

# EPIDEMIE DE DIABETE DE TYPE 1 CHEZ L'ENFANT

## Ou comment une prévention épidémique pourrait en favoriser une autre...

Dr CARILLON Alain – Dr. PAÏTA Franck

### Zoom sur ...:

#### ○ **Recrudescence majeure du diabète juvénile de type 1**

« L'étude EURODIAB a révélé que le taux de diabétiques de type 1 s'accroît de 3,9% par an, avec un **doublé du nombre de cas par an chez les enfants de moins de 5 ans et une augmentation de 70% avant l'âge de 15 ans**, ce qui constitue un vrai problème de santé publique... » - Pr. Chatenoud. - Panorama du médecin n° 5237, semaine du 10 au 16 octobre 2011

#### ○ **Loi du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018**

**Extension de l'obligation vaccinale de trois à onze vaccins**, afin d'obtenir une protection collective contre des maladies évitables par la vaccination et ainsi limiter les risques d'épidémie et diminuer la mortalité infantile.

#### **Applicable par décret n° 2018-42 du 25 janvier 2018**

« Art. R. 3111-2.-Les vaccinations mentionnées au I de l'article L. 3111-2 sont pratiquées dans les dix-huit premiers mois de l'enfant, selon les âges fixés par le calendrier prévu à l'article L. 3111-1.

En plus des 3 vaccins actuellement obligatoires :

- ▶ la diphtérie,
- ▶ le tétanos
- ▶ la poliomyélite

S'ajoutent :

- ▶ l'haemophilus influenzae B (bactérie provoquant notamment des pneumopathies et des méningites),
- ▶ la coqueluche,
- ▶ l'hépatite B,
- ▶ la rougeole,
- ▶ les oreillons,
- ▶ la rubéole,
- ▶ le méningocoque C (bactérie provoquant des méningites),
- ▶ le pneumocoque (bactérie provoquant notamment des pneumopathies et des méningites)

**En pratique, l'extension à 11 vaccins obligatoires représente 10 injections avec un total de 29 stimulations vaccinales pour les enfants, étalées de 0 à 2 ans. (cf. 1.2.2.)**

## **1. Problématiques**

### **1.1. Présentation de l'étude Eurodiab**

### **1.2. Vaccinations**

#### **1.2.1. Finalité de cette obligation**

#### **1.2.2. Calendrier vaccinal**

## **2. Système immunitaire**

### **2.1. Le système immunitaire**

### **2.2. Diabète de type 1 et système immunitaire**

#### **2.2.1. DT1 : généralités**

#### **2.2.2. DT1 et immunité**

### **2.3. Vaccination et système immunitaire**

#### **2.3.1. Principe de la vaccination**

#### **2.3.2. Réponse immunitaire chez le nourrisson**

## **3. Analyse endobiogénique de cette problématique**

### **3.1 Endobiogénie, adaptation et régulation immunitaire**

### **3.2. Intégration dans la régulation générale endobiogénique de la régulation de la réponse immunitaire**

### **3.3. Evolution des différentes étapes endocriniennes fonctionnellement prédominantes chez l'enfant de la naissance à la puberté**

### **3.4 Fonctionnalité thyroïdienne et endobiogénie**

### **3.5. Fonctionnalité pancréatique et endobiogénie**

### **3.6. Traitement vaccinal et implication endobiogénique : multi-vaccinations et réponse physiologique d'adaptation**

### **3.7. Conséquences endobiogéniques adaptatives des dysfonctions thyroïdienne et pancréatique chez l'enfant**

### **3.8 L'hypothèse suivante peut être formulée**

## **4. Propositions de recherches.**

## **5. Conclusion.**

## **Bibliographie.**

## **1. Problématiques :**

Deux dossiers différents dont les points communs concernent :

- les enfants (0-15 ans) et plus particulièrement les jeunes enfants (0-5 ans),
- le système immunitaire.

Dans le contexte actuel d'augmentation de la pathologie diabétique de type 2, le lien avec le style de vie occidental permet d'expliquer relativement bien les raisons de cette majoration. Il en est tout autrement devant l'explosion de l'incidence du diabète de type 1, avec notamment un diagnostic posé pour des enfants de plus en plus jeunes...

L'actualité est également assez brûlante en ce qui concerne la législation entourant la vaccination obligatoire. Le débat fait rage, avec une polarisation extrême autour du sujet, en se demandant même jusqu'à quel point celle-ci n'est pas souhaitée, empêchant ainsi toute discussion

scientifique, rationnelle et apaisée. Au contraire, on assiste à une argumentation de la peur et de l'affectif, où chaque camp n'est pas en reste.

Il sera toujours de bon ton de rappeler qu'il importe peu d'être « pour ou contre » lorsque l'on cherche des éléments objectifs, et que le militantisme dans un sens ou dans l'autre n'est au final au niveau scientifique, pas productif, voir contre-productif

Est-il possible aujourd'hui, autour d'un sujet de santé publique, de pouvoir proposer des éléments de réflexion et oser regarder des arguments contraires au courant « dominant », sans être pour autant regardé comme un hérétique ? Parfois on se le demande... !

Et pourtant c'est bien là, la pensée véritablement scientifique : remettre en cause, remettre en cause, remettre en cause ! **La « vérité » ne souffre pas d'être remise en cause, au contraire, elle ne s'en trouvera que plus ajustée et affinée.**

Afin d'avancer vers une **médecine de raisonnement** plus que de protocole, nous proposons donc ici quelques pistes de réflexion sur le thème : existe-t-il un lien ou non entre vaccinations itératives et augmentation de l'incidence du diabète de type 1 ?

### 1.1. Présentation de l'étude Eurodiab <sup>1</sup>

Le réseau Eurodiab est un groupe collaboratif débuté en 1988 ayant pour buts principaux l'analyse de la notion de gradient « nord –sud » concernant la prévalence du diabète de type I, selon un recueil prospectif de tous les nouveaux cas de DT1 diagnostiqués avant l'âge de 15 ans et de réaliser des études comparatives sur les influences génétiques et environnementales en lien avec les données épidémiologiques du diabète de type I.

L'étude EURODIAB couvre une période de quinze ans allant de 1989 à 2003. Les registres de vingt centres dans 17 pays européens ont été étudiés : pays scandinaves (Danemark, Finlande, Norvège, Suède) et Royaume-Uni, région occidentale (Espagne, Luxembourg, Belgique, Allemagne), région d'Europe centrale (Tchéquie, Autriche, Slovaquie) et la région des pays de l'Est (Lituanie, Pologne, Slovaquie, Hongrie, Roumanie).

La collecte de données a été réalisée par la mise en place de registres prospectifs de tous les nouveaux cas de diabète de type I dans 44 centres en Europe et en Israël, dont 36 ont été effectifs pendant 10 ans (de 1989 à 1998).

Chaque registre a enregistré tous les nouveaux cas de façon prospective, selon un protocole standardisé et exhaustif, le DT1 étant défini sur un critère clinique à savoir le besoin d'insuline, avec pour point de départ du diagnostic la 1<sup>o</sup> injection insulinique.

Cette étude montre une **nette augmentation d'incidence du diabète de type 1** qui touche surtout les petits **avec un doublement de cas pour les moins de 5 ans.**

### En résumé :

- le sexe ratio (garçon /fille) est de 1,06 que l'on retrouve dans la population adulte,
- les cas sont peu fréquents avant l'âge de 2 ans, suivi d'un accroissement progressif de l'incidence jusqu'à un pic au moment de la puberté, s'étalant sur 3 à 4 ans, pour diminuer ensuite et se stabiliser à des taux plus bas à l'âge adulte,
- on notera un caractère saisonnier concernant le moment où se fait le diagnostic, le plus souvent en hiver et au début du printemps. Ceci est classiquement mis en rapport avec les infections virales capables de déclencher une « dernière poussée auto-immune » et précipitant la carence en insuline,
- l'incidence a augmenté en moyenne de 3,7% par an de 1988 à 1998, pour les enfants de 0 à 19ans, **avec une augmentation plus marquée pour les plus jeunes âges**, et avec décalage vers un plus jeune âge du début de la maladie. En 10ans (1988 à 1997), concernant cette augmentation de l'incidence, on notera :
  - 0-4ans : + 78%
  - 5-9ans : + 43%
  - 10-14ans : + 40%

À l'analyse par pays, il apparaît que **la progression est commune aux pays à forte incidence** (pays scandinaves, Royaume-Uni) **et à ceux à moindre risque** (Autriche, Lituanie, Pologne).

