex) (*Dubois-Laforgue, 2007*).

Le diabète de l'enfant et celui survenant à l'âge adulte diffèrent cliniquement par plusieurs aspects.

I-1-4-1. Chez l'enfant

Chez l'enfant, le diabète est le plus souvent révélé par des symptômes liés à une carence profonde en insuline :

- L'acidocétose est révélatrice dans 50% des cas, sa fréquence étant inversement corrélée à l'âge au diagnostic et à l'incidence géographique de la maladie ;
- une cétose est présente lors du diagnostic dans 85% des cas et les symptômes classiques (syndrome polyuropolydipsique, amaigrissement, asthénie, polyphagie) précèdent le diagnostic en moyenne de 3 à 4 semaines (*Dubois-Laforgue, 2007*).

I-1-4-2. Chez l'adulte

Chez l'adulte, les symptômes sont moins bruyants, le délai entre leur apparition et le diagnostic du diabète est plus long (de quelques semaines à plusieurs mois), l'acidocétose inaugurale est rare (12%).

En fait, deux formes cliniques évolutives sont individualisables à l'âge adulte :

- Dans certains cas, tous les critères cliniques, immunologiques et génétiques du DT1 « juvénile » sont réunis : il s'agit alors de DT1 de survenue tardive.
- Dans d'autres cas, un déficit modéré de l'insulinosécrétion est présent lors du diagnostic de diabète et s'aggrave progressivement. La présentation clinique est celle d'un diabète de type 2 évoluant en 5 à 10 ans vers l'« insulinoresistance ». La présence de marqueurs d'auto-immunité permet de définir ici le DT1 lent ou *latent autoimmune diabetes in adults* (LADA). Une entité clinique à part marquée par la présence d'aAC et de marqueurs immunogénétiques spécifiques du DT1 chez des patients initialement considérés comme étant atteints d'un DT2 (*Groop, 2006*). Sa définition reste imprécise, basée actuellement sur trois critères : il s'agit d'un diabète :

c. « Variable number of tandem repeats » (VNTR) du gène de l'Insuline

Plusieurs études ont initialement mis en évidence une association du DT1 avec le microsatellite (VNTR) situé en 5' du gène de l'insuline, sur le chromosome 11p15.51. Des études familiales ont montré l'existence d'une liaison entre une région incluant ce SNP (*IDDM2*) et la maladie, puis au sein de cette région, le VNTR lui-même a été identifié comme étant le locus de susceptibilité. Le VNTR du gène de l'insuline contribue pour 10 % à la susceptibilité génétique au DT1 (*Dubois-Laforgue, 2007*).

d. Gène CTLA-4

Le gène *CTLA-4* (*Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4*) est situé sur le chromosome 2, dans une région (2q33) comportant d'autres gènes (*ICOS, CD28*) impliqués dans la RI. Il code pour la molécule CTLA-4 exprimée à la surface des LT CD4⁺ activés, absente des cellules au repos et qui transmet un signal d'inhibition. Cette molécule se lie, comme CD28, à B7-1 et B7-2. Néanmoins cette liaison présente deux particularités par rapport au CD28, d'une part une affinité bien plus grande et d'autre part, la délivrance d'un message d'inhibition des fonctions lymphocytaires si CD28 n'est pas engagé en même temps, ce qui peut se produire par exemple si le LT est confronté à des cellules tumorales exprimant un nombre très restreint de molécules B7 (le petit nombre de molécules B7 sera alors préférentiellement engagé par CTLA-4 et l'activation de LT sera inhibée) (*Ueda, 2003*).

Plusieurs SNP du gène *CTLA-4* ont été décrits chez l'homme. Le SNP A/G en position 49 de l'exon 1, entraînant une substitution thréonine/alanine dans le peptide signal de la protéine, est le plus étudié. Plusieurs études intrafamiliales ont montré une liaison entre ce SNP et le DT1, et des études cas-témoins ont confirmé une association entre l'allèle G et la maladie dans des populations différentes (*Ueda, 2003*).

e. Gène PTPN22 (« Protein Tyrosin Phosphatase Non Receptor 22 »)

Le gène *PTPN22* est un gène de susceptibilité à l'auto-immunité puisqu'en plus d'être associé au DT1 il l'est également à la maladie de Basedow et à la PR. Il contribue pour 1 % à la susceptibilité génétique au DT1. Le gène *PTPN22*, situé en 1p13, code une phosphatase lymphocytaire (LYP) impliquée dans la régulation de l'activation lymphocytaire. Des études d'association et de liaison intrafamiliales ont montré une association entre le SNP C1858T et le DT1. Il a de plus été montré que ce variant, chez les enfants à risque génétique de développer un DT1 (risque défini par la présence des allèles HLA DR3 et/ou DR4), est associé à une plus grande précocité d'apparition des aAC anti-insuline et à une conversion plus fréquente vers le diabète (*Hermann, 2006*).

f. Autres gènes candidats dans le DT1

Dans la littérature, les scientifiques entendent par « gène candidat » une approche qui consiste à supposer l'implication d'un gène dans un quelconque effet a priori, et l'étude vise à confirmer cette implication a posteriori. Dans le cadre du DT1, trois principaux gènes candidats sont décrits :

- Le gène de l'Interleukine 12 (IL-12).

- Le gène du récepteur de la vitamine D.
- Le gène du récepteur de l'Interleukine 1 (IL-1R).

I-1-5-2. Facteurs Environnementaux

Chez l'homme, le rôle de l'environnement dans la physiopathologie du DT1 a été évoqué sur des arguments indirects. Le taux de concordance pour la maladie de 30 à 70 % chez les jumeaux monozygotes indique l'existence de facteurs autres que génétiques dans le déterminisme de la maladie. À terrain génétique identique et alors que le processus auto-immun est déjà enclenché, le risque ou la vitesse d'évolution vers le diabète sont donc extrêmement variables, possiblement du fait d'une exposition à des facteurs d'environnement différents (*Dubois-Laforgue, 2007*).

a. Agents Infectieux

Les agents infectieux, en particulier de nombreux virus telque Coxsackie B- 4, ont depuis longtemps été incriminés dans le déclenchement ou l'amplification de la réponse auto-immune conduisant au DT1. Les observations de diabète aigu succédant à une destruction des cellules β par une infection cytopathogène restent exceptionnelles, en dehors du cas de la rubéole congénitale qui se complique d'un authentique diabète auto-immun dans 10 à 20 % des cas après un délai de 5 à 25 ans. Le lien entre infection virale et DT1 repose sur des arguments épidémiologiques et donc indirects, et concerne essentiellement les entérovirus : en Grande-Bretagne et en Suède, les enfants qui ultérieurement développent un DT1 naissent sur des périodes et dans des localités géographiques relativement restreintes, ce qui suggère le rôle potentiel d'infections périnatales (Figure 2).

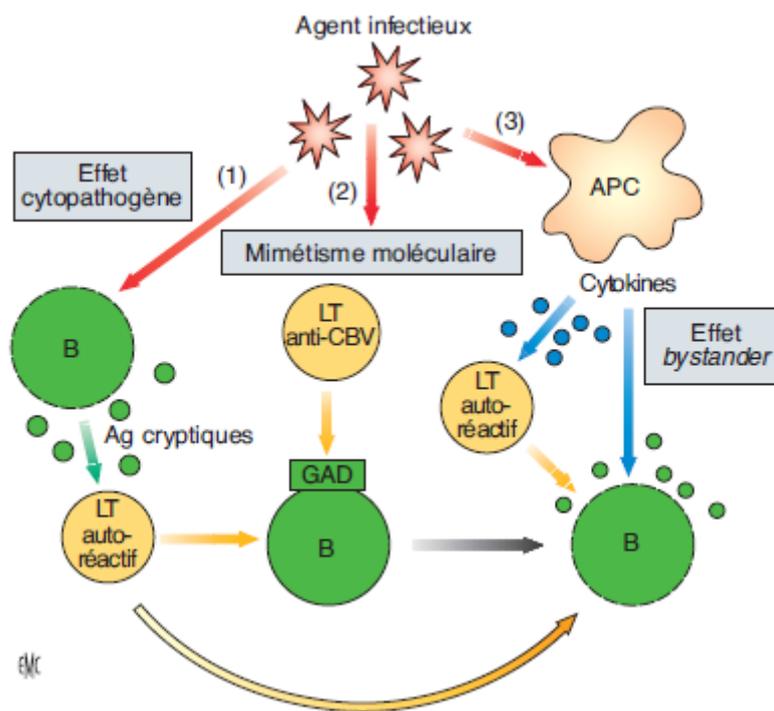


Figure 2: Rôle pathogène potentiel des agents infectieux dans le déterminisme du DT1
(*Dubois-Laforgue, 2007*)

La cellule présentatrice (APC) présente des peptides antigéniques au LT CD4⁺. L'activation de ce dernier nécessite l'interaction spécifique entre son récepteur (TcR) et le complexe CMH II/peptide d'une part, et entre des molécules coactivatrices (B7, CD28), d'autre part. Deux types d'activation sont ensuite possibles, selon les cytokines produites : la voie Th2 induit l'activation de lymphocytes B avec production d'anticorps. La voie Th1, majoritaire dans le diabète de type 1, induit l'activation de lymphocytes CD8 cytotoxiques. La destruction de la cellule B (β) fait suite à la production de perforine et de granzyme par les lymphocytes T CD8, à l'action de cytokines cytotoxiques (tumor necrosis factor [TNF] α , interleukine [IL] 1) produites par les lymphocytes T CD8 et les macrophages, à la production d'oxyde nitrique (NO) par les macrophages et les cellules B elles-mêmes. IFN : interféron.

b. Facteurs Diététiques

1. Protéines de Lait de Vache

Du fait du caractère précoce de l'exposition à des protéines complexes liée à la consommation de lait de vache, un intérêt particulier a été porté au lien potentiel entre modalités d'allaitement dans la petite enfance et survenue du DT1. Une étude pilote réalisée chez les enfants à risque génétique dans le cadre de l'essai TRIGR a que l'exclusion des protéines du lait de vache pendant les 6 premiers mois de vie était associée à une réduction significative de la fréquence d'apparition des aAC, au moins dans les 6 premières années (*Dubois-Laforgue, 2007*).

2. Céréales

L'introduction précoce de céréales dans l'alimentation, indépendamment de leur teneur en gluten, a par ailleurs été associée à un risque accru de développer de l'auto-immunité dirigée contre les cellules β (*Dubois-Laforgue, 2007*).

c. Autres Facteurs

- Vitamine D : qui a des propriétés immunomodulatrices. Chez l'homme, une étude prospective réalisée en Finlande, pays de forte incidence de la maladie, a montré que la supplémentation systématique des enfants en vitamine D était associée à un moindre risque de développer un DT1 (*Dubois-Laforgue, 2007*).
- Hygiène de vie : l'une des hypothèses émises pour rendre compte de la plus grande précocité de survenue du DT1 est celle d'une « accélération » de la maladie liée à l'existence d'une insulino-résistance (*Dahlquist, 2006*). L'existence d'une résistance à l'insuline alors que la masse cellulaire β est déjà réduite peut en outre participer à une expression plus précoce du diabète : La surcharge pondérale et une croissance rapide sont des facteurs d'insulino-résistance reconnus.

I-1-5-3. Différentes Étapes de Développement du DT1

Le développement de l'auto-immunité, dans le cadre du DT1, passe par quatre étapes (Figure 3) :

- **Étape I** : infiltration progressive des îlots de Langerhans par des L T sans destruction des cellules β , on parle d'une "Insulite" (Caractéristique anatomique du DT1).
- **Étape II** : activation des LT effecteurs responsables de la destruction des cellules β sous l'effet d'un facteur environnemental (exemple : le virus Coxsackie).
- **Étape III** : période plus ou moins longue, définie comme un stade pré-diabétique. Certains stigmates de lésions des cellules β peuvent déjà être mis en évidence, en particulier, les aAC anti-pancréas.
- **Étape IV** : après plusieurs années d'évolution, quand la masse de cellules β devient insuffisante pour assurer la normo-glycémie, les signes cliniques du DT1 apparaissent (Csorba, 2010).

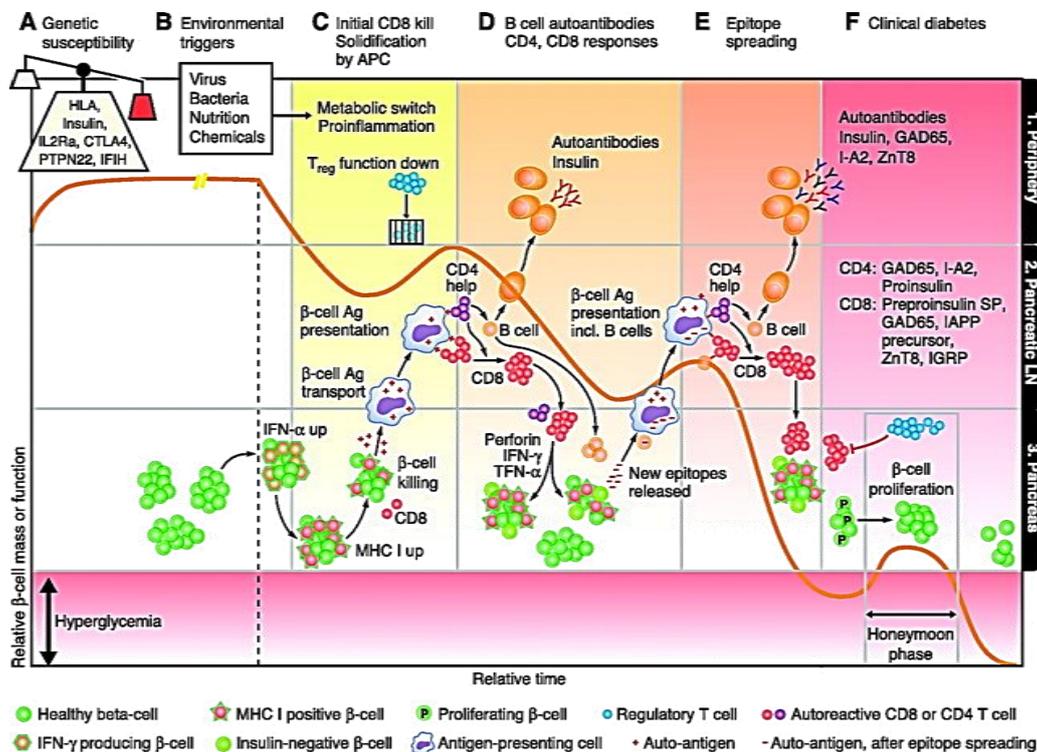


Figure 3 : Différentes phases immunologiques du DT1 (Van Belle et al, 2011)

Dans ce qui va suivre, ne seront développées que les trois premières étapes, la dernière apparaissant tardivement et est dépendante de la masse de cellules β fonctionnelles.

Étape I : Insulite

Les données concernant l'insulite sont essentiellement issues d'études autopsiques anciennes, réalisées peu après la découverte du Diabète. Différents aspects, qui coexistent au sein d'un même pancréas, ont été décrits :

- Infiltrat péri-insulaire par des macrophages.
- Infiltrat lymphocytaire :
 - o péri-insulaire (« péri-insulite »).
 - o pénétrant les îlots (« insulite invasive »).

La fréquence des îlots comportant des cellules β augmente parallèlement à l'âge de découverte du DT1 (de 20 à 60 %) :

- Après 1 an d'évolution du diabète : on n'observe plus ni cellule β ni insulite chez les sujets dont le diabète est apparu avant l'âge de 7 ans. Chez les patients ayant eu un début plus tardif, il persiste des îlots non affectés par l'insulite comportant des cellules B de morphologie normale, ce qui suggère que dans certains cas la maladie peut s'arrêter.
- À distance du diagnostic de diabète, une étude autopsique (*Meier, 2005*) indique l'existence de cellules β chez 88 % des 42 sujets étudiés, dont le diabète évoluait depuis 4 à 67 ans.

Les cellules β , localisées dans les îlots de Langerhans, le long des canaux exocrines ou clairsemés dans les acini, présentent souvent des signes de dégénérescence et un taux d'apoptose élevé (*Meier, 2006*).

Étape II : Phase effectrice du DT1

a. Rôle des Lymphocytes T

Les différentes phases de la MAI, dans laquelle les mécanismes cellulaires occupent une place prépondérante, ont été décrites à partir de données issues pour l'essentiel des modèles animaux.

La prédominance des LT dans l'insulite, la mise en évidence de LT autoréactifs vis-à-vis d'AgS insulaires au cours du DT1 et l'efficacité partielle d'une immuno-intervention ciblant les LT sont, chez l'homme, en faveur d'un rôle central de ces cellules dans la physiopathologie de la maladie. Trois sous types de LT ont été individualisés en cas de DT1 : Th₁, Th₂ et Th₃ (régulateurs). Divers arguments plaident pour l'implication d'une RI de type Th1 dans la physiopathologie du diabète : le dosage des cytokines produites par les cellules T infiltrantes a montré une forte production locale d'IFN γ et une faible synthèse d'IL-4 au sein des îlots présentant une infiltration massive, et à l'inverse une très nette prédominance d'IL-4 dans les îlots présentant une insulite non invasive (*Dubois-Laforgue, 2007*).

b. Mécanismes de destruction des cellules β

1. Lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques

Chez l'homme, le rôle de ces Lymphocytes a été démontré par la mise en évidence d'une infiltration massive des îlots par des LT CD8⁺, lors d'une récurrence rapide du diabète après greffe pancréatique entre jumeaux monozygotes. Des LT CD8⁺ spécifiques d'auto-AgS insulaires ont également été mis en évidence en périphérie chez l'homme au diagnostic de DT1 (*Standifer, 2006*). L'action cytotoxique des LT CD8⁺ s'exerce selon différentes voies induisant l'apoptose de la cellule cible : production de Perforine/Granzyme ; interaction Fas/Fas-L [Fas exprimée par le LT et son ligand (Fas-L) exprimé par la cellule cible] et sécrétion de TNF α (Figures 4 et 5) (*Dubois-Laforgue, 2007*).

