

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبي بكر بلقايد - تلمسان -

Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen –

**Faculté de Sciences de la Nature et de Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers
(SNV/STU)**

**Laboratoire de Valorisation des Actions de l'Homme pour la Protection de
l'Environnement et Application en Santé Publique**



THESE

Présentée pour l'obtention du **diplôme de DOCTORAT 3^{ème} Cycle LMD**

En : Sciences biologiques

Spécialité : Génétique Moléculaire des Populations Humaines

Par : KHATER Sarra

Thème intitulé

Caractérisation épidémiogénétique de la population de Tlemcen Ouest Algérien par le diabète de type 1 : Modélisation et Analyse comparative dans le bassin Méditerranéen.

Soutenue publiquement, le 28/07/ 22, devant le jury composé de :

Mme BENGUEDDA Wassila	Maitre de conférences A	Univ. Tlemcen	Présidente
Mme AOUAR Amaria	Professeur	Univ. Tlemcen	Directrice de thèse
Mme CHABNI Nafissa	Professeur	Univ. Tlemcen	Co- Directrice de thèse
Mme DALLACHE Fatiha	Professeur	Univ. Mostaganem	Examinatrice
Mme CHERIF Hamida Saida	Maitre de conférences A	Univ. Blida	Examinatrice
Mr MOUSSOUNI Abdellatif	Maitre de Recherche A	CNRPAH	Examinateur

Année Universitaire 2020- 2021

**Caractérisation épidémiogénétique de la population
de Tlemcen Ouest Algérien par le diabète de type 1 :
Modélisation et Analyse comparative dans le bassin
Méditerranéen.**

**Epidemiogenetic characterization of the Tlemcen
population (West Algeria) by type 1 diabetes:
Modeling and comparative analysis in the
Mediterranean basin.**

*Grand hommage et
soutien aux parents et à
la famille de la défunte*
Sarra KHATER

رحمها الله وأسكنها فسيح جناته

Remerciements

Cette thèse est le fruit d'un travail mené en collaboration avec le laboratoire de Valorisation de l'action de l'Homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique de la Faculté des Sciences de la nature et de vie, sciences de la terre et de l'univers de l'Université Tlemcen, le service Pédiatrie du CHU Tlemcen et les différents établissements hospitaliers de la wilaya de Tlemcen.

A la mémoire de la doctorante **Sarra KHATER** رحمها الله ,

Au nom de l'équipe environnement et santé de Lab 10,

Et au nom du comité de la Formation du doctorat **Génétique Moléculaire des Populations Humaines**,

La directrice de la thèse du doctorat Professeur **AOUAR Amaria** et **les parents de la doctorante Sarra KHATER** tiennent à remercier ceux et celles qui ont participé, contribué et facilité la finalisation et la commémoration de la thèse du doctorat de la défunte Sarra KHATER رحمها الله

Les sincères et vifs remerciements vont :

- A l'équipe de formation doctorale **GMPH**.
- Au **Pr. BENDEDDOUCHE Salih** et son équipe du service Pédiatrie CHU Tlemcen et au personnel des différents EPH de la wilaya de Tlemcen où s'est déroulée une grande partie du travail.
- A Madame **BENGUEDDA Wacila** Maître de conférences et adjoint au département Ecologie et Environnement chargée de la poste graduation et la recherche scientifique pour avoir accepté de présider cette soutenance de Thèse.
- Au Professeur **DALACHE Fatiha** d'avoir participé aux Comités de Suivi de thèse et pour l'honneur que vous faites en acceptant de juger ce travail.
- A Madame **CHERIF Hamida Saida** pour l'honneur que vous faites en acceptant de juger ce travail.
- Aux membres des différents comités et conseils scientifiques (CSD, CSF, CSU) de l'Université Tlemcen.

- Aux membres du laboratoire Valorisation des actions de l'homme pour la protection de l'Environnement et application en santé publique.
- Au Professeur **MOKHTARI-SOULIMANE Nassima** Doyenne de la faculté SNV/STU qui s'est investie quant à la soutenance de ce doctorat.
- Au Professeur **AZZI Rachid** vice doyen chargé de la poste graduation et de la recherche scientifique.
- A Mlle **LAOUEDJ Soumia** pour sa présence et sa persistante.
- Au Dr. **HAMDAOUI Houari** qui a contribué de pré à ce travail de doctorat et qui s'est porté volontaire pour l'exposer.

Pr. AOUAR Amaria

Directeur de thèse et Responsable de formation Doctorale GMPH

M. KHATER Abderrahmane & Mme. BEN FEKIR Salima

Parents de la défunte Sarra KHATER رَحْمَهَا اللهُ

Résumé

Le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par une augmentation du taux de glucose dans le sang qui est due à une sécrétion défectueuse d'insuline, à une action insulinique défectueuse ou aux deux.

Le diabète de type 1, ou diabète insulino-dépendant est caractérisé par la perte d'insuline produite par les cellules β des îlots de Langerhans en raison d'une réaction auto-immune des cellules T qui détruit progressivement les cellules β pancréatiques sécrétrices d'insuline

La Fédération internationale du diabète a estimé en 2019 que l'Algérie est classée au 7ème rang des pays ayant la plus forte prévalence du DT1. Il existe un manque de données épidémiologiques concernant le diabète de type 1 (DT1) de l'enfant en Algérie. Cette étude vise à déterminer l'incidence du DT1 chez les enfants moins de 15 ans, vivant à Tlemcen dans le nord-ouest algérien.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective utilisant des données des enfants moins de 15ans ayant été diagnostiqués du DT1 à Tlemcen entre 2015 et 2018, en utilisant la méthode de capture-recapture à deux sources pour estimer l'exhaustivité de la détermination (%). Les incidences moyennes totales, par sexe, groupe d'âge d'apparition et la saison d'apparition ont été calculés pour 100000 et par an.

Résultats : Au cours de la période d'étude, 437 nouveaux cas de DT1 ont été enregistrés, dont 233 garçons et 204 filles, avec un sex-ratio de 1.14. Le taux d'incidence annuel moyen du DT1 chez l'enfant était de 38,5/100 000 avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % : 35,20-41,79 ; Les garçons : 40,51, IC à 95 % : 38,16-42,85 ; Les filles : 36,49, IC à 95 % : 34,17-38,80. Les taux d'incidence globaux en 2015, 2016, 2017 et 2018 étaient respectivement 36,6 (IC à 95 % : 33,72-39,48), 38,7 (IC à 95 % : 35,43-41,97), 39,3 (IC à 95 % : 35,97-42,62) et 39,5 (IC à 95 % : 36,12-42,87) /100 000. Les enfants nouvellement diagnostiqués étaient plus susceptibles de se présenter en hiver et en automne. L'acidocétose au moment du diagnostic a été diagnostiquée chez 29,2 %.

Conclusion : L'incidence moyenne du DT1 de l'enfant à Tlemcen était de 38,5/100 000, cette incidence est dans la catégorie « extrêmement élevée » de la classification du projet du diabète DiaMond de l'Organisation mondiale de la santé donne à cette région un risque très élevé.

Mots clés : Diabète de type 1, enfants, incidence, Tlemcen (Nord-ouest algérien)

Summary

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by an increase in blood glucose levels due to defective insulin secretion, defective insulin action or both.

Type 1 diabetes, or insulin-dependent diabetes, is characterized by the loss of insulin produced by islet β -cells due to an autoimmune T-cell reaction that progressively destroys the insulin-secreting pancreatic β -cells

The International Diabetes Federation estimated in 2019 that Algeria is ranked as the 7th country with the highest prevalence of T1DM. There is a lack of epidemiological data regarding type 1 diabetes (T1DM) in children in Algeria. This study aimed to determine the incidence of T1DM in children under 15 years of age living in Tlemcen in northwestern Algeria.

Material and Methods: This is a retrospective study using data from children under 15 years old diagnosed with T1DM in Tlemcen between 2015 and 2018, using the two-source capture-recapture method to estimate the completeness of determination (%). The total mean incidences, by sex, age group of onset and season of onset were calculated per 100000 and per year.

Results: During the study period, 437 new cases of T1DM were registered, of which 233 were boys and 204 girls, with a sex ratio of 1.14. The mean annual incidence rate of T1DM in children was 38.5/100,000 with a 95% confidence interval (CI): 35.20-41.79; Boys: 40.51, 95% CI: 38.16-42.85; Girls: 36.49, 95% CI: 34.17-38.80. The overall incidence rates in 2015, 2016, 2017, and 2018 were 36.6 (95% CI: 33.72-39.48), 38.7 (95% CI: 35.43-41.97), 39.3 (95% CI: 35.97-42.62), and 39.5 (95% CI: 36.12-42.87)/100,000, respectively. Newly diagnosed children were more likely to present in winter and fall. Ketoacidosis at diagnosis was diagnosed in 29.2%.

Conclusion: The mean incidence of T1DM in children in Tlemcen was 38.5/100,000, this incidence is in the "extremely high" category of the World Health Organization's DiaMond diabetes project classification gives this region a very high risk.

Keywords: Type 1 diabetes, children, incidence, Tlemcen, North-West Algeria

الملخص

داء السكري هو اضطراب استقلابي يتميز بزيادة في مستويات الجلوكوز في الدم بسبب خلل في إفراز الأنسولين أو عمل الأنسولين المعيب أو كليهما.

يتميز مرض السكري من النوع الأول ، أو مرض السكري المعتمد على الأنسولين ، بفقدان الأنسولين الذي تنتجه خلايا جزر لانجرهانز بسبب تفاعل المناعة الذاتية للخلايا التائية التي تدمر تدريجياً خلايا البنكرياس التي تفرز الأنسولين.

قدّر الاتحاد الدولي للسكري في عام 2019 أن الجزائر تحتل المرتبة السابعة بين البلدان التي لديها أعلى انتشار لمرض السكري من النوع الأول . هناك نقص في البيانات الوبائية المتعلقة بالنوع الأول من مرض السكري لدى الأطفال في الجزائر. تهدف هذه الدراسة إلى تحديد نسبة الإصابة بمرض السكري من النوع الأول لدى الأطفال دون سن الخامسة عشرة الذين يعيشون في تلمسان شمال غرب الجزائر.

الوسائل والطرق : هذه دراسة بأثر رجعي باستخدام بيانات من أطفال تقل أعمارهم عن 15 عاماً تم تشخيص إصابتهم بمرض السكري من النوع الأول في تلمسان بين عامي 2015 و 2018 ، باستخدام طريقة الاستيلاء والاستعادة ثنائية المصدر لتقدير اكتمال التحدي (%) تم حساب متوسط الحوادث الإجمالية ، حسب الجنس والفئة العمرية للظهور وموسم البداية لكل 100000 حالة في السنة.

النتائج: خلال فترة الدراسة، تم تسجيل 437 حالة جديدة من مرض السكري من النوع الأول لدى الأطفال دون سن الخامسة عشرة منهم 233 ذكر و 204 بنت، بنسبة جنس 1.14. كان متوسط معدل الوقوع،

الأولاد/38,16-42,85 IC à 95 % : 40,51 , البنات : 34,17-38,80 IC à 95 % : 36,49.

كانت معدلات الإصابة الإجمالية في 2015 و 2016 و 2017 و 2018 كانت على الشكل التالي:

, (33,72-39,48 IC à 95 % : 36,6-

, (35,43-41,97 IC à 95 % : 38,7-

, (35,97-42,62 IC à 95 % : 39,3

/100 000. (36,12-42,87 IC à 95 % : 39,5

الأطفال الذين تم تشخيصهم حديثاً كانوا أكثر عرضة للتواجد في الشتاء والخريف.

. تم تشخيص الحمض الكيتوني عند التشخيص في % 29.2.

الخلاصة : كان معدل حدوث لدى الأطفال في تلمسان 38,5/100000 ، وهذه النسبة تقع في فئة " عالية للغاية " من تصنيف مشروع خاص بمرض السكري التابع لمنظمة الصحة العالمية والذي يعطي هذه المنطقة مخاطر عالية جداً.

الكلمات المفتاحية : السكري من النوع الأول ، الأطفال ، الإصابة ، تلمسان ، شمال غرب الجزائري .