De récentes données américaines vont dans le même sens : augmentation de 21% du DT1 chez les enfants et adolescents entre 2001 et 2009. <sup>2</sup>

### On retiendra :

- l'incidence du DT1 (nombre de nouveaux cas par an par 100 000 habitants) connaît un pic autour de la puberté (10-15ans), avant de redescendre dès la tranche 15-19 ans et se stabilise,
- mais **l'augmentation de l'incidence** est d'autant plus importante que l'on **considère une tranche d'âge jeune de l'enfant**,
- l'âge du diagnostic de DT1 diminue,
- le diagnostic se fait majoritairement en hiver et début du printemps.

### La question que tout le monde peut se poser : comment expliquer ce phénomène?

Il n'existe malheureusement pas encore de réponse claire. Il ne semble pas très plausible que cette prévalence en hausse ne soit attribuable qu'à des modifications d'ordre génétique. Les auteurs suggèrent ainsi comme hypothèses le mode de vie moderne, l'augmentation en taille et en poids, les accouchements par césarienne ainsi que **la réduction du nombre d'infections précoces**.

La consommation de masse domestique et les facteurs hygiéno-diététiques qui l'accompagnent ont été incriminés, ce qui expliquerait que la plus forte augmentation d'incidence soit constatée pour cette étude, dans les pays d'Europe de l'Est en croissance. « Le fait que de plus en plus d'enfants jeunes soient atteints doit faire renforcer la vigilance des médecins. À court terme, le diabète est en effet d'**expression plus grave** avec une acidocétose marquée nécessitant l'hospitalisation ».

À plus long terme, il sera crucial de minimiser le plus possible le risque de complications micro et macro vasculaires par un équilibre glycémique optimal. Face à la progression des

diabète de type 1 et 2 chez les enfants, la pédiatrie de demain devra prendre un virage et adapter sa pratique à ces nouvelles données.

## 1.2. Vaccinations :

### 1.2.1. Finalité de cette obligation :

- **au niveau individuel** : protection contre une infection potentiellement dangereuse. Cette immunité individuelle est cependant inégale et n'est pas toujours performante.
- **au niveau collectif** : la transmission d'une pathologie contagieuse étant directement liée à la proportion de sujets réceptifs, la transmission diminue lorsque le nombre de sujets immunisés augmente. On en attend donc un effet protecteur de la vaccination au delà d'un certain seuil de population vaccinée, même pour les personnes non vaccinées.
- cependant, on peut souligner que l'immunité est également entretenue par le contact avec les porteurs sains. La diminution importante du nombre de certaines infections suite aux vaccinations, diminue la possibilité de mettre en place une stimulation naturelle de l'immunité et pousse de ce fait à faire des rappels vaccinaux plus nombreux, afin que l'immunité persiste dans le temps.

### 1.2.2. Calendrier vaccinal : obligatoire et recommandé <sup>3</sup>

- **2 mois :**
  - Diphtérie, tétanos, polio, coqueluche acellulaire, *haemophilus influenzae B* (hib), (1<sup>e</sup> dose)
  - Hépatite B (1<sup>e</sup> dose)
  - Pneumocoque (1<sup>e</sup> dose)
- **4 mois**
  - Diphtérie, tétanos, polio, coqueluche, *haemophilus influenzae B* (hib), (2<sup>e</sup> dose)
  - Hépatite B (2<sup>e</sup> dose)
  - Pneumocoque (2<sup>e</sup> dose)
- **5 mois**
  - Méningocoque
- **11 mois**
  - Diphtérie, tétanos, polio, coqueluche, *haemophilus influenzae B* (hib), (3<sup>e</sup> dose)
  - Hépatite B (3<sup>e</sup> dose)
  - Pneumocoque (3<sup>e</sup> dose)
- **12 mois**
  - Méningocoque, ROR (1<sup>e</sup> dose)
- **16 mois - 18 mois**
  - ROR (2<sup>e</sup> dose)
- **6 ans**
  - Diphtérie, tétanos, polio, coqueluche
- **11 ans- 13 ans**
  - Diphtérie, tétanos, polio, coqueluche acellulaire
- **14 ans, pour les filles**
  - Vaccination contre le papillomavirus (3 injections : 0, 3, 6 mois)

- **Chez les enfants à risques (donc diabétiques)**

- Vaccination antigrippale chaque année

→ à 2 ans, le nourrisson aura donc reçu en tout 29 doses de vaccins

→ à 15 ans, les adolescents masculins auront reçu au minimum 37 doses et les filles 40 doses de vaccins. Le Prevenar contient 13 valences de pneumocoques. Peut-on le considérer comme un vaccin ou une association de 13 vaccins ?

## 2. Système immunitaire

**2.1. Le système immunitaire** est un système biologique qui permet de défendre l'organisme en reconnaissant le soi du non-soi :

- **le soi** est défini par des récepteurs du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) dénommé HLA (Human Leucocyt Antigen) chez l'homme.
- **le non-soi** correspond à tout ce qui ne possède pas le système HLA de reconnaissance et qui sera en contact avec les Globules blancs circulants.

Il ne s'agit pas ici de retracer toute l'immunité, quelques rappels cependant s'imposent :

- **Deux types d'immunités : innée et acquise/adaptative**

- **L'immunité innée**

De manière synthétique, elle se compose :

- de la **barrière naturelle** que représentent la peau et les muqueuses,
- des **acteurs** que sont, les cellules dendritiques, les polynucléaires neutrophiles (PNN), les macrophages, les Natural Killers (NK),
- des **moyens de communications** : les cytokines, l'histamine.

La peau et les muqueuses représentent une barrière naturelle face aux agents infectieux. Dans le cas d'une effraction de la barrière, ces agents agresseurs/infectieux sont reconnaissables par la présence à leur surface de molécules spécifiques (lipopolysaccharides, lipoprotéines, glycoprotéines, peptidoglycannes ...) et détectés par la présence des cellules dendritiques, qui après phagocytoses de « l'ennemi », deviendront une « cellule présentatrice de l'antigène » (CPA) aux fonctions multiples :

1. production de cytokines responsables de l'activation de la cascade inflammatoire permettant l'action hypothalamique responsable de la montée de la température, de la fièvre.
2. le recrutement des éléments de défenses au moyen des mécanismes de vasodilatation par l'intermédiaire de l'histamine, permettant une congestion physiologique, favorisant la diapédèse des PNN et macrophages (agissant comme des éboueurs) et autres leucocytes.
3. la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et B, impliqués dans la réponse immunitaire acquise.

4. la stimulation de l'axe corticotrope, au niveau hypophysaire par l'ACTH, stimulant la synthèse de cortisol au niveau cortico-surrénalien, permettant une modulation de la réponse.

Les NK jouent un rôle de destructeur direct des cellules infectées par les virus, permettant une limitation dans la propagation de l'agent infectieux.

- **L'immunité acquise/adaptative**

Le recrutement des lymphocytes par la CPA permet :

- **L'immunité humorale**

Ce système se charge de lutter contre les bactéries et les virus présent dans le milieu extracellulaire (sang, lymphe) **avec l'activation des lymphocytes B** dont la maturation se fait dans la moelle osseuse, et qui au contact soit de la CPA, soit de l'antigène directement, vont se multiplier.

Puis, les lymphocytes B vont se différencier en **plasmocytes** afin d'assurer la production d'**anticorps spécifiques** pour l'antigène. Cette cellule B activée participe à l'hypersensibilité de type immédiate : allergie humorale par les Anticorps Humoraux (immunoglobuline du sang) et tiendra un rôle de mémorisation vis à vis de l'antigène rencontré, permettant un recrutement rapide lors d'un prochain contact avec le même antigène.

