

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE de TLEMCCEN
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de L'Univers

Département de Biologie



MEMOIRE Présenté par :

BOUMEDIENE Fatima Zohra

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biologie Moléculaire et Cellulaire

**Les Individus à Risque de Diabète de Type 1 Dans la Population de
Tlemcen ,Modélisation Mathématique**

Les membres de jury :

Présidente :	Mme Dali Sahi Majda	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant:	Mme Bensmain Nawel	MCB	Université de Tlemcen
Examinatrice:	Mme Dennouni-Medjati Nouria	Professeur	Université de Tlemcen

Année universitaire : 2020/2021

Dédicace

Je dédie ce mémoire à :

Mes Chers Parents

Mon Conjoint

Ma petite fille Anfel

Ma Copine Hassaine Fatima -Zohra

Remerciements

Avant toute chose je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir accordé la force et la santé afin de pouvoir réaliser ce travail.

*Mes sincères remerciements s'adressent à Madame **Bensmaïne N**, Maître de conférences au département de Biologie, Université Abou Bekr Belkaïd-Tlemcen, Faculté SNV-STU pour la confiance qu'il a voulu m'accorder en acceptant de diriger ce travail, pour ses orientations et ces encouragements..*

*Je tiens à remercier profondément Madame **Dalí sahí M.**, chef de département et Professeur au département de Biologie, Université Abou Bekr Belkaïd-Tlemcen, Faculté SNV-STU pour avoir accepté de présider le jury.*

*Un spécial remerciement., à Madame **Dennouni-Medjati N** Maître de conférences A au département de Biologie, Université Abou Bekr Belkaïd-Tlemcen, Faculté SNV-STU et de m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail.*

Liste des abréviations

Liste des figures

Listes des tableaux

Résumé

Introduction

Introduction.....1

Synthèse Bibliographique

1. Historique.....4

2. Généralités sur le diabète.....4

3. Régulation de la glycémie6

4. Diabète de type 1.....8

5. Les facteurs génétiques du diabète de type 1.....9

6. Les facteurs de risque environnementaux pour le diabète de type 1.....11

6.1. Étude de la vitamine D.....11

6.2. Étude du lait de vache.....12

6.3. Étude du microbiote intestinal.....12

6.4. Étude des infections.....12

7. Le phénotype immunitaire du diabète de type 1.....13

8.Épidémiologie.....14

9. Complications.....15

9.1. Les complications micro-vasculaires.....15

9.1.1. La rétinopathie diabétique.....15

9.1.2. La Neuropathie diabétique.....16

9.1.3. La néphrophatie diabétique.....16

9.2. Les complications macro-vasculaires.....18

9.2.1 L'hypertension artérielle HTA18

9.2.2. Cardiovasculaire.....19

10. Gestion et traitement.....20

10.1. Prévention.....20

10.2. Contrôle de la glycémie.....20

Matériel et Méthode

1.Présentation de la zone d'étude.....	23
2.Données Démographiques.....	23
3.Sources et type des informations.....	23
4.Analyse statistique.....	24
1.Déscription de la population.....	26
1.2. Régime alimentaire.....	26
1.3. Taux de glycémie.....	27
1.4. Type de traitement.....	27
1.5. L'âge de découverte de la maladie.....	28
1.6. Les complication du DT1.....	28
2. Effets du régime alimentaire sur les complications du diabète de type 1.....	29
3. Effets du traitement suivi sur les complications du diabète de type 1.....	30
4. Effets de l'âge de découverte de la maladie sur les complications du diabète de type 1.....	31
5. Effets de la glycémie sur les complications du diabète.....	31
6. Effets du sexe sur les complications du diabète de type.....	32
7. Effets de l'âge sur les complications du diabète de type 1.....	33
8. La régression logistique.....	33
8.1. Le sexe.....	34
8.2. Les tranche d'âge.....	34
8.3. Traitement.....	34
8.4. Régime alimentaire.....	34
8.5. Le taux de glycémie.....	34
8.6. L'âge de découverte.....	35
9. La matrice de confusion.....	36
Discussion.....	46
Conclusion.....	50
Références bibliographiques.....	52

LISTES DES ABREVIATIONS

ADA : American Diabète Association
ADO : Antidiabétique Oraux
Anti-GAD :Anti-Décarboxylase de l'Acide Glutamique
ARNm : Acide RiboNucléique Messenger
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
CVR : Cardiovasculaire
DNID : Diabète Non Insulinodépendant
DT1 : le Diabète de Type 1
DT1B : Diabète Idiopathique
DT2 : Diabète de Type 2
GAD : Glutamates Décarboxylases
GLUT4 :Transporteur de Glucose
HbA1c :Hémoglobine Glyquée Sanguine
HTA : HyperTension Artérielle
IRCT :Insuffisance Rénale Chronique Terminale
LADA : le Diabète Auto-immun Latent de l'Adulte
ND :Neuropathie Diabétique
NPD : NephroPhatie Diabétique
OMS : Organisation mondiale de la santé
PA : Pression Artérielle
R : Logiciel R
SRAA :Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone
VNTR :Variable Number Tandem Repeat

Figure 1 : La structure de l'insuline (Sanger 1995)	7
Figure 2 : Gènes candidats dans le diabète de type 1A (T1DA) (Barrett et al,2009).....	10
Figure 3 : Présentation de la zone d'étude.....	23
Figure 4 : La répartition des cas et témoins selon l'âge	26
Figure 5 : Régime alimentaire chez les cas et les témoins	27
Figure 6 : Taux de glycémie chez les cas et les témoins	27
Figure 7 : Les traitements suivis par les maladies	28
Figure 8 : L'âge de découverte de la maladie	28
Figure 9 : Les complications du DT1	29
Figure 10 : Diagramme en bâton empilé représente la distribution des complications selon le régime alimentaire	30
Figure 11 : Diagramme en bâton empilé représente la distribution des complications selon le traitement	30
Figure 12 : Diagramme en bâton empilé représente la distribution des complications selon l'âge de découverte de la maladie	31
Figure 13 : Diagramme en bâton empilé représente la distribution des complications selon le taux de glycémie	32
Figure 14 : Diagramme en bâton empilé représente la distribution des complications selon le sexe	32
Figure 15 : Diagramme en bâton empilé représente la distribution des complications selon les tranche d'âge	33
Figure 16 : La régression logistique	35
Figure 17 : La matrice de confusion	36

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Différents stades de l'insuffisance rénale chronique (Collart et al., 2009).....	17
Tableau 2 : La distribution des complications.....	36

Résumé :

Titre ;Les Individus à Risque de Diabète de Type 1 Dans la Population de Tlemcen ,Modélisation Mathématique

Le but de notre travail est de définir les individus à risques qui contribuent à l'émergence des complications de diabète de type 1. Notre étude a été basée sur un échantillon de 794 personnes atteintes de diabète de type 1, dont 210 souffrent de complications . Notre recherche a montré que les jeunes et les adultes sont les plus touchés aux complications, et on a trouvé que le taux de glycémie est élevé chez les individus souffrent de complications . Le fait d'avoir le diabète à un âge précoce de moins de 10 ans et ou à un âge plus de 40 ans réduit le risque de complications. Chez la plupart de notre population l'insuline est le traitement le plus efficace . Dans notre recherche , on a observé que il n'y a pas une différence significative entre les deux sexes

Mots clés : épidémiologie, diabète de type1, population de Tlemcen (Maghnia), facteur de risque, complications

Abstract:

Title: individuals at risk of type 1 diabetes: mathematical modeling in the city of Tlemcen

The objective of our work is to define the individuals at risk who contribute to the emergence of type 1 diabetes complications. Our study was based on a sample of 794 people with type 1 diabetes, of whom 210 suffer from complications. Our research showed that young people and adults are most affected by complications, and it was found that blood glucose levels are high in individuals with complications. Having diabetes at an early age of less than 10 years and or at an age over 40 years reduces the risk of complications. In most of our population insulin is the most effective treatment. In our research, it was observed that there is no significant difference between the two sexes

Keywords: epidemiology, diabetes type1, Tlemcen (Maghnia) population, risk factor ,complication of diabetes type 1

الملخص:

العنوان: الأفراد المعرضون للإصابة بداء السكري من النوع الأول: النمذجة الرياضية في مدينة تلمسان (مغنية)

تهدف الدراسة التي قمنا بها الى تحديد عوامل الخطر التي تساهم في ظهور مضاعفات مرض السكري من النوع الاول استندت دراستنا الى عينة من 794 شخص مصاب بالسكري من النوع 1. 210 منهم يعاني من مضاعفات هذا المرض وأظهرت الدراسات ان الشباب والبالغين هم اكثر عرضه للمضاعفات كما ان الأشخاص ذو معدل مرتفع من مستوى الغلوكوز في دم معرضون لخطر الاصابه. الى ان الاصابه بمرض السكري في سن مبكر اقل من 10 سنوات وفي السنه اكبر من 40 سنه يقلل من خطر الاصابه بمضاعفات كما لاحظنا ان الانسولين هو دواء الأكثر فعالية عند الشريحة التي قمنا بدراستها كما اننا لم نجد أي اختلاف يذكر بين الذكور و الاناث

الكلمات المفتاحية: علم الأوبئة ، السكري ، النوع الأول ، سكان تلمسان (مغنية) ، عوامل الخطر. مضاعفات مرض السكري نوع الاول

INTRODUCTION

Historiquement, le diabète de type 1 était largement considéré comme une maladie chez les enfants et les adolescents, mais cette opinion a changé au cours de la dernière décennie (Mark et al,2014).

Il a été démontré que le diabète de type 1 (DT1) est une maladie caractérisée par une destruction à médiation immunitaire des cellules du pancréas qui sécrètent l'insuline ; il représente la majorité des cas de diabète observés dans l'enfance et environ 5 à 10 % de tous les cas de diabète sucré aux États-Unis (Craig et al,2008).

Le diabète de type 1 (T1D) est un trouble chronique qui se caractérise par l'absence ou le manque de sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas en raison d'un dysfonctionnement du système immunitaire. (Shima et al,2020)

Il existe une liste des facteurs de risque liés au diabète de type 1 et ses complications parmi lesquelles on peut citer l'âge, l'âge de découverte, le sexe, le traitement comme il y a des facteurs psychosociaux tels que le statut socio-économique, l'accès aux soins de santé et aux aliments sains, le régime alimentaire malsain, la dépression, et l'obésité (Karen et al,2018).

Les personnes atteintes de diabète sont exposées au risque de développer divers problèmes de santé. Une glycémie en permanence élevée peut être à l'origine de maladies graves touchant le système cardiovasculaire, les yeux, les reins et les nerfs...etc. En outre, les personnes atteintes de diabète sont davantage exposées aux infections (Nejentsev et al,1999).

Vu l'impossibilité d'agir sur les constituants génétiques d'un individu et la plupart des agents environnementaux, les recherches actuelles privilégient une approche immunomodulatrice visant à contrôler spécifiquement la réponse auto-immune diabétogène sans perturber les fonctions immunitaires générales (Krause et al,2011).

**SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE**

1. Historique

Les descriptions les plus anciennes du diabète remontent à l'Égypte des pharaons, sur un papyrus datant de 1500 avant J-C. est rapportée l'histoire de malades buvant de grandes quantités d'eau pour l'éliminer aussitôt dans les urines (Popelier, 2006). Près de mille ans plus tard, les grecs ont donné le nom « dia-baino » qui signifie « passer à travers » (Marsaudon, 2004), par la suite Arrêtée de Cappadoce, un des plus remarquables médecins au premier siècle, donne la description initiale et la plus précise du diabète (Perlemuter et al., 2000). D'autres noms ponctuent l'histoire de la compréhension du diabète : Avicenne, le premier qui évoque la présence de sucre dans les urines ; Théophraste Paracelse au XVI, qui fait du diabète une maladie générale ; Thomas Willis en 1674, a fondé le terme de diabète mellitus ; Johann Peter Frank en 1794, a fait une distinction entre le diabète sucré et diabète insipide ; Claude Bernard en 1847, a démontré que le foie forme le glucose à partir du sucres et des protéines et qu'il le secrète dans le sang et que l'hyperglycémie est due au glucose; Etienne Lancereaux 1877, qui distingue le « diabète maigre » du « diabète gras »; Oscar Minkowski découvre le rôle du pancréas; Paul Langerhans en 1869, décrit les premier petits groupements de cellules dans le pancréas qui seront nommés en 1893 « îlots de Langerhans » et décrire leur rôle dans la pathogénie du diabète en 1900 par Gustave Laguesse; James Collip en 1922, a isolé et décrit l'insuline; American Diabètes Association (ADA) en 1998 adopta une nouvelle classification des diabètes chez l'homme qui a été reconnu par l'OMS en 1999 (Marsaudon, 2004).

2. Généralités sur le diabète

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas n'est plus capable de produire l'hormone de l'insuline, ou lorsque l'organisme ne peut pas l'utiliser correctement par cette insuffisance de sécrétion d'insuline est dû à une destruction auto-immune des cellules β de Langerhans. Les principaux marqueurs de cette auto destruction sont les anticorps anti cellules β du pancréas, anticorps anti insuline, anticorps anti GAD (Glutamates décarboxylases). Ces anticorps apparaissent chez 85% à 90% des patients avec DT1 et à un stade précoce de la maladie (Zimmet .2001).

Il existe 3 types majeurs de diabète : le diabète de type 1, le diabète de type 2 et le diabète gestationnel.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui entraîne la destruction des cellules β du pancréas et une carence en insuline. Chez les jeunes de moins de 30 ans, mais peut survenir

à tout âge, associé ou non à d'autres maladies auto-immunes comme la thyroïde. Dans la plupart des cas, il n'y a pas d'antécédents familiaux. Les parents au premier degré ont un risque plus élevé de développer un DT. Le risque le plus élevé est observé chez les vrais jumeaux. Le taux de concordance de la maladie chez les jumeaux peut atteindre jusqu'à 70 % (Flemming et al, 2010).

Le diabète type 2 (DT2) est appelé non insulino-dépendant (DNID) et parfois appelé « diabète gras » du fait de son lien étroit avec l'obésité. C'est le plus fréquent des diabètes puisqu'il constitue 85 à 90% de l'ensemble des diabétiques dans le monde. Il s'installe progressivement et est provoqué par une mauvaise alimentation et un manque d'exercice physique. Il apparaît généralement chez les personnes de plus de 40 ans (Barnett et al, 1981).

Le DT2 est associé à plusieurs altérations métaboliques, notamment l'obésité, l'hypertension, la dyslipidémie, et les patients présentent un risque accru d'athérosclérose (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral). La cause spécifique de ce type de diabète n'est pas connue, mais combine des facteurs environnementaux et génétiques rendant la maladie avec un phénotype très hétérogène (Barnett et al, 1981), (Knowle et al, 1993) .

Diabète gestationnel, il s'agit d'un diabète qui est découvert pendant les premiers mois de grossesse par une hyperglycémie qui est dû à un trouble de la tolérance au glucose. Cette affection touche environ 6% des femmes enceintes. En général, la glycémie revient à la normale après l'accouchement, mais il s'avère être une menace tant pour la mère que pour l'enfant de développer un diabète de type 2 au cours de leur vie (Evers et al, 2004).