Table des matières

Résumé

Abstract

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction.....15

Chapitre 1. Revue de la littérature

1. Le diabète de type 1	18
2. Classification du diabète de type 1.....	18
2.1. Le diabète de type 1 auto-immune	18
2.2. Le diabète de type 1 idiopathique.....	19
3. Epidémiologie du diabète de type 1.....	19
3.1. Dans le monde	19
3.2. En Algérie	23
4. Physiopathologie du diabète de type 1	24
5. Etudes génétiques en diabète de type 1.....	25
6. Susceptibilité génétique du diabète de type 1	27
6.1. Le locus HLA.....	28
6.2. Facteurs génétiques non HLA.....	30
6.2.1. Gène de l'insuline INS.....	30
6.2.2. Le gène <i>PTPN22</i>	31
6.2.3. Le gène <i>CTLA-4</i>	32
7. Antécédents familiaux de diabète	33
7.1. Antécédents familiaux de diabète de type 1	33
7.2. Antécédents familiaux de diabète de type 2.....	35
8. La consanguinité et le diabète de type 1	35
9. Le groupe sanguin ABO et le diabète de type 1.....	36
10. Facteurs environnementaux et le diabète de type 1	37

10.1. Les infections virales.....	37
10.2. Facteurs alimentaires	38
10.3. La vitamine D.....	39
10.4. Le poids à la naissance.....	40
10.5. La césarienne et le diabète de type 1.....	41

Chapitre 2. Patients et méthodes

1. Justification de l'étude.....	42
2. Présentation de la zone d'étude.....	43
2.1. Données géographiques.....	43
2.2. Données démographiques.....	44
3. Plan d'étude et identification des sujets d'étude.....	44
3.1. Le dossier médical.....	44
3.2. Le questionnaire.....	46
3.3. Les variables d'intérêts étudiées.....	46
3.3.1. Les variables générales.....	46
3.3.2. Les variables spécifiques aux enfants diabétiques.....	47
4. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	48
5. Traitements des données.....	48
5.1. Analyses statistiques.....	48
5.2. Calcule de l'incidence et de la prévalence.....	48
6. Prélèvements sanguins.....	51

Chapitre 3. Résultats et Discussion

I. Résultats.....	52
1. Etude descriptive (Description de la population d'étude)	52
1.1. Distribution des diabétiques de type 1 selon le sexe	52
1.2. Age au diagnostic du diabète de type 1.....	52
1.3. Répartition des diabétiques de type 1 par gradient géographique.....	54
1.4. Antécédents familiaux de diabète.....	54
1.5. La consanguinité	57
1.6. Groupes sanguin et rhésus de la population étudiée.....	57
1.7. Le mode d'accouchement	58
1.8. Le poids à la naissance.....	58
1.9. Type et durée d'allaitement	59

1.10. La diversification alimentaire	59
1.11. Les antécédents viraux.....	60
1.12. Mode de révélation du diabète.....	60
1.13. Equilibre glycémique.....	61
1.14. La vitamine D.....	61
1.15. Statut des auto-anticorps	63
2. Epidémiologie du diabète de type 1 à Tlemcen.....	63
2.1. Incidence du diabète de type 1 chez les enfants de moins de 15 ans à Tlemcen.....	63
2.1.1. Nombre de cas et incidence annuelle de diabète de type 1 chez les enfants âgés de moins de 15 ans entre 2015 et 2018 à Tlemcen.....	63
2.1.2. Incidence du diabète de type 1 chez les enfants de moins de 15 ans par groupe d'âge entre 2015 et 2018 à Tlemcen	65
2.1.3. Incidence du diabète de type 1 chez les enfants de moins de 15 ans par circonscriptions de Tlemcen	66
2.1.4. Variations saisonnières de l'incidence du diabète de type 1 à Tlemcen.....	67
2.2. Prévalence du diabète de type 1 chez les enfants de moins de 15 ans à Tlemcen.....	68
2.2.1. Prévalence du diabète de type 1 chez les enfants de moins de 15 ans par sexe et par groupe d'âge à Tlemcen.....	68
2.2.2. Prévalence du diabète de type 1 chez les enfants de moins de 15 ans par circonscriptions de Tlemcen.....	69
3. Facteurs associés au diabète de type 1 chez l'enfant à Tlemcen.....	70
3.1. Les facteurs sociodémographiques et anthropométriques.....	70
3.2. Antécédents familiaux et personnel dans la population étudiée	70
3.3 Facteurs environnementaux pendant la période néonatale et postnatale	71
II. Discussion :.....	73
1. Incidence et prévalence.....	73
1.1. Incidence	73
1.2. Prévalence.....	75
2. Facteurs de risque	76
2.1. Age du diagnostic	76
2.2. Antécédents familiaux.....	77
2.3. La vitamine D.....	78
2.4. La consanguinité	79
2.5. Les infections virales	80

2.6. Allaitement	81
2.7. Le poids à la naissance.....	81
2.8. Le mode d'accouchement (la césarienne).....	82
3. Modélisation et analyse comparative inter-populations.....	83
3.1. Variabilité inter-localités "inter circonscription" de Tlemcen du DT1 chez l'enfant.....	83
3.2. Variabilité inter populations de l'Algérie du DT1 chez l'enfant.....	84
3.3. Variabilité inter population dans le bassin méditerranéen du DT1 chez l'enfant.....	84
3.4. Variabilité inter population dans le monde arabo-musulman du DT1 chez l'enfant.....	85
3.5. Variabilité inter populations dans le monde du DT1 chez l'enfant.....	86
Conclusion.....	88
Références bibliographiques.....	90
Annexes.....	101

Liste des abréviations

ABO : système sanguin

ACP : analyse en composantes principales

ADA : Association américaine du diabète

ADN : Acide désoxyribonucléique

ANDRS : l'Agence Nationale pour le Développement de la Recherche en Santé Algérie.

CHU : centre hospitalo-universitaire

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CNAS : Caisse National d'Assurance maladies

DERI : Diabetes Epidemiology Research International

DG : Diabète gestationnel

DQA et *DQB* : noms de gènes

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique

EHSME : établissement hospitalier spécialisé mère et enfant

EPH : établissement public hospitalier

ELISA : kit pour test immunologique qui permet la détection ou le dosage de molécules dans un échantillon biologique.

GAD : anti-glutamate décarboxylase

GADA : anti-décarboxylase d'acide glutamique.

GWAS : association pangénomique ou Genomewide association studies

HbA1C : Hémoglobine glyqué.

HLA : Human Leucocyte Antigens

HLA-DR /DQ : des allèles du HLA

IAA : auto-anticorps anti-insuline

IA-2 : anti-tyrosine phosphatase

IC : Intervalle de confiance

ICA: anticorps anti-cellules d'îlots.

IDF : Fédération internationale du diabète

INSP : Institut National de Santé Publique

Mb : méga base

MENA: Middle East and North Africa

MNSs : un système sanguin

ONS : office national de statistiques

OR : Odds Ratio.

RA : Le risque attribuable.

RApp : Le risque attribuable proportionnel de la population.

RR : Le risque relatif.

SNP : Single nucleotide polymorphism

TPO : anticorps anti- thyroperoxydase.

T1DGC : Type 1 Diabetes Genetics Consortium

WHO: world Health Organization

ZnT8 : auto-anticorps anti-transporteur 8 de zinc

Liste des figures

Figure 1. Top 10 des pays pour le nombre estimé de cas incidents du DT1 chez les enfants de 0 à 14 ans pour 100 000 enfants par an en 2019 (IDF, 2019)	23
Figure 2. Le graphique montre l'effet de la fréquence d'un allèle de la maladie dans la population et sa taille de l'effet sur le choix optimal de la conception de l'étude.....	26
Figure 3. Carte schématique de la région HLA montrant des gènes associés au DT1. Les positions de la carte sur le chromosome 6 proviennent de HapMap Rel 28 NCBI B36. Asterisk (*) indique les cartes du signal à une région de 500 kb entre le gène UBD et le gène MAS1L comprenant également plusieurs autres gènes (Aly et al, 2008)	29
Figure 4. Localisation géographique de la wilaya de Tlemcen. (Aouar A. et al, 2012).....	43
Figure 5. Distribution des diabétiques de type 1 selon le sexe.....	52
Figure 6. Distribution des enfants diabétiques selon les tranches d'âge au diagnostic.....	53
Figure 7. Distribution des enfants diabétiques selon l'âge au diagnostic.....	53
Figure 8. Répartition du DT1 par gradient géographique.....	54
Figure 9. Antécédents familiaux de diabète de type1.....	55
Figure 10. Antécédents familiaux de DT2.....	56
Figure 11. Fréquence de la consanguinité dans la population diabétique.....	57
Figure 12. Groupes sanguin et rhésus de la population étudiée.....	57
Figure 13. Le mode d'accouchement des mères d'enfants diabétiques dans notre population d'étude.....	58
Figure 14. Le poids à la naissance des enfants diabétiques.....	58
Figure 15. Type et durée d'allaitement.....	59
Figure 16. Diversification alimentaire.....	59
Figure 17. Antécédents viraux des enfants diabétiques.....	60
Figure 18. Présentations cliniques au diagnostic.....	60
Figure 19. Equilibre glycémique.....	61
Figure 20. Taux de la vitamine D.....	62
Figure 21. Supplémentation en vitamine D.....	62

Figure 22. Statut des auto-anticorps.....	63
Figure 23. Distribution de l'incidence du diabète de type 1 chez les enfants par circonscription de Tlemcen (pour 100 000).....	67
Figure 24. Distribution de la prévalence du diabète de type 1 chez les enfants par circonscription de Tlemcen (pour 100 000).....	69
Figure 25. Analyse en composante principale des incidences des différentes circonscriptions de Tlemcen.....	83
Figure 26. Analyse en composante principale des incidences des populations de l'Algérie.....	84
Figure 27. Analyse en composante principale des incidences des populations du bassin méditerranéen.....	85
Figure 28. Analyse en composante principale des incidences des populations du monde arabo-musulman.....	86
Figure 29. Analyse en composante principale des incidences des populations du monde.....	87

Liste des tableaux

Tableau 1. Nombre de cas et incidence annuelle du DT11 chez les enfants de moins de 15 ans, pour 100 000 enfants par année et par sexe entre 2015 et 2018 à Tlemcen.....	64
Tableau 2. Incidence annuelle du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans pour 100 000 enfants par année et par groupe d'âge entre 2015 et 2018 à Tlemcen.....	65
Tableau 3. Incidence annuelle du diabète de type 1 chez les enfants de moins de 15 ans pour 100 000 enfants par année, par sexe et par groupe d'âge entre 2015 et 2018 à Tlemcen.....	66
Tableau 4. Incidence du DT1 chez les enfants par circonscriptions de Tlemcen.....	66
Tableau 5. Prévalence du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans pour 100000 enfants, par sexe et par groupe d'âge.....	68
Tableau 6. Prévalence du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans pour 100000 enfants, par circonscriptions de Tlemcen.....	69
Tableau 7. Facteurs sociodémographiques et anthropométriques des enfants diabétiques et des enfants témoins.....=.....	70
Tableau 8. Antécédents familiaux et personnel des enfants diabétiques et des enfants témoins.....	71
Tableau 9. Facteurs environnementaux pendant la période néonatale des diabétiques et des enfants témoins.....	72

Introduction

Introduction

Le diabète dans le monde est devenu un problème majeur de santé publique au cours de ces dernières décennies, malgré les défis majeurs dans le développement des approches de gestion et de prévention du diabète, sa prévalence ne cesse d'augmenter.

Le diabète de type 1 (DT1) ou diabète insulino-dépendant est l'une des maladies chroniques les plus courantes chez les enfants et les adolescents dont son incidence augmente dans le monde (**Borchers et al, 2010**). Il représente 5 à 10% du nombre total de diabétiques observés dans le monde, bien loin derrière le diabète de type 2 (DT2) ou non insulino-dépendant (**WHO, 2016 ; Daneman, 2006**), augmente chaque année d'environ 3% (**DIAMOND Project Group, 2006**).

L'incidence du DT1 varie considérablement d'un pays à un autre, il existe une disparité géographique dans les tendances épidémiologiques du diabète infantile dans le monde (**Borchers et al, 2010**). Les taux d'incidence les plus élevés ont été enregistrés en Finlande, en Suède et en Sardaigne, alors que les populations d'Asie de l'Est et d'Amérindiens présentaient les taux les plus faibles (**Tuomilehto, 2013**). La raison de cette hétérogénéité géographique des tendances de l'incidence est due à des facteurs tels que la variabilité de la prédisposition génétique et les déclencheurs environnementaux de la destruction auto-immune des cellules bêta-pancréatiques (**Dzidzonu et al, 2015 ; Patterson et al, 2001**).

En Algérie, les caractéristiques et l'évolution du DT1 sont mal connues, il y a peu de données sur l'épidémiologie du diabète, seules trois registres régionaux fonctionnels pour le DT1 chez l'enfant. La prévalence totale des diabétiques en Algérie est passée d'un million de personnes en 1993 à plus de 2 500 000 personnes en 2007, soit 10% de la population en 2010. Avec une prévalence de 7,3% en 2007 (**INSP, 2009**). L'incidence du DT1 avant l'âge de 15 ans est en progression ; dans la région de Constantine (Est Algérien), l'incidence passe de 9,1 en 1997 à 12,3 pour 100 000 en 2002. Dans la région de Tlemcen (Ouest Algérien), la prévalence du DT2 est de 10,5 % et celle du DT1 est de 3,7 % (**Belhadj et al, 2005**).

Le DT1 ou diabète juvénile est une maladie auto-immune chronique caractérisée par la destruction progressive des cellules- β pancréatiques, qui entraîne une carence permanente en insuline (ADA, 2012), cette réaction auto-immune survient sur un terrain de susceptibilité génétique à la suite de facteurs environnementaux déclenchant (Philips, 2012). Les personnes atteintes du diabète peuvent ressentir des symptômes d'intensité variée associés à l'hyperglycémie chronique tels que la polyurie, la polydipsie, la perte de poids, la polyphagie et une plus grande susceptibilité à certaines infections. L'excès chronique de glucose sanguin occasionne des complications aiguës potentiellement mortelles et des complications chroniques inévitables liées aux microangiopathies et aux macro-angiopathies (ADA, 2010).

La consanguinité entraîne une augmentation de l'incidence des maladies à hérédité complexe ou multifactorielle comme le DT1 (Khlal, 1986). Dans la région de l'ouest Algérien, qui est connue pour son histoire de mariages consanguins, il y a un taux élevé de consanguinité (AOUAR et al, 2009).

Au cours des dernières années, plusieurs groupes de recherche ont caractérisé les populations humaines par les polymorphismes génétiques (groupes sanguins, MNSs, Duffy), par la consanguinité, par les morbidités et la mortalité, cette caractérisation permet de décrire la constitution génétique des populations et identifier les variations génétiques entre les populations, elle est aussi utilisée dans les études d'association visant à identifier les variants de la séquence d'ADN pour les prédispositions aux maladies multifactorielles.

Dans le même contexte, et devant la rareté des études sur le DT1 en Algérie, notre étude s'est intéressée à la compréhension de ce type de diabète chez l'enfant dans une population dite endogame de la Wilaya de Tlemcen à l'extrême Nord-Ouest Algérien, limitrophe avec le Maroc, définie par des conditions géographiques spécifiques et connue par sa richesse socioculturelle.