- **L'immunité cellulaire**

Ce système se charge des cellules infectées par les virus, bactéries intracellulaires, et les cellules cancéreuses et utilise les lymphocytes T (fabriqué dans la moelle, leur maturation se faisant dans le thymus) et les NK. **L'activation des lymphocytes T** fait que :

- les T8 deviennent capables de tuer les cellules infectées par le même antigène. Ce sont les cellules Tc pour Cytotoxiques
- les T4 Helpers : jouent un rôle central de coordination et multiplication par des interleukines :
  - TH1 : multiplication des T8 pour devenir Tc (immunité cellulaire)
  - TH2 : multiplication des LyB pour devenir plasmocytes (immunité humorale)
- les T8 sont capables de stopper la réaction immunitaire : ce sont les Ts pour Suppresseurs

**Il est déjà intéressant de noter à ce niveau d'analyse que:**

- l'ensemble des lymphocytes B et T, les cellules dendritiques, un certain nombre de ganglions lymphatiques sont porteurs de récepteurs à la TSH.<sup>4</sup>
- les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages sont capables de produire de la TSH de manière paracrine ou autocrine.<sup>5</sup>

➔ **Que le lien entre l'axe thyroïdienne et le système immunitaire s'avère par conséquent essentiel.** <sup>6 7 8</sup>

## **2.2. Diabète de type 1 et système immunitaire**

### 2.2.1. DT1 : généralités

D'une manière purement statistique, des liens ont pu être établis entre DT1 et:

- **susceptibilité génétique :**
  - implication de l'haplotype DR3/DR4
  - allèle VNTR-INS du gène de l'insuline
  - risque majoré dans une fratrie si frère ou sœur d'un diabétique possède également l'haplotype DR3/DR4 (15% au lieu de 0,2% dans population générale)
- **hypothèse hygiéniste :**
  - liens entre la diminution de l'incidence des pathologies infectieuses de l'enfant (antibiotiques, meilleures conditions socio-économique, vaccinations, amélioration de l'hygiène) et incidence du DT1
- **alimentation :**
  - lien entre Protéines de Lait de Vache (PLV) et diabète sur terrain prédisposé : réponse humorale contre les PLV chez des enfants diabétiques, RAS dans sa fratrie
  - lien entre arrêt précoce de l'allaitement maternel (3 mois) et incidence du DT1
  - association faite entre la quantité de lait de vache consommé et le risque de DT1 chez des enfants de pays industrialisés.
  - incrimination du sérum albumine bovine
  - liens entre introduction précoce (avant 4<sup>o</sup> mois) des céréales, en particulier du gluten et majoration du risque de développer un DT1, en lien avec l'immaturation du système immunitaire intestinal. (idem avec fruits frais, baies et tubercules)
  - lien entre supplémentation en Vitamine D dans le jeune âge et réduction de l'incidence du DT1
  - lien entre surcharge alimentaire, prise de poids, dans le contexte de l'amélioration socio-économique et incidence du DT1
- **infections :**
  - lien entre exposition aux entérovirus (Virus Coxsackie surtout) et risque de développement de DT1 (similitude antigénique entre enveloppe virale et GAD 65 de la cellule Bêta ?)
  - impact saisonnier et infectieux mis en lien (hypothèse)

### Remarques :

- l'étude Eurodiab précise l'absence de lien démontré entre vaccinations recommandées et incidence du DT1 (DTP, Coq, ROR, Haemophilus, varicelle et hépatite B) et que les **liens entre maladie auto-immune et vaccinations sont débattus, mais cependant non démontrés à ce jour.**
- la survenue du DT1 et l'augmentation de son incidence semblent, jusqu'à preuve du contraire, multifactoriels. Il n'est pas possible, et pas raisonnable d'incriminer une cause unique.
- cependant, il est intéressant de noter toutefois que **d'autres sources bibliographiques établissent un lien entre vaccination et DT1** <sup>9 10 11 12</sup>
- de même, alors qu'est proposé, au moins de manière indirecte, le lien entre la diminution de l'incidence des pathologies infectieuses, où la place de la vaccination est intégrée, et l'augmentation de l'incidence du DT1, **l'implication vaccinale comme cofacteur déclencheur** en découle naturellement.



- enfin, alors que la saisonnalité avec les infections et « **une poussée immunitaire** » sont évoqués pour expliquer la fréquence de diagnostic en hiver du DT1, il apparaît cohérent d'évoquer la stimulation immunitaire secondaire à la vaccination (notamment multiples et répétées) comme étiologie associée à cette « une poussée immunitaire ».

Les **études épidémiologiques** montrent tout leur intérêt pour établir des liens statistiques entre facteurs influençant la santé et les maladies à l'échelle d'une population. Mais bien que ne démontrant pas de liens statistiques entre un facteur et une maladie pour une population donnée, **elles ne permettent pas d'éliminer l'implication d'un facteur à l'échelle de l'individu, elles ne sont pas l'outil adapté pour cela, ce n'est tout simplement pas leur fonction.**

Comme nous l'avons vu, la survenue du DT1 est multifactorielle. Et si l'intérêt d'une étude populationnelle est réel, elle n'en demeure pas moins **inadaptée pour évoquer les mécanismes physiopathologiques impliqués lors de la survenue d'un DT1.**

### 2.2.2. DT1 et immunité:

**Quoiqu'il en soit le DT1 est par définition une maladie auto-immune.**

L'histoire naturelle du diabète de type 1 repose sur une cascade d'évènements immunologiques d'auto-immunité, conduisant à la destruction des cellules bêta ( $\beta$ ) pancréatiques chez un sujet prédisposé génétiquement.

Des antécédents familiaux sont retrouvés dans environ **10% des cas de DT1**, mais les facteurs génétiques ne peuvent à eux seuls expliquer les caractéristiques épidémiologiques de la maladie.

L'activation des lymphocytes T jusque-là quiescents, entrainerait la destruction des cellules  $\beta$  par des mécanismes qui ne sont pas encore parfaitement bien établis : cytotoxicité spécifiques des lymphocytes T, production de cytokines ayant des effets directement toxiques pour les cellules, activation de macrophages produisant à leur tour des cytokines.

Le DT1 est caractérisé par une phase dite de « pré-diabète », asymptomatique, où seule la présence des auto-anticorps (anti-ilots, anti-GAD, anti-insuline, anti-IA2, anti-ZnT8) signent l'auto-immunité des cellules  $\beta$ .

Progressivement, le déficit en insuline se majore, induisant l'hyperglycémie.

L'expression clinique du diabète se révèle lorsque le taux résiduel des cellules  $\beta$  du pancréas endocrine est réduit à moins de 10%. **Cela explique le temps de latence entre le début de la réactivité auto-immune et le temps du diagnostic, allant de quelques mois à quelques années. L'attaque des cellules  $\beta$ -pancréatiques est beaucoup plus agressive chez les tout-petits, amenant rapidement à un taux résiduel bas. Le jeune enfant bascule alors très vite dans la phase diabétique symptomatique.**

La destruction de la cellule  $\beta$  est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T helper CD4 et des lymphocytes T cytotoxiques CD8. Ce processus se déroule à bas bruit pendant plusieurs années. Au cours de cette réaction sont produits des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques. Ces auto-anticorps n'ont pas en eux-mêmes classiquement de rôle pathogène mais sont des marqueurs fiables du déroulement du processus auto-immun pathologique.

Ces anticorps sont essentiellement au nombre de 4 :

- **les anticorps anti-îlots** (islet cell antibody: ICA).
  - **les anticorps anti-GAD** (glutamate acide décarboxylase). Ces anticorps sont dirigés contre une enzyme ubiquitaire mais qui est exprimée au niveau pancréatique. Leur présence traduit l'existence d'un processus auto-immun dirigé contre les cellules  $\beta$  du pancréas.
  - **les auto-anticorps anti-insuline**, retrouvés surtout chez l'enfant.
  - **l'anticorps anti-IA2** : est un anticorps dirigé contre une phosphatase membranaire des cellules  $\beta$ .
- La positivité de 3 ou 4 de ces anticorps est prédictive d'un risque de 60 à 100% de développer un DT1 au cours des 5 à 10 ans.