On sait que les femmes atteintes de diabète de type 1 et leurs nourrissons sont exposés à un risque accru pour toute une série de résultats obstétricaux et néonataux médiocres. L'hypertension gestationnelle, le retard de croissance fœtale et la naissance prématurée (Evers et al., 2004) ,(Williams et al., 2019).

Autres types de diabète peuvent être liés à un défaut génétique de l'insulinosécrétion, à une pancréatopathie ou à cause de certains médicaments (Grimaldi A et al., 2002).

Il existe des «pré-diabétiques »; cela signifie que leur taux de glucose est plus élevé que la normale mais pas assez élevé pour être appelé diabète. Le pré-diabète est un signal d'avertissement important car les personnes atteintes de pré-diabète sont à haut risque de développer un diabète de type 2. Les personnes pré-diabétiques sont invitées à surveiller leur

consommation de sucre et leur alimentation, mais ne prennent pas nécessairement des médicaments (Roith et al,2001) .

Le diabète est diagnostiqué sur la base des critères suivants : symptômes en association avec une glycémie plasmatique occasionnelle ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) ou glycémie plasmatique à jeun ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) ou glycémie plasmatique à 2 heures ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) lors d'une épreuve de tolérance au glucose par voie orale (HGPO ; 75 g de glucose dans l'eau). En l'absence de symptômes, le diagnostic de diabète doit reposer sur la confirmation d'une concentration élevée de glucose plasmatique. Un autre critère diagnostique introduit par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2011, notamment pour le diagnostic du diabète de type 2, est une hémoglobine glyquée sanguine (HbA1c) confirmée ≥ 48 mmol/mol (6,5%). L'HbA1c étant une mesure intégrée de la glycémie sur plusieurs semaines, elle ne convient pas pour diagnostiquer les enfants ou dans les circonstances suivantes : suspicion de diabète de type 1 ; symptômes de diabète depuis < 2 mois ; maladie aiguë ; médicaments susceptibles d'augmenter la glycémie (par exemple, stéroïdes, antipsychotiques) ; et grossesse. Les critères de diagnostic du diabète gestationnel sont plus stricts : glycémie à jeun ≥ 101 mg/dL (5,6 mmol/L) ou glycémie à 2 heures dans une HGPO ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L) (Gavin et al,2003).

3. Régulation de la glycémie

La régulation des taux de glucose dans le sang repose sur une boucle de rétroaction négative et agit via la libération d'insuline et de glucagon. Lorsque les niveaux de glucose dans le sang sont élevés, les cellules B de l'îlot de Langerhans dans le pancréas sont déclenchées pour libérer l'insuline, un polypeptide de 51 acides aminés composé de deux chaînes (A et B) reliées par des ponts disulfures. L'insuline est synthétisée à partir de la pro-insuline par les convertases de la pro-hormone (PC I et PC2), et l'exo-protéase carboxypeptidase'. L'action de ces enzymes génère l'insuline et le C-peptide (Pessin et al ,2000).

L'insuline se lie au récepteur de l'insuline tyrosine kinase qui est constitué de deux sous-unités α (extracellulaires) et de deux sous-unités β (intramembranaires) liées par des liaisons disulfures. La liaison de l'insuline à la sous-unité β du récepteur de l'insuline à tyrosine kinase favorise l'autophosphorylation de cette dernière. L'insuline signale au foie de convertir l'excès de glucose en glycogène pour le stocker; elle déclenche également d'autres cellules de l'organisme (cellules adipeuses/cellules musculaires squelettiques) pour qu'elles absorbent plus

de glucose par la translocation du transporteur de glucose (GLUT4) à la surface des cellules. Cela contribue à ramener les concentrations de glucose en circulation à des niveaux normaux. Lorsque la concentration de glucose dans le sang est faible, les cellules α du pancréas sont stimulées pour libérer du glucagon. Le glucagon signale au foie de convertir le glycogène stocké en glucose qui est libéré dans le sang pour atteindre l'homéostasie.

Les mutations faux-sens du gène de l'insuline entraînant la production d'insulines structurellement anormales dont l'activité biologique et la liaison aux récepteurs sont réduites peuvent provoquer le diabète sucré. À ce jour, trois insulines mutantes distinctes ont été identifiées (Tager et al,1979) l'insuline Chicago ensuite, l'insuline mutante, l'insuline Los Angeles), a été signalée par la troisième insuline mutante, l'insuline Wakayama (V92L ou ValA3Leu), a été découverte au Japon et trois familles présentant cette mutation ont été signalées au Japon (Shoelson et al,1983) (Nanjo et al,1986) (Sakura et al,1986) (Nanjo et al,1987). L'activité biologique et la liaison aux récepteurs de ces trois insulines mutantes sont considérablement réduites et, par conséquent, leur demi-vie est prolongée. Parmi les trois insulines mutantes, l'insuline Wakayama présente la liaison aux récepteurs et l'activité biologique les plus faibles, et la demi-vie la plus longue. Il existe une corrélation négative entre la liaison aux récepteurs et la demi-vie. Les personnes atteintes d'insuline mutante ne développent pas tous un diabète. Comme les sujets atteints ont à la fois des allèles normaux et mutants, la surproduction d'insuline normale compensera.

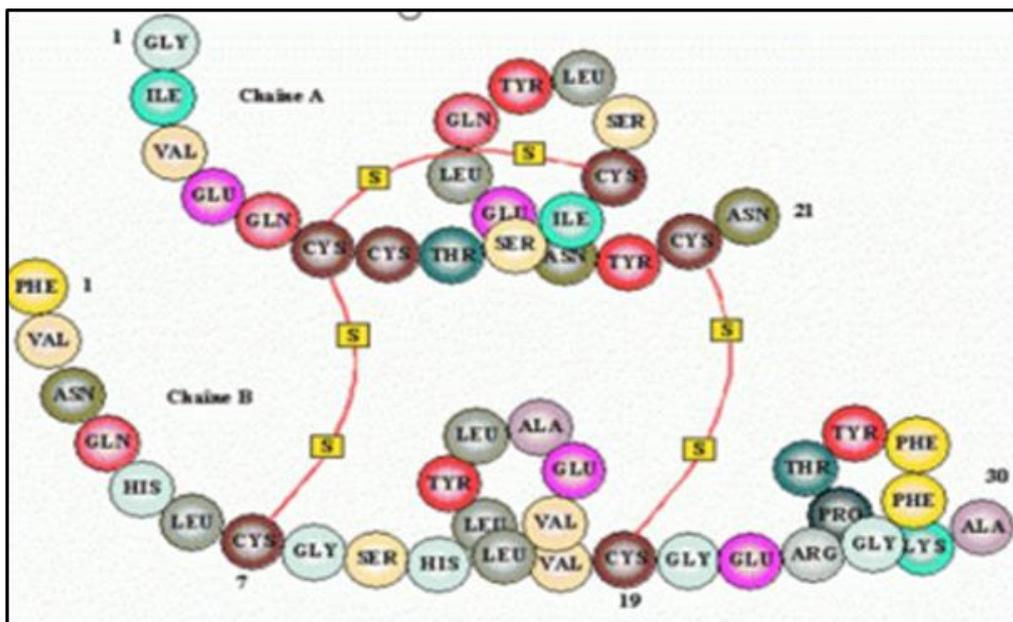


Figure 1 : La structure de l'insuline (Sanger 1995)

4. Diabète de type 1

Le diabète de type 1, résulte d'une carence absolue en insuline secondaire à la perte des cellules β pancréatiques. Le diabète de type 1 est classé comme 1A (à médiation immunitaire) ou 1B (idiopathique), principalement en fonction de la présence ou de l'absence, respectivement, d'auto-anticorps des îlots pancréatiques (Kirti et al, 2012).

Le diabète type 1A est une maladie auto-immune spécifique d'un organe avec une prédisposition génétique déterminée par le locus majeur d'histocompatibilité sur le chromosome 6 (Buzzetti et al,1998), Elle est associée à d'autres maladies auto-immunes telles que la maladie la thyroïdite de Hshimoto. La présence de certains haplotypes de l'antigène lymphocytaire humain (HLA) prédispose à la maladie. L'histoire de la maladie repose sur un individu génétiquement prédisposé qui souffre d'une sorte de déclencheur environnemental qui aboutit à une destruction des cellules β pancréatiques médiée par les cellules T. Certains agents déclencheurs environnementaux importants comprennent les infections virales (Dahlquist et al,1998) et les protéines du lait de vache (Scott et al,1996). La vitesse de destruction des cellules β (reflétant le degré de privation d'insuline) varie d'un patient à l'autre et tend à être de courte durée, comme la période néonatale, ou peut être suffisamment prolongée pour être confondue avec le DT2, comme on le voit dans le diabète auto-immun latent de l'adulte (LADA) (Zimmet et al,1998). Les anticorps apparaissent dans la circulation sanguine au début du processus auto-immun, avant qu'une destruction significative des cellules β ne se produise et sont considérés comme des marqueurs (et non le facteur étiologique réel) de la réponse immunitaire. Il existe plusieurs anticorps, mais les anticorps anti-cellules des îlots de Langerhans, anti-décarboxylase de l'acide glutamique (anti-GAD), IA-2, IA-2f3 et anti-insuline sont les plus étudiés. Leur présence peut aider à classer les cas de diabète nouvellement diagnostiqués, mais le manque de normalisation des laboratoires limite leur utilisation dans la pratique clinique quotidienne.

Le diabète idiopathique (DT1B) représente 5 à 10% de tous les cas de DT1 et se caractérise par l'absence de base auto-immune à la destruction des cellules β (McLarty et al,1990). Il est généralement décrit dans les groupes ethniques africains ou asiatiques ; il n'y a pas d'association HLA et le sujet à la cétose. Il a été appelé "diabète à tendance cétosique" (Balasubramanyam et al,2008) et fait l'objet de plusieurs études visant à le caractériser.

5. Les facteurs génétiques du diabète de type 1

La concordance pour le DT1 chez les jumeaux monozygotes, qui sont presque totalement identiques génétiquement, approche les 50 %, ce qui indique que des mécanismes génétiques et environnementaux-épigénétiques contribuent à la maladie. De grandes études cas/témoins et, plus récemment, des études d'association pangénomique (GWA) ont permis d'identifier plus de 40 loci chromosomiques associés au risque de DT1 (Barrett et al,2009) (Pociot et al,2010) (Figure 2). Nombre d'entre eux sont des associations faibles définies uniquement par des polymorphismes nucléotidiques simples (SNP), et les gènes avec lesquels les SNP sont en liaison et/ou leur contribution fonctionnelle à la pathogenèse ne sont pas connus. Il est probable que différentes combinaisons de gènes/loci de susceptibilité dans différents contextes environnementaux mènent par différentes voies au résultat final de la destruction des cellules β et expliquent l'hétérogénéité phénotypique et clinique du DT1. Néanmoins, ce qui est clair dans toutes les populations du monde, c'est la prédominance du locus HLA (IDDM1) en tant que contributeur génétique le plus important au risque de DT1, représentant environ la moitié du risque à vie. Les haplotypes HLA les plus à risque chez les Européens sont DR3 (DRB1*03:01- DQA1*05:01-DQB1*02:01) et DR4 (généralement DRB1*04:01 ou *04:04 avec DQA1*03:01-DQB1*03:02). Il faut également noter que l'haplotype HLA DQ6 DQA1*01:02-DQB1*06:02, qui est en liaison avec DR15 (DRB1*15:01), est dominant et protecteur pour le DT1 mais dénote une susceptibilité à un sous-type de sclérose en plaques et à la narcolepsie. La deuxième contribution la plus importante provient du locus du gène de l'insuline (INS) (IDDM2), qui correspond à un nombre variable de répétitions en tandem (VNTR) en 5' de la séquence codante sauf le locus HLA, IDDM2 reste le seul locus pour lequel l'association à l'échelle du génome se traduit par une liaison, ce qui pourrait s'expliquer par l'hétérogénéité de la maladie. Les allèles VNTR (variable number tandem repeat) longs (classe III) et courts (classe I) sont associés, respectivement, à une transcription plus élevée et plus faible de l'ARN messager (ARNm) de la proinsuline dans les cellules épithéliales thymiques médullaires (mTECs) sous le contrôle du gène régulateur auto-immun (AIRE) (Pugliese et al,1997) et à un risque de T1DA plus faible et plus élevé (Bennett et al,1995). On peut en déduire que l'IDDM2 contrôle l'étendue de la délétion des cellules T spécifiques de la pro insuline au cours de leur développement intrathymique et prédire que le long VNTR serait associé à moins de cellules T spécifiques de la pro insuline en périphérie; il existe des preuves pour et contre cette hypothèse, peut-être en raison de la difficulté de mesurer les cellules T spécifiques de l'antigène des îlots dans le sang humain. Le polymorphisme INS est unique à l'homme. Les souris, au contraire, ont deux gènes de l'insuline

; INSI est exprimé dans la cellule β et INSII dans le thymus, et l'expression de ce dernier est altérée chez la souris NOD. En résumé, IDDM2 fournit un mécanisme génétique pour l'auto-immunité ciblant la pro insuline et la cellule β .

Plusieurs autres gènes candidats sont impliqués dans la fonction immunitaire et sont associés à d'autres maladies auto-immunes. Par exemple, un polymorphisme non synonyme de gain de fonction (GOF) dans PTPN22 (tyrosine phosphatase lymphoïde) entraîne une suppression accrue des cellules T, ce qui peut nuire à la sélection négative des cellules T auto réactives dans le thymus et diminuer le nombre et la fonction des cellules T régulatrices naturelles (nTregs). Les polymorphismes autour d'IL2RA (chaîne α du récepteur de l'interleukine-2 [IL-2] ; CD25) et d'IL2 sont associés à une altération de la signalisation de l'IL-2, ce qui, chez l'homme et la souris NOD, nuit à la génération et au maintien des nTregs. Les polymorphismes impliquant le VDR (récepteur de la vitamine D) et CYP27B1 (1- α -hydroxylase de la 25-hydroxyvitamine D3) et IFIH1 (IFN-induced with helicase C domain 1 ; qui renforce la réponse IFN de type I à l'infection virale) sont des indices des interactions gène-environnement dans la T1DA.