Les objectifs de l'étude :

- Caractériser la population de Tlemcen par le DT1 chez l'enfant en utilisant une étude basée sur la population ;
- Calculer l'incidence du DT1 chez l'enfant dans la wilaya de Tlemcen ;
- Calculer la prévalence du DT1 chez l'enfant dans la wilaya de Tlemcen ;
- Faire une analyse comparative des résultats obtenus à l'échelle nationale et dans le bassin méditerranéen.

- Evaluer la situation de la consanguinité et ses conséquences sur la prévalence du DT1 dans notre population d'étude ;
- Rechercher d'autres facteurs (Environnementaux...) prédisposant le DT1 chez l'enfant dans notre population de Tlemcen.

Revue de la littérature

Revue de la littérature

Le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par une augmentation du taux de glucose dans le sang qui est due à une sécrétion défectueuse d'insuline, à une action insulinique défectueuse ou aux deux (**American Diabetes Association, 2012**).

Il existe trois principaux types du diabète : le diabète de type 1 (DT1), le diabète de type 2 (DT2) ou non insulino-dépendant et le diabète gestationnel (DG) (**IDF, 2013**).

1. Le diabète de type 1 (DT1)

Le DT1 est une maladie chronique caractérisée par la production insuffisante d'insuline due à la destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas. Cependant, la maladie peut se développer chez les adultes, l'apparition la plus fréquente survient dans l'enfance (**Ide, 2003 ; Van Belle, 2011**).

Selon l'étude NHANES aux Etats-Unis, 69% des cas de diabète chez les enfants de 12 à 19 ans étaient du DT1, tandis que les 31% restants étaient des DT2 (**Demmer et al, 2013**).

2. Classification du DT1

Le DT1, ou diabète insulino-dépendant (**Gavin et al, 2003**) est caractérisé par la perte de la production d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans en raison d'une réaction auto-immune des cellules T qui détruit progressivement les cellules β pancréatiques sécrétrices d'insuline (**Stern, 2003**). Selon l'AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, il y a deux types du DT1 (**ADA, 2014**).

2.1 Le DT1 auto-immune

Ou diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile qui représente 5 à 10% du diabète et est due à la destruction auto-immune cellulaire des cellules β pancréatiques, ce diabète est défini par la présence d'un ou de plusieurs marqueurs auto-immuns (anticorps anti-cellules d'îlots, anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase IA-2).

Cette forme est fortement associée aux gènes HLA- DQA et la maladie a de fortes associations HLA, avec un lien avec les gènes *DQA* et *DQB*. Ces allèles HLA-DR /DQ peuvent être prédisposants ou protecteurs.

Ce type de diabète est associé aux autres affections auto-immunes telle la maladie de Basedow, la thyroïdite de Hashimoto, la maladie d'Addison, le vitiligo et la maladie de Biermer).

2.2 Le DT1 idiopathique

Cette forme du diabète est fortement héréditaire, caractérisé par l'absence de preuves immunologiques pour l'auto-immunité des cellules β et n'est pas associée aux gènes HLA. Ce diabète est plus fréquent chez les sujets d'origine africaine ou asiatique.

3. Epidémiologie du DT1

L'épidémiologie est définie comme « l'étude de la distribution et des déterminants des états et des événements liés à la santé dans les populations, et les applications de cette étude au contrôle des problèmes de santé » (**Last, 1983**).

3.1 Dans le monde

A travers le monde, plusieurs enquêtes et études épidémiologiques à base de registres d'incidences et de prévalences bien établis ont été développés au cours des dernières décennies pour le DT1, telles que Diabetes Epidemiology Research International (DERI) Study, Diabetes Mondiale study (DIAMOND), Europe Diabetes study (EURODIAB), SEARCH for Diabetes in Youth (SEARCH) study et l'Atlas de l'IDF.

Le diabète sucré est un problème de santé mondial croissant, Sa prévalence est en nette augmentation. En 2000, le diabète affectait environ 171 millions de personnes dans le monde, en 2011, ce chiffre est passé à plus de 366 millions (**IDF, 2015**). En 2016, le diabète touche plus de 425 millions de personnes dans le monde et près d'un million d'enfants et d'adolescents de moins de 20 ans atteints du DT1. Ce chiffre pourrait s'élever à 629 millions en 2045 (**IDF, 2017**).

Le DT1 est l'affection endocrinienne et métabolique la plus fréquente chez l'enfant. Le DT1 représente 80% à 90% du diabète chez les enfants et les adolescents (**Craig et al, 2005**). La

Fédération Internationale du Diabète (FID), indique que plus de 96 000 enfants et adolescents de moins de 15 ans sont diagnostiqués chaque année du DT1 (**IDF, 2017**).

Depuis 1950, l'incidence du DT1 chez l'enfant a augmenté essentiellement dans le monde entier, le projet OMS DiaMond donnant des estimations de l'augmentation annuelle globale de 2,4% pour la période 1990-1994 et de 3,4% pour la période 1995-1999 (**DIAMOND Project Group, 2006**).

L'incidence du DT1 est en hausse partout dans le monde en particulier chez les enfants moins de 15 ans, cette incidence est évaluée à environ 3 %, avec l'existence d'une variabilité géographique (**DIAMOND Project Group, 2006 ; Patterson et al, 2009**).

L'incidence du DT1 est très variable selon les pays, il y a une disparité géographique des tendances épidémiologiques du diabète de l'enfant à travers le monde (**Borchers et al, 2010**). L'Asie de l'Est et l'Amérique native enregistrent les taux d'incidences les plus faibles, d'environ 0,1-8/100 000/an, tandis que les taux les plus élevés ont été enregistrés en Finlande avec plus de 60/100 000/an, en Suède avec 47/100 000/an et en Italie avec 40/100 000/an (**Tuomilehto, 2013**). Cette hétérogénéité géographique dans les tendances d'incidence est due à des facteurs tels que la variabilité de la prédisposition génétique et les déclencheurs environnementaux de la destruction auto-immune des cellules bêta-pancréatiques (**Borchers et al, 2010 ; Patterson, 2001**).

En Europe, les pays scandinaves ont les taux d'incidence les plus élevés, comme dans la Finlande, avec une incidence de 64.3/100.000/an (**Harjutsalo et al, 2013**). En Italie dans la région de Vénétie, la prévalence du DT1 chez les enfants de moins de 18 ans était de 1,26 cas pour 1000 sujets, avec une augmentation de la prévalence de 15,8% de 2008 à 2013 (**Marigliano et al, 2014**).

La fréquence est élevée au Royaume-Uni et d'intermédiaire à élevée dans une grande partie de l'Europe centrale, avec des taux plus faibles en Europe du Sud. Il existe un gradient Nord-Sud dans la distribution de la maladie en Europe et dans d'autres parties du monde, une relation linéaire a été notée entre la diminution de l'incidence de DT1 et la diminution de la distance à l'équateur. (**Patterson et al, 2009**). Des exceptions marquées dans certains pays

comme le Koweït et l'Italie qui connaissent une forte augmentation inexplicée de taux d'incidence de la maladie (**Patterson et al, 2009**).

En Espagne l'incidence du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans en Estrémadure au cours de la période 2003-2007 était de 25,2/100 000/an (**Gimeno et al, 2014**).

En France, entre 2013 et 2015, 6 424 enfants ont été identifiés comme nouvellement atteints de DT1. L'incidence était de 18,0/100 000/an (**Piffaretti et al, 2017**). En Turquie, en 2009, une étude sur la fréquence du DT1 chez les écoliers âgés de 6 à 18 ans vivant à Istanbul a déclaré une prévalence de 0,67 pour 1000 (**Akesen et al, 2011**). Dans la région sud-est de l'Anatolie à Diyarbakır, la prévalence du DT1 était de 0,42 pour 1000 écoliers âgés de 6 à 18 (**Demirbilek et al, 2015**).

En Amérique du nord l'incidence du DT1 est élevée à très élevée. Aux États-Unis, l'incidence du DT1 est élevée, d'après une étude de l'épidémiologie du DT1 à Philadelphie effectuée, entre 2000 et 2004, l'incidence était de 17,0/100 000/an avec une augmentation annuelle moyenne de 1,5% (**Lipman et al, 2013**). Dans le sud-est du Wisconsin l'incidence du DT1 chez les enfants de moins de 19 ans entre 1995 et 2004 était de 27,92/100 000/an, avec une augmentation annuelle moyenne de 2,39% (**Evertsen et al, 2009**).

Au Canada, à Terre Neuve et Labrador, l'incidence du DT1 est très élevée. Dans la période allant de 1987 à 2010 l'incidence chez les enfants de moins de 15 ans était de 37,7/100 000/an (**Leigh et al, 2012**). Dans une cohorte d'enfants et de jeunes canadiens l'incidence de 2007 à 2010 était de 49,9/100 000/an, avec une augmentation de 1,03% (**Danya et al, 2017**).

En Amérique du Sud, l'incidence du DT1 est d'intermédiaire à faible, environ 0,5/100 000/an au Pérou (**DIAMOND Project Group, 2006**), et de 7-8/100 000/an au Brésil (**Negrato et al, 2006**).

Les pays asiatiques ont généralement une incidence faible du DT1, 70% d'entre eux ont une incidence inférieure à 1/100 000/an. Des exceptions parmi les populations asiatiques était le Koweït et l'Arabie Saoudite (AS), avec une incidence très élevée au Koweït (44,5/100 000/an), et en AS le nombre d'enfants et d'adolescents du moins de 20 ans atteints du DT1 est estimé à

35.000 en 2017 (**FID, 2017**). Deux études ont rapporté les taux d'incidence du DT1 entre 1990 et 2009 à Dhahran, à l'Est de l'AS (**Abduljabbar et al, 2010**) et à Al Madina, au nord-ouest de l'AS (**Abduljabbar et al, 2010**). Les taux d'incidence du DT1 chez ces enfants de 0 à 14 ans étaient 27,52/100 000/an et 26,7/100 000/an respectivement.

En Asie du Sud et en Afrique, les taux d'incidence sont beaucoup plus faibles, avec des estimations de seulement 18 000 nouveaux cas par an en Asie du Sud-Est et des taux d'incidence de 3,5-12/100000/an en Afrique subsaharienne (**Mauvais et al, 2004**). Cela peut refléter des différences réelles de la prévalence du DT1 selon les pays et les ethnies (**Dabelea, 2009**).

La Corée et le Japon ont montré des taux d'incidence très faibles. En Corée, les taux d'incidence du DT1 chez les enfants et les adolescents de moins de 15 ans ont progressé de 1,06/100 000/an à 1,36/100 000/an (**Zhang et al, 2008**).

En Chine, l'incidence globale du DT1 était de 0,74/100 000/an entre 1980 et 2013. L'incidence a augmenté de 0,57 en 1990 à 1,04 en 2000 et à 3,36 en 2010, l'augmentation annuelle moyenne de l'incidence était de 9,0%.

Parmi les populations africaines dont l'incidence considérée d'intermédiaire à faible, l'Afrique du nord, où il y a peu d'études concernant l'épidémiologie du DT1 chez les enfants. En Egypte, dans la région du delta du Nil, l'incidence du DT1 chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en 1996, 2006 et 2011 était respectivement de 0,7/100 000/an, 2,0/100 000/an et 3,1/100 000/an, la prévalence au cours des mêmes années était respectivement de 1,9/100 000/an, 15,5/100 000/an et 26,8/100 000/an (**Magdy et al, 2014**).

En Tunisie (à Beja, Gafsa, Kairoan et Monastir), la prévalence de DT1, dans la période de 1990 à 1999, est estimée à 7,7/100 000/an (**DIAMOND Project Group, 2006**). A Benghazi en Libye, la prévalence du diabète est estimée à 14,1%, l'incidence annuelle moyenne du DT1 chez les enfants de 0-14 ans était de 7,8/100 000/an entre 1991 et 2000 (**Kadiki et Roacid, 2002**).

Les données épidémiologiques sont incomplètes, de nombreux pays ne disposent pas d'études sur la prévalence et l'incidence du DT1 (**Rich et al, 2007**).

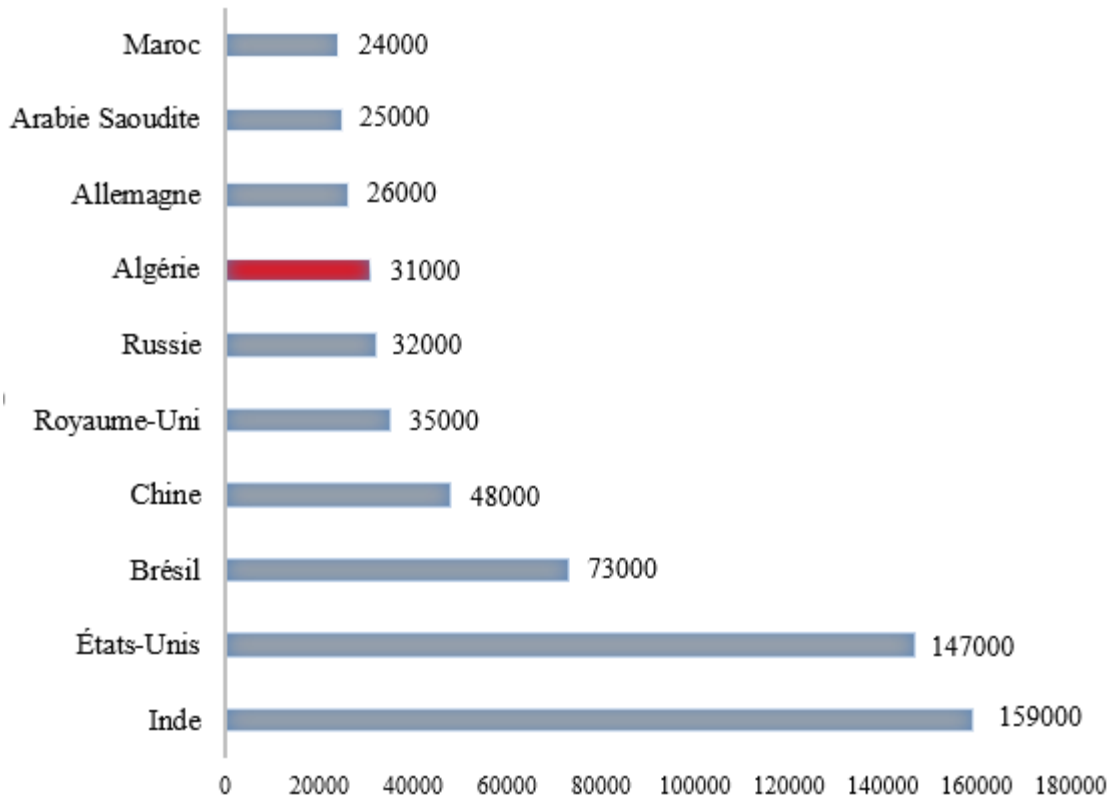


Figure 1. Top 10 des pays pour le nombre estimé de cas incidents du DT1 chez les enfants de 0 à 14 ans pour 100 000 enfants par an en 2019 (IDF, 2019).