2. *Lymphocytes T CD4+*

Dans les modèles expérimentaux, les LT CD4⁺ semblent pouvoir participer à la destruction des cellules β de façon indirecte : la présentation de l'Ag libéré à l'occasion d'une lésion des cellules β induirait une polarisation Th₁ (Dubois-Laforgue, 2007).

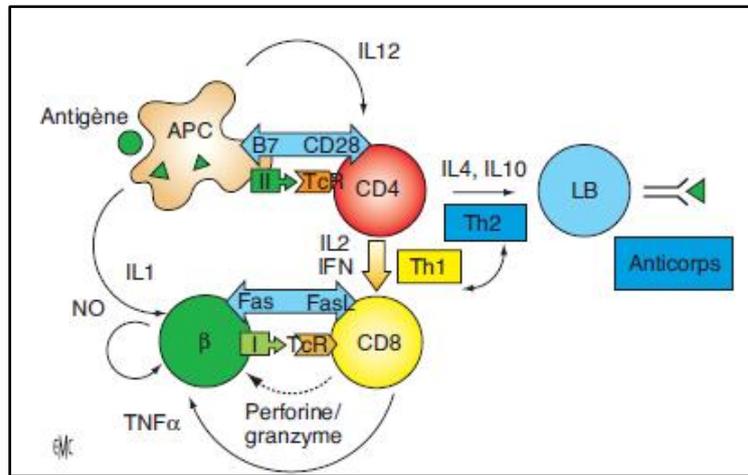


Figure 4 : Phase effectrice de la réponse immune au cours du DT1
(Dubois-Laforgue, 2007)

Étape III : Pré-Diabète : Production d'auto-anticorps

Les aAC ne semblent pas jouer de rôle prépondérant dans la destruction des cellules β . En témoignent l'absence de transfert possible de la maladie par les seuls AC dans les modèles animaux, et inversement la possibilité de transfert du DT1 par les L T seuls chez des receveuses dépourvues d'AC. Il est, néanmoins, probable qu'ils participent à l'expansion du processus auto-immun, par le biais d'une plus grande efficacité de la présentation antigénique et/ou de la révélation d'Ag cryptiques (Dubois-Laforgue, 2007).

a. Nature de l'auto-antigène

De nombreux auto-Ags ont été identifiés, sur la base de leur reconnaissance par des AC ou des LT autoréactifs, au cours de la phase précliniqu et au début de la phase clinique du DT1 :

- Insuline et Pro-Insuline : considérées jusqu'à présent comme les seuls auto-Ags spécifiques de la cellule β (Krishnamurthy, 2006).
- Décarboxylase de l'acide glutamique (GAD) : catalyse la formation de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA). Chez l'homme, alors que l'isoforme GAD67 est exprimée essentiellement dans le SNC, la GAD65 est majoritaire dans l'îlot de Langerhans, mais non spécifique des cellules β : elle est également exprimée dans les cellules α et δ . Dans le contexte du DT1, des aAC dirigés contre la GAD65 ont été décrits chez les sujets pré-diabétiques et chez 85 % des diabétiques au diagnostic. Une réactivité des LT a également été démontrée chez l'homme (Dubois-Laforgue, 2007).
- Tyrosine phosphatase IA-2 : protéine transmembranaire de 37-40 kDa qui correspond à un fragment cryptique d'un auto-Ag de 60 kDa, ICA 512. La tyrosine phosphatase

IA-2 est une Cette protéine est exprimée non seulement dans les cellules β des îlots de Langerhans, mais également dans le SNC. Des aAC dirigés contre IA-2 ont été décrits chez 70 % des sujets présentant un diabète de découverte récente, particulièrement chez les sujets jeunes. L'étude de cette protéine dans les modèles murins de la maladie a été jusqu'ici peu développé (*Dubois-Laforgue, 2007*).

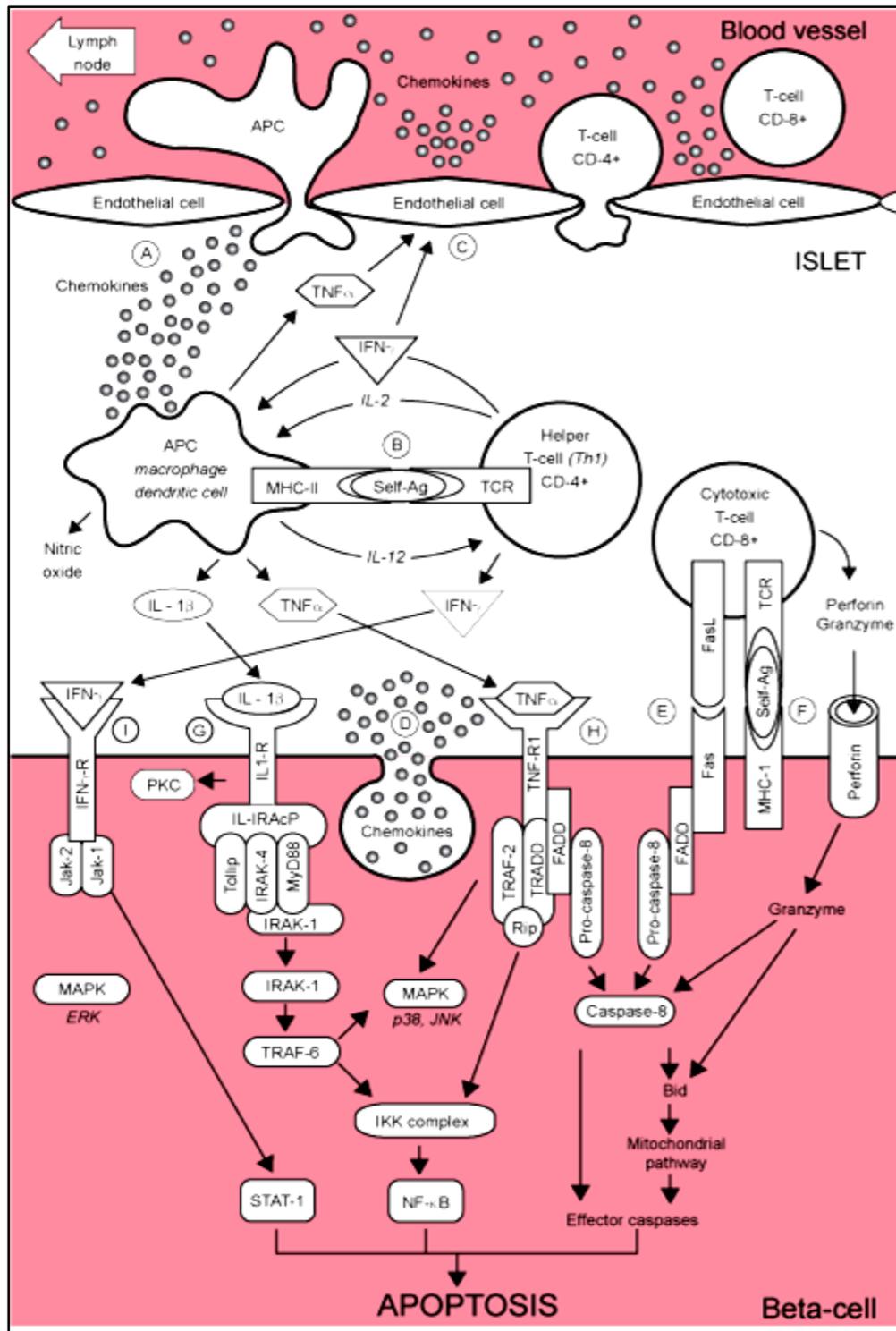


Figure 5 : Mécanisme moléculaire auto-immun contre les cellules β pancréatiques dans le DT1 (Pirrot et al, 2008)

b. Rupture de Tolérance

1. Anomalie de la sélection thymique

Chez la souris NOD, un défaut global des mécanismes de sélection négative de même que des anomalies structurales thymiques ont été rapportés, suggérant l'existence d'une anomalie de sélection thymique à l'origine du diabète. L'absence ou la faible expression dans le thymus de certains auto-Ags, en particulier de l'insuline, permettant le passage en périphérie de LT autoréactifs, ont également été suggérés. Ainsi, l'inactivation des gènes de l'insuline 1 et 2 induit, dans des souches non susceptibles au développement de MAI, l'apparition de LT dirigés contre l'insuline et dans le modèle NOD une accélération de la maladie (*Thebault-Baumont K, 2003*).

2. Activation en périphérie de Lymphocytes T autoréactifs

L'existence, chez tout sujet sain, d'aAC et/ou de LT reconnaissant des auto-Ags est parfaitement établie. Le développement d'une MAI nécessite l'activation de ces Lymphocytes autoréactifs, qui peut survenir à la faveur de différents événements, notamment après exposition à des agents environnementaux. L'activation des LT peut être :

- Non spécifique, induite par des cytokines ou par un super-antigène.
- Spécifique par le biais du mimétisme moléculaire ou d'une levée d'inhibition des LT régulateurs.

La théorie du mimétisme moléculaire repose sur le fait que certains antigènes d'un agent infectieux viral ou bactérien puissent partager des épitopes communs avec des antigènes du soi. Ainsi, certaines infections virales sont parfois associées au déclenchement ou à l'exacerbation de maladies auto-immunes, c'est le cas de l'auto-antigène GAD impliqué dans le DT1 qui partage un épitope en commun avec le virus Coxsackie (*Dubois-Laforgue, 2007*).

3. Anomalie de la régulation de la réponse immune

Chez l'homme, des arguments indirects plaident en faveur de phénomènes de régulation au cours du DT1, tels que :

- La variabilité importante (de quelques mois à plus de 15 ans) de la phase préclinique chez les sujets apparentés du premier degré à des patients diabétiques et porteurs d'aAC.
- L'absence de progression vers le DT1 chez les porteurs de l'allèle HLA-DQB1*0602.
- L'apparition transitoire d'AC chez certains apparentés, sans valeur prédictive quant au risque de survenue d'un DT1 (*Dubois-Laforgue, 2007*).

➤ Cellules NKT

Les cellules NKT sont des cellules T CD4⁺ ou CD4⁻CD8⁻ ayant un répertoire restreint. Elles reconnaissent des Ags glycolipidiques présentés par des molécules de classe I non polymorphes, les molécules CD1d, exprimées à la surface de toutes les cellules

hématopoïétiques. Les cellules NKT ont des propriétés immunorégulatrices : elles inhibent notamment le développement des réponses Th₁, prépondérantes dans le DT1, par le biais d'une sécrétion d'IL-4 et d'IL-10, et exercent des fonctions suppressives par le biais d'une production de TGFβ. Chez l'homme, des déficits quantitatifs et qualitatifs en cellules NKT ont été décrits chez les sujets diabétiques et pré-diabétiques. Dans les paires de jumeaux monozygotes discordants pour le diabète, une réduction du nombre de cellules NKT et de leur capacité à produire de l'IL-4 est observée chez ceux ayant développé un diabète (*Tree, 2006*).

➤ *Lymphocytes T CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺*

Des déficits quantitatifs et qualitatifs des populations T CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ ont été décrits de façon inconstante chez les sujets pré-diabétiques ou présentant un DT1 récent. Dans le syndrome IPEX, caractérisé par des mutations du gène FOXP3, des anomalies fonctionnelles des T CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ ont été mises en évidence (*Tree, 2006*).

c. Rôle des cellules β

L'hypothèse d'un rôle direct de l'organe cible dans les phénomènes conduisant à la rupture de la tolérance immunitaire demeure ouverte. Au cours du DT1, la présence des cellules β est nécessaire à l'activation du système immunitaire, comme en témoigne l'absence de réponse auto-immune dirigée contre les îlots chez des souris NOD dont le pancréas a été détruit chimiquement avant le développement de l'insulite. Par ailleurs, des anomalies fonctionnelles des cellules β caractérisées par une hyperinsulinémie basale ainsi qu'une apoptose accrue des cellules β ont été rapportées chez la souris NOD avant que toute infiltration lymphocytaire des îlots ne soit détectable, qui pourraient participer au déclenchement de la réponse auto-immune (*Dubois-Laforgue, 2007*).

1. *Anomalies de l'expression antigénique*

Des anomalies ontogéniques de l'expression d'auto-Ags par la cellule β pourraient être à l'origine d'une activation du système immunitaire. Ainsi, des chercheurs ont pu démontrer dans des modèles murins de DT1 (souris transgéniques) que :

- L'expression trop tardive d'un auto-Ag par les cellules β pourrait conduire au développement d'une réponse auto-immune.
- Le taux d'expression de certains auto-Ags pourrait être modifié par des altérations fonctionnelles des cellules β. Le niveau d'expression d'Ags comme la GAD par des îlots en culture est, par exemple, stimulé parallèlement au niveau de sécrétion d'insuline.
- L'insulinothérapie précoce est capable de prévenir le DT1, conduisant à l'hypothèse d'une réduction de l'expression antigénique par une « mise au repos » de la cellule β.
- L'expression de néo-Ags ou la libération d'Ags séquestrés pourraient également intervenir dans le développement et l'expansion du processus auto-immun. Des modifications des cellules β, induites par un agent infectieux ou secondaires à leur destruction, pourraient être responsables d'une libération de tels Ags et activer localement des LT jusqu'alors quiescents car n'ayant pas rencontré l'Ag (*Dubois-Laforgue, 2007*).

2. Caractéristiques intrinsèques des cellules β

La sensibilité des cellules β aux agressions chimiques ou virales, ou leurs capacités de régénération, dont on sait qu'elles sont en partie génétiquement déterminées, pourraient également intervenir dans la pathogénie du DT1 (*Pirot et al, 2008*).

I-1-6. Applications cliniques

L'évaluation du risque de développer un DT1, dans le cadre du dépistage de la maladie, repose essentiellement sur des marqueurs sérologiques et génétiques. Bien que le DT1 survienne dans 90% des cas en l'absence d'antécédents familiaux de diabète auto-immun, la valeur prédictive de ces marqueurs a surtout été étudiée chez les apparentés du premier degré de patients diabétiques. Ces derniers constituent, en effet, une population à haut risque de développer la maladie, avec une prévalence de 6% contre 0,2 à 1% dans la population générale (*Dubois-Laforgue, 2007*).

a. Marqueurs humoraux

Différents types d'aAC ont été mis en évidence au cours du DT1, utilisés comme marqueurs diagnostiques puis prédictifs. Ces aAC, initialement considérés comme transitoires, restent longtemps détectables chez une forte proportion de sujets diabétiques. Une étude réalisée dans une population pédiatrique montre qu'à 10 ans d'évolution 70 % présentaient encore au moins un AC et 42 % deux ou plus. La persistance des aAC a été associée de façon inconstante à une insulinosécrétion résiduelle (*Dubois-Laforgue, 2007*).

1. Anticorps anti-cellules d'îlots (ICA)

Les ICA sont des AC dirigés contre plusieurs spécificités antigéniques intracytoplasmiques, dont certaines ne sont pas encore chimiquement identifiées. Ils sont recherchés par IFI sur coupe de pancréas humain. Sa sensibilité et sa spécificité sont estimées respectivement à 81% et 96%. La recherche d'ICA représentait le test le plus utile dans la prédiction du DT1. Cinq à 10 % des apparentés au premier degré de diabétiques de type 1 ont des ICA, dont 30 à 100% progressent vers un DT1 (*Dubois-Laforgue, 2007*).

2. Auto-anticorps anti-Insuline (IAA)

Des aAC dirigés contre l'insuline peuvent être détectés pendant la phase préclinique du DT1. Leur spécificité antigénique est différente de celle des AC induits par les injections sous-cutanées d'insuline. Ils sont recherchés par RIA et ELISA. Leur sensibilité, voisine de 60% avant l'âge de 10 ans, diminue ensuite ; leur spécificité est proche de 100%. Ils sont associés à la présence de l'haplotype HLA-DR4 et DQB1*0302-DQA1*0301, et leur présence est inversement corrélée à l'âge (*Dubois-Laforgue, 2007*).

3. Anticorps anti-glutamate-décarboxylase (GAD)

La GAD constitue l'un des Ags reconnus par les ICA. Les anti-GAD sont recherchés par RIA et ELISA. Leur sensibilité est de 80%, leur spécificité de 90% indépendamment de l'âge du sujet. Isolés, leur présence semble associée à une progression plus lente de la maladie. Ils

sont associés aux haplotypes HLA-DR3 et DQB1*0201-DQA1*0501 (*Dubois-Laforgue, 2007*).

4. Anticorps anti-IA2 (IA2)

Les anti-IA2 sont détectés comme les anti-GAD par RIA et ELISA, avec une sensibilité de 58%, une spécificité voisine de 100%. Tout comme les IAA, les IA2 sont inversement corrélés à l'âge et sont associés à l'haplotype HLA-DR4 et DQB1*0302-DQA1*0301. Un essai couplant la recherche d'anti-GAD et d'IA2 a été développé, dont la sensibilité et la valeur prédictive égalent celle des ICA. La VPP combinée des différents aAC a largement été étudiée chez les apparentés de sujets diabétiques. Les essais d'immuno-intervention ont confirmé que, plus qu'au titre des aAC, le risque de diabète était associé au nombre de spécificités reconnues, avec un risque estimé à 5 ans de 68% lorsque deux aAC au moins sont présents, de 100% lorsque trois ou plus sont détectés. Outre leur nombre, la nature des épitopes reconnus par les aAC de même que leur isotype interviennent dans leur VPP, permettant une stratification du risque (*Dubois-Laforgue, 2007*).