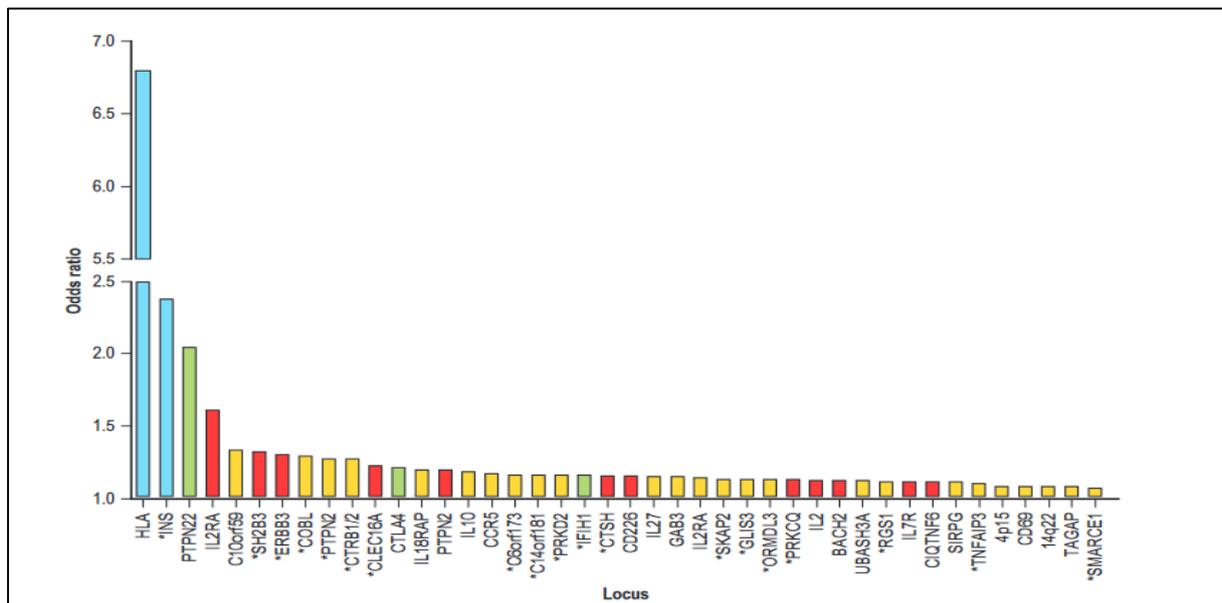


Figure 2 : Gènes candidats dans le diabète de type 1A (T1DA) (Barrett et al,2009).

L'axe des ordonnées montre le rapport de cotes pour les allèles à risque à chacun des loci sur l'axe des abscisses. La majorité des gènes connus sont impliqués dans les réponses immunitaires, et beaucoup (marqués *) sont exprimés dans les îlots. Les couleurs indiquent l'époque de l'identification : bleu 1970-2000 ; vert 2001-2006 ; rouge 2007-2008 ; jaune 2009-2010.

6. Les facteurs de risque environnementaux pour le diabète de type 1

Les études épidémiologiques suggèrent que les facteurs environnementaux jouent un rôle majeur dans le développement du DT1 en activant la maladie (Bakay et al,2013). Ces facteurs comprennent les protéines du lait de vache (Lamb et al,2015), la vitamine D, les infections virales et une exposition limitée aux micro-organismes pendant l'enfance (Betts et al,2005).

6.1. Étude de la vitamine D

La vitamine D peut modifier l'équilibre de la réponse des cellules T de l'organisme vers une régulation négative de la réponse immunitaire T-helper-1 (Rewers et al,2016). En particulier, la vitamine D et le récepteur de la vitamine D (VDR) du DT1 ont été considérés comme jouant un rôle dans la pathogenèse du DT1. En 2015, Cheon et al (Cheon et al,2015) ont mené une étude sur la contribution des polymorphismes du VDR à la susceptibilité au DT1 dans une population génétiquement homogène en Corée. Il a été suggéré que les allèles T et b TaqI et BsmI pourraient être protecteurs contre le DT1 chez les sujets coréens. Une méta-analyse réalisée par Qin et al (Qin et al,2014) a révélé que l'allèle B de la VDR BsmI, le génotype bb, était étroitement lié au risque de DT1 chez les Asiatiques, tandis que le génotype bb était lié au risque de DT1 dans l'ensemble de la population. L'effet de la supplémentation en vitamine D comme mesure préventive du DT1 a suscité un certain scepticisme. Une étude norvégienne a rapporté qu'un taux sérique plus élevé de 25-hydroxyvitamine D en fin de grossesse était lié à un risque plus faible de DT1 chez la progéniture (Sorensen et al,2012), mais une étude finlandaise a révélé qu'il n'y avait aucune association entre les concentrations sériques de 25-hydroxyvitamine D au cours du premier trimestre de la grossesse et le risque de DT1 chez les bébés (Miettinen et al,2012) [19]. Une méta-analyse rétrospective a révélé que les nourrissons ayant reçu de la vitamine D présentaient des risques plus faibles que ceux n'ayant pas reçu de supplémentation (odds ratio, 0,71) (Zipitis et al,2008). L'étude « Diabetes Auto immunity Study in the Young » a étudié les concentrations de 25-hydroxyvitamine D dans le plasma pendant la petite enfance et toute l'enfance et n'a identifié aucun lien avec l'auto-immunité des îlots de Langerhans ou l'évolution vers le DT1 (Simpson et al,2011). Cependant, les études prospectives de cohortes de naissance ne fournissent que peu de preuves à l'appui, malgré l'intérêt porté à la supplémentation en vitamine D pour prévenir l'auto-immunité des îlots et le DT1.

6.2. Étude du lait de vache

La plupart des études prospectives de cohorte de naissance n'ont pas prouvé l'existence d'un lien entre l'exposition précoce au lait de vache et l'auto-immunité des îlots ou le DT1 (Holmberg et al,2007) (Ziegler et al,2003) (Frederiksen et al,2013,). Dans un essai randomisé en double aveugle, parmi 230 nourrissons à risque de DT1, ceux qui recevaient une préparation à base d'hydrolysate de caséine présentaient un risque relativement plus faible d'auto-immunité des îlots de Langerhans que ceux qui recevaient une préparation à base de lait de vache pendant les 6 à 8 premiers mois (Kimp et al,2010). Cependant, cet effet sur l'auto-immunité des îlots n'a pas été confirmé dans l'étude de phase 3 plus large (Kimp et al,2014) L'ingestion de lait de vache pendant l'enfance a été associée à un risque accru d'auto-immunité des îlots de Langerhans (Wahlberg et al,2006) (Virtanen et al,2012) et de DT1 (Verge et al,1994), (Virtanane et al,2000). Une consommation plus importante de lait de vache pourrait favoriser l'évolution vers le DT1 chez les enfants présentant une auto-immunité des îlots de Langerhans (Lamb et al,2015), ce pourrait être médié par une partie de certains acides gras présents dans le lait de vache et les viandes (Virtanane et al,2010). Ce résultat pourrait promouvoir une nouvelle modalité d'interventions diététiques pour éviter le DT1 lorsqu'il sera confirmé par d'autres études.

6.3. Étude du microbiote intestinal

Certains facteurs environnementaux du DT1 sont interconnectés avec le microbiome humain. Les microbes intestinaux affectent le métabolisme du glucose et des lipides, l'immunité et l'inflammation systémique en dehors des intestins (Wen et al,2008) (Maslowski et al,2011) (Arpaia et al,2013) [32-34]. Le risque de DT1 pourrait être modulé par le microbiote commensal (Wen et al,2008) (Brown et al,2011), mais les recherches sont limitées. Certaines études ont rapporté une diversité microbienne plus faible chez les enfants présentant une auto-immunité des îlots de Langerhans avant la progression du diabète, par rapport à un groupe témoin sain (Brown et al,2011) (Kostie et al,2015). Des études de plus grande envergure avec des témoins soigneusement sélectionnés sont nécessaires, en utilisant le séquençage de nouvelle génération du microbiome à plusieurs points dans le temps.

6.4. Étude des infections

Des résultats récents ont montré que l'immuno réactivité de la protéine VP1 entéro virale dans les cellules β des enfants atteints de DT1 était plus fréquemment détectée que chez les témoins (Richardson et al,2009), (Krogvold et al,2015). Dans une étude in vitro, il a été proposé

que l'infection entérovirale continue des cellules canalaire pancréatiques humaines pourrait diminuer leur capacité à se transdifférencier en cellules β , provoquant ainsi une réduction de la masse des cellules β due à l'auto-immunité (Sane et al,2013).

7. Le phénotype immunitaire du diabète de type 1

La pathogenèse du diabète de type 1 résulte d'une interaction complexe entre la cellule β pancréatique et les systèmes immunitaires inné et adaptatif (Hull et al,2017). La question de savoir s'il existe un déclencheur de la réponse immunitaire contre les cellules β ou si la réponse immunitaire est un événement stochastique aléatoire a fait l'objet de nombreuses spéculations et controverses. Plusieurs infections virales sont associées au diabète de type 1, l'entérovirus étant l'une des infections les plus fréquemment associées. La protéine de capsid majeure VP1 et l'ARN des entérovirus ont été détectés dans les îlots de Langerhans de personnes atteintes d'un diabète de type 1 d'apparition récente (Krogvold et al,2015), ainsi qu'une hyper-expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (Richardson et al,2016) et d'autres indices d'infection virale. Une possibilité est que certaines personnes atteintes de diabète de type 1 présentent une infection virale chronique atypique des cellules β , entraînant une inflammation chronique et le développement de l'auto-immunité.

Sur le terrain, de nombreux efforts ont été consacrés à l'étude du système immunitaire adaptatif dans le diabète de type 1 en utilisant des tests de lymphocytes périphériques sélectionnés pour leur autoréactivité aux antigènes des îlots de Langerhans. Une fréquence accrue de lymphocytes T CD8+ autoréactifs spécifiques des îlots et une diminution de la fonction immunitaire régulatrice ont été associées au diabète de type 1 (Roep et al,1990). Des expériences, telles que le transfert du diabète de type 1 à la suite d'une transplantation allogénique de moelle osseuse non appauvrie en cellules T (Lampeter et al,1998), le développement du diabète de type 1 chez un individu présentant une déficience en lymphocytes B et en anticorps (Martin et al,2001), et les défauts génétiques héréditaires de la fonction des lymphocytes T provoquant le diabète de type 1 (Barzagli et al,2012), soulignent le rôle crucial des cellules T dans la physiopathologie du diabète de type 1 (Battaglia et al,2014). Presque toutes les études sur l'auto-immunité périphérique chez les personnes atteintes de diabète de type 1 montrent un chevauchement des phénotypes observés dans la population générale, et la proportion de cellules autoréactives des îlots de Langerhans présentes en périphérie est souvent minuscule (seulement quelques cellules parmi des millions de cellules non autoréactives). Par conséquent, il a été difficile de relier la population de cellules immunitaires autoréactives

déTECTABLES dans le sang au processus pathologique dans les îlots de Langerhans. L'isolement des lymphocytes T qui réagissent aux peptides de l'antigène des cellules β à partir d'îlots de donneurs d'organes atteints de diabète de type 1 a constitué une avancée majeure (Babonet al,2016), (Culinaet al,2018), (Michelset al,2017).

Sur le plan histopathologique, ces processus sont observés sous forme d'insulite ou d'îlots de Langerhans infiltrés par le système immunitaire (insulite) (Campbell-Thompson et al,2013).⁵⁸ Les lymphocytes T CD8⁺ sont les cellules immunitaires les plus courantes dans les lésions insulitiques, les lymphocytes T CD4⁺ étant présents en plus petit nombre. Des modèles distincts d'insulite qui se stratifient avec l'agressivité de la perte des cellules β et l'âge du diagnostic ont été identifiés dans les îlots insulitiques. (Leete et al,2016). Bien que l'insulite soit fréquente et intense dans les modèles animaux de diabète de type 1, elle est beaucoup plus rare et plus variable chez l'homme (Campbell-Thompson et al,2015).

8. Épidémiologie

L'incidence du diabète de type 1 a augmenté dans de très nombreux pays durant les 20-30 dernières années (Onkamo et al.,2000). Selon les données publiées en 2010, par la Fédération internationale du diabète (IDF), 479 600 enfants étaient atteints de DT1 sur une population de 1,9 milliards d'enfants âgés de 0 à 14 ans dans le monde. (International Diabetes Federation)

L'incidence annuelle moyenne des moins de 15 ans pour les années 2013-2017 est de $31,12 \pm 3,60$ cas pour 100 000 et de $22,62 \pm 5,18$, $36,92 \pm 6,88$ et $37,93 \pm 6,53$ pour les enfants de 0-4, 5-9 et 10-14 ans, respectivement. L'évolution annuelle moyenne était de 12,78% au cours des 25 dernières années pour l'ensemble du groupe et de 15,03, 15,50 et 9,10% pour les enfants de 0-4, 5-9 et 10-14 ans, respectivement. La prévalence estimée au 31 décembre 2017 était de 207 pour 100 000 équivalant à DT1 pour 482 enfants de moins de 15 ans (Touhami et al, 2019)

Le diabète sucré est devenu un problème de santé international majeur au cours des dernières décennies. Il existe une prévalence du diabète de 14,2% chez un ensemble de 7 656 sujets dans les zones urbaines et rurales de Tlemcen (dans l'ouest de l'Algérie), plus élevée chez les hommes (20,4%) que chez les femmes (10,7%). La prévalence du diabète de type 1 (diabète sucré insulino-dépendant: IDDM) de 3,7% (Zaoui et al,2007).

9. Complications

Les complications vasculaires du diabète sont la chose la plus grave de la maladie. On peut les classer en :

9.1. Les complications micro-vasculaires

Les complications microvasculaires de la maladie se manifestent principalement par une rétinopathie, une neuropathie et une néphropathie, mais peuvent également affecter la fonction cognitive, le cœur et d'autres organes. L'hyperglycémie est le principal facteur de risque de la maladie microvasculaire, et la réduction de l'HbA1c par une gestion intensive du diabète, en particulier au début de la maladie, est associée à des réductions frappantes (environ 70 %) de l'incidence et à une progression plus lente de la maladie microvasculaire. Cependant, les différences de HbA1c n'expliquent pas entièrement la variation de l'incidence des complications et de la gravité de la maladie entre les individus. La capacité variable des concentrations de glucose (à la fois pendant la journée et à plus long terme) et les taux de glycosylation jouent probablement aussi un rôle dans les différences interindividuelles. (Bergental et al,2015), (Virk et al,2016). Le diabète de type 1 pendant la puberté semble également accélérer le développement des complications (Cho et al,2014).

9.1.1. La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une complication microvasculaire qui affecte les petits vaisseaux de la rétine. C'est une complication fréquente qui touche plus de 50% des diabétiques type 1 après 15 ans d'évolution du diabète (Alexis Guerin-Dubourg, 2014). 2 % des diabétiques deviennent aveugles et 10 % deviennent mal voyants dans l'ensemble des pays industrialisés. Elle reste silencieuse pendant de plusieurs années. Elle ne devient symptomatologique qu'au stade des complications. (Monnier, 2014). C'est la conséquence d'une hyperglycémie chronique.

Dans le diabète, un taux élevé de glucose dans le sang (hyperglycémie) active diverses voies biochimiques qui entraînent des modifications anatomiques. biochimiques telles que la formation de microanévrismes, la perte de péricytes, les capillaires acellulaires, l'épaississement de la membrane basale et la néovascularisation de la rétine.