3.2 En Algérie

En Algérie il y a peu de données sur l'incidence et la prévalence du DT1 chez les enfants, seuls trois registres régionaux fonctionnels pour le DT1 chez les enfants de moins de 15 ans. Le premier registre a été créé à Oran (Ouest Algérien) en 1980, le deuxième a été créé à Constantine (Est Algérien) en 2000 et le troisième registre a été créé à Alger (région centrale de l'Algérie) en 2010 (Larbi et al, 2014).

Dans la wilaya d'Alger, l'incidence globale du diabète chez les enfants âgés de moins de 15 ans durant l'année 2010, était de 22,3 cas pour 100 000 ; en 2011, l'incidence était de 22,8 pour 100.000, en 2012 l'incidence était de 26,0 pour 100.000, en 2013 l'incidence était de 26,9 pour 100.000 et en 2014 l'incidence était de 30,7 pour 100.000 enfants âgés de moins de 15 ans (INSPA, 2015).

En 2000 l'incidence du DT1 était de 12 cas pour 100 000 personnes, représentant environ 1146 nouveaux cas par an pour l'ensemble du pays selon les chiffres du recensement de 2008 **(ONSR, 2010)**.

Selon l'étude de Touhami et al sur l'évolution épidémiologique du DT1 chez l'enfant dans la région d'Oran (Ouest Algérien), l'incidence moyenne annuelle du DT1 chez les enfants âgés de moins de 15, passe de 2.46 nouveaux cas diabétiques pour 100 000 dans la période 1973-1977 à 31.12 nouveaux cas, pour la période 2013-2017, avec une progression annuelle moyenne de plus de 18.78% par an, sur une période de 25 ans de 1992 à 2017. En 2017, la prévalence du DT1 chez l'enfant à Oran était de 207/100 000 enfants de moins de 15 ans, soit 1 cas pour 482 enfants de moins de 15 ans **(Touhami et al, 2019)**.

Dans la région de Constantine (Est Algérien), en 20 ans, l'incidence du DT1 est passée de 7,2 à 9,02 par 100 000 enfants **(Bouderda et al, 2008)**. Une incidence moyenne du DT1 de 14,33 a été rapportée dans la période de 2000 à 2004. Dans la région de Tlemcen, la prévalence du DT1 est de 3.7 % **(Belhadj et al, 2005)**.

Selon les estimations de la FID de 2017, l'Algérie prend la 6^{ème} place parmi les pays où la prévalence du DT1 est la plus élevée avec 42.500 enfants et d'adolescents (<20 ans) atteints du diabète insulino-dépendant, après les États-Unis (169.900), l'Inde (128.500) le Brésil (88.300), la Chine (47.000), et la Russie (43.100). **(FID, 2017)**.

4. Physiopathologie du DT1

La présentation clinique du DT1 est précédée d'une période asymptomatique de durée très variable **(Ziegler et al., 2013)**. La destruction agressive des cellules β peut conduire à la manifestation de la maladie en quelques mois chez les nourrissons et les jeunes enfants, tandis que chez d'autres individus, le processus peut se poursuivre pendant des années, voire même, dans certains cas, 10 ans, avant que la présentation de la maladie se manifeste. L'apparition d'auto-anticorps est le premier signe détectable de l'auto-immunité émergente des cellules β . Il y a quatre auto-anticorps liés à la maladie qui ont prédit le DT1 clinique **(Knip, 2002)**.

Cette destruction auto-immune débute plusieurs mois voire années avant la manifestation clinique de la maladie, cette phase d'auto-immunité asymptomatique peut être détectée par la mesure des auto-anticorps (anti-insuline, GAD, IA-2, ZnT8) (**Knip, 2001**).

Ces auto-anticorps peuvent être utilisés comme biomarqueurs pour diagnostiquer le DT1 qui est déjà asymptomatique (**Ezio, 2015**). La présence de deux ou plus des quatre auto-anticorps est associé à une augmentation du risque de développement du diabète et marque un début discret du processus de la maladie et progresse généralement vers l'hyperglycémie (**Ziegler et al, 2013**).

5. Génétique du DT1

Les études sur la génétique du DT1 ont débuté dans les années 1970 avec des études de liaison qui ont révélé la contribution clé du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la sensibilité à cette maladie (**Concannon et al, 2009**).

Les deux principales approches utilisées pour identifier les gènes impliqués dans le DT1 sont les études de liaison et les études d'association.

D'autres études de liaison, y compris la plus importante réalisée par Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC), ont démontré l'absence d'autres locus comparables au CMH en taille d'effet (**Concannon et al, 2009**). Cependant, des études d'association de gènes candidats ont révélé la présence de loci supplémentaires associés au DT1 et pour lesquels les effets fonctionnels sont maintenant bien caractérisés.

Les deux principales approches utilisées pour identifier les gènes impliqués dans le DT1 sont les études de liaison et les études d'association. Les études de liaison, utilisant généralement des paires de frères et sœurs affectées, cherchant à identifier des régions du génome qui sont partagées plus fréquemment parmi les parents affectés. Les études de liaison utilisent des marqueurs couvrant le génome à une densité modeste et constituent la méthode de choix lorsque les facteurs de risque ont des effets importants mais sont relativement rares. Ils fournissent des informations générales sur les régions chromosomiques susceptibles de contribuer au risque du DT1. La preuve la plus importante et la plus cohérente de la liaison du DT1 a été observée dans la région HLA du chromosome 6p21 (**Andrea et al, 2010**). Une méta-

analyse réalisée par le Consortium de génétique du diabète de type 1 a fourni un échantillon total de 1435 familles avec 1636 paires de frères et sœurs touchés (**Concannon et al, 2005**).

Contrairement aux études de liaison, les études d'association permettent de détecter des allèles aux effets beaucoup plus modestes sur le risque, à condition que ces allèles soient relativement communs. L'association dépend du déséquilibre de liaison entre des allèles spécifiques à un variant causal inconnu et des tests avec des marqueurs polymorphes connus. Le déséquilibre de liaison s'étend sur des distances génomiques relativement courtes dans les populations humaines (typiquement des dizaines à des centaines de kilobases) et dépend de l'origine ethnique, de l'histoire ancestrale, du mélange et des fréquences de recombinaisons locales.

Les études d'association utilisent des marqueurs spécifiquement sélectionnés dans les gènes d'intérêt qui sont génotypés chez les patients et les individus non affectés. Les études d'association dans le DT1 se sont initialement concentrées sur les gènes candidats. Les quatre locis du risque bien établis, y compris *HLA*, *INS*, *CTLA4* et *PTPN22*, ont été identifiés dans des études d'association de gènes candidats. Récemment, les études GWA ont révolutionné les études génétiques en développant de nouvelles plates-formes de génotypage SNP à haut débit et des cartes denses des SNP.

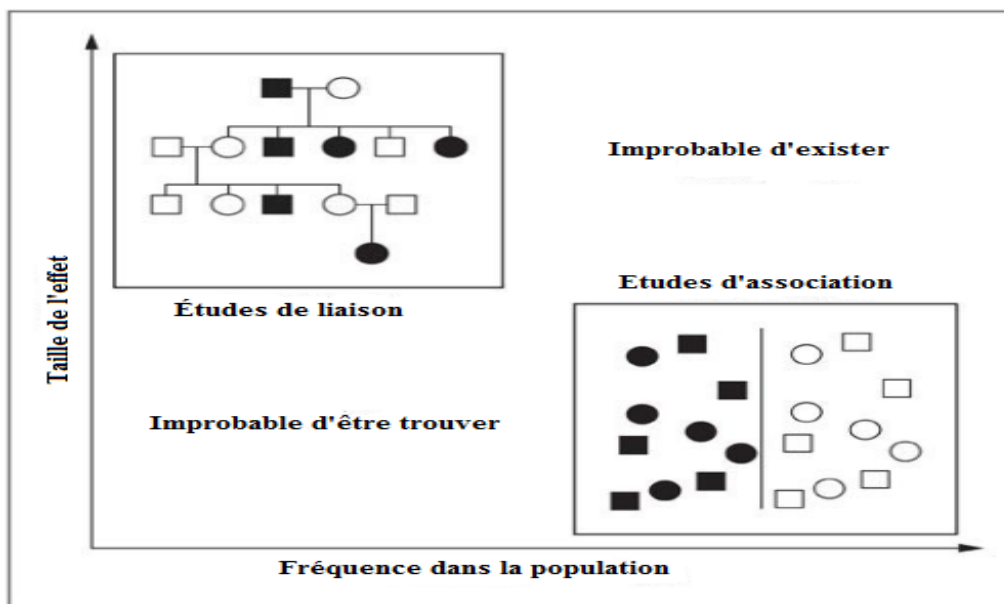


Figure 2. L'effet de la fréquence d'un allèle de la maladie dans la population et sa taille de l'effet sur le choix optimal de la conception de l'étude.

Un allèle de la maladie qui se produit fréquemment dans la population et qui a un effet important sur le risque de maladie a peu de chance d'exister. À l'extrémité opposée du spectre, un allèle de maladie qui est rare et qui a une petite taille d'effet est susceptible d'exister mais il est peu probable qu'il soit trouvé et de tels allèles présenteraient un intérêt limité pour la santé publique. En général, les études de liaison sont les plus efficaces dans les troubles dans lesquels les allèles de la maladie devraient avoir une taille d'effet importante, mais se produisent rarement. Les études d'association sont les plus efficaces pour la détection des allèles qui se produisent fréquemment mais ont une petite taille d'effet. Ce sont des tendances générales, et il n'y a pas de limites spécifiques à l'efficacité entre les deux approches.

De récentes études d'association pangénomique ou Genomewide association studies (GWAS) ont donné une image plus claire de l'architecture allélique de la susceptibilité génétique au DT1. La cartographie fine et les études fonctionnelles révèlent progressivement les mécanismes complexes par lesquels l'auto-tolérance immunitaire est perdue, impliquant de multiples aspects de l'immunité adaptative (**Constantin et Quan, 2011**).

6. Susceptibilité génétique du DT1

Dans ces dernières décennies, des études génétiques ont révélé la cartographie génétique du DT1. Une vingtaine de gènes sont sélectionnés comme gènes candidats causaux qui indiquent la destruction auto-immune des cellules β .

En 2010, un programme international multicentrique appelé Le Consortium de génétique du DT1 (Type I Diabetes Genetics Consortium « T1DGC ») a été créé pour promouvoir la recherche a pour objectif d'identifier les régions génomiques et les gènes candidats dont les variants modifient le risque du DT1 chez un individu et d'expliquer le regroupement de la maladie dans les familles. Le T1DGC établit des banques d'ADN, du sérum, du plasma et de lignées cellulaires, ainsi que des bases de données à partir des grandes collections de cas-témoins qui peuvent être utilisées par le milieu de la recherche dans le cadre de l'étude du DT1 (**Simon et al, 2005**).

Les résultats des études de liaison et d'association dans le DT1 ont longtemps soutenu un modèle dans lequel les gènes les plus importants contribuant à la susceptibilité au DT1 sont

celles du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui codent pour les glycoprotéines HLA de classes I et II (**Moutschen, 2012**).

Les études sur les gènes candidats réalisées sur un certain nombre d'années ont permis d'identifier quatre loci de risque du DT1 non-HLA : *INS*, *CTLA4*, *PTPN22* et *IL2RA 1-4* et d'autres loci récemment découverts (**Todd et al, 2007**).

6.1 Le locus HLA.

Les locus HLA classiques sont codés dans une région d'ADN d'une longueur d'environ 4 Mb, avec les loci de classe II à l'extrémité centromérique de la région et les loci de classe I à l'extrémité télomérique. Les molécules HLA de classe I présentent des antigènes endogènes, et les molécules de classe II présentent des antigènes exogènes aux lymphocytes T et conditionnent à l'initiation de la réponse immunitaire (**Horton et al, 2004**).

Le génotype HLA, qui est la combinaison des allèles HLA hérités des deux parents, est la clé du développement du DT1 (**Thomson et al, 2007**). Ces gènes du CMH seraient responsables d'environ 40% à 50% de l'agrégation familiale du DT1 (**Lambert et al, 2004**).

La région HLA est la plus polymorphe observée dans le génome humain, avec 18 955 allèles ont été rapportés en juillet 2018. Les principaux déterminants génétiques de cette maladie sont les polymorphismes des gènes HLA de classe II codant pour DQ et DR et DP (**Noble et al, 2011**).

Dans les populations à haut risque, Le risque est associé aux antigènes HLA de classe II DR et DQ. Les haplotypes DR / DQ les plus à risque pour le DT1 sont DR 3- DQA1 * 0501- DQB1* 0201 (DR3) et DR4DQA1 * 0301- DQB1 * 0302 (DR4), et ces allèles représentent 30% à 50% de risque génétiques du DT1.