5. Anticorps anti-ZnT8

Le ZnT8 est un transporteur de Zn^{2+} : Protéine située dans la membrane du granule de sécrétion, elle est constituée de 369 aa dont approximativement la moitié est répartie en six régions transmembranaires qui sont inaccessibles aux anticorps et probablement entravent le repliement de la protéine dans un environnement aqueux. Les extrémités N-terminale et C-terminale sont situées dans la partie cytoplasmique et sont donc improbables d'être exposées sur la surface cellulaire pendant l'exocytose du granule (*Wenzlau et al, 2007*).

I-2. MALADIES AUTO-IMMUNES ASSOCIÉES AU DT1

Dans environ 30% des cas, le DT1 s'associe à d'autres MAI spécifiques d'organes. Il s'agit le plus souvent de :

- Thyroïdopathies auto-immunes (maladie de Basedow et surtout thyroïdite de Hashimoto), qui sont trois fois plus fréquentes chez les diabétiques de type 1 que dans la population générale (30% des DT1 suivis sur le long terme).
- Maladie Cœliaque dont la prévalence est d'environ 7% (contre 1% dans la population générale).
- Vitiligo (5% des cas).
- Gastrites auto-immunes (4% des cas).
- Maladie d'Addison, nettement plus fréquente que dans la population générale, reste rare (0,5% des cas vs. 1/10 000).

Une proportion significative (de 20 à 30%) de patients ayant un DT1 présente également des aAC spécifiques d'organes en l'absence de manifestations cliniques :

- 20 à 30% pour les aAC antithyroïdiens.
- 5% pour les aAC associés à la MC.
- 1,5% pour les aAC anti-21 hydroxylase associés à la maladie d'Addison.

L'évolution vers la maladie clinique est identique à celle des sujets issus de la population générale. La fréquence élevée des MAI, cliniques ou infra-cliniques, chez les patients présentant un DT1 incite à pratiquer un dépistage systématique par la recherche d'aAC. Ce dépistage est recommandé au diagnostic du DT1 et semble légitime tous les 2 à 4 ans. En cas de séropositivité, des explorations hormonales et/ou endoscopiques sont réalisées, à une fréquence qui n'a pas fait l'objet de recommandations jusqu'à présent (*Dubois-Laforgue, 2007*). La coexistence de DT1 avec d'autres MAISO suggère qu'interviennent, dans ces formes, des anomalies plus larges de régulation du système immunitaire. De fait, le DT1 partage des gènes de susceptibilité avec les Thyroïdopathies auto-immunes et la Maladie Cœliaque (*Dubois-Laforgue, 2007*).

I-2-1. Thyroïdopathies Auto-Immunes

I-2-1-1. Définition

Les Thyroïdopathies Auto-Immunes correspondent, essentiellement à deux affections :

- Thyroïdite Chronique Auto-Immune de Hashimoto : dont la fonction thyroïdienne normale ou insuffisante.
- Maladie de Basedow : s'accompagnant d'une hyperthyroïdie.

Elles sont l'apanage de l'âge Adulte, moins fréquentes en Pédiatrie. Néanmoins, deux pathologies monogéniques sont décrites, chez l'Enfant et sont exceptionnelles :

- Syndrome APECED lié à des anomalies du gène AIRE (auto-immune regulator gene).
- Syndrome IPEX (Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X linked syndrome).

I-2-1-2. Aspects Physiopathologiques

Des facteurs génétiques, endogènes et/ou environnementaux vont susciter une RI amenant à une infiltration de la Glande Thyroïde par des LT, majoritairement (*Orgiazzi, 2013*). Une susceptibilité génétique est retrouvée selon des modalités très probablement polygéniques et multifactorielles, ainsi qu'une forte composante familiale. Comme dans toutes les pathologies thyroïdiennes, la prédominance féminine est encore mal expliquée. Des études de liaison ont identifié l'implication de plusieurs loci du génome comme le gène CTLA-4, le gène PTPN22 et les gènes du CMH (*Kagueligou, 2008*). Ces deux affections peuvent aussi survenir sur un terrain prédisposant, comme la trisomie 21, le syndrome de Di Georges, le syndrome de Turner. Certains facteurs environnementaux ont été clairement rapportés comme favorisant : l'apport en iode, le stress, l'exposition aux radiations ionisantes (*Orgiazzi, 2013*).

a. Dans la Thyroïdite de Hashimoto

La stimulation de l'immunité cellulaire active les réactions à l'origine d'une cytotoxicité cellulaire, via les LT. La RI est dirigée contre un ou plusieurs des Ags des thyrocytes. La Glande Thyroïde est le siège d'une fibrose. Quant à la RI humorale, elle inclut la production des aAC :

- Anti-Thyréo-Péroxydase (TPO) : Présents dans plus de 90% des cas. Ils exercent un rôle important en :
 - Inhibant la TPO (enzyme importante de l'hormono-synthèse thyroïdienne).
 - Suscitant la lyse des thyrocytes dont l'importance et l'intensité conduisent à l'hypothyroïdie.
- Anti-Thyroglobuline (Tg) : Mécanisme moins connu.
- Anti-récepteur TSH avec activité bloquante sont, parfois, présents (*De Vries, 2009 ; Orgiazzi, 2013*).

b. Dans la Maladie de Basedow

L'infiltration de LT stimule la réponse des LB, la production de cytokines et l'action des aAC anti-récepteur de la TSH (aAC stimulants) qui induit l'hyperthyroïdie (*De Vries, 2009 ; Orgiazzi, 2013*).

I-2-2. Maladie Cœliaque

I-2-2-1. Définition

La Maladie Cœliaque (MC) est une affection inflammatoire intestinale survenant chez des sujets génétiquement prédisposés (exprimant les Ags HLA-DQ2/DQ8) (*Malamut, 2013 ; Woodward, 2015*). C'est une entéropathie chronique, d'origine auto-immune, caractérisée par une atrophie totale ou subtotale des villosités de l'intestin grêle, causée par une intolérance au gluten, protéine présente dans le blé, et aux protéines qui lui sont apparentées retrouvées dans certaines céréales (seigle, orge) (*Lutteri, 2010*).

I-2-2-2. Aspects Physiopathologiques de la Maladie Cœliaque

a. Facteurs Génétiques

1. Gènes HLA

La MC survient chez des individus génétiquement prédisposés exprimant une molécule HLA de classe II (DQ2 ou DQ8) (*Malamut, 2010*). Ces molécules sont exprimées, respectivement, dans 90 à 95% et 5 à 10% des cas de MC (*Clément, 2015*). Ceci est conforté par la forte prévalence de la maladie (10 - 20%), chez les apparentés du premier degré du propositus (le patient), de même que le taux de concordance entre jumeaux monozygotes (70–75%) (*Roujon, 2013*). Cependant, cette susceptibilité génétique n'explique pas à elle seule l'apparition de la MC, puisque ces molécules sont aussi présentes chez 20 à 30% des sujets sains (*Malamut, 2008 ; Kupfer 2012*).

2. Gènes Non-HLA

En dehors des gènes HLA, d'autres gènes dits non-HLA sont impliqués dans la MC. Selon les données de la littérature, il y a une association entre MC et certains polymorphismes des gènes :

- MYO9B : codant une myosine non conventionnelle ;

- PARD3 et MAGI2 : codant des protéines faisant partie des jonctions serrées (tight junctions) (Clément, 2015).

b. Facteurs Environnementaux

1. Gluten

Protéine présente dans la farine de blé lui conférant des propriétés viscoélastiques et permettant à la pâte à pain de lever. Lors de la diversification et à l'introduction du gluten apparaissent, chez les nourrissons prédisposés génétiquement, les premiers symptômes de la MC. D'ailleurs, pendant longtemps, on croit que justement cette introduction du gluten conditionne et détermine l'âge d'apparition de la MC et le type de symptomatologie. Raison pour laquelle, il est conseillé d'introduire cette protéine en faible quantité entre 4 et 6 mois de vie tout en poursuivant l'allaitement maternel (Olives, 2013; Joubert, 2015).

2. Infections

Notamment, celles à adeno-virus et à rota-virus qui sont responsables de l'altération de la perméabilité intestinale avec une atrophie partielle de la muqueuse avec une forte production de tTG, favorisant, ainsi, le développement de la MC (Olives, 2013).

c. Immunopathologie

Les séquences peptidiques toxiques de la gliadine sont résistantes à l'action des enzymes digestives et parviennent intacts à la muqueuse intestinale (Olives, 2013; Godat, 2013). Les peptides de gliadine traversent l'épithélium intestinal et arrivent au chorion de la muqueuse où ils rencontrent une enzyme : la "Transglutaminase tissulaire" (tTG), dont ils constituent le substrat de par leur richesse en aa Gln (Q). La tTG va substituer, en présence de calcium, au niveau de séquences spéciales des peptides de gliadine, le résidu Gln chargé positivement par celui de l'acide glutamique chargé négativement (E) : c'est la désamidation (Olives, 2013). Cette désamidation permet une liaison covalente entre les protéines (Cross-Linking) augmentant, ainsi, l'antigénicité des peptides gliadine et par là leur toxicité. Par la suite, les peptides désamidés sont présentés aux LT CD4⁺ via les molécules HLA-DQ2 et DQ8 par les DC (CPA). S'en suit une polarisation des LT CD4⁺ en Th₁ et Th₂ (Lutteri, 2010; Clément, 2015). Les LT CD4⁺ activés produisent des cytokines pro-inflammatoires qui agissent sur les fibroblastes intestinaux qui répondent en libérant des enzymes lytiques : les Métalloprotéinases (MMP, Matrix Metalloproteinase) (Briani, 2008). Ces MMP lysent, localement, les constituants du tissu conjonctif, expliquant, du moins en partie, les lésions intestinales observées dans cette maladie (De Saussure, 2005). L'IFN γ produit par les LT CD4⁺ activés active les LT CD8⁺ cytotoxiques induisant, de concert (T CD4⁺ et T CD8⁺), une apoptose des cellules épithéliales ou entérocytes selon la voie Fas/Fas-L (Di Sabatino, 2009).

Quant à la RI innée qui se développe, en parallèle à la RI adaptative, elle s'accompagne d'une production accrue, par les cellules épithéliales, d'une cytokine pro-inflammatoire : l'IL-15 (Interleukine 15) (Malamut, 2010). Cette IL-15 contrôle l'expression et la néo-expression (expression de novo) de récepteurs impliqués dans l'interaction entre les L Intra-épithéliaux

(LIE) et les cellules épithéliales. Il s'agit là de récepteurs de l'immunité innée, communs aux cellules NK : CD94 et NKG2D (*Cerf-Bensussan, 2001*). Il en résulte une activation non spécifique des LIE T CD8⁺ qui entraînent une apoptose des cellules épithéliales selon la voie Perforine/Granzyme (*Di Sabatino, 2009*). Les LT CD4⁺ (Th₂) donnent le help aux LB qui se différencient en plasmocytes qui produisent des AC anti-gliadine et des aAC anti-tTG (Figure 6).

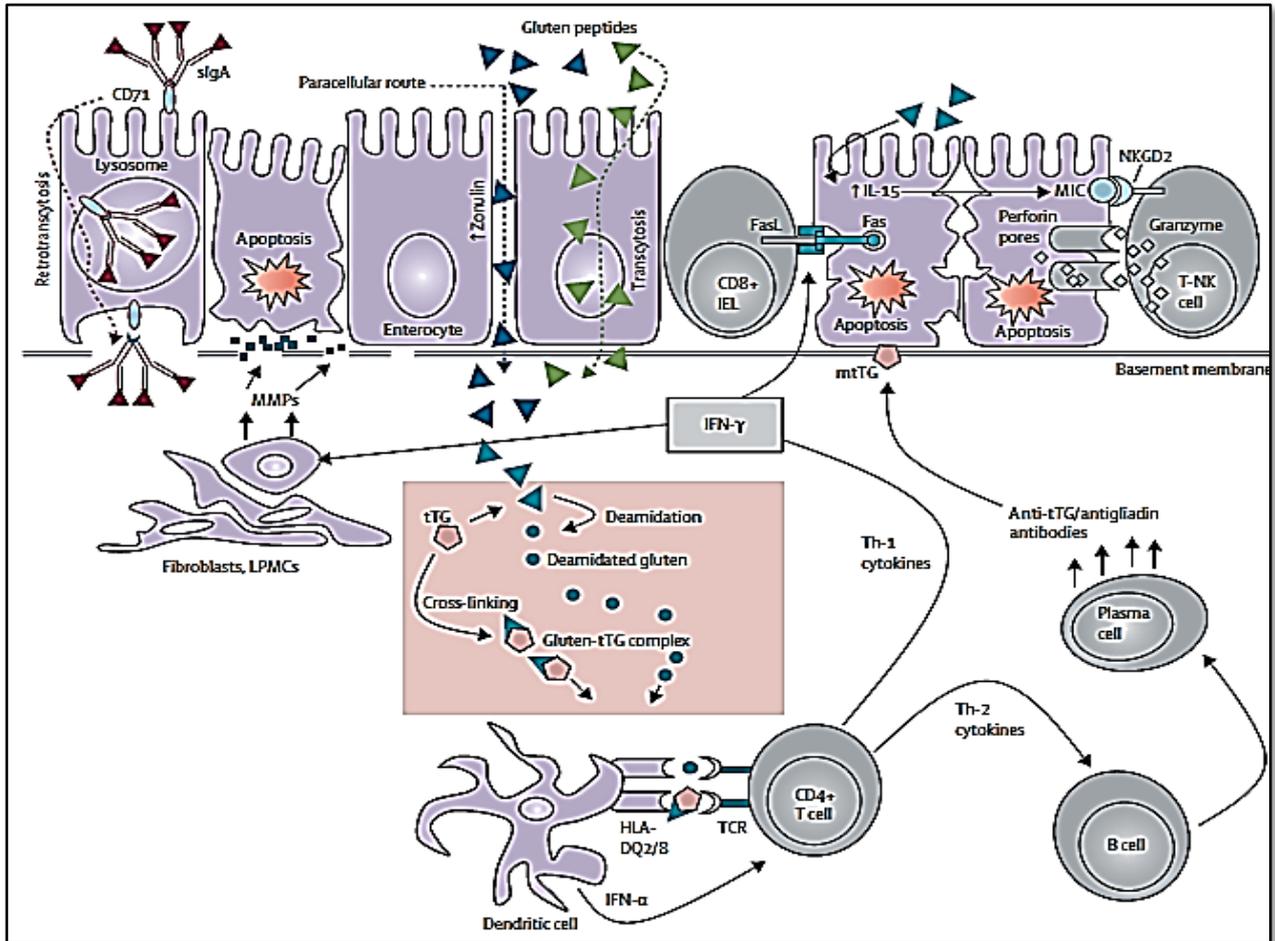


Figure 6 : Mécanismes Physiopathologiques de la MC (*Di Sabatino, 2009*)

I-2-2-3. Diagnostic de la Maladie Cœliaque

Pour la MC, le diagnostic ne peut être posé sur la seule symptomatologie qui n'est, d'ailleurs, pas spécifique (*Abetel, 2013*). Ainsi, le diagnostic positif repose sur une sérologie cœliaque anormale, confirmée par une biopsie intestinale pathologique et une bonne réponse (ou une réponse positive) au Régime Sans Gluten (RSG) (*Smets, 2010*).

La symptomatologie de la MC est très hétérogène et les tableaux cliniques vont des formes silencieuses (ou asymptomatiques) aux formes latentes pour finir par les formes symptomatiques qui sont les moins fréquentes, selon le modèle en Iceberg de cette maladie (Figure 7) (*Verkarre, 2013*).

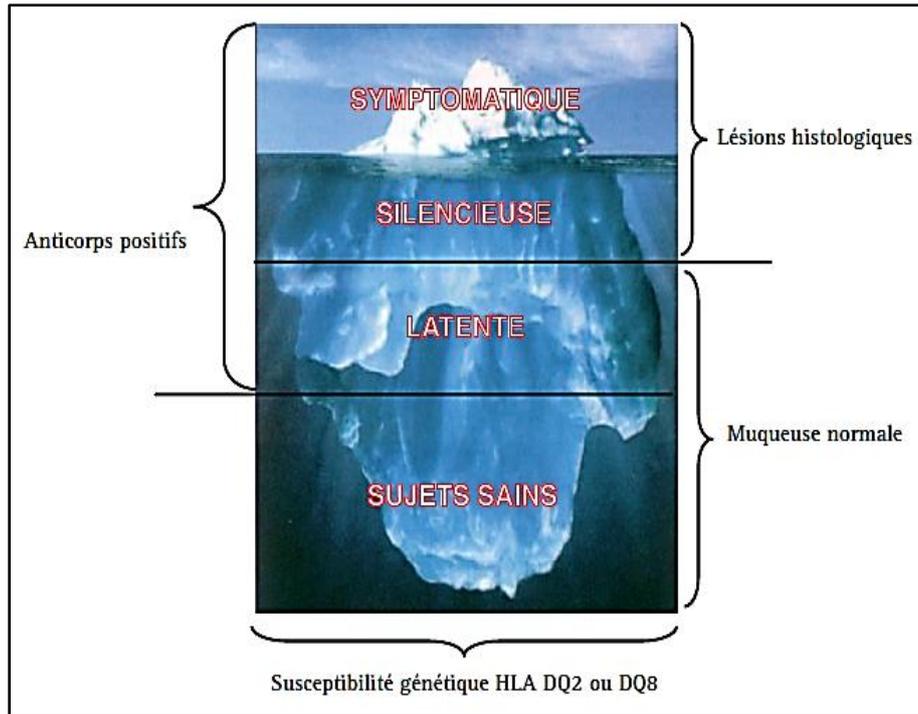


Figure 7 : Modèle en Iceberg de la MC (Olives, 2013)

Sur le plan histopathologique, les lésions prédominent au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle, site où les peptides de gliadine non digérés peuvent entrer en contact avec la muqueuse et stimuler la RI (Malamut, 2013). Raison pour laquelle la biopsie reste l'examen indispensable pour confirmer le diagnostic de la MC et instaurer le RSG (Olives, 2013).