De nombreux facteurs de risque interviennent dans la progression de la rétinopathie diabétique, Les plus importants d'entre eux sont l'ancienneté du diabète et le mauvais équilibre glycémique, les facteurs de risques cardiovasculaires et l'hypertension (Roy et al,2015),(Klein et al,1995).

9.1.2. La Neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique (ND)est une pathologie qui se développe rapidement et qui devrait susciter une préoccupation mondiale. Dans la plupart des cas, la neuropathie diabétique commence par une neuropathie fibreuse, de petite taille et influencée par le taux de glycémie.de glucose sérique. Les facteurs qui jouent un rôle important dans ce processus physiopathologique sont un faible débit sanguin et une augmentation du taux de glucose sérique (Akbarzadeh et al., 2007). Il est donc important de découvrir de nouveaux composés et de nouvelles techniques de traitement pour éviter les risques de diabète (Suryavanshi et Kulkarni, 2017).

Une des complications les plus courantes caractérisée par des lésions du système nerveux périphériques dont la durée de diabète type 1 est supérieur à 15 ans cela peut endommager les nerfs, surtout ceux des membres inférieurs (neuropathie périphérique). Elle est dominante au niveau des membres inférieurs à cause des fibres longues qui sont peu myélinisés (Bouhassira et al., 2008). L'incidence de la neuropathie augmente avec la durée d'évolution du diabète : 7% lorsque la découverte du diabète remonte à moins d'une année des patients ayant un bon contrôle métabolique peuvent présenter une neuropathie débilante précocement après le diagnostic du diabète type 1 ce qui confirme l'existence de facteurs liés à l'hyperglycémie. Ces derniers pourraient être génétiques, environnementales plus spécifiques nutritionnels.

Les principaux facteurs de risque de la neuropathie diabétique sont le taux élevé de glycémie et de triglycérides sanguins, le poids élevé, le tabagisme et l'hypertension.

9.1.3. La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique ou syndrome de Wilson-Kimmelstiel et la glomérulonéphrite intercapillaire (NPD), C'est une maladie rénale progressive causée par angiopathie des capillaires dans les glomérules rénaux; Une atteinte des petits vaisseaux des glomérules du rein. (Mc.Farlane et al., 2003). Une des premières symptômes de la NPD est la micro albuminurie (MA); l'excrétion de 30 à 300 mg g⁻¹ d'albumine dans un échantillon

(ADA, 2000), qui évolue habituellement vers le stade de macro albuminurie supérieur à 300 mg g⁻¹ C'est la complication la plus grave du diabète. Tout patient diabétique doit être considéré comme un patient à haut risque rénal et doit bénéficier d'un dépistage systématique de la maladie rénale. Ces lésions rénales s'installent beaucoup plutôt mais ne deviennent détectables qu'au bout de 5 à 10 ans d'évolution du diabète et peut aller jusqu'à l'insuffisance rénale terminale.

Tableau 1 : Différents stades de l'insuffisance rénale chronique (Collart et al., 2009)

Stade	DFG (ml/min/1,73 ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	entre 30 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

Le diagnostic de néphropathie est fondé sur les critères suivants :

Micro albuminurie entre 30 et 300 mg/24 h en l'absence d'un déséquilibre aigu du diabète .HTA normale (si > 160/95 = HTA idiopathique avec néphroangiosclérose) le plus souvent, rétinopathie sévère)

La prévalence de cette maladie a augmenté, par façon dont l'incidence du diabète augmente, Elle est la première cause d'IRCT (insuffisance rénale chronique terminale) dans le monde (Held et al., 1990) et même la première cause de la mise en dialyse). En Algérie environ 13500 dialysés en 2009, il est estimé que 25% d'entre eux sont diabétiques (Remache, 2010). Les patients diabétiques dialysés chroniques ont un risque de décès vasculaire, deux fois plus important que les dialysés non diabétiques, et 100 fois plus que la population générale. La mortalité est supérieure à 25% dans les deux ans qui suivent la mise en dialyse chez les diabétiques (Collart et al,2003).

On peut distinguer: mauvais contrôle de la glycémie, longue durée du diabète, présence de complications microvasculaires, hypertension préexistante, antécédents familiaux de néphropathie diabétique, antécédents familiaux d'hypertension, Tabagisme, et le sexe masculin (Haslett et al., 2005 ; McIsaac et Jerums, 2003).

9.2. Les complications macro-vasculaires

Ces complications concernent les vaisseaux de moyen et grand calibre et sont représentées par les maladies cardiovasculaires et l'hypertension artérielle.

9.2.1 L'hypertension artérielle HTA

Les patients atteints de diabète de type 1 sont plus susceptibles de souffrir d'hypertension que les personnes en bonne santé, peut-être en raison d'une sensibilité accrue de la pression artérielle (PA) à une consommation élevée de sel. Le concept classique propose que le rein joue un rôle central dans l'augmentation de la pression artérielle médiée par le sel, en raison de l'insuffisance de l'excrétion rénale du sodium qui entraîne une expansion du volume du liquide extra cellulaire (Translational Research 2020).

L'hypertension est l'augmentation anormale, permanente ou paroxystique, de la tension artérielle au repos. La pression sanguine s'élève normalement en réponse à l'activité physique. L'hypertension artérielle apparaît lorsque, au repos, dépassent 14 centimètres de mercure, ou et 8,5 centimètres pour la pression minimale, Il n'existe pas d'hypertension lorsque le chiffre de la pression minimale est inférieur à 8,5; les hypertensions purement systoliques sont surtout émotives ou liées au stress. Par ailleurs, ces seuils peuvent être dépassés chez une personne âgée, car la pression sanguine augmente avec l'âge. À l'inverse, chez un enfant, ces chiffres sont inférieurs.

Elle pourrait être due à une vasoconstriction fonctionnelle, source d'ischémie rénale qui aurait pour conséquence la libération en excès dans le sang de la rénine, responsable de la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine, qui serait génératrice d'hypertension (Collado-Mesa et al,1999), l'excès d'alcool ou l'obésité, le stress, l'excès de sel dans l'alimentation. Elle pourrait être aussi liée à des facteurs génétiques comme les maladies rénales, à une maladie des glandes surrénales ou à une sténose de l'une ou des deux artères rénales.

Les individus atteints de diabète type1 (DT1) sont le plus souvent atteints de l'hyperglycémie dès le jeune âge (pic d'incidence de la maladie à la puberté), en l'absence de

toute autre pathologie. La pression artérielle (PA) est normale au diagnostic et le restera longtemps, sauf si le patient DT1 a hérité, d'une prédisposition génétique à l'HTA. La PA ne s'élèvera que tardivement avec l'âge, comme chez les individus normaux, en raison du vieillissement des artères et de la perte de «compliance» (augmentation de la rigidité artérielle) qui en découle (Monnier ,2010). Comme cette rigidité est favorisée par une hyperglycémie chronique, une HTA (surtout systolique) peut apparaître plus précocement chez les personnes diabétiques avec une valeur tensionnelle < 130/80 mm Hg est généralement considérée comme cible chez le patient DT1 indemne de néphropathie (Hasslett et al., 2005), Il existe une condition particulière où la PA peut s'augmenter chez le patient DT1. Il s'agit de la survenue d'une néphropathie diabétique (McFarlane et al,2003) qui s'accompagne alors d'une diminution de la filtration glomérulaire et d'une HTA. Cette HTA est associée à une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et joue un rôle majeur dans l'accélération de la perte de la fonction rénale (Collorat,2003).

9.2.2. Cardiovasculaire

Les facteurs de risque cardiovasculaire (CVR) restent la complication chronique la plus controversé. Les dommages cardiovasculaires dans le DT1 sont une complication réelle, grave et complexe. Chez les patients DT1. D'après l'OMS, une maladie cardiovasculaire est une pathologie qui touche le cœur et les vaisseaux sanguins. Il s'agit de la première cause de mortalité au monde.

Le diabète contribue au développement des maladies cardiovasculaires. Elles sont de 2 à 4 fois plus fréquents chez les diabétiques que dans la population normale (Emille Levy, 2017). Un taux élevé de glucose dans le sang aide le sang à coaguler. Au fil du temps, le risque d'obstruction de vaisseaux sanguins dans le cœur (infarctus) ou dans le cerveau (AVC) augmente. L'âge, l'hérédité, l'hypertension, l'obésité, l'excès en alcool et le tabagisme accroissent aussi les risques. Les diabétiques de type1 ont souvent des caractéristiques qui les exposent à un risque initial accru de développer la maladie. D'après l'étude Co Dim, un diabétique sur deux décède d'un infarctus ou d'un AVC (Castiel,2014).

La plupart des individus atteints de diabète type 1 sont hospitalisés en un infarctus du myocarde et 9 % en sont décédés.

Différents phénomènes peuvent expliquer l'augmentation du risque des maladies cardiovasculaires chez les sujets diabétiques : - l'état d'hypercoagulabilité associé au diabète, -

une athérosclérose (des plaques d'athérome se forment au niveau de la couche interne (l'intima) des artères. - une altération des vaisseaux, ce qui provoque la revascularisation plus difficile - un dysfonctionnement métabolique empêchant les mécanismes compensatoires d'être efficaces (Joseph .2004).

Les maladies cardiovasculaires incluent :

- Les cardiopathies coronariennes, qui touchent les vaisseaux coronariens alimentant le muscle cardiaque ;
- Les maladies cérébro-vasculaires, affectent les vaisseaux qui alimentent le cerveau ;
- Les artériopathies périphériques, affectant des artères des bras et des jambes ;
- Les cardiopathies rhumatismales, dues à rhumatisme articulaire aigu, causé par un streptocoque ;
- Les malformations cardiaques dès la naissance ;
- Les thromboses veineuses.

10. Gestion et traitement

10.1. Prévention

De nombreuses données indiquent que le contrôle des facteurs systémiques, notamment la glycémie, la pression artérielle et éventuellement les lipides, présente des avantages significatifs pour la prévention et la progression de la rétinopathie diabétique.

10.2. Contrôle de la glycémie

L'incidence et la progression de la rétinopathie diabétique chez les patients diabétiques de type I peuvent être réduites par un contrôle rigoureux de la glycémie. Une baisse des taux d'HbA_{1c} de 1 % diminue le risque de rétinopathie diabétique de 30 à 40 % et l'effet semble être durable." Pour apprécier l'effet bénéfique du contrôle des taux d'HbA_{1c} dans le temps, les taux d'HbA_{1c} doivent être maintenus à des valeurs optimales aussi longtemps que possible. Il convient de noter que le contrôle intensif de la glycémie peut augmenter le risque de rétinopathie diabétique au début du traitement, mais que les avantages à long terme l'emportent sur les risques (Stephen et al,2019).

L'hypertension artérielle exacerbe la rétinopathie diabétique par l'augmentation du flux sanguin et les dommages mécaniques des cellules endothéliales vasculaires qui provoquent à

leur tour la libération de VEGF. Il a été signalé que la progression de la rétinopathie diabétique est plus susceptible de se produire chez les patients diabétiques qui souffrent également d'hypertension. Une augmentation de 10 mm Hg de la pression artérielle systolique est associée à un risque de 10 % de rétinopathie diabétique précoce et de 15 % de PDR. Il a été démontré qu'un contrôle strict de la pression artérielle réduit d'un tiers le risque de progression de la rétinopathie diabétique, de moitié la perte visuelle et d'un tiers la nécessité d'un traitement au laser chez les personnes atteintes de DT2 (Stephen et al,2019).

Matériels et Méthodes

1.Présentation de la zone d'étude

La région d'étude est située dans le territoire de la Commune de Maghnia qui est situé dans la partie nord-ouest de la Province de Tlemcen. La ville de Maghnia est située à 580 kilomètres à l'ouest d'Alger, à 39 kilomètres de Tlemcen, à 137 kilomètres au sud-ouest d'Oran, à 30 kilomètres au sud de la ville portuaire de Ghazaouet et à 20 kilomètres à l'est d'Oujda (Maroc). Il y a deux postes frontières, Akid Abbas et Akid Lotfi.



Figure 1 :Présentation de la zone d'étude

2.Données Démographiques

Une enquête épidémiologique est soumise sur une population de 794 des DT1 : 346 hommes (43.6%) et 448 femmes (56.4%) dont 210 (26.4%) sujets souffrent de complications de diabète de type 1.

3.Sources et type des informations

Par questionnaire soumis au patient lors de la consultation, comportant: Des paramètres anthropométriques de la population. L'ensemble des informations médicales avait été extrait à

partir de dossier médicale : le suivi de diagnostic, type de traitement, l'état clinique. Le recueil des données s'est fait après consentement des patients.

4. Analyse statistique

Nous avons utilisé pour le traitement statistique les données de logiciel R version 4.1.1 (2021-08-10) et Microsoft Excel 2016.

Nous avons effectué des diagrammes en bâtons et une régression logistique pour déterminer les effets des facteurs de risque sur les complications liées au diabète de type 1.

RÉSULTAT

1. Description de la population

Notre étude est une enquête épidémiologique qui est soumise à une population de 794 des DT1 : 346 hommes (43.6%) et 448 femmes (56.4%) dont 210 sujets souffrent de complications de diabète de type 1.

La moyenne d'âge de notre population est de (31.24 ± 0.49) ans). Ce graphique montre la répartition des cas et témoins selon l'âge on Remarque que la tranche d'âge la plus élevée pour les cas et les témoins est de $[25,45]$, dans notre population pas des témoins dans les tranches d'âge $[45,65]$ et $[65,70]$

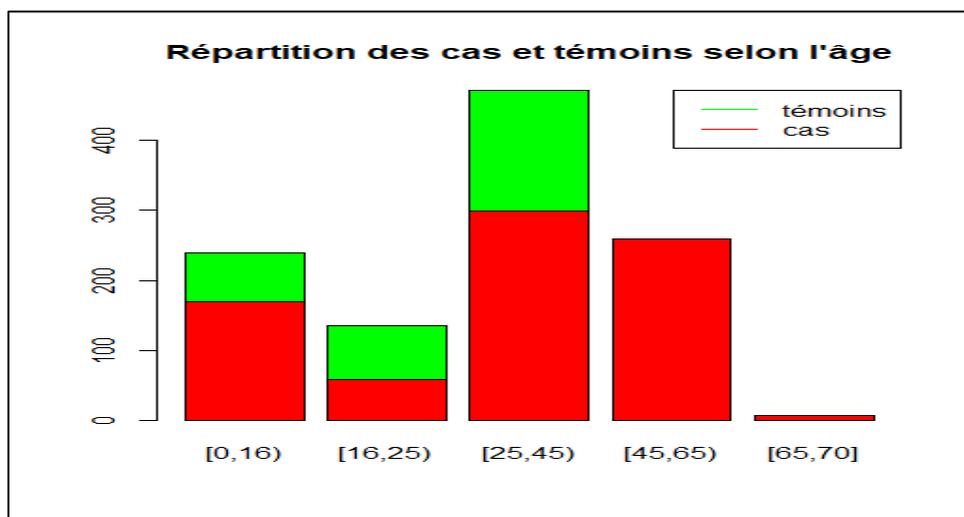


Figure 2 : La répartition des cas et témoins selon l'âge

1.2. Régime alimentaire

Dans notre étude on observe que les diabétiques suivent un régime alimentaire équilibré est cela apparait dans les catégories "suivi" et "moyenne", alors que la catégorie "non suivi" et presque égale entre les diabétiques et les témoins comme le montre le graphique ci-dessous.