En effet plus de 90 % des patients atteints de DT1 sont HLA-DR3 et/ou DR4 positifs, contre moins de 50 % dans la population générale. Le risque le plus élevé est observé chez les individus hétérozygotes DR3-DR4 avec un risque relatif multiplié par 30 à 40 (**Redondo et al, 2006 ; Ilonen et al, 2016**). Contrairement l'association des haplotypes HLA-DR4 et HLA-DQ7 ne présente un risque élevé de DT1 (**Cao et al, 2013**).

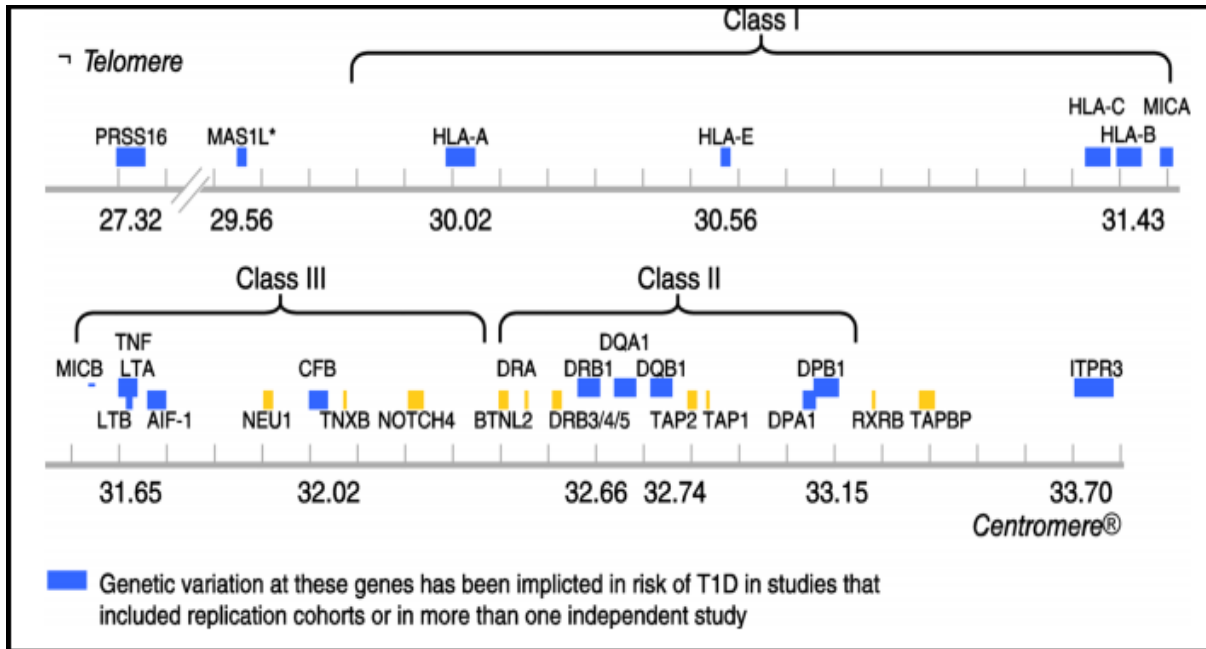


Figure 3. Carte schématique de la région HLA montrant des gènes associés au DT1.

Les positions de la carte sur le chromosome 6 proviennent de HapMap Rel 28 NCBI B36. Asterisk (*) indique les cartes du signal à une région de 500 kb entre le gène UBD et le gène MAS1L comprenant également plusieurs autres gènes (Aly et al, 2008).

De plus, les frères DR3/4 qui partagent les deux haplotypes HLA identiques par descendance avec leur frère diabétique DR3/4 sont plus à risque que ceux qui partagent 1 ou aucun haplotype (Aly et al, 2006).

Le risque est de 15 % pour les frères ou sœurs présentant les deux haplotypes en commun avec le diabétique, il n'est que de 7% lorsqu'ils n'ont qu'un seul haplotype en commun et il est inférieur à 1 % lorsque les deux haplotypes sont différents (Grimaldi, 2009).

A l'inverse, une forte protection contre le DT1 est conférée par certains haplotypes HLA. L'exemple le plus notable est DRB1 * 1501, DQA1 * 0102, DQB1 * 0602, qui est l'haplotype DR-DQ le plus commun chez les Caucasiens. La protection du DT1 conférée par cet haplotype, de manière dominante, est presque complète, bien que certaines études suggèrent que la protection est modifiée par d'autres loci dans la région HLA (Valdes et al, 2005). D'autres haplotypes fortement associés à la protection chez les Caucasiens comprennent DRB1 * 1104,

DQA1 * 0501, DQB1 * 0301, DRB1 * 0701, DQA1 * 0201, DQB1 * 0303, et DRB1 * 1401-DQA1 * 01 : 01- DQB1 * 05 : 03 (Noble et al, 2011).

À ce jour, bien que les génotypes HLA de classe II DRB1-DQA1-DQB1 soient largement reconnus comme les facteurs de risque génétiques les plus importants pour le DT1, plusieurs autres gènes dans la région HLA et à l'extérieur contribuent au risque de maladie (Noble et al, 2011).

Cependant, la susceptibilité génétique au DT1 n'est pas encore entièrement comprise et toujours sujette à controverse. Néanmoins, seule une proportion relativement faible, c'est-à-dire moins de 10%, d'individus présentant une susceptibilité au diabète conférée par HLA sont connues pour développer la maladie. Ceci implique que des facteurs supplémentaires sont nécessaires pour déclencher et entraîner la destruction des cellules β chez des sujets génétiquement prédisposés (Mikael et al, 2005).

En Algérie il existe peu d'études qui ont analysé la fréquence des antigènes HLA chez les diabétiques de type 1, à Tlemcen une étude menée chez un groupe de sujets diabétiques de type 1 a trouvé une forte association des antigènes HLA DR4 et DR3DR4 avec le DT1 (Aribi et al, 2004). Une autre étude menée sur une population diabétique de la région centrale de l'Algérie confirme l'association positive entre le DT1 et les antigènes HLA de classe II (Raache et al, 2010).

6.2 Facteurs génétiques non HLA

Plus de 40 marqueurs génétiques non-HLA-susceptibilité ont été confirmés. Actuellement, les polymorphismes du gène *INS* et des gènes *PTPN22* contribuent le plus au risque du diabète après les allèles HLA. L'ajout d'allèles à haut risque de ces marqueurs génétiques au génotypage HLA de classe II peut améliorer la prédiction du risque.

6.2.1 Gène de l'insuline INS

Le gène *INS* est situé sur le chromosome 11p15.5 confère environ 10% de la susceptibilité génétique au DT1.

Tous les polymorphismes de ce gène se situent à l'extérieur des séquences codantes, suggérant que la sensibilité au diabète dérive de la modulation de la transcription de l'*INS* (**Pugliese et al, 1997**).

Un nombre variable de répétitions en tandem situées à environ 0,5 kb en amont de l'*INS* (2) et d'autres polymorphismes dans un déséquilibre de liaison étroit tels que -23HphI et +1140A/C ont été impliqués comme facteurs étiologiques du DT1 (**Barratt et al, 2004**).

Le nombre variable d'allèles de répétitions en tandem de courte classe I (26-63 répétitions) était associé à une prédisposition au DT1, ces polymorphismes de l'insuline régulent la quantité d'ARNm de l'insuline dans le thymus et sont susceptibles d'influencer le développement de la tolérance immunitaire à l'insuline les allèles de classe III (140-210 répétitions) étaient principalement protecteurs.

Les résultats d'études sur le modèle de souris DTN (diabète non obèse) du DT1 ont mis en cause l'insuline comme autoantigène primaire, où une diminution de l'expression de l'insuline dans le thymus est également corrélée avec le risque (**Moriyama et al, 2003**).

6.2.2 Le gène *PTPN22*

Le gène *PTPN22* est situé sur le chromosome 1p13, code pour une protéine, la phosphatase LYP spécifique des lymphoïdes qui est un suppresseur de l'activation des lymphocytes T impliquée dans la prévention de son activation spontanée.

Une association d'un polymorphisme SNP dans *PTPN22* à la position 1858 avec DT1 a été rapportée dans de nombreuses populations, avec un OR de 2 à 3 pour le génotype homozygote (**Bottini et al, 2004**).

Le SNP C1858T entraîne une mutation faux-sens (R620W) qui transforme une arginine à la position 620 en un tryptophane et annule ainsi la capacité de la molécule à se lier à la molécule de signalisation. Le polymorphisme a été associé à une mutation du gain de fonction, diminuant la signalisation des récepteurs des lymphocytes T et favoriserait la survie des lymphocytes T auto-réactifs dans le thymus (**Vang et al, 2005**).

Le locus *PTPN22* a également été associé à des effets sur la fonction des lymphocytes T effecteurs, des lymphocytes T régulateurs et des lymphocytes B (**Menard et al, 2011**).

6.2.3 Le gène *CTLA-4*

Le gène *CTLA-4* (gène de l'antigène 4 cytotoxique associé aux lymphocytes T) est situé sur le bras long du chromosome 2q33 (**Kristiansen et al, 2000**). Il se compose de quatre exons et code pour une molécule Co-stimulatrice qui est exprimée à la surface des cellules T activées (**Brunet et al, 1987**). Le *CTLA-4* fait partie de la superfamille des immunoglobulines et joue un rôle crucial dans l'auto-immunité à médiation par les cellules T et donc dans la sensibilité aux maladies auto-immunes, y compris le diabète sucré de type 1 (**Kristiansen et al, 2000**).

Le gène *CTLA-4* est le gène candidat le plus probable pour la susceptibilité au diabète de type 1 du locus de DT1 sur le chromosome 2q33 (**Dariavach et al, 1988**).

Le *CTLA-4* fonctionne comme un régulateur négatif de la fonction des lymphocyte T par la réduction de la production des récepteurs d'interleukine à la fois IL-2 et par l'arrêt de la division des cellules LT à la phase G1 du cycle cellulaire. En plus de l'activation des cellules LT et inhibition de la prolifération LT (**Krummel et Allison, 1995 ; Scheipers P et al, 1998**).

Plusieurs sites polymorphes sont détectés dans le gène *CTLA4* et sont associés à diverses susceptibilités aux maladies auto-immunes à médiation par les lymphocytes T (**Almasi et al, 2015**).

Un polymorphisme de substitution C/T en position -318 de la région promotrice, un polymorphisme de transition A/G en position 49 de l'exon-1 provoquant une substitution thréonine en alanine dans le codon-17 du peptide leader, et un polymorphisme de répétition di-nucléotidique (AT)_n situé dans la région 3' non traduite de l'exon-4 (**Nistico et al, 1996**).

Les polymorphismes du gène *CTLA-4* G ont été associés au DT1 dans de nombreuses populations, diverses études ont évalué le rôle potentiel du polymorphisme A49G (**Ide et al, 2004**), le polymorphisme C (-318) T (**McCormack et al, 2001 ; Lee et al, 2001**) et le polymorphisme de la répétition (AT)_n (**Bassuny et al, 2002 ; Bouqbis et al, 2003**) dans la susceptibilité au DT1.

Certains de ces polymorphismes affectent la régulation négative de l'activation des lymphocytes T, ainsi que l'allèle G en position +49 de l'exon-1 est associé à un niveau élevé de

prolifération et peut être un facteur important dans la pathogenèse des maladies auto-immunes (Maurer et al, 2002).

7. Antécédents familiaux.

Les antécédents familiaux également appelés antécédents médico-familiaux ou arbre généalogique médical sont un enregistrement d'informations pertinentes sur les conditions médicales affectant un patient et les membres de sa famille.

Bien qu'il n'existe pas une définition standard des antécédents familiaux positifs, le fait d'avoir un ou plusieurs membres de la famille qui souffrent d'une maladie est souvent considéré comme un antécédent familial positif pour une personne (Valdez et al, 2007).

Les antécédents familiaux représentent une information génomique précieuse car ils reflètent les conséquences d'une susceptibilité génétique héréditaire, et des informations sur les facteurs environnementaux partagés par des membres. Cependant l'importance de l'hérédité varie considérablement en fonction de l'influence des autres facteurs de risque tels que le sexe, l'origine ethnique et l'âge d'apparition de la maladie.

7.1 Antécédents familiaux de DT1

L'insulite prédiabétique survient sur un terrain génétique prédisposé, mais il s'agit d'une susceptibilité faible puisque lorsque la mère est diabétique insulino-dépendante, le risque pour les enfants est de 2 à 3 %. Lorsque le père est diabétique insulino-dépendant, le risque est de 4 à 5 %. Lorsqu'il s'agit des frères et sœurs d'un diabétique insulino-dépendant, le risque est de 5 %, et lorsqu'il s'agit de jumeaux homozygotes, la concordance n'est que de 30 à 40 %. Finalement on ne retrouve une hérédité familiale de diabète insulino-dépendant chez un nouveau diabétique qu'une fois sur dix (Grimaldi, 2009).

Bien que plus de 85% des patients atteints de DT1 n'aient pas d'antécédents familiaux positifs, la concentration familiale est élevée, avec une prévalence moyenne de 6% chez les frères et sœurs, comparativement à 0,4% dans la population blanche américaine. Le regroupement familial (λ_s) peut être calculé comme le rapport du risque à la fratrie sur la prévalence de la maladie dans la population générale.

Le risque de DT1 chez les frères et sœurs des patients est 15 fois plus élevé que le risque de DT1 dans la population générale, ce qui suggère que les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la susceptibilité à la maladie. Le modèle d'hérédité est complexe et le développement de la maladie est supposé être déterminé par une interaction entre la prédisposition génétique et les déclencheurs environnementaux. Les taux de concordance pour le DT1 chez les jumeaux monozygotes avec un suivi à long terme sont supérieurs à 50%, comparés à 6% -10% chez les jumeaux dizygotes, ce qui est similaire à ce que l'on retrouve chez les frères et sœurs non jumeaux. Avec un suivi à long terme, au moins les deux tiers des jumeaux monozygotes initialement discordants présentent des signes du diabète (**Redondo et al, 2008**).