**Plusieurs causes peuvent déclencher une maladie auto-immune :**

1. la formation de complexes immuns de bas poids moléculaire se déposant dans les tissus, entraînant une réactivité, c'est à dire une inflammation chronique.
2. le mimétisme moléculaire : si l'antigène présente une séquence peptidique similaire à celle d'un tissu de l'organisme, les anticorps produits reconnaîtront ce tissu comme du « non-soi », qui sera donc « attaqué ». On retrouve par exemple une telle similitude entre les gaines de myéline et des séquences peptidiques du virus de la rougeole ou de l'hépatite B.
3. l'expression inappropriée du HLA II :  
 l'ensemble des cellules de l'organisme exprime le HLA I. Seules les cellules immunitaires sont porteuses du HLA II, bien que chaque cellule possède les informations pour le fabriquer.  
 Dans certaines conditions, certaines cellules peuvent se mettre à fabriquer ce HLA II, en cas de stimulation immunitaire par exemple, sous l'influence de l'interféron gamma. C'est ce qui peut se produire pour les cellules bêta des îlots de Langerhans, productrices de l'insuline. Le système immunitaire peut les reconnaître comme anormales, les détruire, conduisant au DT1.

Le **rôle des virus** dans la pathogénie du DT1 est suspecté mais non démontré. En faveur de cette hypothèse, la **haute prévalence du diabète de type 1 (environ 20 %) en cas de rubéole congénitale** ou la présence du virus coxsackie B4 isolé dans le pancréas d'enfants décédés lors d'une acidocétose inaugurale. Certains virus pourraient présenter un antigène commun avec des protéines de cellule B (virus coxsackie ou cytomégalovirus).

L'infection virale pourrait être responsable de la sécrétion de cytokines, en particulier d'interféron  $\gamma$ , favorisant par différents mécanismes le développement de la réaction auto-immune au niveau pancréatique.

**A retenir les liens entre :**

- **DT1 et des cofacteurs infectieux et notamment viraux,**
- **l'axe thyroïdienne et le système immunitaire.**

**2.3. Vaccination et système immunitaire : finalité**

**Observation empirique : une infection guérie protège de la récurrence de la maladie.**

**2.3.1. Principe de la vaccination :** mimer une infection afin d'acquies une protection contre cette infection

La vaccination consiste à introduire un antigène dans l'organisme afin de provoquer la réaction spécifique du système immunitaire. C'est un phénomène d'une très grande complexité qui met en jeu tous les éléments moléculaires et les cellules du système immunitaire.

Un **vaccin** est un produit biologique fabriqué à partir de bactéries ou de virus complets, de leurs constituants (polysaccharides, protéines) ou de leurs produits (toxines), dont on enlève par différents procédés la capacité de produire la maladie tout en conservant celle d'induire une réponse immunitaire. On distingue les vaccins :

- à **germes vivants atténués**, comme le BCG, qui ne nécessitent pas de rappels, mais sont interdits aux personnes immunodéprimées.
- à **germes tués ou inactivés**, comme ceux contre la poliomyélite, la grippe, la rage, etc. Moins efficaces que les précédents, ils nécessitent des rappels réguliers.
- à **fractions antigéniques inertes** : on n'inocule pas l'agent pathogène entier, mais une toxine ou un fragment de sa paroi. Les vaccins contre l'hépatite, le tétanos ou la diphtérie en font partie. Ils ont une efficacité équivalente aux précédents.

Tout comme l'infection naturelle, la vaccination induit une réponse immunitaire à médiation humorale et cellulaire. Cette réponse variera en fonction de 2 paramètres : le type de vaccin administré (vivant ou inactivé) et les facteurs liés à l'hôte.

Dans la majorité des infections, l'immunité de type **Th1** (immunité **cellulaire**) assurera la défense dans un premier temps, alors que l'immunité de type **Th2** (**immunité humorale**) prendra la relève avec la résolution de l'inflammation générée par le type Th1.

À la suite d'une vaccination, certains lymphocytes B se différencient rapidement en :

- plasmocytes producteurs d'anticorps,
- d'autres en cellules mémoire B, avec l'aide des lymphocytes Th2.

Après avoir atteint le stade final de leur différenciation, les plasmocytes producteurs d'anticorps ne se divisent plus et vont donc naturellement disparaître progressivement. **Ainsi, le taux maximal d'anticorps induits après la vaccination reflète directement le nombre de plasmocytes que celle-ci a générés**

Il en va de même pour la disparition des anticorps, qui reflète la disparition des plasmocytes. **La durée de la persistance de ces anticorps est directement liée au taux atteint après la vaccination.**

**Les cellules mémoire ne sont réactivées que lorsqu'elles sont de nouveau mises au contact de l'antigène auquel elles sont spécifiques.** En réponse à une exposition vaccinale (rappel) ou infectieuse (maladie), les cellules mémoire prolifèrent très rapidement et se différencient, en l'espace de 3 à 5 jours, en plasmocytes producteurs de taux élevés d'anticorps ou en lymphocytes T cytotoxiques capables d'éliminer les antigènes ou les cellules infectées. Contrairement aux plasmocytes qui ne se divisent plus et dont la durée de vie est limitée, les cellules mémoires auraient une survie particulièrement prolongée, indépendamment de l'exposition antigénique.

**Un vaccin** est constitué :

- d'antigènes viraux ou bactériens. L'immunogénicité d'un vaccin dépend des facteurs propres à l'antigène, notamment sa morphologie, sa nature chimique et sa masse moléculaire, de la voie d'administration et de l'utilisation d'adjuvants. Plus la masse moléculaire est importante, plus l'immunogénicité sera importante.
- d'**adjuvants**, destinés à augmenter la réaction immunitaire, ainsi que des conservateurs et des substances diverses antiseptiques : l'aluminium, des dérivés mercuriels, des antibiotiques, du squalène, des protéines d'œuf, etc...L'ajout d'adjuvant va augmenter cette immunogénicité en prolongeant la présence de l'antigène au point d'injection.

### 2.3.2. Réponse immunitaire chez le nourrisson :

Pendant les 2 ou 3 premiers mois de vie, le système immunitaire est immature et n'arrive à maturité que vers le 6<sup>o</sup> mois.

« Chez les nouveau-nés, la présentation antigénique est normale, mais il existe une forte proportion de cellules T immatures en circulation. Les cellules T néonatales ont certaines déficiences par rapport notamment à la cytotoxicité induite par les CD8+, l'hypersensibilité retardée et l'aide des cellules T à la différenciation des cellules B, probablement secondaire à une diminution de production de cytokines par les lymphocytes T. Les nouveau-nés montrent une réponse protectrice aux antigènes T-dépendants, mais peuvent produire moins d'anticorps que les enfants plus âgés. La réponse T-indépendante des nouveau-nés est faible (jusque vers l'âge de 2 ans), mais ils répondent bien à une stimulation T-dépendante où un polysaccharide est couplé à une protéine. Relativement aux lymphocytes B, une grande proportion est immature sur le plan fonctionnel chez les nouveau-nés. Les cellules B ne peuvent répondre à des polysaccharides sans l'aide des cellules T. Les centres germinatifs sont quant à eux absents des tissus lymphoïdes. »<sup>13</sup>

## 3. Analyse endobiogénique de cette problématique<sup>14 15</sup>

L'endobiogénie se veut être une approche globale, non seulement du patient dans son terrain avec ses spécificités physiologiques individuelles de structure et de fonction, mais également dans son rapport à son environnement et à tout événement intercurrent susceptible de perturber son équilibre physiologique de référence, le tout en lien également avec ses périodes de vie. Cette réflexion cherche à mettre en évidence la spécificité de sa réaction adaptative en rapport tant à une sollicitation endogène qu'exogène.<sup>16</sup>

En ce sens, un même environnement, un même événement, pour un même individu pourra entraîner des répercussions différentes en fonction de sa réactivité adaptative spécifique : équilibre physiologique spécifique, de son âge, de ses liens environnementaux (saisons, hygiène de vie, « stress » divers, etc...)

### 3.1. Endobiogénie, adaptation et régulation immunitaire

La finalité de chaque organisme, dans sa physiologie propre et dans sa réponse à toute agression endogène/ exogène est de maintenir son homéostasie, c'est à dire maintenir son état

d'équilibre physiologique.

A ce titre, toute nécessité d'adaptation nécessitera des besoins métaboliques spécifiques tant dans leur qualité, intensité que dans leur durée, et qui sont à l'origine d'une **réponse physiologique**, dont la régulation est assurée par le **gestionnaire neuro-endocrinien**.