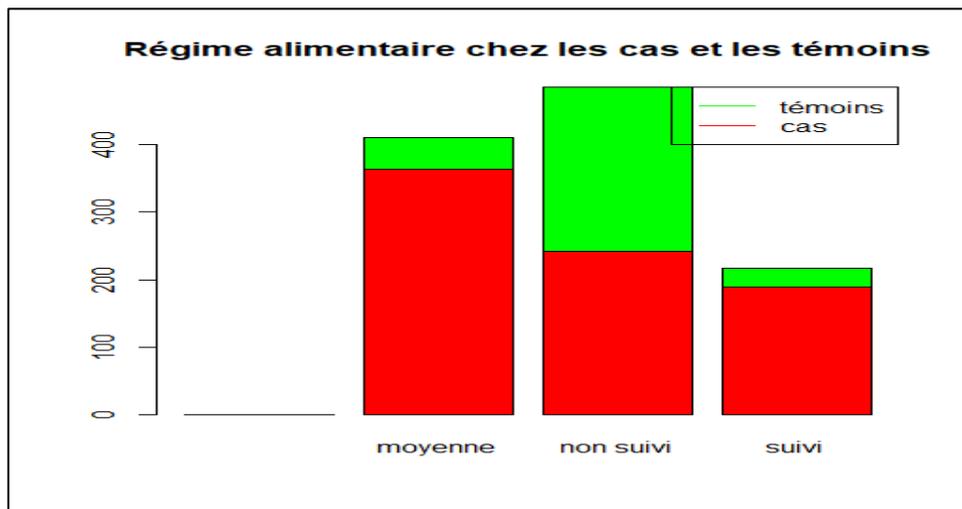


Figure 3 : Régime alimentaire chez les cas et les témoins

1.3. Taux de glycémie

Le graphique suivant démontre le taux de glycémie chez les cas et les témoins, on observe que la plus part des témoins ont un taux de glycémie normale [0.45,1.2] mais chez les personnes atteint de diabète type 1 le taux de glycémie [1.2,2.5] comprend le plus grand nombre des diabétique.

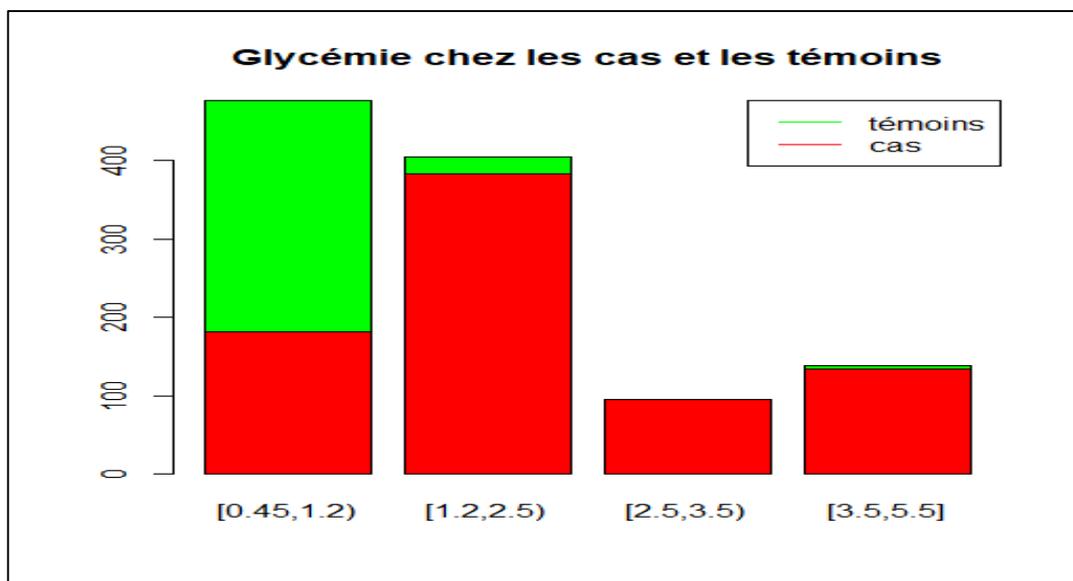


Figure 4 : Taux de glycémie chez les cas et les témoins

1.4. Type de traitement

Dans notre population l'insuline est le traitement le plus utilisé chez la grande majorité des diabétiques de type 1

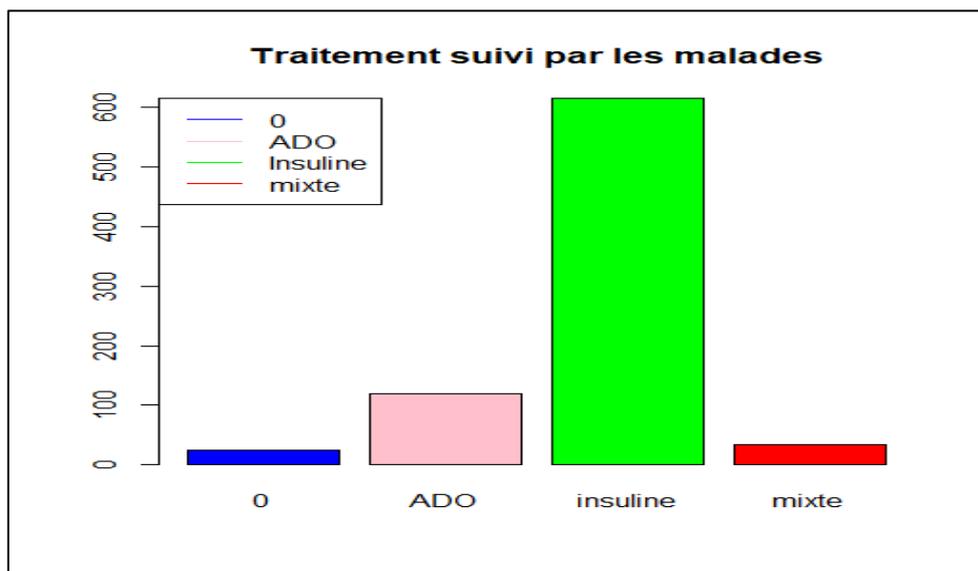


Figure 5 : Les traitements suivis par les maladies

1.5. L'âge de découverte de la maladie

Concernant l'âge de la découverte de la maladie, les résultats ont révélé que le plus grand pourcentage est enregistré dans la tranche d'âge 30-40 ans suivi par la tranche d'âge 0-10 ans, comme le montre le graphique ci-dessous.

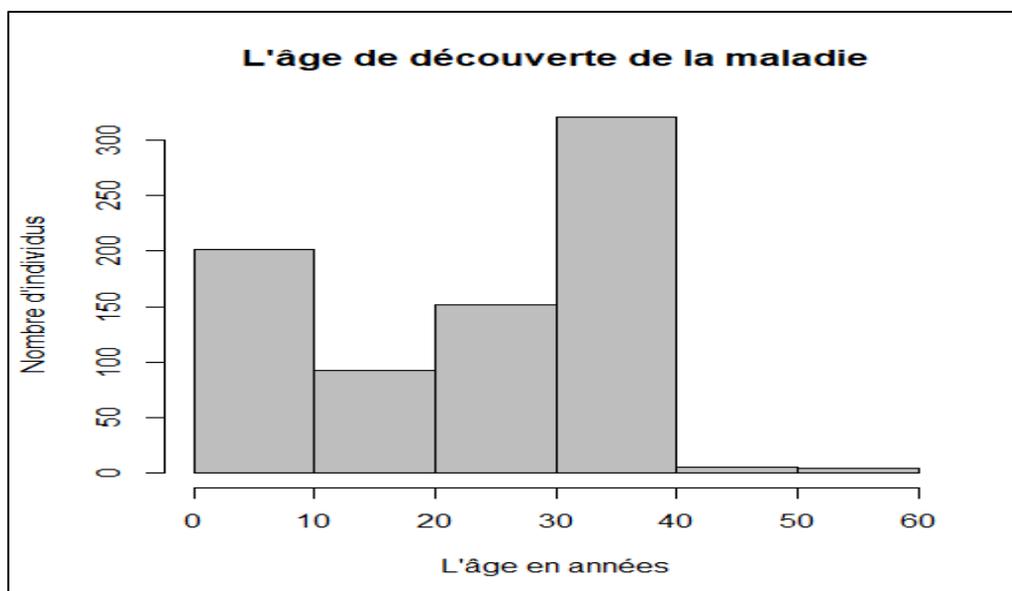


Figure 6: L'âge de découverte de la maladie

1.6. Les complications du DT1

la grande majorité des diabétiques de type 1 n'ont plus des complications comme le montre le graphique ci-dessous.

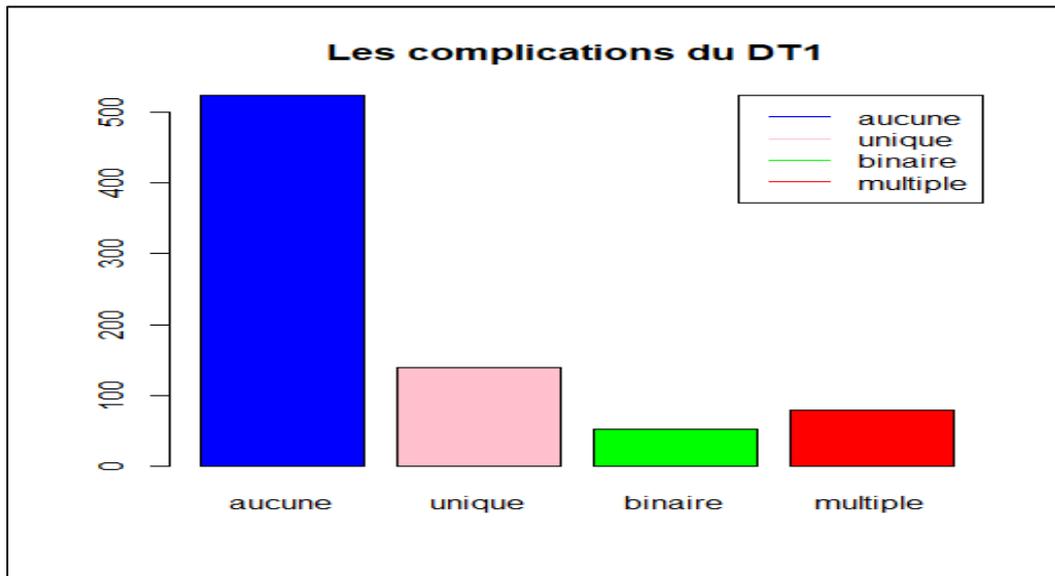


Figure 7: Les complications du DT1

2. Effets du régime alimentaire sur les complications du diabète de type 1

On remarque que parmi les malades qui n'ont aucune complication 40% suivent un régime alimentaire moyen et cela reste valable pour ceux qui ne le suivent pas, alors qu'on enregistre 20% pour ceux qui le suivent.

Concernant les malades ayant des complications multiples, on constate que 50% parmi eux suivent le régime alimentaire.

Selon le résultat de test de khi-deux d'indépendance $p\text{-value} = 6.485e-14 \ll 0.05$ donc il y a une relation entre le régime alimentaire et les complications.

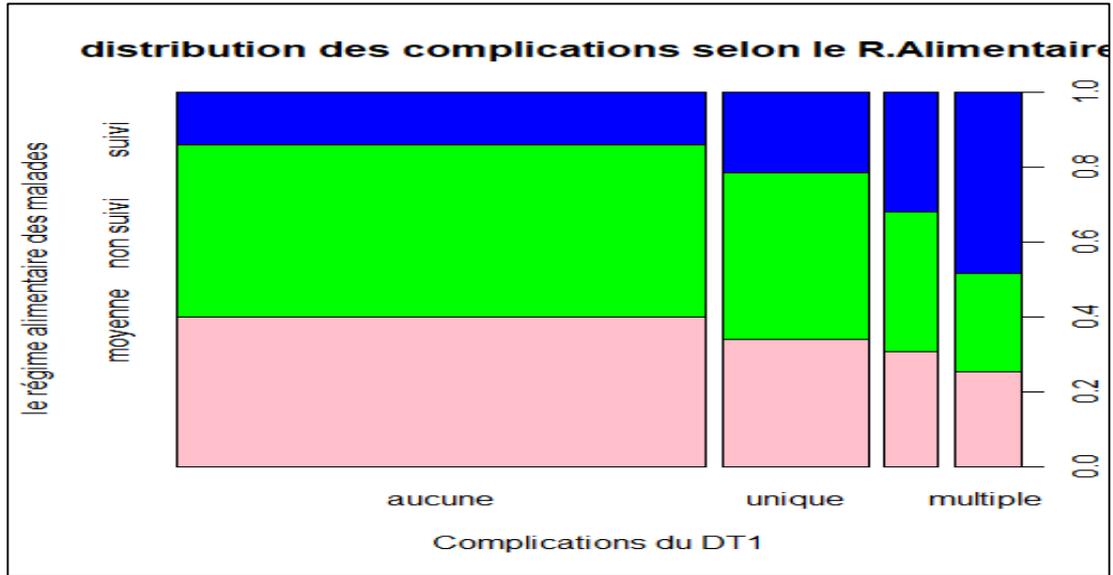


Figure 8 :Diagramme en bâton empilé représente la distribution des complications selon le régime alimentaire

3. Effets du traitement suivi sur les complications du diabète de type 1

D’après la figure ci-dessous, 90% des malades qui n’ont aucune complication sont sous insuline et ils restent dominants parmi ceux qui ont une complication ou plus.

Selon le test de khi-deux d'indépendance $p\text{-value} < 2.2e-16 \ll 0.05$ donc il existe une forte association entre le traitement et le nombre de Complications.