Chez les membres de la famille au premier degré, les frères et sœurs sont plus à risque (risque de 5% à 10% à l'âge de 20 ans) que la progéniture. Nombreuses autres études ont signalé un risque plus élevé du DT1 chez les enfants de pères atteints par rapport aux enfants de mères atteintes, la descendance des pères diabétiques est plus à risque (environ 12%) que la progéniture des mères diabétiques (environ 6%) (**Steck et al, 2005**).

Lorsque le premier jumeau d'une paire jumelle développe le DT1 après 25 ans, le risque d'un deuxième DTM monozygote en développement est <5% avec un suivi à long terme (**Redondo et al, 2001**), alors que lorsque le premier jumeau développe un diabète avant l'âge de 6 ans, le risque de développer un deuxième diabète est d'au moins 60%. Pour les jumeaux monozygotes de patients atteints de DT1, l'expression des auto-anticorps anti-isotopes est directement corrélée avec la progression vers un diabète manifeste. Essentiellement, tous ces jumeaux qui expriment des auto-anticorps anti-isotoniques « biochimiques » progressent vers le diabète, même si cela ne se produit qu'après des décennies de suivi (**Redondo et al, 2001**). Des résultats similaires ont été trouvés dans une cohorte jumelle basée sur la population de 22 650 couples jumeaux provenant de Finlande (**Hyttinen et al, 2003**). Avec un suivi plus long, l'incidence cumulée du diabète chez les jumeaux monozygotes initialement discordants pour le diabète était de 65% et la positivité des auto-anticorps persistants au DT1 chez 78% à l'âge de 60 ans.

7.2 Antécédents familiaux du diabète de type 2 (DT2).

Le regroupement du DT1 et le DT2 dans les mêmes familles suggère que ces deux types du diabète sont considérés comme des maladies multifactorielles avec plusieurs facteurs génétiques et environnementaux prédisposants, et peuvent partager certains de ces facteurs de susceptibilité, cette association pourrait être médiée par le locus HLA de classe II ou un autre gène voisin. (Veijola et al, 2005 ; Tuomi et al 2005).

Seules quelques études ont rendu compte de l'influence d'une histoire familiale du DT2 sur le développement du DT1 chez l'enfant. Des études menées en Finlande sur des populations de diabétiques de type 1 ont rapporté qu'une grande proportion de patients atteints du DT2 devrait avoir hérité de gènes de sensibilité pour les deux types du diabète.

Plusieurs autres études ont signalé que les antécédents parentaux du DT2 étaient associés à un risque accru du DT1 chez les frères et sœurs de patients diabétiques de type 1. Cependant certaines autres études ont indiqué que les antécédents familiaux de type 2 sont associés à une apparition plus tardive du DT1 (Thorn et al, 2009).

8. La consanguinité et le DT1.

La consanguinité signifie le mariage entre deux personnes descendant du même ancêtre (Shawky et al, 2011). Ce phénomène a des conséquences directes sur la répartition, la structure et l'hétérogénéité du flux génétique d'une population.

La consanguinité augmente le niveau d'homozygotie chez les enfants de couples apparentés (Ben Arab et al, 2004) et en conséquence, des maladies génétiques et des anomalies métaboliques se produisent à des fréquences plus élevées (Bittles et Hamamy, 2010). L'étude de la consanguinité tire son importance du fait de son incidence sur la structure génétique et son impact sur la santé des populations humaines.

La proportion de mariages consanguins varie d'une population à l'autre, elle est de 1% en Europe occidentale et en Amérique du Nord et de 20–50% dans le monde arabo-musulman (Afrique subsaharienne et certaines régions d'Asie) (Romeo et al, 2014).

En effet, malgré la modernisation des sociétés arabo-musulmanes, les mariages consanguins restent bien ancrés avec une certaine préférence pour les unions entre cousins germains (**Zayed et al, 2016**). Les travaux d'**Al-Gazali et al. (2006)**, montrent que la consanguinité est associée à une prévalence élevée de maladies.

Dans la région de l'ouest algérien, qui est connue par son histoire de mariages consanguins, il y a un taux élevé de la consanguinité (**Aouar et al, 2009**). Ce phénomène est motivé par les traditions et les coutumes et est également influencée par le statut socio-économique (**Bachir et al, 2017**).

9. Le groupe sanguin ABO et le diabète de type 1

Le groupe sanguin ABO a été décrit pour la première fois en 1900 par Karl Landsteiner. Le gène du groupe ABO est présent sur le chromosome 9 et sur le chromosome 1 pour système Rh, et le groupe sanguin d'une personne dépend de la présence ou de l'absence de deux gènes A et B (**Daniels et al, 2002**).

Depuis la découverte de ce système, plusieurs études ont été faites pour découvrir une association possible entre les groupes sanguins ABO et Rh et différentes maladies.

Dans l'étude de (**Fagherazzi et al, 2010**) il a été rapporté que le groupe sanguin O était associé à une diminution du risque de diabète. Cependant, certaines études n'ont trouvé aucune relation entre le groupe sanguin et le diabète (**Kashfi et al, 2012**), ces résultats n'étaient pas cohérents et les mécanismes en jeu de cette association ne sont pas encore clarifiés.

Aucune maladie n'est connue pour résulter du manque d'expression des antigènes des groupes sanguins ABO, mais la sensibilité à un certain nombre de maladies a été liée au phénotype ABO d'une personne.

A Tlemcen, une étude menée par (**Sahi et al, 2011**), n'a trouvé aucune relation entre le groupe sanguin et le DT2. Cependant, en Algérie, il n'y a pas de données sur l'association entre les groupes sanguins et le diabète.

10. Facteurs environnementaux et DT1.

La recherche sur le DT1 est dominée en partie par la recherche de « déclencheurs » environnementaux de la maladie.

De nombreuses équipes de recherche tentent de découvrir les facteurs qui déclenchent l'activation des lymphocytes T contre les cellules bêta et la production d'auto-anticorps. Les scientifiques s'intéressent en particulier à l'environnement et ses interactions sur le génome.

Les facteurs environnementaux peuvent différer d'une région à une autre et d'une population à l'autre. La différence de l'incidence de la maladie d'une zone géographique à une autre peut être en raison de la différence d'expositions à un facteur de risque donné ou en raison de la différence entre les susceptibilités génétiques d'une population à ce facteur de risque (**Visalli et al, 2003**). Et comme l'incidence du DT1 augmente dans les populations génétiquement stables, l'effet d'au moins un ou plusieurs facteurs environnementaux est supposé s'intensifier au cours des dernières décennies (**Ondrej et al, 2011**).

Cependant, les preuves épidémiologiques d'une augmentation séculaire de l'incidence du DT1 dans de nombreux pays au cours des deux ou trois dernières décennies 4,5 indiquent que les facteurs environnementaux sont également importants (**Patterson et al, 2005**).

Les facteurs de risques du DT1 dans la population Algérienne ont été très peu étudiés.

10.1 Les infections virales

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que les infections virales pourraient jouer un rôle dans la pathogenèse du DT1.

Il a été suggéré que les infections virales survenant au cours de la petite enfance peuvent déclencher une auto-immunité en perturbant le système immunitaire ou par l'attaque des cellules bêta (**EURODIAB Study2, 2000**).

Des études plus récentes indiquent qu'un nombre important de virus, notamment des virus de la rougeole, des virus des oreillons (**Ramondetti et al, 2012**), et de la rubéole (**Gale,**

2008) et des entérovirus tels que le Coxsackievirus B (CVB) (**Hyoty, 2002**) ont été associés au DT1.

En Italie durant la période 1996-2001, l'incidence du diabète chez les enfants était associée à une infection à la fois d'oreillons et de rubéole dans la communauté (**Ramondetti et al, 2012**).

Des études antérieures ont montré que la rubéole congénitale était associée à une augmentation du risque du DT1 (**Gale, 2008**).

10.2 Facteurs alimentaires.

L'auto-immunité contre les cellules des îlots pancréatiques qui précède le DT1 peut apparaître au début de la vie, suggérant que les agents environnementaux exogènes rencontrés tôt dans la vie de l'enfant peuvent être des déclencheurs de la maladie.

Divers travaux rétrospectifs ont étudié la relation entre l'exposition précoce au lait de vache et le risque d'auto-immunité des îlots et le DT1. Certaines enquêtes ont montré que l'introduction précoce des protéines du lait de vache augmente le risque d'auto-immunité aux cellules bêta (**Wahlberg et al, 2006 ; Virtanen et al, 2012**), contrairement pour d'autres études, la consommation du lait de vache n'était pas associée à un risque accru d'auto-immunité des cellules bêta (**Norris et al, 2003 ; Ziegler et al, 2003 ; Holmberg et al, 2007**).

Récemment, des études épidémiologiques, ont montré une association inverse entre la fréquence de l'allaitement maternel et la prévalence du DT1. Cependant l'allaitement maternel pourrait jouer un rôle protecteur contre le DT1. Certaines études suggèrent que l'allaitement maternel au moment de l'introduction des céréales réduit l'auto-immunité des cellule bêta et le risque du DT1 (**Norris et al, 2003 ; Frederiksen et al, 2013**). Il est proposé que la présence dans le lait maternel d'anti-microbiens et d'agents anti-inflammatoires, ainsi que de substances favorisant le développement et la maturation du système immunitaire exerce un effet protecteur contre le DT1 et son utilisation empêche l'exposition précoce à d'autres agents infectieux présents dans le lait de vache (**Leal et al, 2011**).

L'allaitement maternel exclusif pendant les six premiers mois représente la norme d'alimentation du nourrisson et doit être recommandé en première intention chez les

nourrissons diabétiques (**Victora et al, 2016**). D'autre part, des études prospectives n'ont pas trouvé un effet protecteur du lait maternel (**Ziegler et al, 2003 ; Virtanen et al, 2011**).

En Algérie multiples études ont estimé la prévalence de l'allaitement maternel. Dans une étude menée à Tébessa à l'Est Algérien a démontré que les pathologies et les infections sont significativement plus fréquentes chez les enfants ayant eu un allaitement artificiel.

10.3 La vitamine D

La vitamine D est un régulateur important de multiples voies d'immunité innée et adaptative, cette régulation est due à la présence de récepteurs de la vitamine D situés sur les lymphocytes B et T, ce type de cellules ont la capacité de produire une forme hormonale active de la vitamine D qui agit sur les cellules immunitaires de manière auto-paracrine. En plus de ses propriétés immunitaires, la vitamine D semble jouer un rôle dans la régulation de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta.

Le taux de 25-hydroxyvitamine D (25 (OH) D) circulant dans le sang est considéré comme le meilleur indicateur du statut en vitamine D du corps. La carence en vitamine D est défini comme un taux de 25 (OH) D inférieur à 20 ng / mL.

La vitamine D a été examinée en tant que facteur protecteur contre le DT1 car elle joue un rôle actif dans la régulation du système immunitaire. Cependant des études suggèrent que la carence en vitamine D joue un rôle important dans le développement de l'auto-immunité des cellules bêta et du DT1 (**Rewers et Ludvigsson, 2016**).

Certaines enquêtes ont montré que la prévalence de la carence en vitamine D est élevée chez les enfants atteints du DT1 par rapport à la population générale (**Pozzilli et al, 2005**). En outre, une étude en Finlande a révélé que le risque de développement du DT1 est multiplié par quatre chez les enfants atteints de rachitisme (**Hyppönen et al, 2001**).

En outre, des études épidémiologiques ont démontré que la supplémentation en vitamine D chez les nourrissons diminuait le risque du DT1 par rapport aux enfants qui ne recevaient pas de supplément en vitamine D et pourrait jouer un rôle important dans la protection contre le développement du DT1 (**The EURODIAB Substudy 2, 1999 ; Zipitis et Akobeng, 2008**). Le traitement de la carence en vitamine D chez les enfants atteints du DT1 et présentant un déficit

en vitamine D pourrait améliorer le défaut de régulation des cellules T et leur contrôle glycémique (**Wood et al, 2016**).

À l'heure actuelle, un apport quotidien en vitamine D de 400 UI / jour est recommandé pour tous les nourrissons, à compter des premiers jours de la vie (**Carol et al, 2008**). En Algérie, la recommandation actuelle est d'administrer une dose de 200 000 UI de la vitamine D3, qui est la seule forme complémentaire de la vitamine D disponible dans le pays, à 1 mois et à 6 mois.

La carence en vitamine D est considérée comme un problème de santé publique mondial. En Algérie, Il y a peu de données disponibles concernant la vitamine D chez les enfants atteints du DT1. Une étude conduite dans le nord de l'Algérie pour but d'évaluer le statut en vitamine D chez une population d'enfants écoliers montre que la carence en vitamine D est très fréquente chez les enfants en bonne santé.

Dans une autre étude menée en Algérie pour évaluer les niveaux de vitamine D chez les patients atteints du DT1, a montré que le déficit en vitamine D est associé à un risque accru du DT1.

10.4 Le poids à la naissance.

Des études antérieures suggèrent qu'un poids élevé à la naissance est associé à un risque accru du DT1 chez l'enfant. Cependant, le nombre d'études sur ce sujet est limité. En revanche, le mécanisme derrière cette association reste inconnu et aucune preuve jusqu'à présent n'indique qu'un faible poids ou un poids élevé à la naissance sont liés au développement du DT1 plus tard dans la vie.

Certaines enquêtes ont montré qu'un poids élevé à la naissance est associé au DT1 (**Stene et al, 2001 ; Cardwell et al 2010**), tandis que d'autres études n'ont montré aucun lien entre l'augmentation de poids à la naissance et l'auto-immunité des cellules bêta (**Kyvik et al, 2000 ; Bock et al., 1994**). Une autre étude a révélé que le risque de développer le DT1 était plus faible chez les enfants nés avec un faible poids (**Dahlquist et al, 1996**).