*De manière simplifiée, les acteurs impliqués dans cette réponse sont:*

- le système neuro-végétatif, avec le système orthosympathique dans un 1<sup>o</sup> temps, en lien fonctionnel direct avec
- le système hypothalamo-hypophysaire mettant en action immédiate :
  - **l'axe corticotrope**
  - **l'axe thyroïdote**
- **la congestion et l'inflammation** avec les acteurs locaux responsable de l'expression locale de cette réponse : histamine, cytokines pro-inflammatoires, et les cellules de l'immunité innée.
- enfin, les acteurs responsables de l'**immunité innée ou acquise**
- en parallèle à cette réponse physiologique adaptative, seront également mis en « tension » les **axes gonadotrope** (pour son rôle préparatoire à la synthèse du matériel protéique nécessaire à la réponse immunitaire) et **somatotrope** (dans son rôle de recrutement du matériel et finalisation de la réponse immunitaire), avec localement les différents facteurs de croissance et cytokines anti-inflammatoires.

### **3.2. Intégration dans la régulation générale endobiogénique de la régulation de la réponse immunitaire**

**L'immunité dépend principalement des axes cataboliques qui gèrent en local la réponse et les cytokines pro-inflammatoires, avec :**

- **l'axe thyroïdote** par ses régulations et son impact sur le thymus et le système réticulo-endothélial. Le nombre de lymphocytes augmente par l'activité thyroïdote principalement lors des infections virales.
- **l'axe corticotrope**, principal gestionnaire de la phase inflammatoire nécessaire à la mise en place des éléments de l'immunité. L'axe corticotrope par la synthèse des **corticoïdes** stimule le métabolisme protéique et glucidique, a une action régulatrice dans le sens de la freination concernant la dynamique inflammatoire et favorise une baisse de la réactivité immunitaire.

Mais l'immunité dépend également, dans sa phase finale, des **axes anaboliques** qui gèrent en local la réponse et les cytokines anti-inflammatoire/facteurs de croissance, avec :

- **l'axe gonadotrope**<sup>17 18</sup>
  - impact sur la moelle osseuse dans la construction des lignées blanches : les œstrogènes augmentant la synthèse des globules blancs
  - l'activité gonadotrope œstrogénique a une forte influence pour la synthèse des neutrophiles lors des infections principalement bactériennes
  - action sur la fonction hépatique : favorise la synthèse nécessaire à la construction des outils de cette immunité : complément, anticorps, interleukines, cytokines, ...

- **l'axe somatotrope :**
  - implication du pancréas et de sa gestion du métabolisme glucidique nutritif des bactéries et des champignons, par l'impact de l'insuline, du glucagon et de l'ostéocalcine. Et l'impact de l'équilibre entre la Gh et l'insuline sur le développement des champignons.

### Quelques remarques :

- La finalité de l'ensemble de ces réactions physiologiques est adaptative avec le retour à l'état initial d'équilibre physiologique.
- La réponse immunitaire est une composante de l'**adaptation retardée**, l'immunité prolonge la réponse adaptative et la pérennise (quand elle est physiologique) permettant le contrôle et la disparition des raisons à l'origine de celle-ci.
- La production de cellules mémoires et d'anticorps spécifiques est un moyen de court-circuiter la réponse générale adaptative, permettant une amélioration de celle-ci lors d'un prochain contact avec le même agent infectieux : rapidité et moindre coût énergétique - auto-immunité.
- La réponse immunitaire fait suite à la phase inflammatoire, celle-ci faisant venir in situ les éléments cellulaires nécessaires à l'expression de l'immunité (les phagocytes et les lymphocytes T).
- Les réponses inflammatoire et immunitaire, mobilisent les différentes cytokines de type catabolique et les lymphocytes sous contrôle principal de l'**axe thyroïdienne** (présence de récepteurs TSH et T4 sur les lymphocytes et cf. 2.1). Cette réponse adaptative catabolique constitue l'élément premier et rapide permettant le contrôle des différents germes et éléments agresseurs de l'organisme.
- Le système immunitaire peut également participer aux régulations des réponses adaptatives nécessitées par des déséquilibres internes à l'organisme, à chaque instant, tout au long de la vie. Cette **auto-immunité**, réponse physiologique adaptative, avec la présence d'auto-anticorps spécifiquement ciblés sur un organe ou fonction d'organe, ont principalement pour but de privilégier les circuits-courts de l'adaptation. En cas de non-contrôle de cette réponse adaptative, cette fonctionnalité immunitaire aura tendance à s'autonomiser dépassant alors son but tant dans l'action que dans la durée. L'action de ces anticorps deviendra alors pérenne et pathogène sur l'organe ou la fonction d'organe, aboutissant à sa sur-stimulation (Basedow), à son épuisement (Hashimoto, diabète de type 1...), ou à sa destruction (PCE...).
- Enfin, on comprendra aisément que **l'intensité de la réponse sera sous-jacente au niveau initial de « tension » de l'axe thyroïdienne et / ou corticotrope** en lien avec une agression endogène ou exogène, aiguë et/ ou chronique, physique et/ou psychologique, changement saisonnier, période particulière de vie :
  - une mise en tension de l'axe thyroïdienne entraîne :

- une **réponse immunitaire directe et proportionnée** par son lien « TSH » sur les cellules immunitaires
- une **sollicitation pancréatique directe** par son lien TRH- pancréas endocrine<sup>19 20 21</sup>
- on comprend également tout le sens d'un **épuiement cortico-surrénalien**, consécutif à un stress chronique et prolongé, et/ou bref et intense, dans la genèse d'une pathologie à emballement immunitaire, suite à l'incapacité du gestionnaire cortico-surrénalien à assurer une modération de l'emballement immunitaire.

Dit de manière plus simple : un contexte de vie entraînant un stress, qu'il soit endogène (période de croissance, puberté, nécessités adaptatives...) ou exogène (agression physique ou psychologique, notamment changement de saison) présente un risque majorée d'une réponse adaptative avec **emballement immunitaire**, dont une / des maladies auto-immunes.

### 3.3 Evolution des différentes étapes endocriniennes fonctionnellement prédominantes chez l'enfant de la naissance à la puberté selon l'approche endobiogénique

- L'axe somatotrope se met en place chez l'enfant entre 3 mois et 12 mois, puis devient l'axe fonctionnellement prédominant jusqu'à 18 ans chez la fille et 21 ans chez le garçon,
- **Entre 1 an et 7 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon, l'enfant est dans une phase de fonctionnalité à prédominance thyroïdienne :**
  - de 1 an à 4 ans, *dans la phase métabolique*, avec la mise en place de tous les matériaux nécessaires à la construction et à la croissance,
  - après 4 ans, *dans la phase tissulaire* qui devient prédominante avec la maturation de ce qui à été mis en place.
- ensuite l'axe dominant devient **l'axe corticotrope** : de 7 ans aux premières règles chez la fille et de 9 à 13 ans chez le garçon.
- puis prédominance fonctionnelle de **l'axe gonadotrope**.

### 3.4. Fonctionnalité thyroïdienne et endobiogénie :

**L'axe thyroïdien** est impliqué par ses régulations et son impact sur le système lymphocytaire, le thymus et le système réticulo-endothélial. Il participe à la maturation des tissus lymphoïdes avec hypernutrition des tissus en *phase métabolique*, puis diminution des tissus lymphoïdes en *phase tissulaire*.

Par ailleurs, il joue un rôle important dans le contrôle des processus inflammatoires : cytokines et éléments cataboliques locaux.

Il mobilise la matière première pour fournir l'énergie et lancer l'anabolisme, d'où son lien fonctionnel direct et inducteur de l'axe somato-pancréatique.

La mise en tension de l'axe thyroïdien entraîne également une sollicitation pancréatique directe par son lien TRH- pancréas endocrine

### 3.5. Fonctionnalité pancréatique et endobiogénie

Le pancréas intervient par l'intermédiaire de deux hormones, l'insuline et le glucagon

- **l'insuline** : est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme,
- **le glucagon** : stimule la production de glucose par son effet sur l'hépatocyte en stimulant le glycogénolyse et la néoglucogenèse.