Dans le cadre du dépistage de la MC, des tests sérologiques sont effectués dont la recherche des :

- aAC anti-endomysium (EMA) d'isotype IgA ;
- aAC anti-Transglutaminase tissulaire (tTG) d'isotypes IgA et IgG ;
- AC anti-Peptides de Gliadine Désamidés "DGP" (Deaminated Gliadin Peptides) d'isotypes IgA et IgG (Godat, 2013).
- AC anti-Gliadine (AGA) d'isotypes IgA et IgG, les premiers à être mis en évidence et les plus largement utilisés pour le diagnostic de la MC (Olives, 2013).

Par ailleurs, en cas de déficit en IgA, est recherché systématiquement l'isotype IgG pour ces AC (mis à part l'EMA) (Bienvenu, 2008).

Le présent travail s'est déroulé au sein du laboratoire d'auto-immunité du département d'Immunologie de l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA) et ce durant quatre mois : de Février à Mai de l'année 2016.

Il s'agit d'une étude descriptive portant sur 400 patients présentant les signes cardinaux du Diabète (syndrome polyuro-polydipsique) avec une hyperglycémie, adressés au laboratoire d'auto-immunité, pour bilan d'auto-immunité afin de typer leur maladie (Diabète).

Le recrutement a été effectué au sein du centre de prélèvements de l'IPA, les patients étant adressés par des praticiens généralistes et spécialistes issus des deux secteurs "privé et étatique". Deux spécialités sont représentées : Endocrino-Diabétologie et Médecine Interne. Les renseignements cliniques ont été recueillis à partir des dossiers cliniques des patients après avoir rempli une fiche de renseignement modèle (voir annexe).

Parmi ces patients, nous avons pris 188 qui étaient positifs en anticorps anti-GAD chez lesquels nous avons déterminé la séroprévalence des aAC spécifiques des thyroïdites auto-immunes (anti-TPO et anti-TG) et des aAC spécifiques de la maladie cœliaque (IgA anti-tTG, IgG AGA et IgG anti-tTG).

II-1. Matériel

II-1-1. Matériel biologique

Le matériel biologique est représenté par le sang prélevé des patients et recueilli dans des tubes secs, puis centrifugé à 2500 tours/min, pendant 15 minutes. Les sérums sont récupérés pour être conservé à -20°C, jusqu'à leur utilisation.

II-1-2. Matériel non biologique

- Matériel utilisés (annexe I)
- Réactifs (annexe II)

II-2. Méthodes

II-2-1. Dosage des auto-anticorps

Toutes les méthodes de dosages que nous avons utilisés repose sur la réaction antigène anticorps.

II-2-1-1. Recherche des anticorps anti-GAD et des IgA anti-tTG par technique Immuno-enzymatique (ELISA)

Principe : La technique immuno-enzymatique type ELISA (Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay) permet la détection d'un AC ou d'un Ag censé être contenu dans l'échantillon (le sérum d'un sujet sain ou malade). Ce test se fait en plusieurs étapes (Figure 8) :

Un Ag (ou un AC) est fixé au fond des puits d'une microplaque de titration. Nous déposons l'échantillon dilué (sérum) contenant une concentration indéterminée d'AC (ou d'Ag), dans les micro-puits correspondant, puis nous incubons pendant un temps et à une T° bien définis. Nous déposons, ensuite, le conjugué enzymatique qui est un anti-Ig humaine marqué par une enzyme, que nous incubons, pendant un temps et à une T° bien définis. Enfin, nous rajoutons le substrat de l'enzyme utilisée comme marqueur puis nous incubons pendant un temps et à une T° bien définis et à l'abri de la lumière. Pour arrêter la réaction, nous déposons une solution d'arrêt (en général, une solution acide) et nous lisons les résultats par une absorbance de 450 nm de chaque micro-puits grâce à un spectrophotomètre.

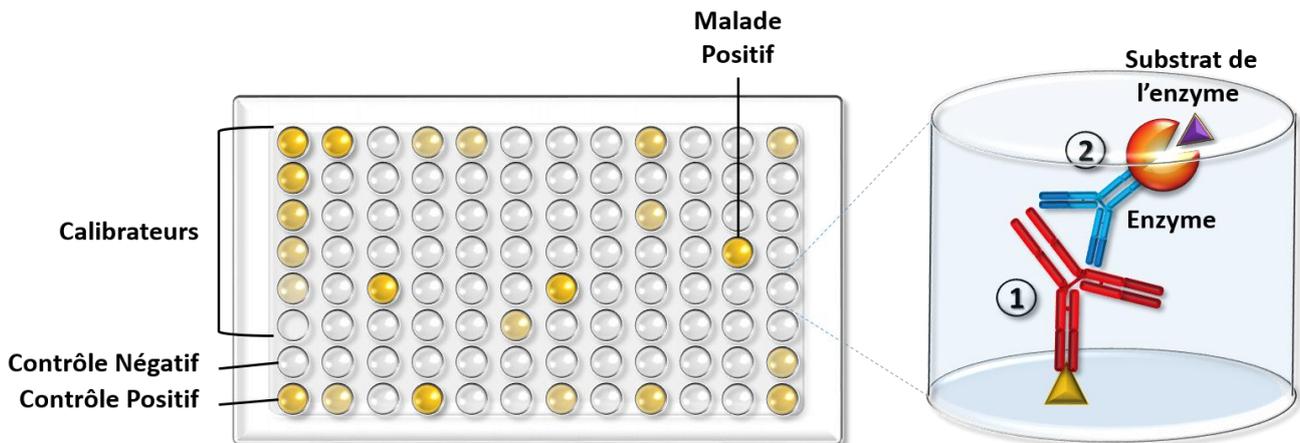


Figure 8 : Principe de la Technique Immuno-enzymatique type ELISA.

II-2-1-2. Recherche des IgG anti-tTG, AGA, anti-TPO et anti-Tg par Immunofluorimétrie en Flux (Technologie Multiplex)

Principe : La technologie Multiplex commercialisée par la firme Luminex™ (Austin, Texas) permet la recherche simultanée de différents analytes dans un même puits réactionnel. Dans le domaine de l'auto-immunité, l'intérêt de ces analyses multiparamétriques est évident.

Des billes de **polystyrène** de **5,6 μm** de diamètre sont colorées par l'incorporation de **deux marqueurs fluorescents** rouge et orange en quantité variable, générant ainsi **100 types de billes** différentes, chacune caractérisée par un code couleur. Sur chaque type de bille, un antigène différent peut être fixé de façon covalente, le plus souvent par l'intermédiaire d'un groupement aminé et des fonctions carboxyliques portées par les billes (Figure 12). L'échantillon de sérum pré-dilué est rajouté à la suspension de billes (Figure 9).

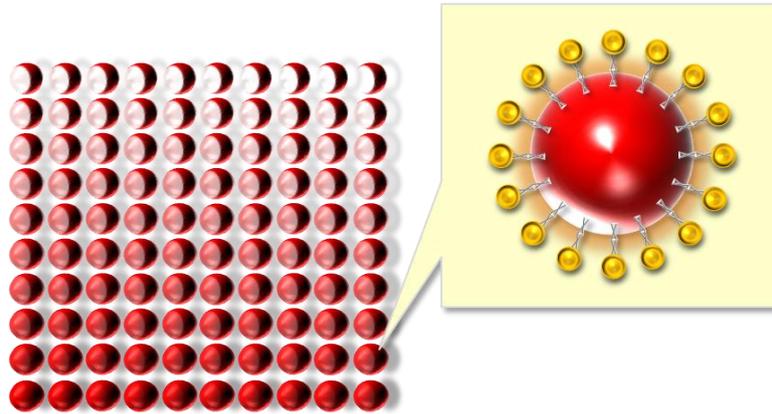


Figure 9 : Microsphères utilisées pour l'immunofluorimétrie en flux (Technologie Multiplex).

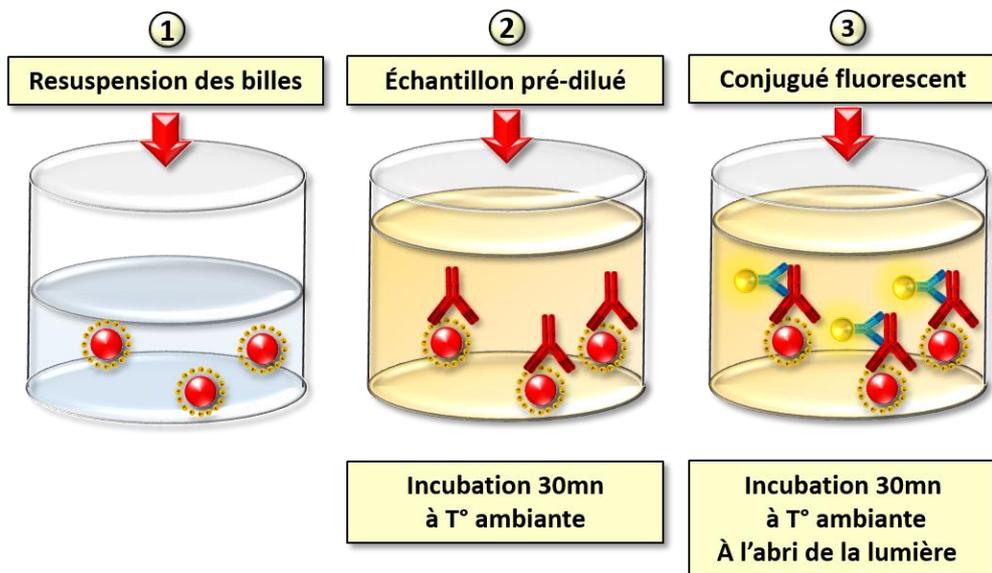


Figure 10 : Traitement des échantillons.

À l'étape finale, la suspension de billes est entraînée dans une veine liquide et chaque bille passe dans le faisceau de deux lasers d'un cytomètre appelé, également, **Fluorimètre en Flux**, interfacé avec un système informatique de digitalisation et de traitement de signal :

- **Le laser rouge (635 nm)** identifie le **code couleur** de la bille, donc, l'auto-antigène par sa fluorescence intrinsèque.
- **Le laser vert (532 nm)** mesure la **quantité de conjugué fluorochrome** fixé à la surface de la bille (Figure 11).

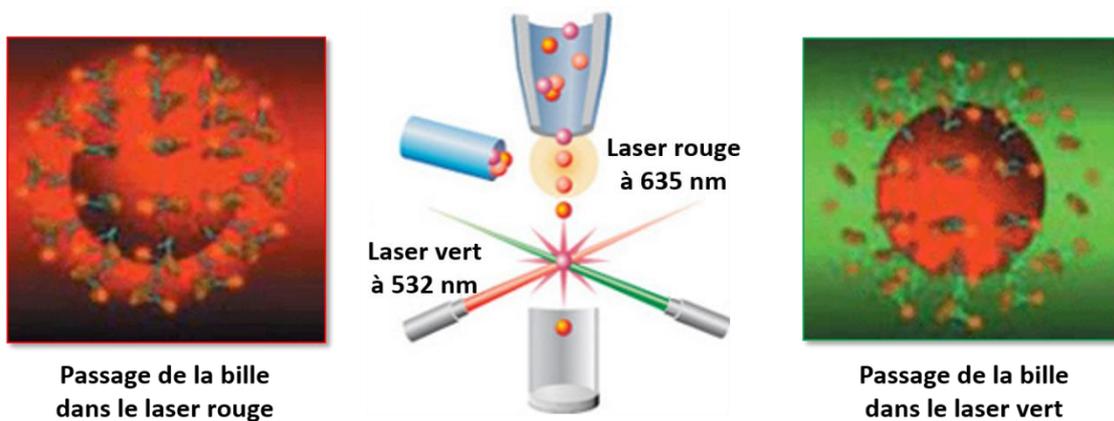


Figure 11 : Passage des billes dans le faisceau des deux lasers du Fluorimètre en Flux.

Les coffrets utilisés :

- **AtheNA-Multi-Lyte™ TPO TG Plus Test** : Permet la détection d'aAC anti-thyroïdiens d'isotype IgG : anti-TPO et anti-Tg.
- **AtheNA-Multi-Lyte™ B-Cel-G Plus Test** : Permet la détection d'aAC spécifiques de la MC d'isotype IgG : AGA et anti-tTG.

II-3. ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a fait appel au test Chi-2. L'Odds Ratio (OR) et l'intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été déterminés selon le test exact de FISHER. Le coefficient de corrélation de Pearson a été calculé et une association est statistiquement significative quand le $p \leq 0,05$.

Les logiciels utilisés sont :

- Compare 2.
- Graph-Pad Prism 5.

Pour l'analyse, nous avons fait appel au test de Mann-Whitney.

III. RÉSULTATS

III-1. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

III-1-1. Caractéristiques de la population étudiée

La population diabétique (188 Patients anti-GAD positifs) a été subdivisée en deux groupes selon l'âge des patients (Tableau II) :

Tableau II : Caractéristiques de la Population étudiée.

	Enfants (n=65)	Adultes (n = 123)
Nombre	65 (35%)	123 (65%)
Âge [an]	9,3 ±4,3	29,6 ±8,9
Âges extrêmes [an]	[1 – 16]	[17 – 66]
Sexe ratio (H : F)	1 : 1	1 : 1
Durée d'évolution [an]	0,7 ±1,7	1,7 ±3,9
Anti-GAD [UI/ml]	1,47 ±0,5	1,65 ±0,6
Insulinothérapie	51 (78%)	79 (64%)

III-1-2. Répartition selon l'âge

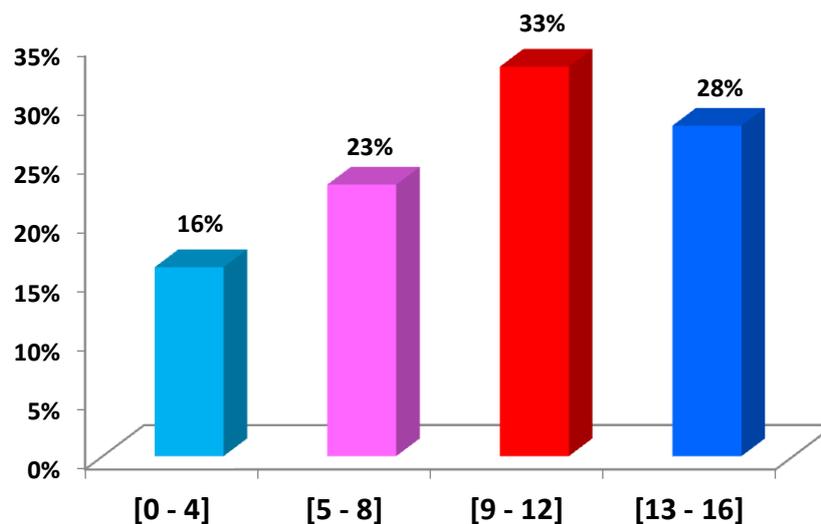


Figure 12 : Répartition des Enfants selon les tranches d'âge.

Chez les Enfants, la tranche d'âge la plus représentée est celle comprise entre 9 et 12 ans (Figure 12) avec une nette prédominance féminine (14 sujets de sexe féminin vs. 8 sujets de sexe masculin) soit 64% de Filles vs. 36% de Garçons, pour cette tranche d'âge.

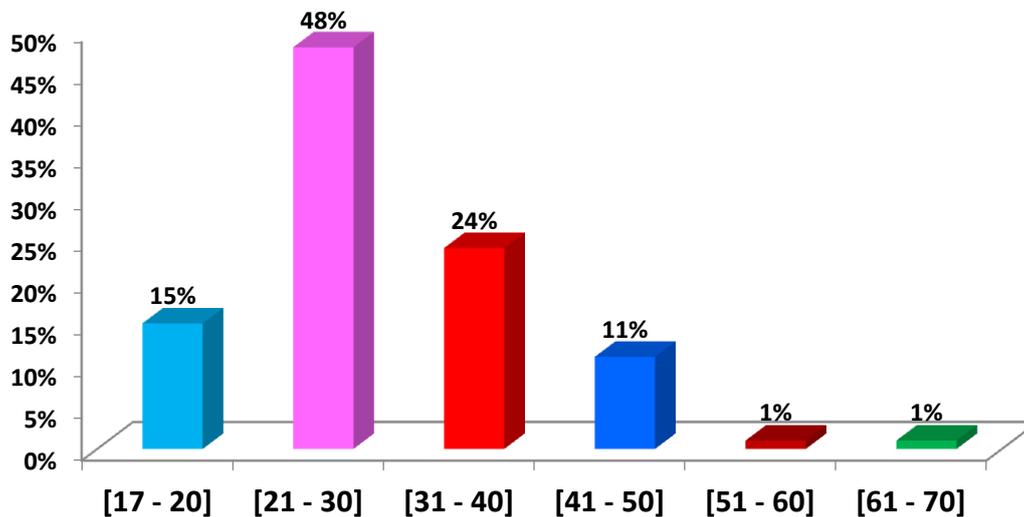


Figure 13 : Répartition des Adultes selon les tranches d'âge.

Chez les Adultes, la tranche d'âge la plus représentée est celle comprise entre 21 et 30 ans (Figure 13) avec une prédominance féminine (32 sujets de sexe féminin vs. 27 sujets de sexe masculin) soit 54% de Femmes vs. 46% d'Hommes, pour cette tranche d'âge.

