

Analyse bibliographique

Co-occurrence d'une auto-immunité liée au diabète de type 1 et à la maladie cœliaque

HAGOPIAN W *et al.* Co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease auto-immunity. *Pediatrics*, 2017;140:in press.

La maladie cœliaque (MC) et le diabète de type 1 (DT1) sont des pathologies auto-immunes atteignant respectivement la muqueuse de l'intestin grêle et les cellules bêta des îlots de Langerhans. Les deux maladies ont une forte prédisposition génétique et débutent généralement dans l'enfance. La coexistence des 2 maladies a été décrite, chacune apparaissant comme pouvant potentialiser la survenue de l'autre. Cela s'explique par un risque génétique partagé, lié au HLA et par des expositions environnementales. Les haplotypes conférant un risque augmenté des 2 maladies sont DR4-DQ8 et DR3-DQ2. Dans le DT1, le risque est plus augmenté avec DR4 que DR3 mais les hétérozygotes DR3/DR4 sont les plus à risque. Pour la MC, le risque est plus augmenté avec DR3 que DR4, DR3/DR3 étant l'haplotype le plus à risque. Le but de ce travail était de voir si une maladie pouvait déclencher l'autre et de tester si leur co-occurrence pouvait être expliquée par d'autres gènes communs non hérités.

L'étude internationale prospective de cohorte TEDDY a été mise en place pour identifier les causes environnementales du DT1. Entre 2004 et 2010, sur les 424 788 nouveau-nés testés, 8 676 ont été identifiés avec un génotype à risque de développer un DT1 et ont été suivis prospectivement. 5 891 ont eu des dosages réguliers des auto-anticorps. En plus des allèles HLA-DR-DQ, un génotypage par SNP a été réalisé pour déterminer le HLA-DPB1, 5 autres *loci* pouvant être impliqués dans les 2 maladies : RGS1, SH2B3, CTLA4, CCR3/CCR5 et PTPN2.

La prévalence des patients avec des anticorps anti-îlots (AAI) était de 457 sur 5 891 (7,8 %), celle des anticorps anti-transglutaminase (ATG) était de 898 sur 5 891 (15,2 %). Parmi ceux avec des AAI positifs, 130 sur 457 (28,5 %) ont développé un DT1 comparés à 8 sur 5 434 (0,5 %) dans le groupe ayant des AAI négatifs. 321 enfants sur 898 ayant des ATG positifs ont développé une MC versus 2 sur 4 993 (0,04 %) chez ceux ayant des ATG négatifs. 90 enfants (1,5 %) avaient à la fois des AAI et ATG positifs alors que la proportion attendue était de 1,19 % (7,8 % * 15,2 %) soit 70 patients. L'âge médian de séro-conversion pour les AAI était de 24 mois et de 33 mois pour les ATG. Au cours du suivi, le DT1 était diagnostiqué plus tôt que la MC (36 mois *versus* 42 mois, $p = 0,0007$). Pour les 90 enfants avec les 2 anticorps, 68 % d'entre eux développaient les AAI avant les ATG et la présence de l'haplotype HLA-DR3 raccourcissait le délai d'apparition des ATG. Le temps moyen pour développer une maladie cœliaque après la survenue des ATG était de 11,6 mois alors que délai médian pour développer un DT1 en cas d'AAI positifs était de 17,2 mois. Les gènes

RGS1 et CTLA4 était associés à un risque augmenté de développement d'ATG alors que le SH2B3 était associé à une augmentation du risque d'AAI. La survenue d'AAI avant les ATG était associée à un plus grand risque d'apparition des ATG (HR : 1,30 ; 1,01-1,67) mais les ATG apparus avant les AAI n'étaient pas associés à un risque de survenue des AAI (HR : 1,01 ; 0,69-1,50) avec et sans ajustement. Après ajustement sur le sexe, le pays, la génétique, l'histoire familiale, le fait d'avoir un HLA DR3/4, un diabète chez un membre de la famille au 1^{er} degré et les gènes rs3184504 et SH2B3 était indépendamment associé à une co-occurrence des AAI et ATG.