La relance permanente du glucagon est un facteur inducteur du diabète.

**L'axe somatotrope** est l'axe fonctionnellement dominant à partir de 12 mois. Le pancréas et l'axe somatotrope finalisent les réponses anaboliques de la construction à partir des éléments de base de la structure, définit l'espace et les volumes, assurent l'activité d'adaptation par le biais du métabolisme oxydatif.

Cette axe est également sollicité du fait de :

- l'implication directe du **pancréas endocrine** et de sa gestion du métabolisme glucidique nutritif des bactéries et des champignons (impact de l'insuline du glucagon et de l'ostéocalcine). → le rapport fonctionnel GH/Insuline interfère dans la régulation de l'équilibre bactérien et mycosique.

- implication directe du **pancréas exocrine** sur l'équilibre de la flore intestinale, et donc sur la qualité de son rôle fonctionnel de barrière.

- le pancréas est un organe important dans la gestion de l'inflammation, par ses voies endocrines ou exocrines, par son impact sur le système nerveux végétatif (vague).

**Du fait de l'équilibre endobiogénique propre de l'enfant tel que décrit, une hyper-sollicitation adaptative peut induire une insuffisance fonctionnelle pancréatique, et faire de cet organe un « organe de faiblesse ».**

### 3.6. Traitement vaccinal et implication endobiogénique : multi-vaccinations et réponse physiologique d'adaptation

Comme vu plus haut, à 2 ans, le nourrisson aura donc reçu en tout 32 doses de vaccins et à 15 ans, les adolescents masculins auront reçu 39 doses et les filles 42 doses de vaccins !

Cette multi-vaccination entraîne nécessairement une **sur-sollicitation adaptative massive** (5 à 7 vaccins dans le même temps) **et répétitive** de l'organisme, ainsi qu'une sur-stimulation du système immunitaire. **Cette sur-sollicitation intervient dans une période de forte fonctionnalité métabolique physiologique des axes thyroïdienne et somatotrope, impliquant de fait la fonction pancréatique et insulinaire.**

A partir des considérations précédentes, la réflexion endobiogénique concernant la vaccination permet déjà d'établir les points suivants :

- 1- la vaccination est une agression en tant que passage à travers la barrière cutanée (effraction dermique), entraînant la réponse aspécifique locale : congestion, inflammation, avec la production des différents facteurs locaux impliqués (histamine, cytokines et



- facteurs pro-inflammatoires...)
- 2- la réponse métabolique adaptative, tant locale que générale sera régulée par le système neuro-végétatif (parasymphatique, alpha-symphatique et bêta-symphatique) et par le système endocrinien avec en sollicitation première l'**axe thyroïdrotrope**, seconde l'**axe corticotrope**.
  - 3- l'injection d'une (de) molécule(s) à pouvoir antigénique va entraîner ensuite une réponse immunitaire innée, puis acquise,
  - 4- ce pouvoir antigénique est l'immunogénicité, volontairement augmenté en liant l'antigène à une protéine le cas échéant,
  - 5- ce pouvoir antigénique est l'immunogénicité, volontairement augmenté par l'ajout « d'adjuvant », comme l'aluminium, dont le but est d'assurer un contact prolongé entre l'antigène et le système immunitaire au point d'injection, permettant une meilleure réponse,
  - 6- la cascade immunitaire locale et générale décrite ci-dessus se déroule donc, jusqu'à produire l'immunité spécifique attendue : **la production d'anticorps**,
  - 7- **la réponse immunitaire spécifique sera de fait, calibrée et en lien direct avec le niveau initial de « tension » des axes thyroïdrotrope et corticotrope.**
  - 8- **L'axe somatotrope et la fonction pancréatique seront impactés directement par la sollicitation de l'axe thyroïdrotrope et ce d'autant plus que le pancréas sera un « organe de faiblesse ».**
  - 9- les réponses métaboliques et donc immunitaires pourront être :
    - **proportionnées et adaptées** avec retour à l'état initial d'équilibre physiologique si la réponse physiologique adaptative endocrinienne est correcte tant dans sa qualité (rapport respectifs, relativité), que dans son intensité, que dans sa chronologie (durée),
    - **disproportionnées et donc désadaptées** dans les rapports et chronologie de la réponse endocrinienne avec alors un non-contrôle au final de la réponse immunitaire, passage vers l'emballement immunitaire et l'état pathologique qu'est la maladie auto-immune.

### 3.7. Conséquences endobiogéniques adaptatives des dysfonctions thyroïdienne et pancréatique chez l'enfant

#### *Importance du couple thyroïde/pancréas <sup>22 23 24 25</sup> :*

La fonction thyroïdienne dans son ensemble présente un lien étroit avec la fonction pancréatique, endocrine et exocrine du fait de leur implication indissociable sur le plan de la régulation métabolique et des éléments énergétiques nécessaires au fonctionnement tant de fond qu'adaptatif de l'organisme.

La thyroïde est directement impliquée dans l'activité du pancréas, car c'est elle qui à la fois sollicite et régule la réponse de l'organisme aux besoins métaboliques qui lui sont propres.

Comme on l'a vu, elle agit directement :

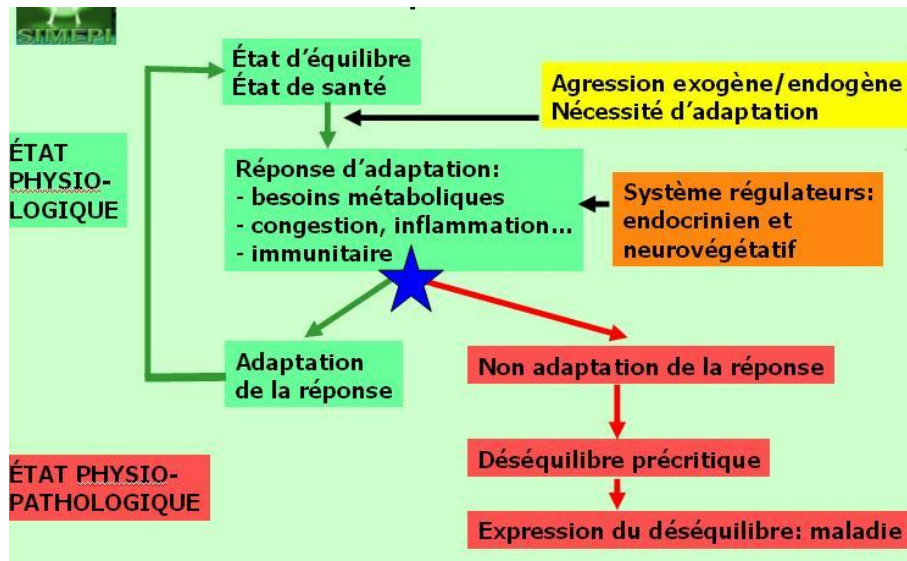
- sur le pancréas exocrine par le biais de la TSH,
- **sur le pancréas endocrine par le biais de la TRH,**

Toute sollicitation du pancréas entraîne une adaptation thyroïdienne, et réciproquement.

## La réponse d'un sujet face à une agression sera variable selon son équilibre endobiogénique.

Si l'organisme est capable de mettre en place une réponse endobiogénique adaptative adéquate, alors la réponse à cet agent sera retour à l'état normal du sujet.

Le sujet pourra basculer dans la pathologie si la réponse endobiogénique adaptative n'est pas adéquate ou si l'agression est insurmontable pour l'organisme.



Chaque vaccination, qui est une agression majeure, déclenche le syndrome général d'adaptation.

D'où sur-stimulation de l'axe corticotrope, puis sur-stimulation de l'axe thyroïdienne dans leur fonction métabolique et immunitaire.

Cela entraîne une sur-stimulation TRH, majorée par la période de prédominance fonctionnelle thyroïdienne (entre 1 an et 7 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon) et par là sur-stimulation du pancréas, du fait du lien direct TRH-pancréas.