III-1-3. Répartition selon le sexe

Notre population diabétique comprend 96 Femmes (51%) vs. 92 Hommes (49%) soit un sexe ratio de 1 : 1 (1 H : 1 F) dont :

- 14 Filles vs. 8 Garçons (soit 64% vs. 36%).
- 32 Femmes vs. 27 Hommes (soit 54% vs. 46%).

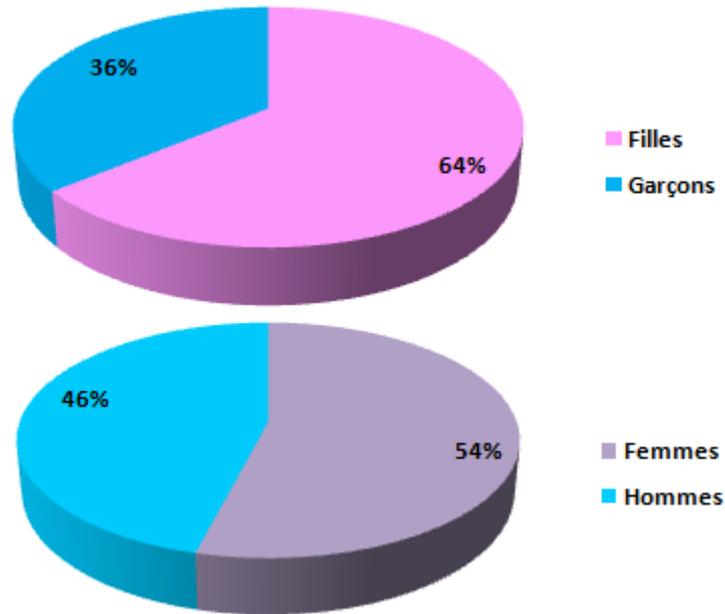


Figure 14: Répartition des Patients Diabétiques selon le sexe.

Quant à la sélection des dits-patients, elle s'est basée sur ceux ayant une sérologie anti-GAD positive avec des taux moyens à élevés.

III-2. FRÉQUENCE DES AUTO-ANTICORPS

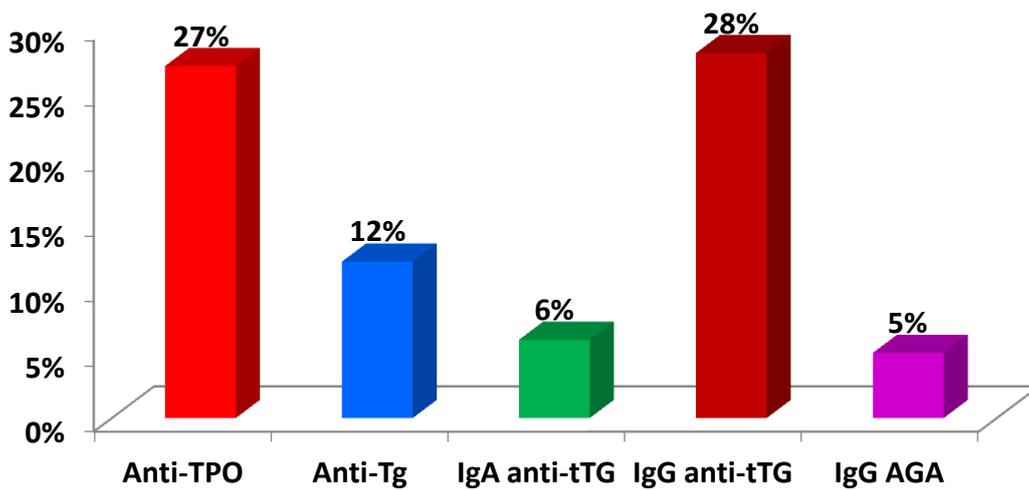


Figure 15 : Fréquence des auto-anticorps chez les patients atteints d'un DT1.

L'analyse des résultats montre pour (Figure 15) :

- Les aAC anti-thyroïdiens : que les aAC anti-TPO (anti-thyropéroxydase) sont plus fréquemment produits que les anti-Tg (anti-thyroglobuline) (27% vs. 12%), chez les patients diabétiques.
- Les aAC spécifiques de la MC : que pour les aAC anti-tTG : l'isotype IgG est plus fréquent que le A (28% vs. 6%).

Quant au calcul de la fréquence cumulée des aAC anti-thyroïdiens [anti-TPO (+) et/ou anti-Tg (+)] : nous remarquons qu'elle atteint 29% chez les patients diabétiques.

III-3. FRÉQUENCE DES AUTO-ANTICORPS SELON L'ÂGE

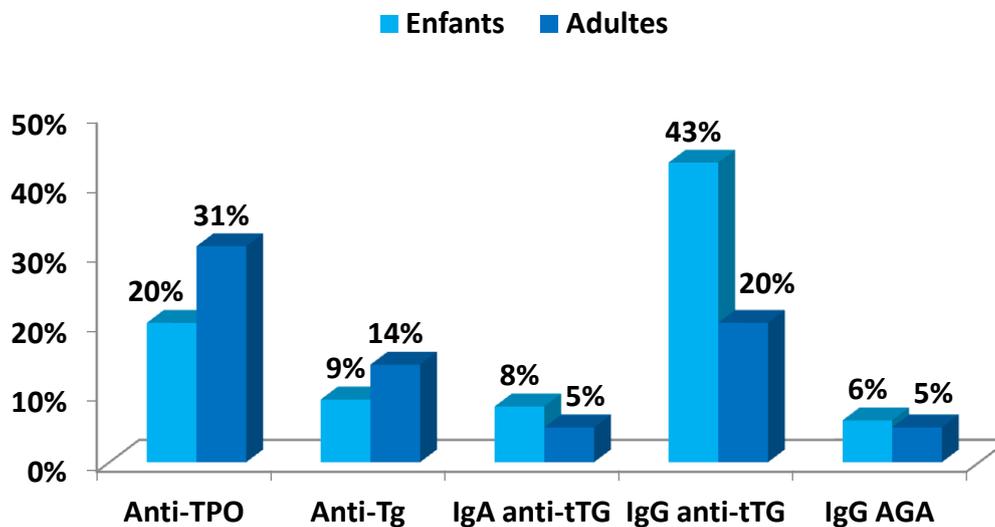


Figure 16 : Fréquence des auto-anticorps selon le groupe.

Nous avons cherché à établir des différences en matière de production des aAC entre la population pédiatrique et la population adulte (Figure 16). L'analyse des résultats montre une différence statistiquement significative quant à la production des IgG anti-tTG (43% vs. 20%; $p = 9,8 \times 10^{-4}$; OR = 2,97 ; IC 95% : 1,45 – 6,04), les enfants en produisant le plus.

Quant au calcul de la fréquence cumulée des aAC anti-thyroïdiens [anti-TPO (+) et/ou anti-Tg (+)] entre les deux populations (Enfant vs. Adulte) : nous remarquons qu'elle atteint :

- 20% chez les Enfants.
- 34% chez les patients Adultes.

III-4. FRÉQUENCE DES AUTO-ANTICORPS SELON LE SEXE

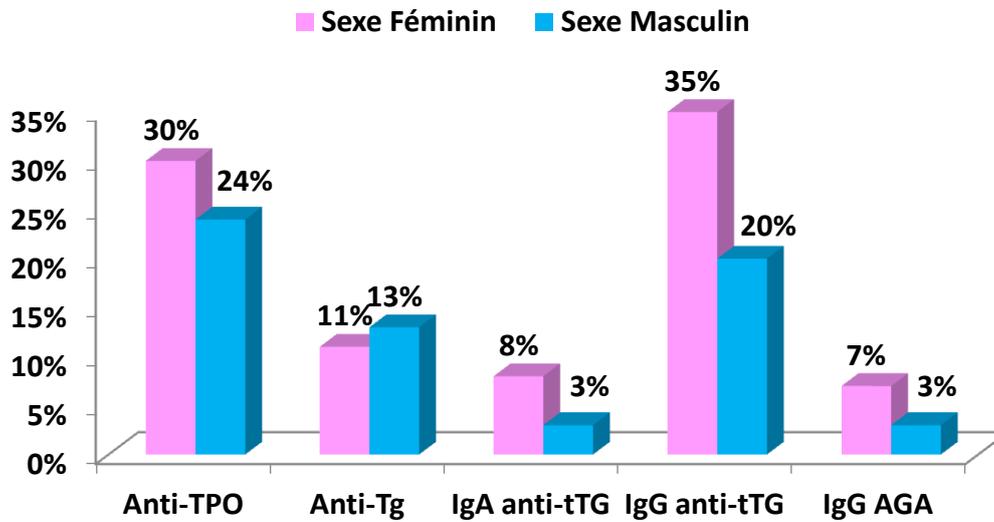


Figure 17 : Fréquence des auto-anticorps selon le sexe.

Nous avons cherché à établir des différences en matière de production des aAC entre les patients diabétiques de sexe Féminin et ceux de sexe Masculin (Figure 17). L'analyse des résultats montre une différence statistiquement significative quant à la production des IgG anti-tTG (35% vs. 20% ; $p = 0,015$; OR = 2,25 ; IC 95% : 1,11 – 4,66), les patientes diabétiques en produisant le plus.

Quant au calcul de la fréquence cumulée des aAC anti-thyroïdiens [anti-TPO (+) et/ou anti-Tg (+)] entre les deux sexes (Féminin vs. Masculin) : nous remarquons qu'elle atteint :

- 32% chez les sujets de sexe Féminin.
- 26% chez les sujets de sexe Masculin.

III-5. STRATIFICATION SELON LE TAUX DES AUTO-ANTICORPS

III-5-1. Selon l'âge

Tableau III : Taux des auto-anticorps selon l'âge.

UA/ml	Enfants	Adultes	P
Anti-TPO	145 ±217	200 ±245	0,093
Anti-Tg	60,9 ±60,4	89 ±115	0,023
IgA anti-tTG	17,8 ±48,1	11,4 ±20,4	0,225
IgG anti-Ttg	58,8 ±42,5	72,2 ±86,1	0,249
IgG AGA	193,2 ±229,9	99,78 ±130,6	0,034

Nous avons stratifié nos patients selon l'âge et avons comparé les taux des aAC au sein de la population pédiatrique (Figure 14) et de la population adulte (Tableau III ; Figure 19).

Pour la comparaison des taux, nous avons fait appel au test de Mann-Whitney.

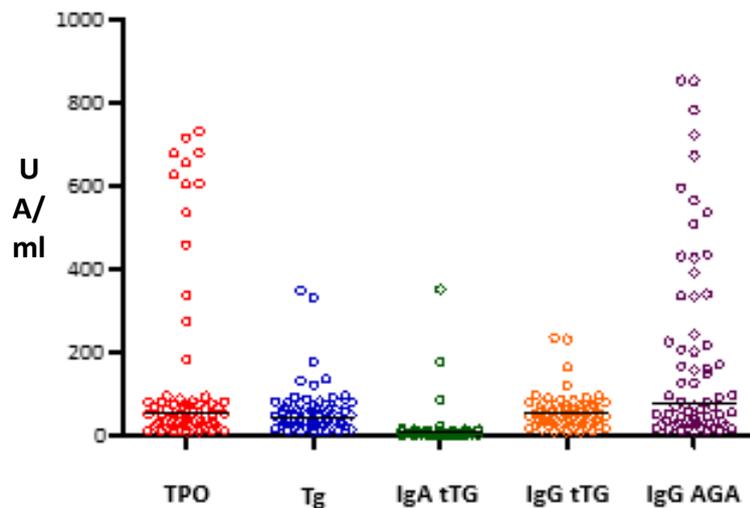


Figure 18 : Taux des auto-anticorps chez les Enfants.

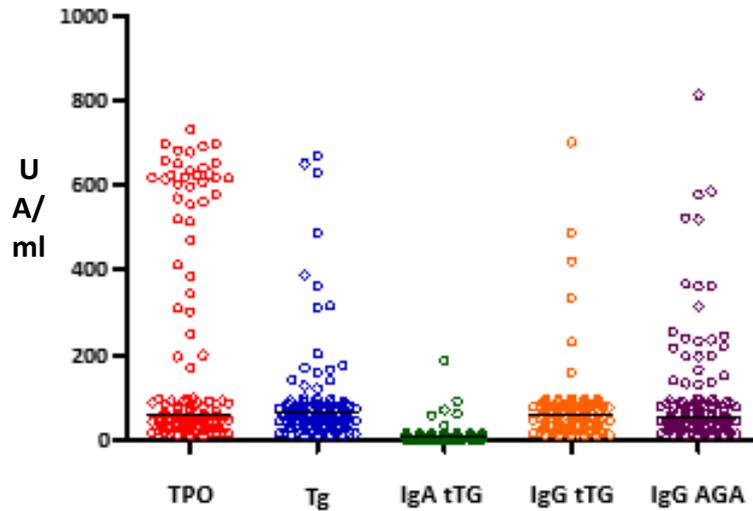


Figure 19 : Taux des auto-anticorps chez les Adultes.

L'analyse des résultats montre que :

- Les patients Adultes produisent plus d'aAC anti-Tg que les Enfants (Figure 20) :
 - 89 ± 115 vs. $60,9 \pm 60,4$ UA/ml.
 - $p = 0,023$.

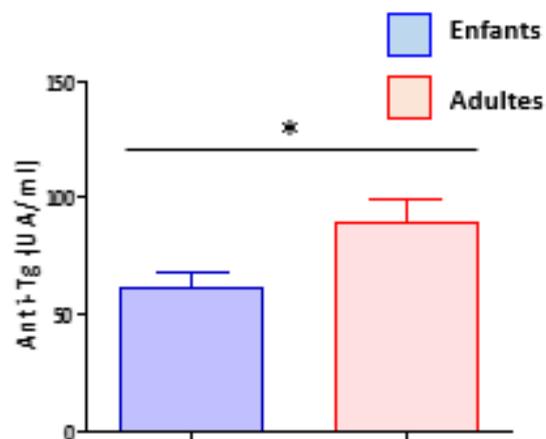


Figure 20 : Production des anti-Tg chez les Enfants vs. Adultes.

- Les patients Enfants produisent plus d'IgG AGA que les Adultes (Figure 21) :
 - $193,2 \pm 229,9$ vs. $99,78 \pm 130,6$ UA/ml.
 - $p = 0,034$.

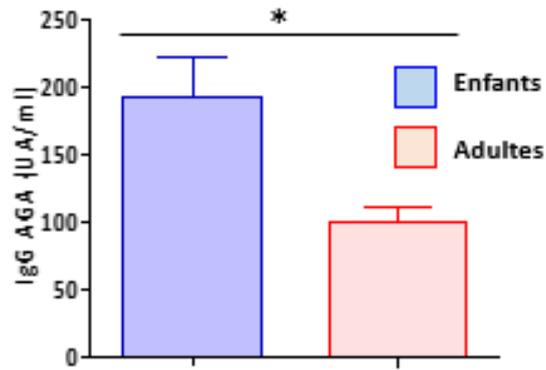


Figure 21 : Production des IgG AGA Chez les Enfants vs. Adultes.

III-5-2. Selon le sexe

Tableau IV : Taux des auto-anticorps selon le sexe.

UA/ml	Sexe Féminin	Sexe Masculin	P
Anti-TPO	191,95 ±241,26	170,18 ±232,61	0,738
Anti-Tg	79,04 ±100,57	79,55 ±100,22	0,608
IgA anti-Ttg	13,48 ±22,08	13,73 ±41,13	0,025
IgG anti-Ttg	72,91 ±88,36	62 ±55,57	0,709
IgG AGA	150,85 ±190,83	112,48 ±159,16	0,061

Nous avons stratifié nos patients selon le sexe et avons comparé les taux des aAC chez les sujets de sexe Féminin (Figure 22) et ceux du sexe opposé (Tableau IV ; Figure 23).

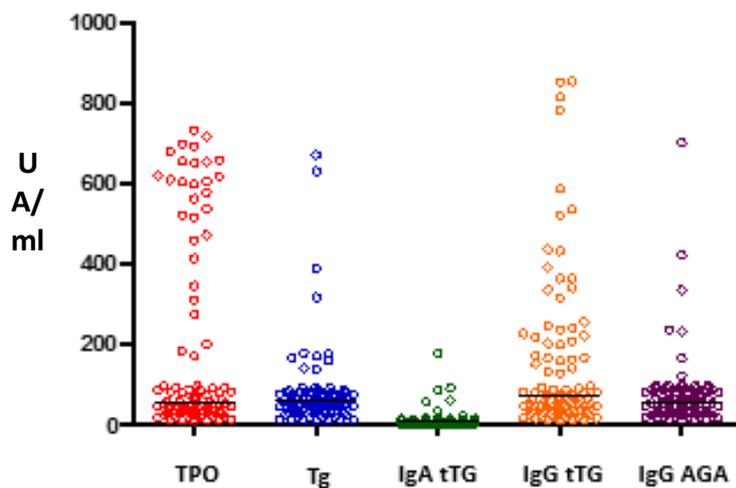


Figure 22 : Taux des auto-anticorps chez les sujets de sexe Féminin.

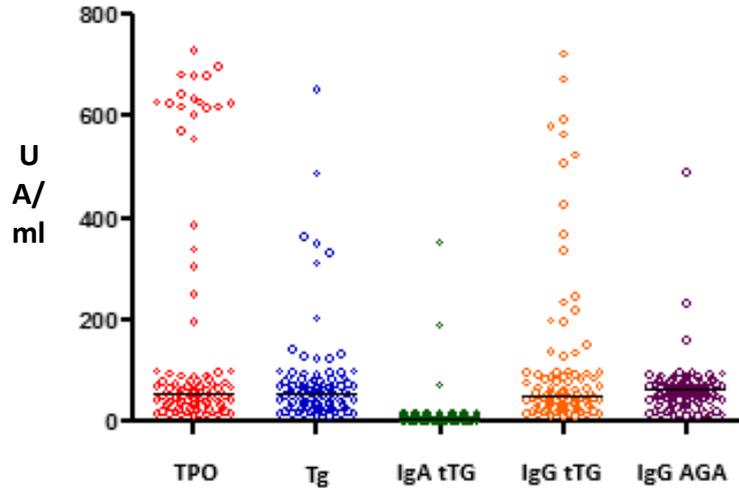


Figure 23 : Taux des auto-anticorps chez les sujets de sexe Masculin.