Ce travail met en évidence qu'au cours de l'enfance, dans une population génétiquement prédisposée, l'auto-immunité du DT1 précède celle de la MC. L'existence préalable d'AAI augmente significativement le risque de survenue d'ATG. La co-occurrence des 2 auto-immunités est supérieure à celle attendue par les facteurs démographiques et les risques génétiques suggérant l'existence de facteurs environnementaux ou physiopathologiques associés.

Intelligence et niveau d'études des enfants avec une infection congénitale à CMV asymptomatique

LOPEZ A *et al.* Intelligence and academic achievement with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*, 2017;140:in press.

Environ 0,5 % des nouveau-nés naissent avec une infection à CMV qui est asymptomatique dans 85 à 90 % des cas. L'intelligence et le niveau d'études à long terme des enfants nés avec une infection asymptomatique ne sont pas bien connus. Les études déjà réalisées ont inclus un petit nombre de patients et/ou le suivi prospectif des enfants s'est limité aux premières années de vie.

Le but de ce travail était d'étudier l'intelligence, le langage, le niveau d'études, au cours d'un suivi prospectif jusqu'à l'âge de 18 ans des enfants ayant présenté une infection congénitale asymptomatique à CMV.

De 1982 à 1992, parmi les 32 543 recherches d'infection à CMV réalisées par cultures urinaires les 3 premiers jours de vie, 135 (0,4 %) ont été positives. Parmi celles-ci, 92 (68 %) n'étaient pas associées à une infection à CMV symptomatique. Ces patients ont été appariés avec 42 nouveau-nés nés au même moment sans infection à CMV. Tous les enfants ont eu des tests de l'audition de la naissance à 18 ans. Les enfants ont été évalués par des neuropédiatres et des psychologues pour la réalisation de tests d'intelligence, de langage, adaptés à l'âge.

■ Analyse bibliographique

L'étude longitudinale du développement neurocognitif a pu être réalisée chez 89 patients infectés (97 %) et 40 contrôles (95 %). Parmi les patients infectés, 11 ont eu un diagnostic de surdité avant l'âge de 2 ans et aucun dans le groupe contrôle. Ainsi, 3 groupes étaient comparés, 78 patients sans surdité, 11 patients sourds et 40 témoins. Les caractéristiques maternelles en termes de conditions socio-économiques et de niveau d'études n'étaient pas significativement différentes entre les 3 groupes. Les scores moyens d'intelligence à 5 et 18 ans ajustés selon le niveau d'éducation maternelle étaient respectivement de 108 et 111 pour les patients sans surdité, de 101 et 104 pour les patients sourds et de 108 et 111 pour les contrôles. Ces scores d'intelligence n'étaient pas significativement différents chez les patients entendant par rapport aux contrôles ($p = 0,96$).

En revanche, les patients avec une surdité avaient un score plus bas que les contrôles ($p < 0,05$). Les scores moyens d'intelligence verbale et non verbale étaient après ajustement sur l'éducation maternelle sans différence significative entre les 3 groupes. Concernant le langage, les patients avec une surdité avaient des scores de vocabulaire significativement inférieurs aux contrôles ($p < 0,05$) alors que les patients non sourds avaient des scores identiques au groupe contrôle ($p = 0,36$). Enfin, les niveaux académiques en mathématiques et en lecture à 5 et à 18 ans, ajustés sur l'éducation maternelle, ne différaient pas significativement entre les groupes.

Ainsi, cette étude met en évidence que les enfants ayant une infection congénitale à CMV asymptomatique sans surdité à l'âge de 2 ans ont un développement neurocognitif identique aux contrôles avec une intelligence et un niveau académique identique. Pour les patients ayant une surdité avant 2 ans, les scores moyens d'intelligence et de langage sont discrètement inférieurs aux contrôles sans que cela ait un impact sur leur niveau scolaire, suggérant alors une possible sous-estimation des scores d'intelligence dans cette population. Ce travail longitudinal permet de rassurer les familles sur l'évolution favorable de ces patients sur le plan cognitif.

J. LEMALE

Service de Gastroentérologie
et Nutrition pédiatriques,
Hôpital Trousseau, PARIS.