**Cette sur-sollicitation pancréatique aura des conséquences d'autant plus importantes si elle survient chez un sujet en prédominance fonctionnelle vagale qui en elle-même sursollicite déjà la fonction pancréatique tant endocrine qu'exocrine.**

**Quelques remarques supplémentaires** qui doivent être intégrées. Alors que le pancréas est sous la dépendance préparatoire de l'axe thyroïdienne, il sera essentiel de se rappeler également la place des autres facteurs de régulation de cette glande :

- **sur la plan endocrinien :** avec l'hormone de croissance (GH), dont l'appel varie suivant la période de vie. De la naissance à la fin de la puberté, l'axe somatotrope reste le point d'appel endocrinien principal, la finalité de l'organisme étant d'amener l'individu enfant à la maturité physiologique adulte, au sens large.
- **sur la plan neurovégétatif :** sous la dépendance prédominante du système parasympathique via le nerf pneumogastrique, pour la régulation de sa composante sécrétoire.

- **sur le plan exogène** : avec l'impact de l'alimentation dans la stimulation endocrine et exocrine (apports glucidique notamment à index glycémique élevé, apports lipidiques).

### **Nous arrivons au terme de notre réflexion. Plusieurs points essentiels se dégagent :**

- 1- L'incidence du DT1 trouve son pic autour de la puberté (10-15ans), alors que l'axe gonadotrope se met en place.
- 2- **L'importante augmentation de l'incidence du DT1 est prépondérante autour de 2 ans, avec décalage de la déclaration clinique de la maladie vers le plus jeune âge.**
- 3- La mise en place d'une immunité spécifique implique les axes corticotrope et thyroïdienne.
- 4- L'intensité et la qualité de la réponse immunitaire est en lien directe avec le niveau de stimulation (et donc qualité de réponse) de l'axe thyroïdienne et avec la capacité de modulation de l'axe corticotrope via le cortisol, dépendant de l'agression exogène et endogène, de la période de vie de la personne, de la période saisonnière...
- 5- Toute infection entraîne une sollicitation adaptative des axes corticotrope et thyroïdienne. Si celle-ci est bien contrôlée, on reste dans le cadre d'une réponse physiologique adaptative avec retour à l'état d'équilibre initial. Dans le cas contraire de dysfonctions du système régulateur endocrinien (type emballement immunitaire) notamment avec une implication directe de l'axe thyroïdienne dans sa stimulation de l'ensemble du système immunitaire, on bascule dans un état physio-pathologique précritique puis pathologique.
- 6- **la vaccination ne fait pas exception dans la sollicitation de la réponse physiologique adaptative et des voies métaboliques empruntées pour aboutir à la réponse immunitaire acquise, spécifique (anticorps), et ce d'autant plus que la vaccination est multiple dans son information antigénique (pentavalent, hexavalent) mais aussi répétitive (rappels vaccinaux). A 2ans, l'enfant aura reçu 29 doses de vaccins et donc de stimulations antigéniques.... A 15 ans, le garçon aura reçu au minimum 37 doses de vaccins et la fille 40 doses.**
- 7- le lien entre stimulation haute de l'axe thyroïdienne et de la glande pancréatique, exocrine et endocrine

**Ainsi, si de manière constitutionnelle le pancréas est un organe de « faiblesse fonctionnelle » chez un enfant considéré**, cette situation entraînera un épuisement du pancréas, aussi bien dans sa fonction endocrine qu'exocrine.

Cette sur-sollicitation de l'axe somatotrope fait monter l'ACTH, hormone pro-inflammatoire ainsi que de l'histamine.

Cela favorise la mise en place de l'auto-immunité, par les anticorps antithyroïdiens et/ou les anticorps anti-pancréatiques.

En endobiogénie, la maladie auto-immune est la signification d'une dysfonction de l'ensemble des facteurs régulateurs neuro-endocriniens de la réponse adaptative.

Les anticorps ont des actions de régulation, dans le cadre d'une réponse physiologique adaptative. L'organisme, pour répondre à un besoin répétitif, crée alors des « circuits-courts ». Le problème est alors l'autonomisation de ces anticorps vis-à-vis de la régulation générale adaptative

de l'organisme, qui est alors à l'origine de leur pathogénicité secondaire. **Se met ainsi en place, de manière inexorable chez ces enfants, une destruction tissulaire pancréatique progressive, s'ajoutant à l'épuisement fonctionnel du pancréas, avec au final l'apparition d'un diabète insulino-dépendant.**

### 3.8. L'hypothèse suivante peut être formulée

La déclaration physiopathologique et clinique d'un diabète de type 1 est la résultante d'une rencontre entre un ensemble complexe de facteurs.

Tout d'abord, nous sommes devant un sujet ayant un état physiologique particulier impliqué par une structure génétique et l'expression fonctionnelle du gestionnaire neuroendocrinien de cette structure (terrain).

La **vaccination itérative et « intensive »** sur un organisme prédisposé :

- **notamment vagotonique et ayant une sur-sollicitation pancréatique fonctionnelle**
- **et dans une période de vie de sur-tension endocrinienne - notamment avec prédominance fonctionnelle de l'axe thyroïdienne-,**

représente un facteur d'agression suffisant pouvant faire basculer une réponse immunitaire physiologique vers un mode de réponse pathologique, notamment via la sur-sollicitation de l'axe thyroïdienne aboutissant à un emballement métabolique et immunitaire s'exprimant notamment sur la glande pancréatique, par la production d'anticorps dirigés contre celle-ci, suffisant pour être source de décompensation physiopathologique, à savoir, le diabète de type 1.

Cette réactivité auto-immune pourra chez certains sujets se diriger également contre la thyroïde, et ce d'autant plus que l'axe thyroïdienne aura du mal à suivre cette sollicitation adaptative. Il y aura production d'anticorps anti-thyroglobuline et anti-TPO, soit rapidement, soit à plus long terme avec risque de décompensation lors d'une sur-sollicitation ultérieure de l'axe thyroïdienne, notamment dans la période prépubertaire et pubertaire.

D'autres facteurs favorisant/amplificateurs peuvent se surajouter :

- alimentaires (PLV, gluten, introduction alimentaire)
- vitamine D
- saisonniers
- infectieux
- socio-économiques (surcharge alimentaire, prise de poids)
- période de vie

## 4. Propositions de recherches

Les résultats des études épidémiologiques centrés sur une population, ne doivent pas faire oublier les études centrées sur la personne et le raisonnement scientifique prenant en compte sa spécificité physiologique et physiopathologique générale et/ou dans une période précise de son existence. Ces dernières sont incontournables si l'on veut réellement apprécier le ratio

impact collectif/impact individuel d'une décision de « santé publique ». N'est-ce pas là aussi, un volet majeur de la « médecine préventive » ?

Dans ce cadre, afin de mettre en évidence les sujets à risque et leur spécificité, il nous paraît important de développer au minimum:

- l'évaluation pré-vaccinale des **fonctionnalités de l'axe thyroïdienne et de la fonction pancréatique** chez tous les enfants : interrogatoire, clinique, biologie.
- l'évaluation post-vaccinale de ces fonctionnalités jusqu'à l'âge post-pubertaire
- chez les enfants ayant eu un DT1 : l'évaluation clinique et biologique de la fonction thyroïdienne jusqu'à l'âge post-pubertaire.

Nous précisons qu'il s'agit là des fonctionnalités physiologiques adaptatives des axes endocriniens considérés et non pas des pathologies endocriniennes. Dans cette optique, la **biologie des fonctions (BdF)** <sup>26</sup>, nous paraît être un outil intéressant et surtout adapté à ce type d'évaluation. En effet, le dosage du taux circulant d'un métabolite ou d'une hormone, n'est le reflet que... de son taux circulant. Celui-ci ne préjuge en rien de la fonctionnalité métabolique du paramètre considéré, et encore moins de son intégration dans l'ensemble de la réactivité physiologique adaptative de l'organisme. Ces dysfonctions endocriniennes telles que nous les avons vu, se situe en amont du stade de la pathologie endocrinienne déclarée. Par conséquent, le dosage sanguin brut de l'hormone considérée est largement insuffisant aussi bien pour la surveillance évolutive que pour la mesure de l'impact sur l'ensemble de la fonctionnalité de l'organisme d'une réactivité physiologique adaptative quelle qu'elle soit.