L'analyse des résultats montre que les sujets de sexe Masculin produisent plus d'aAC IgA anti-tTG que les sujets de sexe Féminin (Figure 24) :

- $13,73 \pm 41,13$ vs. $13,48 \pm 22,08$ UA/ml.
- $p = 0,025$.

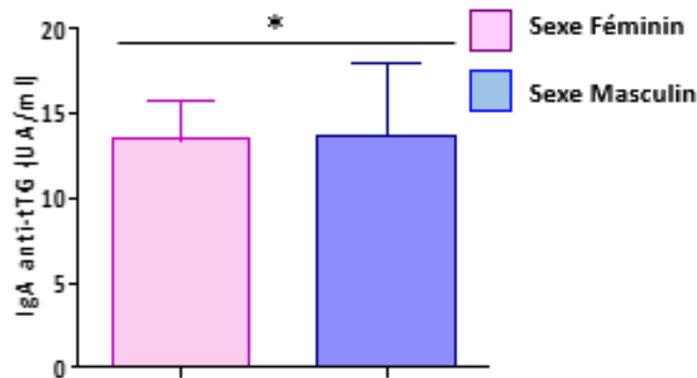


Figure 24 : Taux des IgA anti-tTG chez les sujets de sexe Féminin vs. Masculin.

III-6. CORRÉLATION ENTRE LES DIFFÉRENTS AUTO-ANTICORPS

Nous avons cherché à établir les principales corrélations pouvant exister entre la production des aAC anti-GAD et les aAC anti-thyroïdiens d'une part, et ceux spécifiques de la MC, d'autre part.

III-6-1. Corrélation entre la production des aAC anti-GAD et celle des aAC anti-thyroïdiens

L'analyse des résultats montre une corrélation positive entre la production des aAC anti-GAD et celle des aAC anti-thyroïdiens :

- aAC anti-TPO (Figure 25) :
 - Coefficient de corrélation (r) de Spearman = 0,206.
 - $p = 0,005$.
 - IC 95% : 0,06 – 0,34.

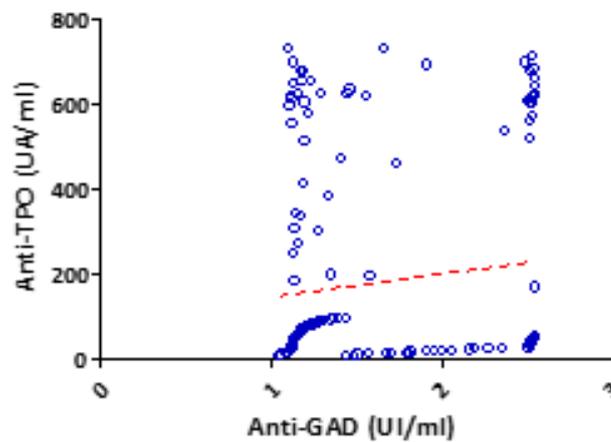


Figure 25 : Corrélation entre la production des anti-GAD et celle des anti-TPO.

- aAC anti-Tg (Figure 26) :
 - r de Spearman = 0,275.
 - $p = 0,0001$.
 - IC 95% : 0,13 – 0,41.

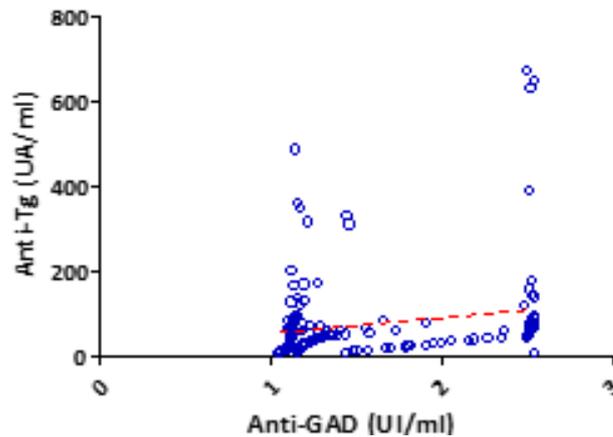


Figure 26 : Corrélation entre la production des anti-GAD et celle des anti-Tg.

III-6-1-1. Selon l'âge

a. Chez les Enfants

L'analyse des résultats montre une corrélation positive, chez les Enfants diabétiques, entre la production des aAC anti-GAD et celle des aAC anti-TPO sans que cela ne s'applique aux aAC anti-Tg :

- aAC anti-TPO (Figure 27) :
 - r de Spearman = 0,312.
 - p = 0,012.
 - IC 95% : 0,07 – 0,52.

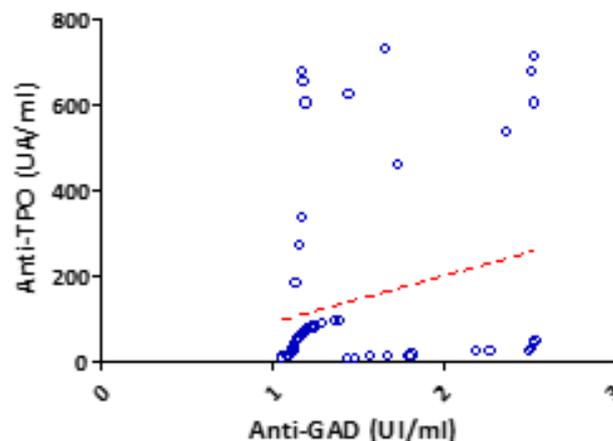


Figure 27 : Corrélation entre la production des anti-GAD et celle des anti-TPO chez les Enfants.

- aAC anti-Tg :
 - o r de Spearman = 0,275.
 - o P = 0,08 (Non Significatif).

b. Chez les Adultes

L'analyse des résultats montre une corrélation positive, chez les patients Adultes, entre la production des aAC anti-GAD et celle des aAC anti-Tg sans que cela ne s'applique aux aAC anti-TPO :

- aAC anti-TPO :
 - o r de Spearman = 0,128.
 - o p = 0,159 (Non Significatif).
- aAC anti-Tg (Figure 28) :
 - o r de Spearman = 0,273.
 - o p = 0,002.
 - o IC 95% : 0,095 – 0,434.

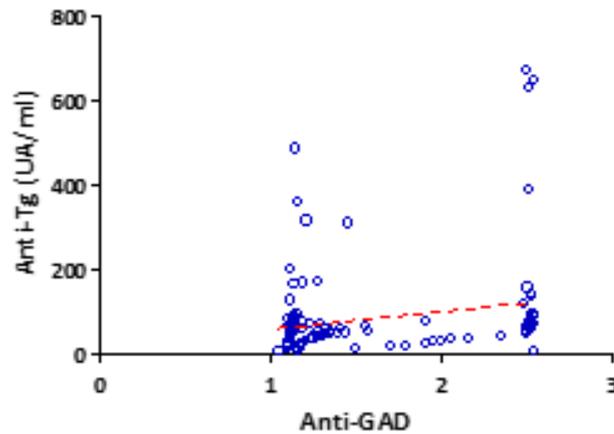


Figure 28 : Corrélation entre la production des anti-GAD et celle des anti-Tg chez les Adultes.

III-6-1-2. Selon le sexe

a. Sujets de sexe Féminin

L'analyse des résultats montre une corrélation positive, chez les sujets de sexe Féminin, entre la production des aAC anti-GAD et celle des aAC anti-Tg sans que cela ne s'applique aux aAC anti-TPO :

- aAC anti-TPO :
 - r de Spearman = 0,185.
 - p = 0,07 (Non Significatif).
- aAC anti-Tg (Figure 29) :
 - r de Spearman = 0,310.
 - p = 0,002.
 - IC 95% : 0,111 – 0,485.

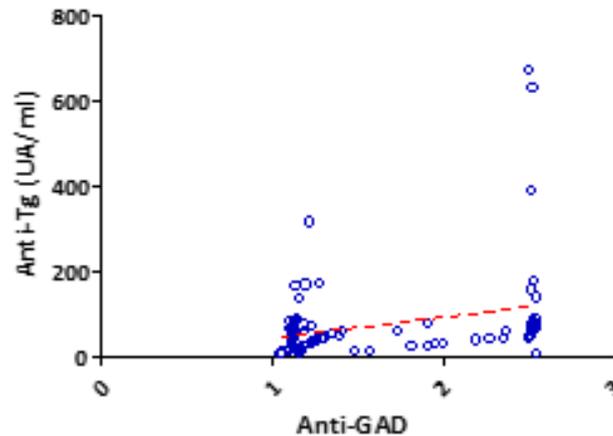


Figure 29 : Corrélation entre la production des anti-GAD et celle des anti-Tg chez les sujets de sexe Féminin.

b. Sujets de sexe Masculin

L'analyse des résultats montre une corrélation positive, chez les sujets de sexe Masculin, entre la production des aAC anti-GAD et celle des aAC anti-thyroïdiens :

- aAC anti-TPO (Figure 30) :
 - r de Spearman = 0,232.
 - p = 0,026
 - IC 95% : 0,022 – 0,422.

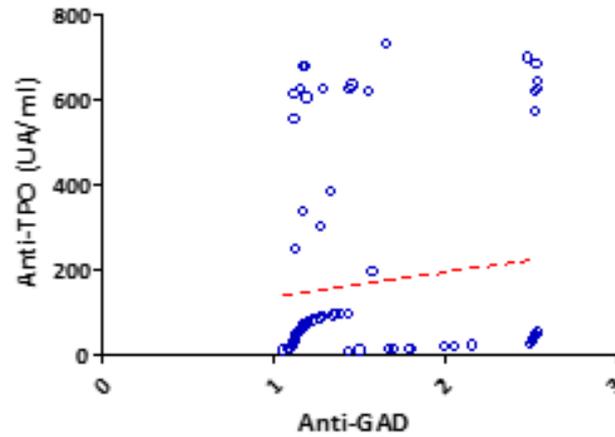


Figure 30 : Corrélation entre la production des anti-GAD et celle des anti-TPO chez les sujets de sexe Masculin.

- aAC anti-Tg (Figure 31) :
 - r de Spearman = 0,228.
 - p = 0,029.
 - IC 95% : 0,018 – 0,419.

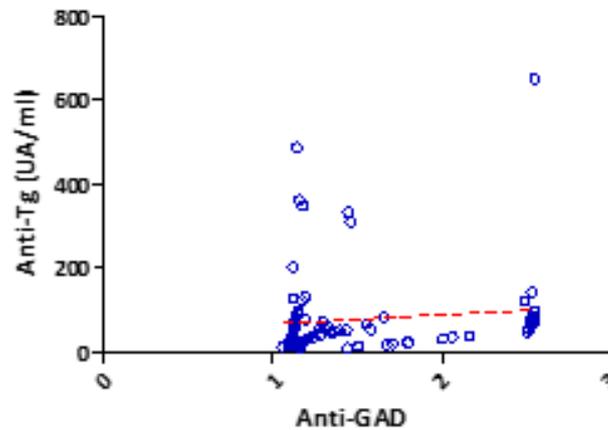


Figure 31 : Corrélation entre la production des anti-GAD et celle des anti-Tg chez les sujets de sexe Masculin.

III-6-2. Corrélation entre la production des aAC anti-GAD et celle des aAC spécifiques de la Maladie Coéliquae

L'analyse des résultats ne montre aucune corrélation entre la production des aAC anti-GAD et celle des aAC spécifiques de la MC :

- aAC anti-tTG :
 - o IgA :
 - r de Spearman = 0,034
 - p = 0,648 (Non Significatif).
 - o IgG :
 - r de Spearman = 0,032
 - p = 0,661 (Non Significatif).
- IgG AGA :
 - o r de Spearman = -0,074.
 - o p = 0,313 (Non Significatif).

III-6-2-1. Selon l'âge

a. Chez les Enfants

L'analyse des résultats ne montre aucune corrélation, chez les Enfants, entre la production des aAC anti-GAD et celle des aAC spécifiques de la MC :

- aAC anti-tTG :
 - o IgA :
 - r de Spearman = 0,002
 - p = 0,982 (Non Significatif).
 - o IgG :
 - r de Spearman = 0,181
 - p = 0,148 (Non Significatif).
- IgG AGA :
 - o r de Spearman = -0,081.
 - o p = 0,521 (Non Significatif).

b. Chez les Adultes

L'analyse des résultats ne montre aucune corrélation, chez les Adultes, entre la production des aAC anti-GAD et celle des aAC spécifiques de la MC :

- aAC anti-tTG :
 - o IgA :
 - r de Spearman = 0,058
 - p = 0,521 (Non Significatif).
 - o IgG :
 - r de Spearman = -0,055
 - p = 0,546 (Non Significatif).
- IgG AGA :
 - o r de Spearman = -0,032.
 - o p = 0,721 (Non Significatif).

III-6-2-2. Selon le sexe

a. Sujets de sexe Féminin

L'analyse des résultats ne montre aucune corrélation, chez les sujets de sexe Féminin, entre la production des aAC anti-GAD et celle des aAC spécifiques de la MC :

- aAC anti-tTG :
 - o IgA :
 - r de Spearman = -0,109
 - p = 0,291 (Non Significatif).
 - o IgG :
 - r de Spearman = -0,087
 - p = 0,401 (Non Significatif).
- IgG AGA :
 - o r de Spearman = 0,0001.
 - o p = 0,998 (Non Significatif).

b. Sujets de sexe Masculin

L'analyse des résultats ne montre aucune corrélation, chez les sujets de sexe Masculin, entre la production des aAC anti-GAD et celle des aAC spécifiques de la Maladie Cœliaque :

- aAC anti-tTG :
 - IgA :
 - r de Spearman = 0,147
 - p = 0,164 (Non Significatif).
 - IgG :
 - r de Spearman = 0,177
 - p = 0,09 (Non Significatif).
- IgG AGA :
 - r de Spearman = -0,166.
 - p = 0,115 (Non Significatif).

V. DISCUSSION

Cette étude a permis d'établir des corrélations entre la production d'aAC spécifiques du DT1 et celle d'aAC spécifiques d'autres MAISO, notamment, les thyroïdites Auto-Immunes et la Maladie Cœliaque.

Les patients, sujets de cette étude, étaient à parts égales de sexe (51% vs. 49%) soit un sexe ratio de 1 :1. De telles données sont comprables à celles publiées par l'équipe de Maahs et al. en 2010, à l'issue d'une méta-analyse (1) et ayant démontré que de par le monde, le DT1 est d'autant plus fréquent dans le sexe Féminin que dans le sexe opposé, ceci étant du au fait que les hormones sexuelles féminines (Ostrogènes et progestérone) aident à maintenir l'équilibre glycémique, en intervenant au niveau de la réaction des cellules à l'insuline, chez les femmes qui sont en activité génitale (comme c'est le cas chez nos patientes dont l'âge moyen est de 30 ans), contrairement aux femmes ménopausées qui sont, elles susceptibles à cévelopper le DT1.

L'analyse du profil en aAC produits chez nos patients diabétiques révèle que pour les aAC anti-thyroïdiens, les aAC anti-TPO sont plus fréquemment produits que les anti-Tg (27% vs. 12%), chez les patients diabétiques. Ces résultats rejoignent ceux obtenus par les équipes :

- Iranienne d'Ardestani et al. publiés en 2011, étude effectuée sur 100 patients atteints d'un DT1 vs. 184 contrôles sains et qui montre que les aAC anti-TPO sont plus fréquents que les anti-Tg chez les patients diabétiques (19,3% vs. 11,1%) en comparaison aux sujets sains (2).
- Égyptienne de Metwalley et al. publiés en 2014, étude effectuée sur 94 Enfants et Adolescents atteints d'un DT1 vs. 60 contrôles sains et qui montre que les aAC anti-TPO sont plus fréquents que les anti-Tg chez les patients diabétiques (9,5% vs. 6,3%) en comparaison aux sujets sains (3)

Par ailleurs, l'analyse de la production des aAC selon l'âge révèle une augmentation régulière de la production des aAC anti-thyroïdiens avec l'âge. Ainsi, la comparaison des aAC anti-TPO chez les Enfants vs. Adultes montre cette augmentation effective avec l'âge (anti-TPO : 20% vs. 31%; anti-Tg : 9% vs. 14%) et la fréquence cumulée des aAC anti-thyroïdiens atteint 20% chez les Enfants vs. 34% chez les Adultes. Ceci a été démontré par les travaux de l'équipe française de Faesch et al. publiés en 2007 et ayant rapporté que la fréquence cumulée des aAC Anti-thyroïdiens augmentait régulièrement avec l'âge. Conséquence de cette évolution, ces aAC sont fréquemment retrouvés au moment du diagnostic du DT1 quand celui-ci apparaît après 10 ans, alors que le plus souvent, ils se positivent secondairement quand le DT1 débute avant 10 ans. La population étudiée comprenait 370 enfants et adolescents, 179 filles et 191 garçons, âgés de 13,8 ($\pm 4,4$) ans et ayant un DT1 depuis 7,1 ($\pm 3,8$) ans (4).