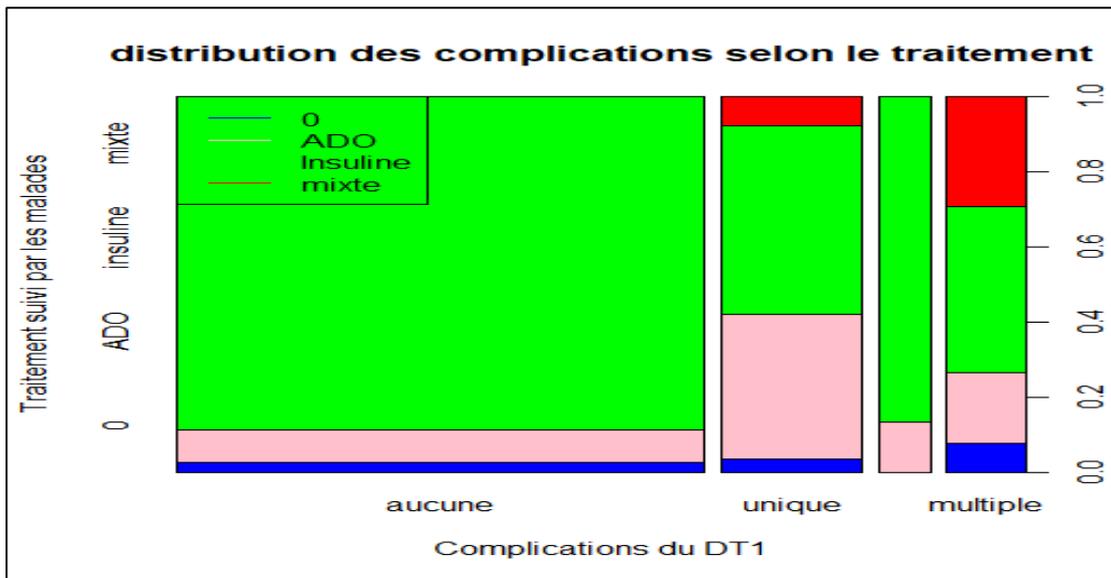


Figure 9:Diagramme en bâton empilé représente la distribution des complications selon le traitement

4. Effets de l'âge de découverte de la maladie sur les complications du diabète de type 1

On remarque quand l'âge de découverte de la maladie avant est pendant les dix premières années ou plus de 40ans on n'enregistre aucune complication.

Mais quand la découverte de la maladie est entre 30 et 40 ans, les malades enregistres les plus grands effectifs pour les complications, environ 80% parmi ceux qui ont une complication et 60% et 40% pour deux complications et plus.

Selon le test de khi-deux d'indépendance, $p\text{-value} < 2.2e-16 \ll 0.05$ en conséquence, il existe une relation entre l'âge de découverte de la maladie et les complications.

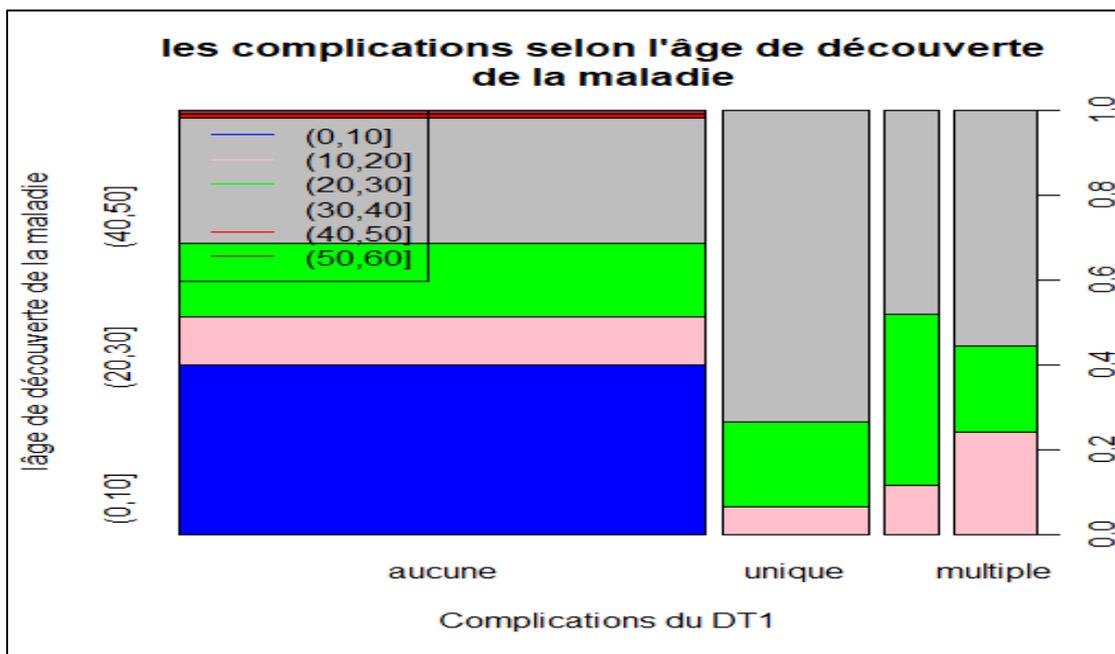


Figure 10: Diagramme en bâton empilé représente la distribution des complications selon l'âge de découverte de la maladie

5. Effets de la glycémie sur les complications du diabète

Ce graphe démontre que quand le taux de glycémie est dans entre 1,2 g/l et 2,5g/l, les malades sont exposés aux complications, 40% parmi ceux qui ont une complication, plus de 50% de ceux qui ont des complications multiples.

Parmi les malades qui ont deux complications, on enregistre 40% qui ont un taux de glycémie compris entre 3,5 g/l et 5,5g/l.

Selon le test de khi-deux d'indépendance $p\text{-value} = 6.125e-06 \ll 0.05$ cette valeur indique une association significative entre les complications est le taux de glycémie.

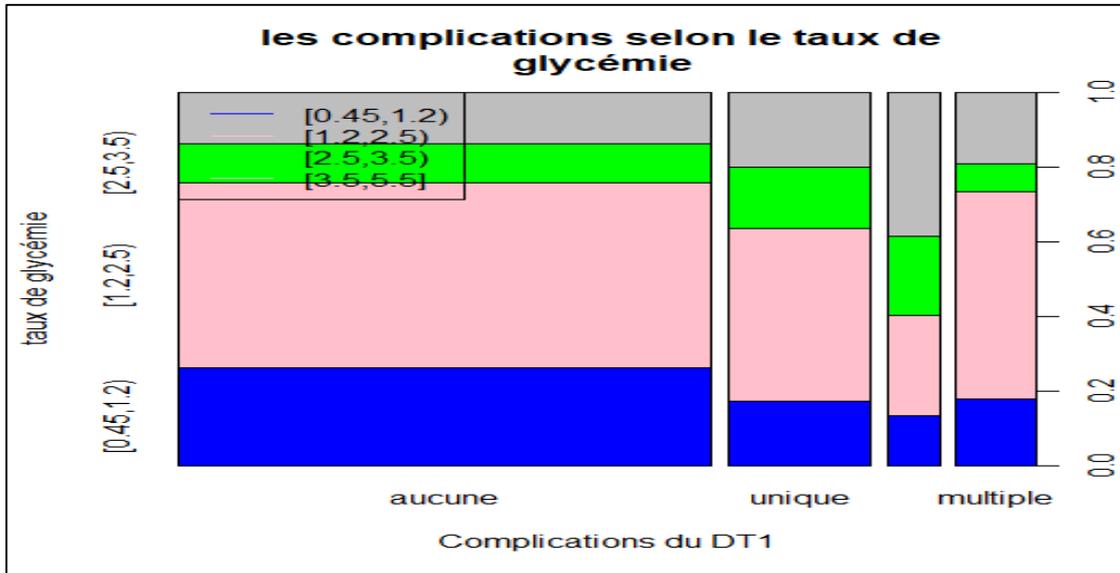


Figure 11:Diagramme en bâton empilé représente la distribution des complications selon le taux de glycémie

6. Effets du sexe sur les complications du diabète de type

On remarque que chez les malades qui ont une complication ou plus, les femmes enregistrent les plus de 60% des cas.

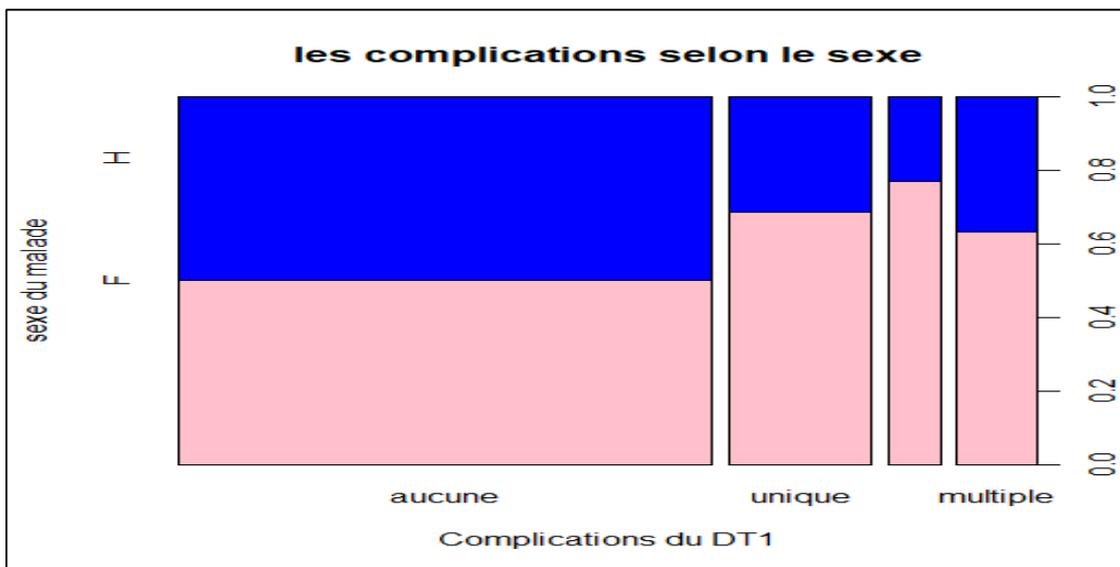


Figure 12:Diagramme en bâton empilé représente la distribution des complications selon le sexe

7. Effets de l'âge sur les complications du diabète de type 1

Selon ce graphe on remarque que :

Les malades moins de 25 ans et ne sont pas concernés par les différents types de complication et il en est de même pour ceux qui sont âgés de plus de 65ans.

Les malades âgés entre 25 ans et 45 ans dominent les catégories des complications, plus de 95% parmi les malades souffrants d'une complication et 100% des malades qui ont deux complications ou plus.

D'après le test de khi-deux d'indépendance la p-value $< 2.2e-16 \ll 0.05$ alors il existe un effet significatif de l'âge sur les complications.

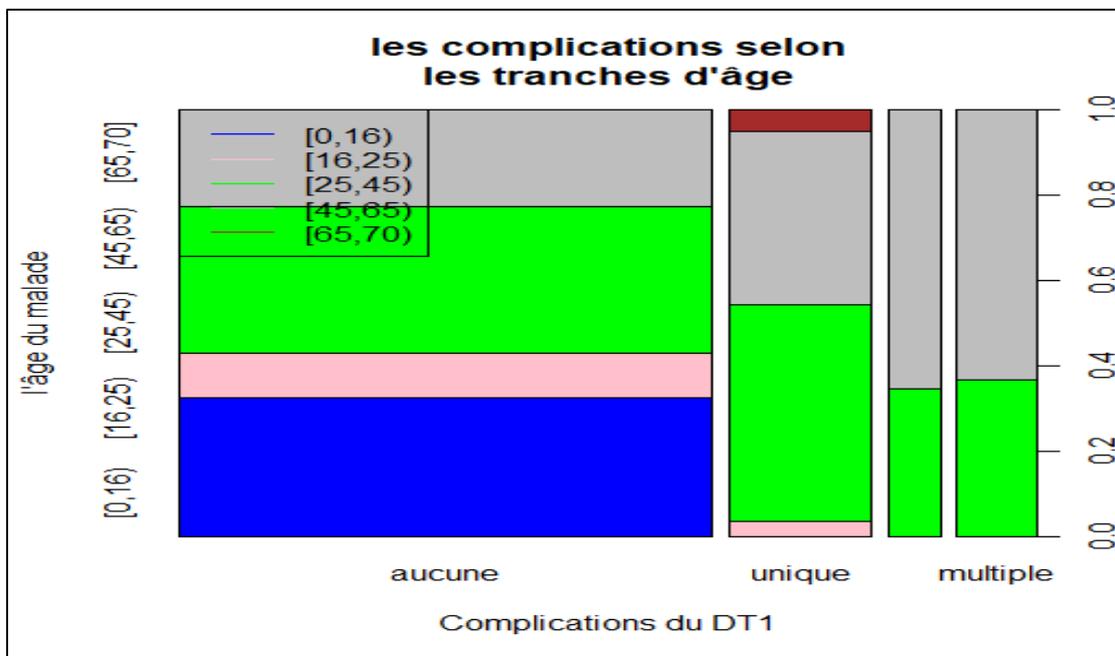


Figure 13: Diagramme en bâton empilé représente la distribution des complications selon les tranche d'âge

8. La régression logistique

La figure numéro 16 démontre une régression logistique on a considéré la variable « COMPLI » (complication) comme une variable réponse avec ses modalités aucune, binaire et multiple, et la modalité de référence est « aucune ».

La première modalité de chaque facteur n'est pas significative, elle est considérée comme modalité de référence. La comparaison se fait par rapport à elle.

8.1. Le sexe

Comparé aux femmes, les hommes n'ont pas un effet significatif sur les complications.

8.2. Les tranche d'âge

Les malades âgés entre 16 et 25 ans ont un odd ratio supérieur à 1 pour les complications binaires et multiples.

Les malades âgés entre 25 et 65 ans ont un odd ratio supérieur à 1 pour tout type des complications.

La tranche d'âge des malades entre 65 ans et 70 ans n'a pas un effet sur les complications.

8.3. Traitement

Concernant les malades qui ont une complication, on enregistre un OR supérieur à 1 pour le traitement ADO.

Pour ceux qui ont deux complications on a des OR proches de 1 pour tout traitement suivis.

Les malades qui suivent un traitement mixte et qui ont des complications multiples marquent un OR supérieur à 1.

8.4. Régime alimentaire

Le régime alimentaire n'a pas un effet significatif sur les complications multiples.

Les deux modalités de régime alimentaire « suivi » et « non suivi » ont des OR=1 pour les complications unique et binaire.

8.5. Le taux de glycémie

Le taux de glycémie n'a pas un effet significatif sur les complications uniques.

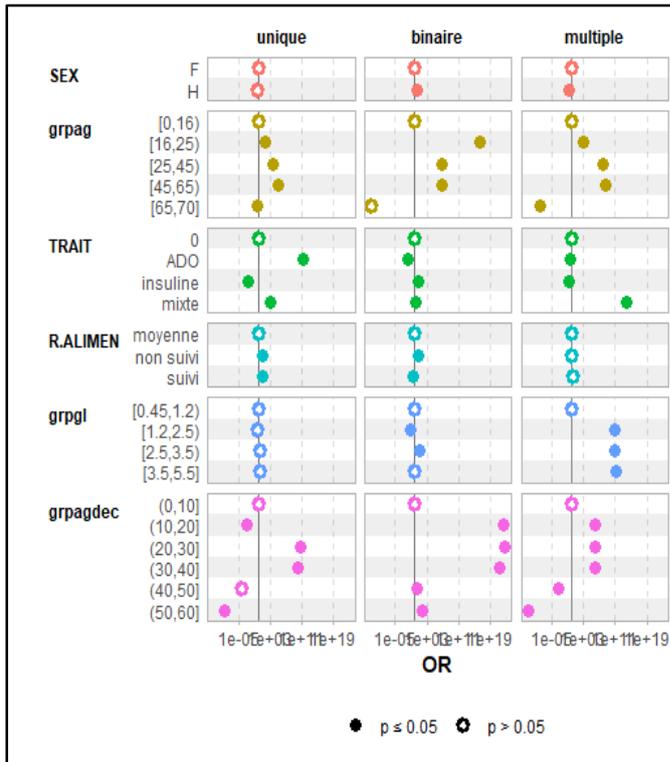
Quand le taux de glycémie est compris entre 1.2g/l et 3.5g/l, OR est égal à 1 pour les complications binaires.