En outre, il existe des preuves suggérant que l'association trouvée entre le poids à la naissance et le DT1 pourrait être confondue par divers facteurs de confusions potentiels tels que,

l'âge maternel, l'allaitement maternel, l'accouchement par césarienne et le diabète maternel. Il existe également quelques explications dans la littérature pour le rôle du poids élevé à la naissance dans le développement du DT1, par exemple, certains facteurs génétiques peuvent prédisposer à la fois à un poids plus élevé à la naissance et au DT1.

10.5 La césarienne et diabète de type 1.

Diverses études ont observé que la césarienne est associée à un risque accru du diabète sucré de type 1 chez l'enfant (**Lee et al, 2015 ; Cardwell et al, 2007**), mais il n'existe actuellement pas de preuves concrètes sur l'association entre l'accouchement par césarienne et le risque du DT1, les études présentent souvent des résultats incohérents sur cette association.

Les chercheurs ont longtemps soupçonné que la césarienne influence la stimulation immunitaire tant innées qu'acquises. Il a été suggéré que l'accouchement par césarienne modifie la fonction immunitaire et la composition microbienne intestinale chez le nouveau-né, ce qui pourrait augmenter le risque de développer le DT1. (**Grönlund et al, 1999 ; Penders et al, 2006**).

L'accroissement ces dernières décennies, de la fréquence d'accouchements par césarienne parallèlement à l'augmentation de la prévalence du DT1 chez l'enfant sont l'une des raisons pour lesquelles les naissances par césarienne présentent un facteur de risque du DT1.

À l'échelle mondiale, le taux de césarienne a presque triplé en un quart de siècle, passant de 6,7 % en 1990 à 19,1 % en 2014 selon les estimations de l'OMS. En Algérie, le taux de césariennes a beaucoup augmenté ces deux dernières décennies, selon les estimations du ministère de la Santé et de la Population, l'accouchement par césarienne est passé de moins de 5% en 1994 à 29,32% en 2019. En Algérie, l'étude des conséquences de césarienne pour la santé de l'enfant n'a pas été abordé.

Patients et méthodes

Patients et méthodes

1. Justification de l'étude

En Algérie, Le diabète est considéré comme un véritable problème de santé publique où l'on dénombre près de 5 millions Algérien, soit 15% de la population, selon l'Institut de veille sanitaire.

Le diabète de l'enfant est une maladie chronique à lourdes répercussions pour l'enfant et pour sa famille. En Algérie Le DT1 représente une charge importante pour la santé publique et les conséquences pour la santé sont souvent graves. L'Algérie se classe parmi les 10 premiers pays où la prévalence du DT1 est la plus élevée, selon les estimations de l'institut nationale de santé publique, l'incidence du DT1 chez l'enfant de moins de 15 ans à Alger durant l'année 2016 était de 29,35/100000 enfants avec une augmentation significative du nombre de nouveaux cas diabétiques entre 2009 et 2015. Cependant, dans la région de Tlemcen au nord-ouest Algérien, aucune donnée épidémiologique sur le DT1 chez l'enfant n'est disponible à ce jour. L'incidence très élevé du diabète chez l'enfant à Alger nous a incité à étudier le diabète de type 1 chez l'enfant à Tlemcen et caractériser notre population diabétique pour mieux comprendre les déterminants démographiques et les facteurs de risque spécifiques au diabète de l'enfant dans cette population.

Les résultats de cette étude permettent une meilleure compréhension des facteurs conduisant l'atteinte du DT1 chez l'enfants dans la population de Tlemcen pour réduire les complications liées à la maladie et mieux cibler les stratégies de prévention pour les enfants à risque élevé.

Notre travail est une poursuite des études de caractérisation des populations humaines par l'équipe Génétique des Populations du Professeur Aouar, dans le laboratoire de « Valorisation de l'Action de l'Homme pour la Protection de l'Environnement et Application en Santé Publique » de l'Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen.

2. Présentation de la zone d'étude

2.1 Données géographiques

La zone d'étude s'intègre dans la Wilaya de Tlemcen, celle-ci se situe à l'extrémité Nord-ouest Algérienne, entre le 34° et 35°40' de latitude Nord et 22°30' de longitude Ouest. Elle s'étend du littoral (mer Méditerranée) au Nord à la steppe au Sud, sur une superficie globale de 9 100 km². En 2014 la population de la Wilaya de Tlemcen est estimée à 1 032 065 habitants, la population infantile de moins de 15 ans est estimée à 267 599 enfants (ONS, 2014). Il existe cinq unités pédiatriques à Tlemcen : le service pédiatrique de l'hôpital spécialisé mère et enfant du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Tlemcen et les services pédiatriques de quatre Etablissements Hospitaliers Publics (EPH), EPH de Maghnia, EPH de Ghazaouet, EPH de Remchi et EPH de Sebdu.

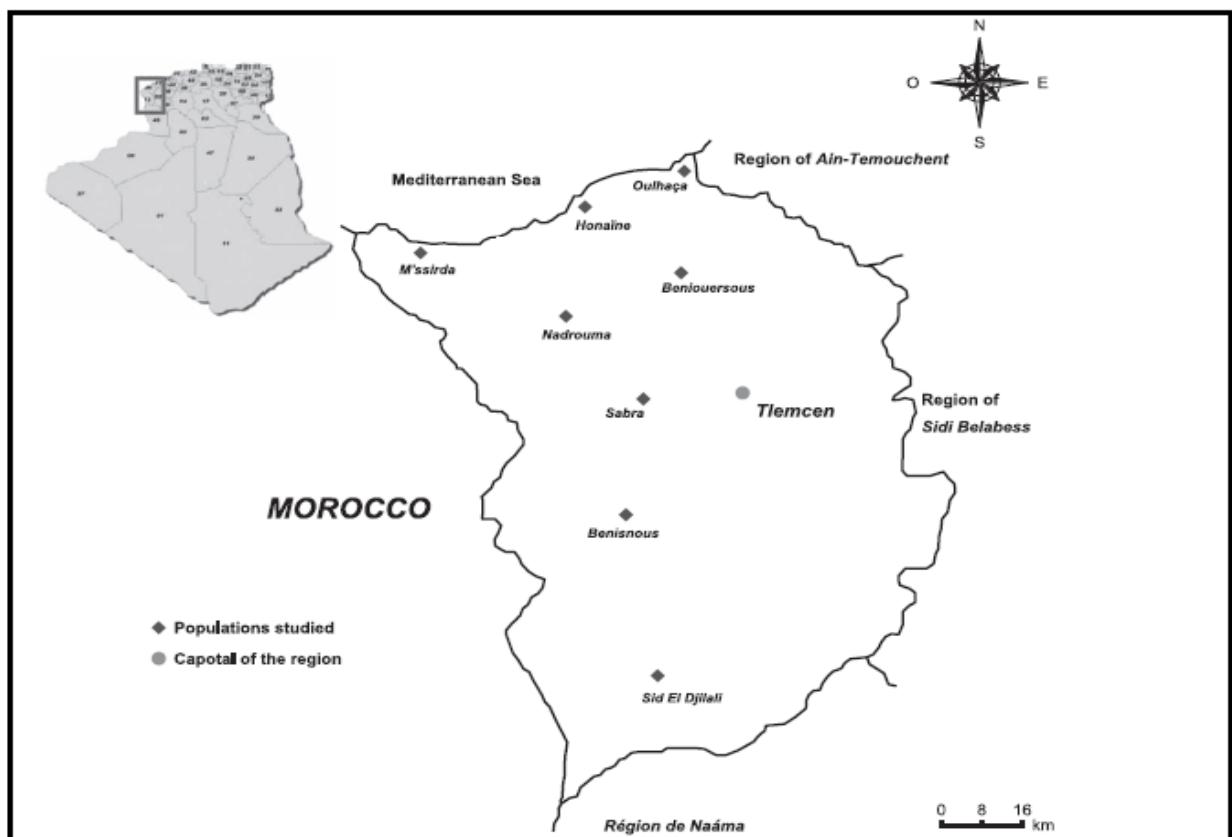


Figure 4. Localisation géographique de la wilaya de Tlemcen. (Aouar et al, 2012).

Notre étude est menée sur la population de toutes les circonscriptions de la wilaya de Tlemcen, réparties comme suit :

- La région de Tlemcen : la ville de Tlemcen (chef-lieu de la wilaya) et ses environs ;
- La région de Maghnia : la ville de Maghnia et ses environs ;
- La région de Ghazaouet : la ville de Ghazaouet et ses environs ;
- La région de Remchi : la ville de Remchi et ses environs ;
- Et la région de Sebdou : la ville de Sebdou et ses environs.

L'étude comprend quatre étapes principales :

- Estimer l'incidence du DT1 chez l'enfant dans la wilaya de Tlemcen ;
- Estimer la prévalence du DT1 chez l'enfant dans la wilaya de Tlemcen ;
- Déterminer les facteurs héréditaire et environnementaux prédisposant le DT1 chez l'enfant dans la population de Tlemcen.
- Comparer les résultats obtenus à l'échelle nationale, avec ceux des populations avoisinantes et dans bassin méditerranéen.

2.2 Données démographiques

L'estimations de la population infantile de moins de 15 de la wilaya de Tlemcen ont été fournis à partir des recensements de statistique annuels du bureau de Ministère de l'intérieur de la wilaya de Tlemcen de 2015 à 2018. En 2014, les enfants de moins de 15 ans représentaient 25.92% de la population de Tlemcen.

3. Plan d'étude et identification des sujets d'étude

Pour la réalisation de ce travail, on a utilisé 2 types d'études, une étude rétrospective et une étude cas-témoins prospective. Nous avons utilisé deux procédures d'échantillonnage pour la constitution de notre population d'étude :

3.1 Le dossier médical

Pour décrire l'incidence et la prévalence du DT1 à Tlemcen durant la période allant de 2015 à 2018, nous avons utilisé les données collectées rétrospectivement à partir des dossiers médicaux. Les dossiers médicaux et les dossiers d'hospitalisation proviennent des services de pédiatrie et d'urgence pédiatrique de l'établissement hospitalier spécialisé mère et enfant (EHSME) du CHU Tlemcen, et des services de pédiatrie des EPHs de Maghnia, Ghazaouet, Remchi et Sebdou.

On considère que nous avons effectué le recensement de tous les enfants diabétiques de moins de 15 ans de la population de Tlemcen. Dans la Wilaya de Tlemcen, tous les enfants de moins de 15 ans nouvellement diagnostiqués du DT1 sont référés à ces centres hospitaliers pour la confirmation du diagnostic et l'initiation du traitement.

Les principales sources de données sur les enfants diagnostiqués du DT1 proviennent des registres et des dossiers d'hospitalisations du service pédiatrique du EHSME du Tlemcen, et des services pédiatriques des quatre EPH de Tlemcen. Dans la wilaya de Tlemcen, tous les enfants de moins de 15 ans, nouvellement diagnostiqués avec un DT1, sont référés à ces cinq unités pédiatriques, qui sont les seuls autorisés à rédiger un rapport pour l'initiation d'un traitement à l'insuline et à suivre -up.

La source secondaire indépendante de données de vérification provient du système de sécurité sociale algérien (Caisse National d'Assurance maladies « CNAS »). En Algérie, chaque enfant atteint du DT1 reçoit un traitement gratuit, en fait le diabète est l'une des maladies chroniques qui bénéficient d'une couverture complète par l'État algérien (ANHA).

Pour mesurer la constatation des cas et confirmer l'exhaustivité de l'enregistrement, nous avons utilisé la méthode de capture-recapture. Cette méthode devrait permettre d'identifier tous les nouveaux cas d'enfants atteints du DT1 en les capturant dans la première source et en les recapturant dans la deuxième source afin de minimiser la probabilité de sous-estimation du nombre réel de nouveaux cas et d'ajuster en conséquence l'incidence du DT1 de l'enfance dans la population.

Nous considérons que nous avons effectué le recensement de tous les enfants de moins de 15 ans nouvellement diagnostiqués avec un DT1 au cours de la période d'étude (2015-2018) dans la population de Tlemcen.

Cette étude a été approuvée par le Conseil d'éthique et de déontologie de l'Université de Tlemcen, Algérie.

3.2 Le questionnaire

Une étude cas-témoins visant à élucider les déterminants génétiques et environnementaux associées au DT1 chez l'enfant dans la population de Tlemcen et évaluer les facteurs susceptibles de la maladie.

Les cas invités à cette étude représentent les enfants diabétiques nouvellement diagnostiqué âgé de moins de 15 ans dans la wilaya de Tlemcen au cours la période allant du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2018.

Une population d'enfants témoins non diabétiques âgé de moins de 15 ans, résidants la wilaya de Tlemcen a été choisi au hasard.

Nous avons recueilli les données à l'aide d'un questionnaire préétabli destiné aux parents d'enfants diabétiques et témoins qui a permis de renseigner les données sociodémographiques (âge, sexe et lieu de résidence) et anthropométriques (poids, taille et poids à la naissance), les antécédents personnels et familiaux, le lien de parenté, les données sur l'alimentation du nourrisson (type et durée de l'allaitement) et l'histoire virale dans la petite enfance (**voir annexe**).

3.3 Les variables d'intérêts étudiées

On a réparti les variables recueillies en 2 groupes : les variables propres à la description de la population d'enfants diabétiques et les variables ayant servi à l'analyse comparative de l'étude cas-témoins.

3.3.1 Les variables générales

Les variables générales pour les enfants diabétiques ainsi que les enfants témoins sont les suivantes :

- **Les données sociodémographiques** : âge, sexe et lieu de résidence.
- **Les antécédents familiaux** : Des informations sur les antécédents familiaux du DT1 et DT2 ont été recueillies. Les membres au premier degré comprenaient le père, la mère et les frères et sœurs de l'enfant atteint, les membres au second degré comprenaient les grands parents, les oncles, les tantes et les cousins.