Quant aux aAC spécifiques de la maladie cœliaque, nos résultats montrent clairement, qu'ils sont produits précocement et sont surtout fréquents chez les Enfants (IgA anti-tTG : 8% vs. 5%; IgG anti-tTG : 43% vs. 20%; IgG AGA : 6% vs. 5%). Ces résultats sont parfaitement en accord avec ceux publiés par Faesch et al. qui ont démontré que ces aAC apparaissaient beaucoup plus tôt et sont présents au moment du diagnostic de DT1 ou lors du premier test de dépistage (4), ceci s'explique par l'implication des mêmes facteurs génétiques de susceptibilité au DT1 et à la MC.

En outre, l'analyse de la production des aAC en fonction du sexe montre clairement qu'à la fois, les aAC anti-thyroïdiens (en plus de la fréquence cumulée) et ceux spécifiques de la MC sont beaucoup plus produits chez les sujets de sexe Féminin (anti-TPO : 30% vs. 24%; anti-TPO et/ou anti-Tg : 32% vs. 26%; IgA anti-tTG : 8% vs. 3%; IgG anti-tTG : 35% vs. 20%; IgG AGA : 7% vs. 3%). Ces résultats sont confortés par ceux publiés en 2009 par les équipes grecques de: Kakleas et al. ayant porté sur 144 Enfants diabétiques et chez lesquels ont été recherchés les aAC anti-thyroïdiens par chimiluminescence, et Karavanaki et al., ayant porté, également, sur 144 Enfants diabétiques et chez lesquels ont été recherchés les aAC anti-thyroïdiens et les IgA anti-tTG et ayant démontré que la production des aAC anti-TPO et anti-Tg est associée à celle des anti-GAD, à l'âge adulte, au sexe féminin et à une durée d'évolution plus longue du diabète (5; 6).

Dans notre étude, la production des aAC dépend de l'âge et du sexe du patient. Ainsi, les Enfants diabétiques auraient tendance à produire plus d'IgG AGA [193,2 (\pm 229,9) vs. 99,78 (\pm 130,6) UA/ml; $p = 0,034$] alors que les Adultes produisent plus d'anti-Tg [89 (\pm 115) vs. 60,9 (\pm 60,4) UA/ml ; $p = 0,023$]. Ces résultats rejoignent les données de la littérature, notamment, ceux des équipes :

- Indienne de Marwaha et al. : Étude publiée en 2013, ayant porté sur un total de 577 patients positifs pour les anti-TPO et le même nombre de contrôles négatifs pour les anti-TPO chez lesquels ont été recherchés les aAC spécifiques de la MC et les aAC anti-GAD. Cette équipe démontre que La production des anticorps anti-Tg et anti-TPO augmente avec celle des anticorps anti-GAD (7).
- Marocaine d'Ennazk et al. : Étude ayant fait l'objet d'une présentation affichée à l'occasion de la réunion scientifique de la Société Francophone de Diabétologie tenue à Paris, en Mars 2014. Étude ayant porté sur 30 patients atteints d'un DT1. Les AC anti TPO étaient positifs chez 73% des cas. La positivité des Ac anti TPO était plus fréquente chez les femmes, pour des diabètes plus anciens, et pour des âges >22 ans (8).

Enfin, nos résultats mettent l'accent sur le fait que le dépistage de la MC et des Thyroïdites auto-immunes soit obligatoire, chez tout patient, qu'il soit enfant ou adulte, atteint de DT1 afin d'éviter d'éventuelles complications pouvant mettre en péril sa vie.

CONCLUSION

La prédisposition aux Maladies Auto-Immunes (MAI) dont le Diabète Auto-Immun, les Thyroïdites Auto-Immunes et la Maladie Cœliaque (MC) relève de : facteurs propres à l'individu (facteurs génétiques et endocriniens) et de facteurs environnementaux. Notre étude est une étude descriptive ayant pour objectifs, chez des patients atteints d'un DT1, de déterminer la Séroprévalence des aAC spécifiques des Thyroïdites Auto-Immunes et de la Maladie Cœliaque et d'établir les Principales Corrélations Biologiques quant aux formes Juvéniles vs. Adultes, quant au sexe (Féminin vs. Masculin) et quant au Type et Taux des aAC recherchés.

Les résultats obtenus montrent, d'une part, que les aAC anti-TPO et anti-tTG d'isotype IgG sont plus fréquents chez les patients atteints de DT1 ; et d'autre part, que les adultes sont plus prédisposés à développer les thyroïdites auto-immunes contrairement aux enfants qui développent plus la MC et que la production de ces différents aAC est corrélée à celle des anti-GAD.

Enfin, nos résultats rejoignent, en tous points les données de la littérature et mettent l'accent sur la nécessité d'un dépistage systématique des Thyroïdites auto-immunes et de la Maladie Cœliaque chez les patients souffrant d'un Diabète de Type 1.

- Abetel G., De Saussure P. 2013.** *Maladie Coeliaque : Pas seulement chez les enfants.*
Revue Médicale Suisse. 9, pp. 2254-5.
- Ardestani S. K., Keshteli A. H., Khalili N. 2011.** *Thyroid Disorders in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus in Isfahan, Iran.*
Iran J Pediatr. 21(4), pp. 502-8.
- Bienvenu F. 2008.** *Stratégie d'exploration immunologique de la Maladie Coeliaque.*
Revue Francophone des Laboratoires. 404, pp. 31-6.
- Briani C., Samaroo D., Alaedini A. 2008.** *Celiac Disease : From Gluten to Autoimmunity.*
Autoimmunity Reviews. 7, pp. 644-50.
- Campbell I. L., Iscaro A., Harrison L. C. 1988.** *IFN-gamma and tumor necrosis factor-alpha. Cytotoxicity to murine islets of Langerhans.*
J Immunol. 141, pp. 2325-9.
- Cerf-Bensussan N., Jabri B. 2001.** *La Maladie Coeliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire.*
Médecine Science. 17(11), pp. 1129-38.
- Clément B. J., Lebreton C., Malamut G., Cerf-Bensussan N. 2015.** *Perméabilité intestinale et Maladie Coeliaque.*
Médecine des maladies Métaboliques. 9(1), pp. 19-26.
- Csorba T. R., Lyon A. W., Hollenberg M. D. 2010.** *Autoimmunity and the Pathogenesis of type I Diabetes.*
Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 47(2), pp. 51-71.
- Dahlquist G. 2006.** *Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes?*
Diabetologia. 49, pp. 20-4.
- Desai M., Zeggini E., Horton V. A., Owen K. R., Hattersley A. T., Levy J. C., et al. 2007.** *An association analysis of the HLA gene region in latent autoimmune diabetes in adults.*
Diabetologia. 50, pp. 68-73.
- De Saussure P., Joly F., Bouhnik Y. 2005.** *Les auto-anticorps dans la Maladie Coeliaque de l'adulte : Quelle aide au diagnostic? .*
Revue du Rhumatisme. 72, pp. 593-6.
- De Vries L., Bulvik S., Phillip M. 2009.** *Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up.*
Arch Dis Child. 94, pp. 33-7.
- Di Sabatino A., Corazza G. R. 2009.** *Celiac Disease.*
Lancet. 373, pp. 1480-93.

- Dubois-Laforgue D. 2007.** *Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1.*
Endocrinologie-Nutrition.
EMC 10-366-C-10, pp. 1-18.
- Emile C. 2013.** *Place de la biologie dans le diagnostic et le suivi de la Maladie Coeliaque.*
Focus. pp. 45.
- Ennazzk L., Lamrani A., El Mghari G., Admou B., El Ansari N. 2014.** *L'atteinte thyroïdienne auto-immune chez les diabétiques de type 1.*
Diabetes & Metabolism. 40, Suppl 1. P A64
- Faesch S., Jennane F., Izembart I., Chatenoud L., Taupin P., Martin D., Polak M., Robert J-J. 2007.** *Thyroïdite et intolérance au gluten : maladies auto-immunes extrapancréatiques associées au diabète de type 1.*
Archives de pédiatrie. 14, pp. 24-30.
- Godat S., Velin D., Aubert V., Nydegger A., Schoepfer A, M et H., Maillard M. 2013.** *Maladie Coeliaque : état des lieux.*
Revue Médicale Suisse. 9, pp. 1584-9.
- Groop L., Tuomi T., Rowley M., Zimmet P., Mackay I. R. 2006.** *Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) : more than a name.*
Diabetologia. 49, pp. 1996-8.
- Hermann R., Lipponen K., Kiviniemi M., Kakko T., Veijola R., Simell O., et al. 2006.** *Lymphoid tyrosine phosphatase (LYP/PTPN22) Arg620Trp variant regulates insulin autoimmunity and progression to type 1 diabetes.*
Diabetologia. 49, pp. 1198-208.
- Joubert H. 2015.** *L'intolérance au gluten.*
Tutélaire. 263, p. 10.
- Kagueligou F., Alberti C., Castanet M., et al. 2008.** *Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment.*
J Clin Endocrinol Metab. 93, pp. 3817-26.
- Kakleas K., Paschali E., Kefalas N., Fotinou A., Kanariou M., Karayianni C. Karavanaki K. 2009.** *Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus.*
Upsala Journal of Medical Sciences. 114, pp. 214–20.
- Karavanaki K., Kakleas K., Paschali E., Kefalas N. 2009.** *Screening for Associated Autoimmunity in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM).*
Hormone Research. 71, pp. 201-6.
- Krishnamurthy B., Dudek N. L., McKenzie M. D., Purcell A. W., Brooks A. G., Gellert S., et al. 2006.** *Responses against islet antigens in NOD mice are prevented by tolerance to proinsulin but not IGRP.*

J Clin Invest. 116, pp. 3258-65.

Kupfer S. S., Jabri B. 2012. *Pathophysiology of Celiac Disease.*
Gastrointest Endoscopy Clin N Am. 22, pp. 639-60.

Lohmann T., Kellner K., Verlohren H. J., Krug J., Steindorf J., Scherbaum W. A., et al. 2001. *Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA).*
Diabetologia. 44, pp. 1005-10.

Lutteri L., Sagot C., Chapelle J. P. 2010. *Anticorps anti-gliadine déamidée et Maladie Coeliaque : Données actuelles et évaluation des faux positifs de cinq troussees de dosage.*
Ann Biol Clin. 68, pp. 149-56.

Maahs D. M., West N. A., Lawrence J. M., Mayer-Davis E. J. 2010. *Epidemiology of Type 1 Diabetes.*
Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 39(3), pp. 481.

Malamut G., Cellier C. 2008. *Maladie Coeliaque de l'adulte.*
EMC, pp. 1-7.

Malamut G., Cellier C. 2010. *Maladie Coeliaque.*
Revue de Médecine Interne. 31, pp. 428-33.

Malamut G., Cellier C. 2013. *Manifestations de la Maladie Coeliaque de l'Adulte.*
Pathologie Biologie, 61 pp. 47-51.

Marwaha R. K., Garg M. K., Tandon N., Kanwar R., Narang A., Sastry A. 2013. *Glutamic acid decarboxylase (anti-GAD) & tissue transglutaminase (anti-TTG) antibodies in patients with thyroid autoimmunity.*
Indian J Med Res. 137, pp. 82-6.

Meier J. J., Bhushan A., Butler A. E., Rizza R. A., Butler P. C. 2005. *Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration?*
Diabetologia. 48, pp. 2221-8.

Meier J. J., Lin C. C., Butler A. E., Galasso R., Martinez D. S., Butler P. C. 2006. *Direct evidence of attempted beta cell regeneration in an 89-year-old patient with recent-onset type 1 diabetes.*
Diabetologia. 49, pp. 1838-44.

Metwalley K. A., El-Saied A. A. 2014. *Thyroid abnormalities in Egyptian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: A single center study from Upper Egypt.*
Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 18(5), pp. 637-41.

Morahan G., Huang D., Ymer S. I., Cancilla M. R., Stephen K., Dabadhao P., et al. 2001. *Linkage disequilibrium of a type 1 diabetes susceptibility locus with a regulatory IL12B allele.*

- Nat Genet. 27, pp. 218-21.
- Olives J-P. 2013.** *La Maladie Coeliaque.*
Post'U, pp. 13-20.
- Orgiazzi J. 2013.** *Thyroid autoimmunity.*
Bull Acad Natle Méd. 197(1), pp. 43-63,
- Pirot P., Cardozo A. K., Decio L. E. 2008.** *Mediators and mechanisms of pancreatic beta-cell death in type I diabetes.*
Arq Bras Endocrinol & metabolism.52(2), pp. 156-65.
- Raz I., Elias A., Tamir M., Metzger M., Cohen I. R. 2001.** *B-cell function in new-onset type I diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): a randomised, double-blind, phase II trial.*
Lancet. 358, pp. 1749-53.
- Redondo M. J., Yu L., Hawa M., Mackenzie T., Pyke D. A., Eisenbarth G. S., et al. 2001.** *Heterogeneity of type I diabetes: analysis of monozygotic twins in Great Britain and the United States.*
Diabetologia. 44, pp. 354-62.
- Roujon P., Guidicelli G., Moreau J. F., Taupin J. L. 2013.** *Immunogénétique de la Maladie Coeliaque.*
Pathologie Biologie. 61, pp. 5-11.
- Sharif S., Arreaza G. A., Zucker P., Mi Q. S., Sondhi J., Naidenko O. V., et al. 2001.** *Activation of natural killer T cells by alpha-galactosylceramide treatment prevents the onset and recurrence of autoimmune type I diabetes.*
Nat Med. 7, pp. 1057-62.
- Sibley R. K., Sutherland D. E., Goetz F., Michael A. F. 1985.** *Recurrent diabetes mellitus in the pancreas iso- and allograft. A light and electron microscopic and immunohistochemical analysis of four cases.*
Lab Invest. 53, pp. 132-44.
- Smets F., Wanty C. 2010.** *La Maladie Coeliaque : Nouveautés en 2010.*
Journal du Pédiatre Belge. 12(2), pp. 55-7.
- Spinas G. A., Lehman R. 2001.** *Diabète sucré : diagnostic, classification et pathogènes.*
Forum Med Suisse. 2, pp. 519-22.
- Standifer N. E., Ouyang Q., Panagiotopoulos C., Verchere C. B., Tan R., Greenbaum C. J., et al. 2006.** *Identification of novel HLA-A*0201-restricted epitopes in recent onset diabetic subjects and antibody-positive relatives.*
Diabetes. 55, pp. 3061-7.
- Thebault-Baumont K., Dubois-Laforgue D., Krief P., Briand J. P., Halbout P., Vallon-Geoffroy K., et al. 2003.** *Acceleration of type 1 diabetes mellitus in proinsulin 2-deficient NOD mice.*
J Clin Invest. 111, pp. 851-7.

- Tree T. I., Roep B. O., Peakman M. 2006.** *A mini meta-analysis of studies in CD4+CD25+ T cells in human type 1 diabetes: report of the Immunology of Diabetes Society T cell Workshop.*
Ann N Y Acad Sci. 1079, pp. 9-18.
- Ueda H., Howson J. M., Esposito L., Heward J., Snook H., Chamberlain G., et al. 2003.** *Association of the T-cell regulatory gene CTLA-4 with susceptibility to autoimmune disease.*
Nature. 423, pp. 506-11.
- Van Belle V. T., Coppieters K. T., Von Herrath M. G. 2011.** *Type 1 Diabetes: Etiology, Immunology, and Therapeutic Strategies*
Physiol Rev. 91, pp. 79-118
- Verkarre V., Brousse N. 2013.** *Le diagnostic histologique de la Maladie Coeliaque.*
Pathologie Biologie. 61, pp. 13-9.
- Wenzlau J. M., Juhl K., Yu L., Moua O., Sarkar S. A., Gottlieb P., Rewers M., Eisenbarth G.S., Jensen J., Davidson H. W., Hutton J.C. 2007.** *The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes.*
PNAS. 104(43), pp. 17040-5.
- WHO. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1997.**
Diabetes Care. 20, pp. 1183-97.
- Woodward J. 2015.** *Celiac Disease.*
Medecine. 43(4), pp. 234-8.
- Yamada K., Nonaka K., Hanafusa T., Miyazaki A., Toyoshima H., Tarui S. 1982.** *Preventive and therapeutic effects of large-dose nicotinamide injections on diabetes associated with insulinitis. An observation in non-obese diabetic (NOD) mice.*
Diabetes. 31, pp. 749-53.

Adénovirus : virus à ADN.

Alpha-énolase : métallo-enzyme responsable de la catalyse convertissant le 2-phospho-D-glycérate (2PG) en phospho-énol-pyruvate (PEP), l'avant dernière étape de la glycolyse.

Anémie ferriprive : variété d'anémie qui se caractérise par une diminution du taux d'hémoglobine dans les globules rouges, faisant suite à un manque de fer dans l'organisme.

Atrophie villositaire intestinale : Lésion de la paroi intestinale responsable d'un syndrome de malabsorption, notamment, au cours de la Maladie Cœliaque.

Maladie Auto-Immune : affection dont les lésions sont le résultat d'une réaction immunitaire contre les constituants du soi.

Cathepsine : endopeptidase lysosomiale existant sous de nombreuses formes. Elle ne fonctionne qu'à PH très acide et participe à l'autolyse apoptotique et à la digestion intracellulaire.

CD : *Cluster of differentiation*. Nomenclature Internationale des antigènes de la surface cellulaire.

Chorion : couche la plus profonde de la muqueuse intestinale constituée d'un tissu conjonctif avec des fibres élastiques, des vaisseaux sanguins et des nerfs.

Collagénase : enzyme capable de rompre les liaisons peptidiques du collagène. Sa production peut être induite lors d'une réponse immunitaire, par les cytokines qui stimulent les cellules tels que les fibroblastes et ostéoclastes et occasionnent indirectement des lésions tissulaires.

Entérocytes : cellules épithéliales de la muqueuse intestinale dont la fonction principale est de permettre un transit sélectif des nutriments de la lumière intestinale vers le milieu intérieur en passant par le flux sanguin.