La Bdf est un modèle biologique systémique basé sur la prise en compte d'un certain nombre de biomarqueurs sanguin en lien directs ou indirects avec l'activité neuro-endocrine. Grâce à des algorithmes, la BdF permet de dégager tout un ensemble d'« index » et ainsi d'évaluer aussi bien l'aspect qualitatif que quantitatif de la fonction considérée, mais aussi de la replacer dans l'ensemble de la fonctionnalité systémique adaptative de l'organisme<sup>27</sup>.

La mise en place d'un travail de recherche de ce type, avec le suivi d'un nombre suffisant de cas, nous paraît fondamentale afin de resituer la réflexion sur un plan strictement scientifique et médical. Cela permettra enfin de sortir d'une absence de débat et des considérations affectives et anxieuses qui n'ont rien de scientifique.

## 5. Conclusion

**Il est important de ne pas sous-estimer, voire négliger la réponse adaptative secondaire à une multi-vaccination répétitive, non seulement sur le plan strictement immunitaire, mais surtout en omettant de réintégrer la réflexion à l'ensemble et à la spécificité de la réactivité physiologique adaptative de l'individu, tant sur le moment que dans la durée. C'est à ce niveau que se trouvent la véritable Médecine intégrative et la véritable Médecine de la Personne** <sup>28 29</sup>

**Il convient alors d'évaluer le rapport bénéfice/risque de la vaccination tant en ce qui concerne le risque de la maladie considérée que celui du risque vaccinal découlant de l'impact de celui-ci sur l'équilibre physiologique la personne considérée à moyen ou long terme. Pour cela une étude scientifique de l'impact multi-vaccinal sur la fonctionnalité adaptative de l'individu nous paraît indispensable.**

**La médecine doit se situer en dehors de toute croyance partisane. Comme pour tout traitement médical, qu'il soit curatif ou préventif, seule l'évaluation complète de ce rapport bénéfice/risque dans une réflexion intégrée à la spécificité de l'individu autorisera ou non la prescription. La vaccination ne peut faire exception.**

## **Bibliographie**

<sup>1</sup> [https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-11/Inserm\\_RapportThematique\\_Surveillancediabeteeenfant.pdf](https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-11/Inserm_RapportThematique_Surveillancediabeteeenfant.pdf)

<sup>2</sup> **Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Children and Adolescents From 2001 to 2009**

Dana Dabelea, MD, PhD<sup>1</sup>; Elizabeth J. Mayer-Davis, PhD<sup>2</sup>; Sharon Saydah, PhD<sup>3</sup>; et al  
JAMA. 2014;311(17):1778-1786. doi:10.1001/jama.2014.3201

<sup>3</sup> [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2018.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf)

<sup>4</sup> **The thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) receptor is expressed on murine dendritic cells and on a subset of CD45RBhigh lymph node T cells: functional role for thyroid-stimulating hormone during immune activation.**

Bağrıaçık EU<sup>1</sup>, Klein JR.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10843665>

<sup>5</sup> **The Immune System as a Regulator of Thyroid Hormone Activity**

John R. Klein

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2768616/>

<sup>6</sup> **Immune function of thyroid stimulating hormone and receptor.**

Wang HC<sup>1</sup>, Klein JR.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11922077>

<sup>7</sup> **Thyrotropin binding to cultured lymphocytes and thyroid cells.** Pekonen F., Weintraub BD  
– Endocrinology 1978 Nov. 103(5) : pp1688-1697

<sup>8</sup> **Activation of T lymphocyte subset by synthetic TSH receptor** – T. Mukuta, N. Yoshikawa, G. Arreaza, E. Resetkova, E. Jeushner, YH Song, F. Akasu, T. Onaya, R. Volpé, Dept of Medicine, Wellesley Hospital, University of Toronto, Journal Clinical Endocrinol. Metab. 80-p1264-72 – April 1995

---

<sup>9</sup> **Childhood immunization and diabetes mellitus**, Classen J.B., *New Zealand Medical Journal*, 1996, 109 (1022) :195.

<sup>10</sup> **A secular increase in the incidence of juvenile diabetes mellitus**, North A.F. et al., *The Journal of Pediatrics*, 1997, 91(5) :706-710

<sup>11</sup> **Islet cell antibodies and the development of diabetes mellitus in relation to mumps infection and mumps vaccination**, Helme K. et al., *Diabetologia*, 1986,29 :30-33

<sup>12</sup> **Increase in incidence of insulin-dependant diabetes mellitus along children in Finland**, Tuomilehto J. et al., *International Journal of Epidemiology*, 1995, 24(5) : 984-992.

<sup>13</sup> <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/piq/chap1.pdf>

<sup>14</sup> **Traité de Phytothérapie Clinique** - Duraffourd Ch., Lapraz J.Cl. — Ed. Masson 2002

<sup>15</sup> **Plantes médicinales Phytothérapie clinique et médecine intégrative** - Lapraz J.Cl., Carillon A. et Coll. — Ed Lavoisier Tec & Doc - 2017

<sup>16</sup> **La théorie de l'endobiogénie – Les fondements de la théorie de l'endobiogénie en médecine** – Lapraz Jean-Claude, Carillon Alain - <https://simepi.info/spip.php?rubrique10> (Site internet de la Société Internationale de Médecine Endobiogénique et de Physiologie Intégrative - SIMEPI)

<sup>17</sup> **Effects of Estrogens on number of neutrophils in bone marrow of adult female dogs**. R.C. Crafis M.D., Dept of Anatomy, boston university School of Medicine, Boston, Mas. USA., American society of hematology Blood Vol.3 n°3, pp 276-285 (1948)

<sup>18</sup> **Ovarian steroid hormones regulate granulocyte macrophage colony**. SA Robertson, G Mayrhofer, RF Seamark, Dept of Obstetrics and Gynecology, University of Adelaide, south Australia, Pubmed PUBMI 8838016

<sup>19</sup> **Thyrotropin releasing hormone (TRH) affects gene expression in pancreatic beta-cells**. Luo L. et al., *Endocr Res*. 2005;31(3):185-98.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16392621>

<sup>20</sup> **Thyrotropin releasing hormone (TRH) may preserve pancreatic islet cell function: potential role in the treatment of diabetes mellitus**. Luo L.G. et al., *Acta Biomed*. 2007;78 Suppl 1:216-21.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17465334>

<sup>21</sup> **Insulin hypoglycemia suppresses TSH secretion in man** – R.P. Lamberton, W.E. Cobb, M.D. Jackson Tufts Nex England Medical Center Hospital, Boston, Mass., USA Hormone and metabolic Research Vol. 18, n° 1, 76-77 (1986)

<sup>22</sup> **Interface between thyroid and diabetes mellitus**

---

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2011.04029.x/full>.

<sup>23</sup> **Thyroid Function Is Associated with Components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects**

<https://academic.oup.com/jcem/article/92/2/491/2566778>.

<sup>24</sup> **Links between Thyroid Hormone Action, Oxidative Metabolism, and Diabetes Risk?**

<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2007.0249>.

<sup>25</sup> **Thyroid and gastric autoimmunity in patients with diabetes mellitus**

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673670925316>.

<sup>26</sup> **Endobiogeny: A Global Approach to Systems Biology** - Jean-Claude Lapraz, MD, France; Kamyar M. Hedayat, MD, United States - Global advances in health and medicine - Volume 2, Number 1 • January 2013 • Volume 2, Number 2 • March 2013 • [www.gahmj.com](http://www.gahmj.com)

<sup>27</sup> **Genito–Thyroid Index : A Global Systems Approach to the Neutrophil–to–Lymphocyte Ratio According to the Theory of Endobiogeny Applied to Ambulatory Patients with Chronic Heart Failure.** Kamyar M. Hedayat(1), Benjamin M. Schuff(2), Jean–Claude Lapraz(1), Tiffany Barsotti(3), Shahrokh Golshan(4), Suzi Hong(4), Barry H. Greenberg(5), and Paul J. Mills (4,6) – Journal of Cardiology & Clinical Research, Volume 5 (1), 1091 – Janvier 2017

<sup>28</sup> **La médecine intégrative** – J. Cl Lapraz – A. Carillon <https://simepi.info/spip.php?article8>

<sup>29</sup> **La médecine personnalisée** – J.-Cl. Lapraz, M.-L. de Clermont-Tonnerre - Editons Odile Jacob.