Quand le taux de glycémie est compris entre 1.2g/l et 5.5g/l, l'OR est supérieur à 1 pour les complications multiples.

8.6. L'âge de découverte

Quand l'âge de découverte de la maladie est entre 10 et 40 ans, l'OR est supérieur à 1 pour tout type de complications.

Quand l'âge de découverte de la maladie est entre 40 et 60 ans, l'OR =1 pour les complications binaires et il est inférieur à 1 pour les complication multiples et unique.



- Le codage des variables**
- Sexe : « SEX »
 - Age : « grpag »
 - Traitement : « TRAIT »
 - Régime alimentaire : « R.ALIMENT »
 - Taux de glycémie : « grpgl »
 - Age de découverte de la maladie : « grpagdec »

Figure 14: La régression logistique

Tableau 1 :La distribution des complications

Nombre des complications	Nombre des personnes	Pourcentages %
Aucune	584	73.6%
Unique	32	4.0%
Binaire	118	14.9%
Multiples	60	7.6%

9. La matrice de confusion

La précision de notre modèle est de 81.23%.

L'indicateur Kappa mesure l'accord entre les valeurs réelles et les valeurs prédites par le modèle, une valeur de kappa entre 41% et 60% indique un accord modéré et c'est le cas de notre analyse.

```

Confusion Matrix and Statistics

      truth
pred   multiple binaire unique aucune
multiple  29      0      0      7
binaire   0      59      3     18
unique    0       6     17     19
aucune   31     53     12    540

Overall Statistics

      Accuracy : 0.8123
      95% CI : (0.7834, 0.8389)
      No Information Rate : 0.7355
      P-Value [Acc > NIR] : 2.346e-07

      Kappa : 0.5192

```

Figure 15:La matrice de confusion

Discussion

Cette étude descriptive transversale a été réalisée sur 794 patients ayant la maladie de diabète de type 1 dont 210 sujets souffrent de complications qu'on a réparties en trois classes; unique, binaires et multiples.

L'ensemble des informations médicales avait été extrait à partir de dossier médicale : le suivi de diagnostic, type de traitement, l'état clinique. Le recueil des données s'est fait après consentement des patients.

Le but de notre travail est de définir les individus à risque parmi les malades atteints de diabète de type 1 dans la population de Tlemcen (Maghniya).

Des études montrent que les personnes qui ne suivent pas un régime alimentaire équilibré ont un risque d'affecter l'obésité qui est associée à plusieurs complications métaboliques et cardiovasculaires à court et à long terme (Kambham et al,2001) (National High Blood Pressure Education Program,2004). Ces dernières années, certaines études ont également mis en évidence une association entre l'obésité et le risque d'atteinte rénale chez l'adulte (Srivastava et al,2009) (Mitsnefes et al,2007), où le risque relatif d'insuffisance rénale terminale augmente progressivement avec le degré de surpoids/obésité (Hsu et al,2006). Mais nos résultats sont différents : nous avons constaté que les personnes les plus sensibles aux complications sont celles qui suivent un régime alimentaire équilibré Il est probable qu'ils l'aient suivi après avoir souffert de complication, et cela peut être dû à un manque de sensibilisation.

On a observé que chez la population de Maghniya 90% des malades qui n'ont aucune complication sont sous insuline. Mais le pourcentage d'utilisation de ce médicament diminue chez qui ont une complication ou plus comme l'étude de (Eric et al,2007) qui a montré l'existence des patients présentant une résistance à l'insuline ont un risque ultérieur le plus élevé de développer les complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète de type 1, les études de (Linda et al,2018) montrent qu' une insuline administrée par voie sous-cutanée a action plus rapide (par injection ou perfusion) ainsi que l'utilisation des ADO comme la metformine (sensibilisateur à l'insuline) qui est un médicament moins efficace chez les personnes de moins de 18 ans en surpoids ou obèses et atteintes de diabète de type 1.

Dans notre étude on remarque quand l'âge de découverte de la maladie est pendant les dix premières années ou plus de 40 ans on n'enregistre aucune complication. Concernant les dix premières années , il existe des résultats qui confirment que le risque est réduit ou retardé

dans le développement de l'insuffisance rénale terminale due à la néphropathie diabétique chez les patients diagnostiqués avec un diabète de type 1 avant l'âge de 5 et 10 ans (Finne et al,2005) (Raile et al,2007) (Svensson et al,2006) (Morimoto et al,2007). Une dépendance à l'âge similaire du risque a été trouvée pour la rétinopathie sévère et la cécité due au diabète (Morimoto et al,2007). Les raisons de cet effet de l'âge d'apparition pourraient être, par exemple, génétiques, endocriniennes ou liées aux soins de santé. On pourrait soutenir que les enfants et les familles qui s'habituent au traitement à l'insuline à un âge précoce pourraient mieux adhérer au traitement et à l'alimentation que ceux qui sont diagnostiqués avec le diabète à un âge plus avancé et en particulier pendant la puberté. Des études antérieures (Dahlquist et al,1987) (Olsen et al,2004) ont indiqué que les années près-pubères avec diabète impliquent un risque réduit ou un délai plus long de développement de la néphropathie diabétique et de la rétinopathie. On spécule également depuis longtemps que la puberté, caractérisée par une croissance rapide, des changements hormonaux, en particulier des taux d'androgènes plus élevés et des taux d'IGF-I plus faibles (Amin et al,2003), et une détérioration du contrôle glycémique, peut accélérer les processus conduisant aux complications chroniques du diabète (Lundbaek et al,1970) (Lane et al,2002).

Les diabétiques de plus de 40 ans qui n'enregistrent aucune complication on peut dire qu'ils ont contracté le DT1 récemment, notamment que l'étude de (Graziella et al,2005) a montré que Le risque de diabète de type 1 entre 30 et 49 ans est similaire à celui trouvé dans la même région entre 15 et 29 ans. il a été rapporté que l'incidence de la néphropathie manifeste après 25 ans de diabète (Krolewski et al,1987) (Kofoed-Enevoldsen et al,1987).

Les patients qui ont un taux de glycémie entre 2,5 g/l et 3,5g/l constituent 38% des malades qui ont deux complications et c'est le pourcentage le plus élevé. L'hyperglycémie est le principal facteur de risque de maladie microvasculaire, et la réduction de l'HbA 1c grâce à une gestion intensive du diabète, en particulier au début de la maladie, est associée à des réductions frappantes (environ 70 %) de l'incidence et à une progression plus lente de la maladie microvasculaire (Bergenstal et al,2015). Le rôle du glucose dans les maladies cardiovasculaires a fait l'objet d'une attention considérable. Dans un contexte d'hyperglycémie, les cellules endothéliales vasculaires sont exposées à un risque particulier de développer une hyperglycémie intracellulaire car, contrairement à de nombreux autres types de cellules, elles sont incapables de réguler l'absorption du glucose. (Kaiser et al,1993) Brownlee et ses collègues (Brownlee et al,2001) (Du et al,2003) ont suggéré que l'hyperglycémie intracellulaire entraîne

une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène par la chaîne de transport d'électrons mitochondriale, créant ainsi un stress oxydatif qui conduit à des lésions de l'ADN et l'activation de l'enzyme réparatrice poly(ADP-ribose) polymérase (Du et al,2003).

Dans notre population On remarque que chez les malades qui ont une complication ou plus, les femmes enregistrent plus de 60% des cas. Les études de (Sabita et al ,2006)ont prouvé que les femmes sont beaucoup plus touché par les maladies cardiovasculaires .Ainsi . Une plus grande probabilité de développer une microalbuminurie chez les filles avait déjà été suggérée dans quatre études de cohorte (Schultz et al,1999) (Holl et al,1999) (Goñi et al,2016) (Raman et al,2016) Car les filles sont affectées de manière disproportionnée par les facteurs de risque vasculaire pendant la période pubertaire (par exemple, adiposité, résistance à l'insuline) (Szadkowska et al,2008). Ces résultats suggèrent que si le diagnostic de DT1 survient à la puberté, les filles peuvent être plus à risque de complications vasculaires ultérieures que les garçons. Les données sur les différences entre les sexes dans le risque de maladie rénale ont été mitigées.

Le diabète de type 1 a traditionnellement été étudié comme une maladie chronique de l'enfance. Cependant, dans notre étude le début de l'âge adulte est touché par les complication car cette période est critique pour le développement et l'intégration des compétences de gestion du diabète tout au long de la vie. La plupart des jeunes adultes connaissent de multiples transitions au cours de cette période de développement instable, notamment des changements de style de vie (par exemple, éducation, profession, situation de vie), des changements dans les soins de santé et des changements dans les relations avec les membres de la famille, les amis et les personnes intimes (Maureen et al,2015).

Le jeune adulte représente une période critique à risque pour les personnes atteintes de diabète de type 1. Seuls 17 % des jeunes adultes précoces (âgés de 18 à 25 ans) et 30 % des jeunes adultes tardifs (âgés de 26 à 30 ans) atteints de diabète de type 1 répondent aux recommandations actuelles en matière de contrôle glycémique (c'est-à-dire HbA1c \leq 7,0 %) (Beck et al,2012). Des études longitudinales suggèrent que jusqu'à 50 % des jeunes adultes atteints de diabète de type 1 développent des complications liées au diabète dans la vingtaine (Bryden et al,2003), notamment une rétinopathie, une neuropathie et une hypertension. Les jeunes adultes atteints de diabète de type 1 courent également un risque disproportionné de surpoids ou d'obésité, ce qui pose des risques supplémentaires pour la santé (Rollo et al,2014) (Pinhas-Hamiel et al,2014).

Les personnes adultes ont un risque de développer les complications de diabète de type 1 si sont touché par DT1 à l'âge de puberté (Lane et al,2002). Plusieurs complications se manifestent après une longue durée comme la néphropathie qui apparait après 25 ans de diabète (Krolewski et al,1987) (Kofoed-Enevoldsen et al,1987). (Hammes et al,2011) ont constaté que le risque de RD commence à augmenter environ 10 à 15 ans après le début du diabète de type 1 et est proche de zéro avant.

CONCLUSION

CONCLUSION

Ce travail nous a permis d'étudier les différents facteurs de risques de diabète type 1 dans la population de Tlemcen (Maghnia)

Notre travail se base sur une étude descriptive transversale menée sur 794 diabétiques de type 1.

Dans notre population les facteurs de risque confirmés par la p-value de model de régression sont : l'âge, l'âge de découverte, le traitement et le taux de glycémie,

En terme de prédiction, les jeunes adultes et les adultes sont les plus touchés par les complications du diabète de type 1, l'insuline est le traitement le plus efficace chez la plupart de notre population ainsi que l'âge de découverte de diabète de type 1 le plus affecté par les complications est de 25 jusqu'à 40ans.

L'hyperglycémie reflète un effet sur les complications micro et macro vasculaires..

Dans notre étude on a trouvé que les femmes et les hommes n'enregistrent aucune différence au sein des complications.

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- Amin R, Schultz C, Ong K, et al.; Oxford Regional Prospective Study. Low IGF-I and elevated testosterone during puberty in subjects with type 1 diabetes developing microalbuminuria in comparison to normoalbuminuric control subjects: the Oxford Regional Prospective Study. *Diabetes Care* 2003;26:1456–1461
- Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeke J, deRoos P, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013;504:451-5.
- Babon JA, DeNicola ME, Blodgett DM, et al. Analysis of self-antigen specificity of islet-infiltrating T cells from human donors with type 1 diabetes. *Nat Med* 2016; 22: 1482–87.
- Bakay M, Pandey R, Hakonarson H. Genes involved in type 1 diabetes: an update. *Genes (Basel)* 2013;4:499-521.
- Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008 ; 29:292-302.
- Barnett AH, EffC, Leslie Re t al. Diabetes in identical twins: a study of 200 pairs. *Diabetologia* 1981; 20:87-93.
- Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2009;41:703–7.
- Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity. *Front Immunol* 2012; 3: 211.
- Battaglia M. Experiments by nature: lessons on type 1 diabetes. *Tissue Antigens* 2014; 83: 1–9.
- Beck RW, Tamborlane WV, Bergenstal RM, Miller KM, DuBose SN, Hall CA. The T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4383–4389.

- Bennett ST, Lucassen AM, Gough SC, et al. Susceptibility to human type 1 diabetes at IDDM2 is determined by tandem repeat variation at the insulin gene minisatellite locus. *Nat Genet* 1995;9:284–92.
- Bergenstal RM. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Simply put, there are better glycemic markers! *Diabetes Care* 2015; 38: 1615–21.
- Bergenstal RM. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Simply put, there are better glycemic markers! *Diabetes Care* 2015; 38: 1615–21
- Betts P, Mulligan J, Ward P, Smith B, Wilkin T. Increasing body weight predicts the earlier onset of insulin-dependant diabetes in childhood: testing the 'accelerator hypothesis' (2). *Diabet Med* 2005; 22:144-51.
- Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136:380–387.
- Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One* 2011;6:e25792.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813–20.
- Bryden K, Dunger D, Mayou R, Peveler R, Neil H. Poor prognosis of young adults with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1052–1057.
- Buzzetti R, Quattrocchi C, Nistico L. Dissecting the genetics of type I diabetes: Relevance for familial clustering and differences in incidence. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14:111-28.
- Campbell-Thompson M. Organ donor specimens: what can they tell us about type 1 diabetes? *Pediatr Diabetes* 2015; 16: 320–30.
- Campbell-Thompson ML, Atkinson MA, Butler AE, et al. The diagnosis of insulinitis in human type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013; 56: 2541–43.