Entéropathie : terme générique désignant les maladies affectant l'intestin.

Épithélium digestif : une des trois couches constituant la muqueuse digestive s'étendant de la bouche à l'anus.

Fibroblaste : cellule du tissu conjonctif qui sécrète les composants de la matrice extracellulaire (laminine, fibronectine, collagène, etc).

Gliadine : fraction protéique végétale présente dans le gluten (protéine du blé) contre laquelle est dirigée la réponse immunitaire.

Glutamine : un des 20 aa naturels. Sa chaîne latérale est un amide. Obtenu en remplaçant la chaîne latérale hydroxyle de l'acide glutamique par une amine. Ce qui en fait un aa polaire non chargé et hydrophile.

Gluten : masse protéique élastique et visqueuse contenue essentiellement dans les céréales. Il constitue, avec l'amidon, la grande partie de la réserve énergétique de la graine.

Gluténines : fraction soluble uniquement dans les solutés basiques et non toxique pour la muqueuse intestinale. Grosses protéines rendant la pâte à pain compacte et fluide.

Hyperplasie : prolifération anormale des cellules composant un tissu ou un organe.

Immunogénicité : capacité d'un antigène à provoquer une réponse immunitaire spécifique.

Neuropathie périphérique : désigne un trouble touchant les nerfs périphériques qui transportent l'influx nerveux du système nerveux central au reste du corps.

Ostéopénie : fragilisation progressive du tissu osseux due à une diminution de la densité osseuse.

Ostéoporose : maladie généralisée du squelette caractérisée par une diminution de la densité minérale osseuse entraînant des modifications de l'organisation structurale de l'os et augmentant sa fragilité.

Polymorphisme : se définit par l'existence de plusieurs allèles (différentes formes d'un même gène) dans une population, résultant de mutations génétiques.

Prévalence : nombre de cas présents dans une population donnée à un moment précis.

Prolamine : protéine de "réserve" présente dans les graines, notamment, dans le blé où elle est nommée "gliadine". Elle est soluble dans l'alcool et donne une propriété d'élasticité.

PTPN22 : protéine exprimée principalement dans les tissus lymphoïdes, qui est codée, chez l'homme par le gène PTPN22. Cette enzyme est impliquée dans plusieurs voies de signalisation associées à la réponse immunitaire.

Rotavirus : virus à ARN.

Sensibilité : désigne la probabilité d'obtenir un test positif chez un individu atteint d'une maladie donnée.

Spécificité : désigne la probabilité d'obtenir un test négatif chez un individu non atteint d'une maladie donnée.

Thyroïdite : inflammation de la Glande Thyroïde susceptible d'aboutir à sa destruction.

Trophicité : ensemble de mécanismes et de processus qui participent à la nutrition et à la croissance des organes et des tissus.

Annexe 1

Fiche de renseignement



INSTITUT PASTEUR D'ALGERIE

SERVICE D'IMMUNOLOGIE

LABORATOIRE D'AUTO-IMMUNITÉ

FICHE DE RENSEIGNEMENTS POUR BILAN D'AUTO-IMMUNITÉ (EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE DU DIABÈTE)

Nom Prénom :

sexe :

Date de naissance :

Externe :

Hospitalisé :

Hôpital :

Service :

En cas de bilan(s) antérieur(s), préciser numéro(s) et date(s) :

Cachet et signature du médecin traitants (obligatoire) :

Éléments motivants la demande

Date de début de la symptomatologie :

Signes cliniques :

- Type de diabète suspecté :
- Type de diabète connu :
- Age de début :
- Traitement actuel :
- Equilibre glycémique : Bon : Moyen : Mauvais :
- IMC (Kg/m^2) :
- Pathologie auto-immune associées :
- Complications :

Annexe 2

Traitement des prélèvements veineux des patients

Centrifugation des prélèvements



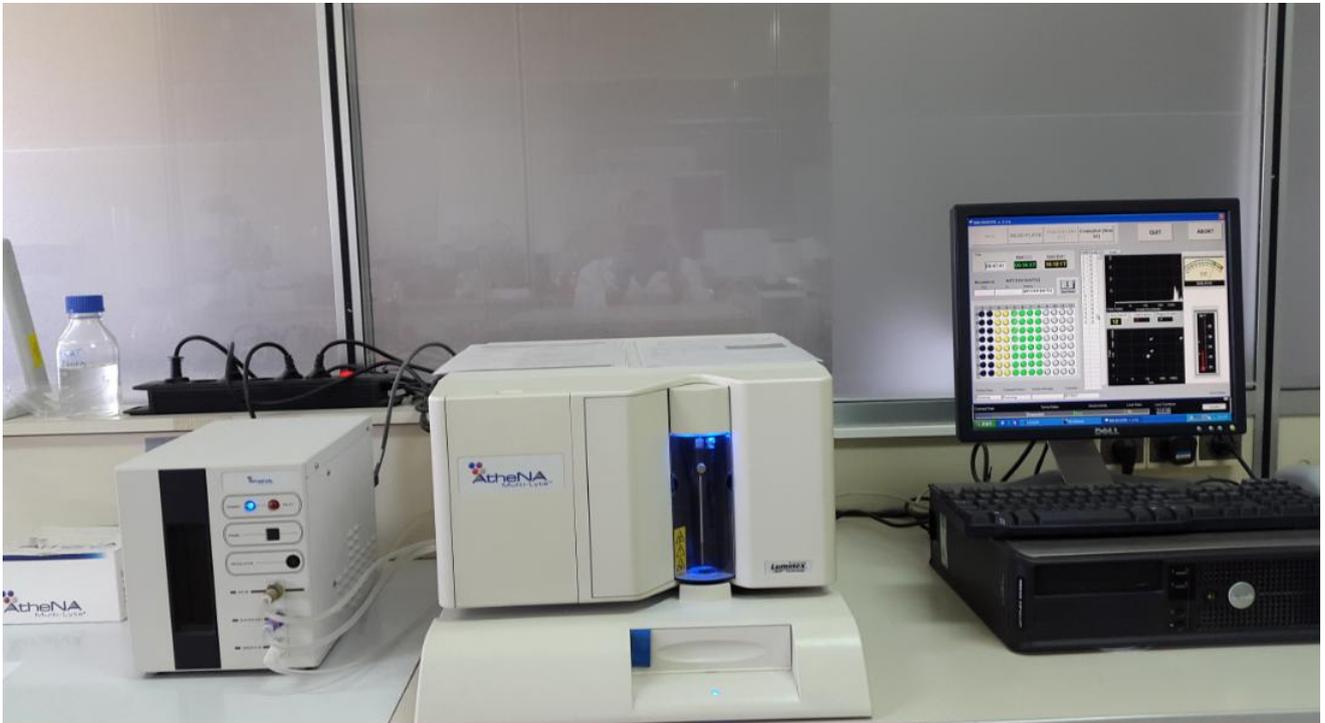
Annexe 3

Récolte des sérums et création de la liste de travail.



Annexe 4

Système Luminex



- Fluorimètre (Luminex 100™).
- Passeur d'échantillons (Luminex XYP™).
- Pilote Informatique.

Annexe 5



Les coffrets utilisés :

- **BioMERICA™ anti-GAD** : Permet la détection d'aAC anti-GAD.
- **EuroSPITAL™** : Permet la détection d'aAC IgA anti-tTG.

Tableau des caractéristiques et résultats des patients étudiés

ID Patient	Sexe	Age	GAD	TPO	TG	IgA tTG	IgG tTG	IgG AGA
P1	F	11	1,175	67	22	13	121	98
P2	M	46	1,279	87	42	1	159	22
P3	F	10	2,511	35	61	10	165	59
P4	M	20	1,504	12	15	11	231	28
P5	F	5	1,478	11	13	177	232	203
P6	F	3	2,182	25	41	6	236	853
P7	F	24	2,504	30	51	61	335	240
P8	F	35	2,502	609	670	91	422	363
P9	M	26	2,527	46	143	71	488	524
P10	F	41	1,105	597	66	34	701	587
P11	M	12	1,288	90	44	3	10	128
P12	F	10	2,366	536	64	8	11	128
P13	F	22	1,102	15	20	1	12	132
P14	M	33	1,12	615	129	3	13	134
P15	M	35	2,522	44	78	10	14	138
P16	F	24	2,514	562	389	3	15	141
P17	M	11	1,156	56	10	1	16	150
P18	F	31	1,257	86	41	15	17	152
P19	F	13	1,13	45	79	11	18	159
P20	F	11	1,812	18	27	7	19	162
P21	F	21	2,543	56	11	2	20	165
P22	F	8	1,06	11	12	9	21	168
P23	F	10	1,187	73	28	17	22	172
P24	M	42	2,486	698	122	1	23	197
P25	M	34	2,161	24	39	4	24	198
P26	F	30	1,134	698	82	9	25	199
P27	F	5	1,125	36	62	11	26	208
P28	M	18	1,12	555	203	12	27	218
P29	F	12	2,513	679	79	6	28	218
P30	F	24	2,52	42	74	7	29	221
P31	F	9	2,526	605	179	11	30	226
P32	M	17	1,103	17	24	5	31	234
P33	F	39	1,184	414	61	5	32	236
P34	M	13	1,09	13	16	12	33	244
P35	F	20	1,1	14	18	14	34	246
P36	F	35	1,121	28	46	11	35	255
P37	F	30	2,354	27	45	10	36	315
P38	F	10	1,117	24	38	3	37	335
P39	M	1	1,148	53	94	10	38	336
P40	F	9	1,138	184	54	13	39	340
P41	F	21	2,538	52	93	9	40	363
P42	M	37	1,277	303	58	2	41	368
P43	F	11	2,524	715	83	10	42	391
P44	M	15	1,122	33	56	5	43	427
P45	F	10	1,152	275	137	5	44	431
P46	F	4	1,184	72	27	86	45	436

Tableau des caractéristiques et résultats des patients étudiés

ID Patient	Sexe	Age	GAD	TPO	TG	IgA tTG	IgG tTG	IgG AGA
P47	M	6	1,124	35	60	9	46	509
P48	F	22	2,508	604	67	10	47	520
P49	F	12	1,181	655	76	23	48	535
P50	M	3	1,151	54	96	12	49	565
P51	M	30	1,129	43	75	189	50	579
P52	M	3	1,103	18	26	352	51	595
P53	M	6	1,229	79	34	8	52	672
P54	M	10	1,179	69	24	15	53	722
P55	F	3	1,24	83	38	12	54	781
P56	F	46	1,125	37	64	58	55	814
P57	F	7	2,5	28	47	12	56	852
P58	M	14	1,173	338	123	2	57	10
P59	M	10	1,194	604	133	4	58	11
P60	F	23	2,535	171	141	6	59	12
P61	F	42	2,509	520	159	7	60	13
P62	F	29	1,138	310	167	8	61	14
P63	F	17	1,196	515	170	9	62	15
P64	F	26	1,28	88	175	10	63	16
P65	M	23	1,46	634	311	13	64	17
P66	F	29	1,212	578	317	14	65	18
P67	M	10	1,445	627	333	15	66	19
P68	M	16	1,178	679	349	1	67	20
P69	M	25	1,158	625	362	2	68	21
P70	M	34	1,143	50	487	4	69	22
P71	F	52	2,517	39	630	5	70	23
P72	M	29	2,544	642	651	6	71	24
P73	F	37	1,05	10	10	7	72	25
P74	M	8	1,442	10	11	8	73	26
P75	M	13	1,06	12	14	10	74	27
P76	F	14	1,568	13	17	13	75	29
P77	M	16	1,673	14	19	15	76	30
P78	M	30	1,705	15	21	2	77	31
P79	M	12	1,103	16	22	3	78	32
P80	M	17	1,794	16	23	4	79	33
P81	M	9	1,8	17	25	6	80	34
P82	F	24	1,109	19	28	8	81	35
P83	F	23	1,909	19	29	9	82	36
P84	M	30	1,109	20	30	10	83	37
P85	F	29	1,956	20	31	11	84	38
P86	F	8	1,11	21	32	12	85	39
P87	M	18	2	21	33	13	86	40
P88	M	16	1,111	22	34	14	87	41
P89	F	18	2,001	22	35	15	88	42
P90	M	25	1,111	23	36	1	89	43
P91	M	22	2,055	23	37	2	90	44
P92	M	28	1,117	25	40	5	91	45

Tableau des caractéristiques et résultats des patients étudiés

ID Patient	Sexe	Age	GAD	TPO	TG	IgA tTG	IgG tTG	IgG AGA
P93	F	5	1,12	26	42	7	92	46
P94	F	14	2,269	26	43	8	93	47
P95	F	27	1,121	27	44	9	94	48
P96	F	38	1,122	29	48	13	95	49
P97	M	31	2,503	29	49	14	96	50
P98	F	21	1,122	30	50	15	97	51
P99	F	18	1,122	31	52	1	98	52
P100	F	7	2,505	31	53	2	99	53
P101	M	5	1,122	32	54	3	10	54
P102	M	37	2,506	32	55	4	11	55
P103	M	31	2,507	33	57	6	12	56
P104	M	4	1,124	34	58	7	13	57
P105	M	36	2,51	34	59	8	14	58
P106	F	66	2,512	36	63	12	15	60
P107	M	31	2,515	37	65	13	16	61
P108	F	21	1,127	38	66	14	17	62
P109	M	40	2,516	38	67	15	18	63
P110	M	14	1,127	39	68	1	19	64
P111	M	22	1,127	40	69	2	20	65
P112	F	39	2,518	40	70	3	21	66
P113	M	19	1,128	41	71	4	22	67
P114	F	43	2,519	41	72	5	23	68
P115	M	25	1,129	42	73	6	24	69
P116	F	16	2,521	43	76	8	25	70
P117	F	4	1,13	44	77	9	26	71
P118	F	13	2,523	45	80	12	27	72
P119	F	24	1,135	46	81	13	28	73
P120	F	40	1,135	47	82	14	29	74
P121	F	24	2,529	47	83	15	30	75
P122	M	31	1,137	48	84	1	31	76
P123	M	27	2,53	48	85	2	32	77
P124	F	18	1,142	49	86	3	33	78
P125	M	18	2,531	49	87	4	34	79
P126	F	8	2,532	50	89	5	35	80
P127	F	30	1,144	51	90	6	36	81
P128	F	30	2,537	51	91	7	37	82
P129	M	9	1,144	52	92	8	38	83
P130	M	28	2,539	53	95	11	39	84
P131	M	25	2,54	54	97	13	40	85
P132	M	41	1,152	55	98	14	41	86
P133	M	30	2,542	55	99	15	42	87
P134	F	47	1,16	57	12	3	43	88
P135	F	20	1,161	58	13	4	44	89
P136	F	20	1,162	59	14	5	45	90
P137	M	26	1,162	60	15	6	46	91
P138	M	25	1,165	61	16	7	47	92

Tableau des caractéristiques et résultats des patients étudiés

ID Patient	Sexe	Age	GAD	TPO	TG	IgA tTG	IgG tTG	IgG AGA
P139	F	4	1,167	62	17	8	48	93
P140	M	33	1,167	63	18	9	49	94
P141	M	24	1,171	64	19	10	50	95
P142	M	33	1,172	65	20	11	51	96
P143	M	27	1,172	66	21	12	52	97
P144	M	9	1,176	68	23	14	53	99
P145	M	20	1,18	70	25	1	54	10
P146	F	24	1,181	71	26	2	55	11
P147	M	25	1,187	74	29	3	56	12
P148	M	16	1,193	75	30	4	57	13
P149	M	5	1,2	76	31	5	58	14
P150	M	24	1,206	77	32	6	59	15
P151	M	16	1,228	78	33	7	60	16
P152	F	2	1,23	80	35	9	61	17
P153	F	25	1,236	81	36	10	62	18
P154	M	1	1,236	82	37	11	63	19
P155	F	8	1,25	84	39	13	64	20
P156	F	29	1,256	85	40	14	65	21
P157	M	29	1,28	89	43	2	66	23
P158	F	49	1,29	91	45	4	67	24
P159	F	45	1,304	92	46	5	68	25
P160	F	24	1,31	93	47	6	69	26
P161	M	19	1,344	94	48	7	70	27
P162	M	5	1,364	95	49	8	71	28
P163	F	15	1,39	96	50	9	72	29
P164	F	34	1,392	97	51	10	73	30
P165	M	18	1,394	98	52	11	74	31
P166	M	37	1,436	99	53	12	75	32
P167	M	34	1,578	196	55	14	76	33
P168	F	28	1,348	200	56	15	77	34
P169	M	27	1,13	250	57	1	78	35
P170	F	44	1,148	345	59	3	79	36
P171	M	29	1,33	386	60	4	80	37
P172	F	12	1,733	459	62	6	81	38
P173	F	24	1,406	472	63	7	82	39
P174	M	26	2,528	570	65	9	83	40
P175	M	38	1,555	618	68	11	84	41
P176	M	36	2,525	618	69	12	85	42
P177	F	42	2,533	618	70	13	86	43
P178	F	27	1,111	619	71	14	87	44
P179	M	21	1,295	625	72	15	88	45
P180	M	33	2,541	627	73	1	89	46
P181	F	31	1,126	651	74	2	90	47
P182	F	34	1,23	654	75	3	91	48
P183	F	20	2,536	658	77	4	92	49
P184	M	48	1,193	679	78	5	93	50

Tableau des caractéristiques et résultats des patients étudiés

ID Patient	Sexe	Age	GAD	TPO	TG	IgA tTG	IgG tTG	IgG AGA
P185	M	47	2,534	682	80	7	94	51
P186	F	24	1,913	692	81	8	95	52
P187	M	13	1,657	730	84	11	96	53
P188	F	22	1,101	732	85	12	97	54