- CASTIEL, Le calcul économique en santé, Edition ENSP, Paris 2017. 5-ÉMILE Lévy et De POUVOURVILLE Gérard., (Sous la coordination de), Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé, Collège des Économistes de la Santé, Paris 1 Joseph JJ, Golden SH. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: what next?]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* April 2014 2014; 21: 109–20., 2003.5-
- Cheon CK, Nam HK, Lee KH, Kim SY, Song JS, Kim C. Vitamin D receptor gene polymorphisms and type 1 diabetes mellitus in a Korean population. *Pediatr Int* 2015;57:870-4.
- Cho YH, Craig ME, Donaghue KC. Puberty as an accelerator for diabetes complications. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 18–26.
- Collado-Mesa F, Colhoun HM, Stevens LK, et al.— Prevalence and management of hypertension in type 1 diabetes mellitus in Europe : the eurodiab iddm Complications Study. *Diabet Med*, 1999, 165. 5
- Collart F. (2003) : Insuffisance rénale, protéinurie et néphropathie diabétique. *Rev. Med. Brux.*, 4 : 257-62
- Collart F. (2003) : Insuffisance rénale, protéinurie et néphropathie diabétique. *Rev. Med. Brux.*, 4 : 257-62
- Craig e. Taplin & jennifer m. Barker. Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity*, February 2008; 41(1): 11–18.
- Culina S, Lalanne AI, Afonso G, et al. Islet-reactive CD8+ T cell frequencies in the pancreas, but not in blood, distinguish type 1 diabetic patients from healthy donors. *Sci Immunol* 2018; 3: eao4013.
- Dahlquist G .The aetiology of type 1 diabetes: an epidemiological perspective. *Acta Paediatr Suppl* 1998;425:5-10.
- Dahlquist G, Rudberg S : The prevalence of microalbuminuria in diabetic children and adolescents and its relation to puberty. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:795–800

- Du X, Matsumura T, Edelstein D, et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest* 2003; 112: 1049–57.
- Eric S. Kilpatrick, MD, FRCPATH1, Alan S. Rigby, Stephen L. Atkin. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Complication Risk in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2007 Mar; 30(3): 707-712.
- Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop PH, Gronhagen-Riska C : Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005;294:1782–1787.
- Flemming Pociot, Beena Akolkar, Patrick Concannon, Henry A. Erlich, et al. *Diabetes* 2010 Jul; 59(7): 1561-1571.
- Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, Seifert J, Barriga K, Eisenbarth GS, et al. Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA Pediatr* 2013;167:808-15.
- Gavin, Alberti, Mayer B. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:S5–20.
- Goñi MJ, Forga L, Ibañez B, Cambra K, Mozas D, Anda E. Incidence and risk factors involved in the development of nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus: follow up since onset. *Can J Diabetes* 2016;40:258–263.
- Graziella Bruno, MD1, Cristina Runzo, MD1, Paolo Cavallo-Perin, MD1, Franco Merletti, MD2, et al. Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults Aged 30–49 Years. *Diabetes Care* 2005 Nov; 28(11): 2613-2619.
- Hammes HP, W. Kerner, S. Hofer et al., « La rétinopathie diabétique dans le diabète de type 1 – une analyse contemporaine de 8 784 patients », *Diabetologia*, vol. 54, non. 8, pages 1977-1984, 2011.
- Hasslett C., Edwin R., Boon N., Colledj N.R., Hunter J.A.A. (2005): Davidson, Médecine interne, principe et pratique, traduit de la 19e édition anglaise..Edition Maloine. ISBN.2-224-02789- 3. p : 578-682.

- Holl RW, Grabert M, Thon A, Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes: persistent versus intermittent microalbuminuria and relationship to duration of diabetes, sex, and metabolic control. *Diabetes Care* 1999;22:1555–1560.
- Holmberg H, Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J; ABIS Study Group. Short duration of breast-feeding as a risk-factor for beta-cell autoantibodies in 5-year-old children from the general population. *Br J Nutr* 2007;97:111-6.
- Hsu CY, McCulloch CE, Iribanen C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21–28.
- Hull CM, Peakman M, Tree TIM. Regulatory T cell dysfunction in type 1 diabetes: what’s broken and how can we fix it? *Diabetologia* 2017; 60: 1839–50. 48 Krogvold L, Edwin B, Buanes T, et al. Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes* 2015; 64: 1682–87.
- International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas 6th edition.. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- Kaiser N, Feener EP, Boukobza-Vardi N, et al. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes* 1993; 42: 80–89.
- Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D’Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498–1509.
- Karen D Corbin, Kimberly A Driscoll, Richard E Pratley, Steven R Smith, David M Maahs, Elizabeth J Mayer-Davis. Obesity in Type 1 Diabetes: Pathophysiology, Clinical Impact, and Mechanisms. *Endocrine Reviews*, Volume 39, Issue 5, October 2018, Pages 629–663.
- Kirti Kaul,, Joanna M. Tarr,1 Shamim 1et al .Introduction to diabetes mellitus
- Klein R, Klein BE, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102(1):7-16 .

- Knip M, Åkerblom HK, Becker D, Dosch HM, Dupre J, Fraser W, et al. Hydrolyzed infant formula and early β -cell autoimmunity: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2279-87.
- Knip M, Virtanen SM, Seppä K, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, et al. Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. *N Engl J Med* 2010;363:1900-8.
- Knowler WC, Saad M, Pettitt D et al. Determinants of diabetes mellitus in the pima Indians. *Diabetes Care* 1993; 16:216-27.
- Kofoed-Enevoldsen A, Borch-Johnsen K, Kreiner S, Nerup J, Deckert T. Declining incidence of persistent proteinuria in type I (insulin-dependent) diabetic patients in Denmark. *Diabetes* 1987;36:205–209
- Kostic AD, Gevers D, Siljander H, Vatanen T, Hyötyläinen T, Hämäläinen AM, et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe* 2015;17:260-73.
- Krause MP, Riddell MC, Hawke TJ. Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle: clinical observations and physiological mechanisms. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(4 Pt 1):345–364.
- Krogvold L, Edwin B, Buanes T, Frisk G, Skog O, Anagandula M, et al. Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes* 2015;64:1682-7.
- Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 1987;317:1390–1398p.
- Lamb MM, Miller M, Seifert JA, Frederiksen B, Kroehl M, Rewers M, et al. The effect of childhood cow's milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Pediatr Diabetes* 2015;16:31-8.

- Lampeter EF, McCann SR, Kolb H. Transfer of diabetes type 1 by bone-marrow transplantation. *Lancet* 1998; 351: 568–69.
- Lane PH : Diabetic kidney disease: impact of puberty. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283:F589–F600
- Leete P, Willcox A, Krogvold L, et al. Differential insulinitic profiles determine the extent of β -cell destruction and the age at onset of type 1 diabetes. *Diabetes* 2016; 65: 1362–69.
- Linda A DiMeglio, Carmella Evans-Molina, Richard A Oram. Type 1 diabetes . *Lancet*. 2018 Jun 16; 391(10138): 2449–2462
- Lundbaek K, Christensen NJ, Jensen VA, Johansen K, Olsen TS, Hansen AP, Orskov H, Osterby R : Diabetes, diabetic angiopathy, and growth hormone. *Lancet* 1970;2:131–133
- Mark A Atkinson, George S Eisenbarth, Aaron W Michels. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014; 383: 69–82.
- Martin S, Wolf-Eichbaum D, Duinkerken G, et al. Development of type 1 diabetes despite severe hereditary B-cell deficiency. *N Engl J Med* 2001; 345: 1036–40.
- Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011;12:5-9.
- Maureen Monaghan, Vicki Helgeson, and Deborah Wiebe. Type 1 Diabetes in Young Adulthood. *Curr Diabetes Rev*. 2015; 11(4): 239–250.
- McLarty DG, Athaide I, Botazzo G et al. Islet cell antibodies are not specifically associated with insulin-dependent diabetes in rural Tanzanian Africans. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 9:219-24.
- Michels AW, Landry LG, McDaniel KA, et al. Islet-derived CD4 T cells targeting proinsulin in human autoimmune diabetes. *Diabetes* 2017; 66: 722–34.

- Miettinen ME, Reinert L, Kinnunen L, Harjutsalo V, Koskela P, Surcel HM, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level during early pregnancy and type 1 diabetes risk in the offspring. *Diabetologia* 2012;55:1291-4.
- Mitsnefes M, Kartal J, Khoury P, Daniels S. Adiponectin in children with chronic kidney disease: role of adiposity and kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 46–50.
- Monnier, L. (2010). *Diabétologie* (Issy-les-Moulineaux ; Elsevier Masson). p 1-408.
Perlemuter, L., Sélam, J.-L., and Collin de l’Hortet, G. (2003). *Diabète et maladies métaboliques* (Paris ; Masson). p 1-407
- Morimoto A, Nishimura R, Matsudaira T, Sano H, Tajima N : Is pubertal onset a risk factor for blindness and renal replacement therapy in childhood-onset type 1 diabetes in Japan? *Diabetes Care* 2007;30:2338–2340
- Nanjo K, Miyano M, Kondo M, et al. Insulin Wakayama: familial mutant insulin syndrome in Japan. *Diabetologia* 1987; 30: 87–92
- Nanjo K, Sanke T, Miyano M, et al. Diabetes due to secretion of a structurally abnormal insulin (insulin Wakayama). *J Clin Invest* 1986; 77: 514–519
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555–576.
- Nejentsev S, Sjoroos M, Soukka T, Knip M, Simell O, Lovgren T, et al. Population-based genetic screening for the estimation of type 1 diabetes mellitus risk in Finland: Selective genotyping of markers in the HLA-DQB1, HLA-DQA1 and HLA-DRB1 loci. *Diabet Med* 1999;16:985–992.
- Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Jacobsen BB, Mortensen HB : The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004;18:160–164

- Pessin JE, Saltiel A R. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106(2) :165-169.
- Pinhas-Hamiel O, Levek-Motola N, Kaidar K, et al. Prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome components in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes/MetabRes Rev.* 2014
- Pociot F, Akolkar B, Concannon P, et al. Genetics of type 1 diabetes: What's next? *Diabetes* 2010;59:1561–71.
- Pugliese A, Zeller M, Fernandez A Jr, et al. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDDM2 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nat Genet* 1997;15:293–7.
- Qin WH, Wang HX, Qiu JL, Huang XB, Huang Y, Wu NR, et al. A meta-analysis of association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with the risk of type 1 diabetes mellitus. *J Recept Signal Transduct Res* 2014;34:372-7.
- Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, Holl RW : Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care* 2007;30:2523–2528
- Raman S, Dai H, DeLurgio SA, et al. High hemoglobin A1c variability is associated with early risk of microalbuminuria in children with T1D. *Pediatr Diabetes* 2016;17:398–406.
- Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016;387:2340-8.
- Richardson SJ, Rodriguez-Calvo T, Gerling IC, et al. Islet cell hyperexpression of HLA class I antigens: a defining feature in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2016; 59: 2448–58.
- Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1143- 51.

- Roep BO, Arden SD, de Vries RR, Hutton JC. T-cell clones from a type-1 diabetes patient respond to insulin secretory granule proteins. *Nature* 1990; 345: 632–34.
- Roith, D. and Zick, Y. (2001) *Diabetes Care* 24, 588 – 597. 2.
- Rollo A, Salardi S, Ciavarella A, et al. Transition from pediatric to adult care. Eight years after the transition from pediatric to adult diabetes care: metabolic control, complications and associated diseases. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(7):653–659.
- Roy MS, Klein R, O'Colmain BJ et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adult type I diabetic persons in the United States . *Arch Ophthalmol* 2004 ; 122(4):546-551.
- Sabita S. Soedamah-muthu, John H. Fuller, Henrietta E. Mulnier, Veena S. Raleigh, Ross A. Lawrenson, Helen M. Colhoun, High Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Type 1 Diabetes in the U.K. *Diabetes Care* 29:798 – 804, 2006.
- Sakura H, Iwamoto Y, Sakamoto Y, et al. Structurally abnormal insulin in a diabetic patient: patient characterization of the mutant insulin A3(val-to-leu) isolated from the pancreas. *J Clin Invest* 1986; 78: 1666–1672
- Sane F, Caloone D, Gmyr V, Engelmann I, Belaich S, Kerr-Conte J, et al. Coxsackievirus B4 can infect human pancreas ductal cells and persist in ductal-like cell cultures which results in inhibition of Pdx1 expression and disturbed formation of islet-like cell aggregates. *Cell Mol Life Sci* 2013;70:4169-80.
- Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, et al.; Oxford Regional Prospective Study Group. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. *Diabetes Care* 1999;22:495–502.
- Scott FW, Norris J, Hubert K. Milk and type I diabetes: examining the evidence and broadening the focus. *Diabetes Care* 1996; 19:379-83.
- Shima Rahim Pourana , Abolfazl Bayramib , Farid Mohammadi Arvanagb , Aziz Habibi-Yangjehc , Reza Darvishi Cheshmeh Soltanid , Ramesh Singha,e et al. Biogenic integrated ZnO/Ag nanocomposite: Surface analysis and in vivo practices for the

management of type 1 diabetes complications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* Volume 189, May 2020, 110878.

- Shoelson S, Haneda M, Blix P, et al. Three mutant insulin in man. *Nature* 1983; 302: 540–543
- Simpson M, Brady H, Yin X, Seifert J, Barriga K, Hoffman M, et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia* 2011;54:2779-88.
- Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes* 2012;61:175-8.
- Srivastava T, Alon US, Althahabi R, Garg U. Impact of standardization of creatinine methodology on the assessment of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Res* 2009; 65: 113–116.
- Stephen C. Bain, FRCP, corresponding author Michael A. Klufas, MD, Allen Ho, MD, and David R. Matthews, DPhil . Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review doi: 10.1111/dom.13538.
- Svensson M, Nystrom L, Schon S, Dahlquist G : Age at onset of childhood-onset type 1 diabetes and the development of end-stage renal disease: a nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2006;29:538–542
- Szadkowska A, Pietrzak I, Mianowska B, et al. Insulin sensitivity in type 1 diabetic children and adolescents. *Diabet Med* 2008;25:282–288.
- Tager H, Given B, Baldwin B, et al. A structurally abnormal insulin causing human diabetes. *Nature* 1979; 281: 122–125
- Touhami M , . Zennaki A , Bouchetara A . Évolution épidémiologique du diabète de type 1 chez l'enfant : données du registre du département d'Oran, Algérie, 1973–2017. Doi : 10.1016/j.respe.2019.08.001

- Verge CF, Howard NJ, Irwig L, Simpson JM, Mackerras D, Silink M. Environmental factors in childhood IDDM. A population-based, case-control study. *Diabetes Care* 1994;17:1381-9.
- Virk SA, Donaghue KC, Cho YH, et al. Association between HbA1c variability and risk of microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3257–63.
- Virtanen SM, Läärä E, Hyppönen E, Reijonen H, Räsänen L, Aro A, et al. Cow's milk consumption, HLA-DQB1 genotype, and type 1 diabetes: a nested case-control study of siblings of children with diabetes. Childhood diabetes in Finland study group. *Diabetes* 2000;49:912-7.
- Virtanen SM, Nevalainen J, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Tapanainen H, Uusitalo L, et al. Food consumption and advanced β cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes: a nested case-control design. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:471-8.
- Virtanen SM, Niinistö S, Nevalainen J, Salminen I, Takkinen HM, Kääriä S, et al. Serum fatty acids and risk of advanced beta-cell autoimmunity: a nested case-control study among children with HLA-conferred susceptibility to type I diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64:792-9.
- Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J; ABIS-study group. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 21/2 year-old Swedish children. *Br J Nutr* 2006;95:603-8.
- Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* 2008;455:1109-13.
- Zaoui S , Biémont C, Kaoual Meguenni .Epidémiologie du diabète dans les régions urbaines et rurales de Tlemcen (ouest de l'Algérie). DOI : 10.1684/san.2007.0060
- Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003;290:1721-8.

- Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR et al. Latent Autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): The role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in the diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 1994; 11:299-303 .
- Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512-7.