- **La consanguinité** : le statut de consanguinité de l'enfant (consanguinité de 1^{er} degré ou consanguinité de second degré).
- **Groupage sanguin et rhésus** ;
- **Les facteurs néonataux** : Le mode d'accouchement (accouchement par voie basse ou césarienne), le poids à la naissance et l'âge de la mère à la naissance.
- **L'alimentation précoce** : Le type d'allaitement (allaitement artificiel ou allaitement maternel), la durée de l'allaitement, l'âge de la diversification de l'alimentation et la supplémentation de la vitamine D (La fréquence de la supplémentation en vitamine D la première année de la vie a été enregistrée comme régulière, irrégulière ou nulle).
- **Antécédents des infections virales au cours de la petite enfance** : Histoire des infections virales contractées durant les deux premières années de la vie (la varicelle, la rougeole, la rubéole, les oreillons et les angines)

3.3.2 Les variables spécifiques aux enfants diabétiques

Les variables spécifiques pour les enfants diabétiques sont les suivantes :

- **L'âge au moment du diagnostic**
- **La saison du diagnostic.**
- **Le mode de révélation du diabète** : Les symptômes révélateurs (syndrome polyuro-polydipsique, amaigrissement, acidocétose ou autres symptômes)
- **Le bilan de l'équilibre glycémique** : Dosage de l'hémoglobine glyquée l'HbA1c
- **Le taux de la vitamine D** : Les valeurs de la vitamine D sérique (25 (OH) D) sont signalées en nanogrammes par millilitre. Dans l'analyse descriptive, les taux de vitamine D ont été classés comme ; optimal (≥ 30 ng/ ml), insuffisants (≥ 20 ng/ ml et < 30 ng/ ml) et déficients (< 20 ng/ ml).
- **Le bilan auto-immun** : Les auto-anticorps biochimiques : auto-anticorps anti-insuline (IAA), les anticorps anti-décarboxylase d'acide glutamique (GADA), anticorps anti-cellules d'îlots (ICA), anticorps anti transglutaminase, et les anticorps anti- thyroperoxydase (TPO) sont analysés avec des tests d'immun enzymatique à partir d'échantillons de sérum par des kits ELISA disponibles dans le commerce (kit Biomérica) en Algérie.

4. Critères d'inclusion et d'exclusion.

Nous avons inclus dans notre étude tous les enfants âgés de moins de 15 ans résidant la wilaya de Tlemcen et présentant un DT1 nouvellement diagnostiqué entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2018. Nous avons exclu les enfants atteints de DT2 ou autre type du diabète et les enfants non résidants à Tlemcen.

Le diagnostic de DT1 a été posé par le pédiatre, selon les critères adoptés par l'American Diabetes Association (**ADA, 2012**) ;

- Symptômes d'hyperglycémie marquée, y compris polyurie, polydipsie, perte de poids, amaigrissement inexplicé ;
- Hémoglobine glyquée (HbA1C) $\geq 6,5\%$ ou glycémie à jeun (FPG) $\geq 1,26$ g / L ;
- La glycémie quelle que soit l'heure $\geq 2,00$ g/L ;
- La glycémie 2 h après une charge de 75 g de glucose lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale $\geq 2,00$ g/L.

Un consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les parents des participants et tous les protocoles d'étude ont été approuvés par l'ANDRS (Comité d'Ethique de l'Agence Nationale pour le Développement de la Recherche en Santé Algérie).

5. Traitement des données.

5.1.Traitements statistiques.

Toutes les analyses ont été réalisées grâce au logiciel R version (x64 3.3.2).

Les résultats sont présentés en valeur absolues et en pourcentage pour les variables qualitatives et par moyennes +/- écart types pour les variables quantitatives. Les comparaisons entre les variables qualitatives ont été réalisées à l'aide du test chi-deux et les comparaisons entre les variables quantitatives ont été réalisées à l'aide du test de Student. Le seuil de significativité étant fixé à $P= 0.05$.

5.2.Calcul de l'incidence et de la prévalence.

5.2.1. Incidence.

Les taux d'incidence moyens sont calculés en divisant les enfants nouvellement diagnostiqués du DT1 au cours d'une année donnée par population à risque résidant à Tlemcen

au cours de de la période du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2018. L'incidence est exprimée en nombre de nouveaux cas pour 100000 enfants de moins de 15 ans. L'incidence moyenne a été calculée pour l'ensemble des enfants de moins de 15 ans, par tranches d'âge (0-4 ans, 5-9 ans et 10-14 ans), par sexe et par régions de Tlemcen.

L'incidence annuelle a été calculée en divisant le nombre de nouveaux cas par la population totale pour une année donnée et en ajustant le nombre de cas pour 100000 enfants. L'incidence pour la période de quatre années a été calculée en divisant le nombre total de cas par le nombre total d'enfants à risque pour toute la période et en ajustant le nombre de cas pour 100000 enfants.

Nous avons utilisé le test de chi-deux pour évaluer les différences dans la distribution des cas du DT1 dans les différentes circonscriptions de Tlemcen. Les cas observés ont été calculés en comptant le nombre total de cas pour chaque circonscription pour la période de 2015-2018.

Le test de chi-deux a été également utilisé pour évaluer la différence de la distribution des cas par sexe et entre les groupes d'âge.

5.2.2. Prévalence.

Pour calculer la prévalence, tous les enfants diabétiques résidant à Tlemcen et ayant moins de 15 ans durant la période de 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2018 ont été retenus. La prévalence est exprimée pour 100 000 enfants de moins de 15 ans. La prévalence moyenne a été calculée par sexe et par tranches d'âge (0-4 ans, 5-9 ans et 10-14 ans) et par régions de Tlemcen.

5.3. Le risque relatif et le risque attribuable.

Pour déterminer l'impact de la consanguinité sur le DT1 chez l'enfant dans notre population d'étude, nous avons estimé le risque relatif et le risque attribuable.

5.3.1. Risque relatif.

Le risque relatif (RR) est déterminé par le rapport entre la probabilité du DT1 chez les enfants issus de mariages consanguins (Rc) et la probabilité du DT1 chez les enfants issus de mariages non consanguins (Rnc) :

$$\mathbf{RR = Rc / Rnc}$$

- ✓ Si le RR est compris entre **0 et 1**, le risque du DT1 parmi les enfants issus de mariages consanguins est inférieur à celui des enfants issus de mariages non consanguins.
- ✓ Si le RR est **égal à 1**, les enfants issus des mariages consanguins ne présentent pas un risque élevé que celui des enfants issus des mariages non consanguins.
- ✓ Si le RR est supérieur à 1, le risque du DT1 parmi les enfants issus de mariages consanguins est supérieur à celui des enfants issus de mariages non consanguins.

5.3.2. Risque attribuable.

Le risque attribuable (RA) est la partie du risque liée directement au facteur étudié. Dans notre étude, il s'agit du facteur de la consanguinité.

Le risque attribuable proportionnel de la population (RApp) prend en compte la fréquence de la consanguinité (Pc) dans la population :

$$\mathbf{RApp = Pc (RR - 1) / [1 + Pc (RR - 1)]}$$

Un taux élevé du DT1 chez l'enfant, associé à la consanguinité, peut être exprimé comme le risque attribuable à la population dans son ensemble ou à une catégorie particulière de mariages consanguins.

5.4. Régression logistique.

Une analyse multivariée par régression logistique a été utilisée pour déterminer les facteurs de risque associés au DT1 chez l'enfant dans notre population d'étude, les résultats sont exprimés par les Odds Ratio (OR) ajustés avec leurs intervalles de confiance à 95%. Le seuil de significativité statistique était fixé à 5%.

Pour la régression logistique, tous les participants avec des données manquantes ont été exclus.

5.5. Analyse en composantes principales (ACP).

Nous avons réalisé une analyse en composantes principales (ACP) pour étudier la variabilité du diabète dans la wilaya de Tlemcen et pour comparer l'incidence, la prévalence et les facteurs de risques du DT1 chez l'enfant dans notre population d'étude de l'extrême ouest

Algérien avec celles du reste du pays, dans le bassin méditerranéen, et à l'échelle des pays du MENA.

6. Prélèvements sanguins.

Les prélèvements sanguins ont été réalisés à jeûne au niveau de la veine du pli du coude, le sang a été collecté dans des tubes EDTA et héparines. Les tubes EDTA (anticoagulant et inhibiteur des nucléases, permettant ainsi à l'ADN de rester intact et ne pas se dégrader) nous ont permis de constituer notre banque d'ADN pour une éventuelle étude de polymorphismes génétiques du DT1. Les tubes héparines ont servi de réaliser les dosages de la glycémie, de l'hémoglobine glyquée et de la vitamine D (**voir Annexe 2**).

Résultats et discussion

Résultats et discussion

I. Résultats

1. Etude descriptive (Description de la population d'étude)

1.1. Distribution des diabétiques de type 1 selon le sexe

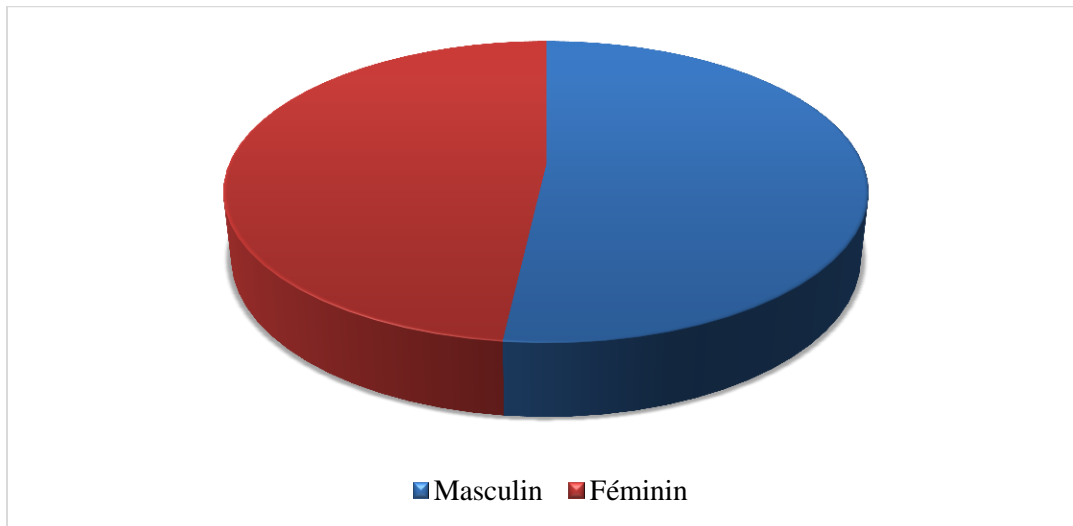


Figure 5. Distribution des diabétiques de type 1 selon le sexe

Nos résultats (figure 5), montrent une légère prédominance masculine (51.80% des diabétiques) avec un sex-ratio garçon/ fille de 1,07.

1.2 Age au diagnostic du diabète de type 1

Les résultats présentés dans la figure 6, montrent que la moyenne d'âge des enfants diabétiques, tout sexe confondu, est 7.39 ans, et la plus forte exposition au DT1 dans cette population se situe dans la tranche de 5 à 9 ans (38.32%).

La figure 7, montre la distribution de notre population d'étude selon l'âge au diagnostic.

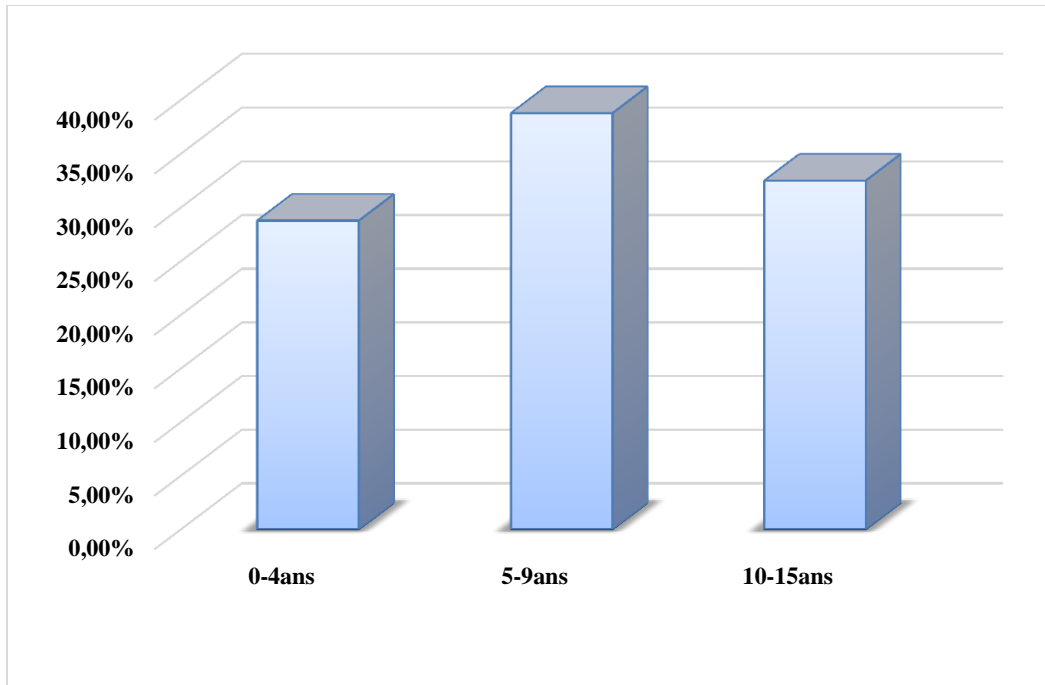


Figure 6. Distribution des enfants diabétiques selon les tranches d'âge au diagnostic

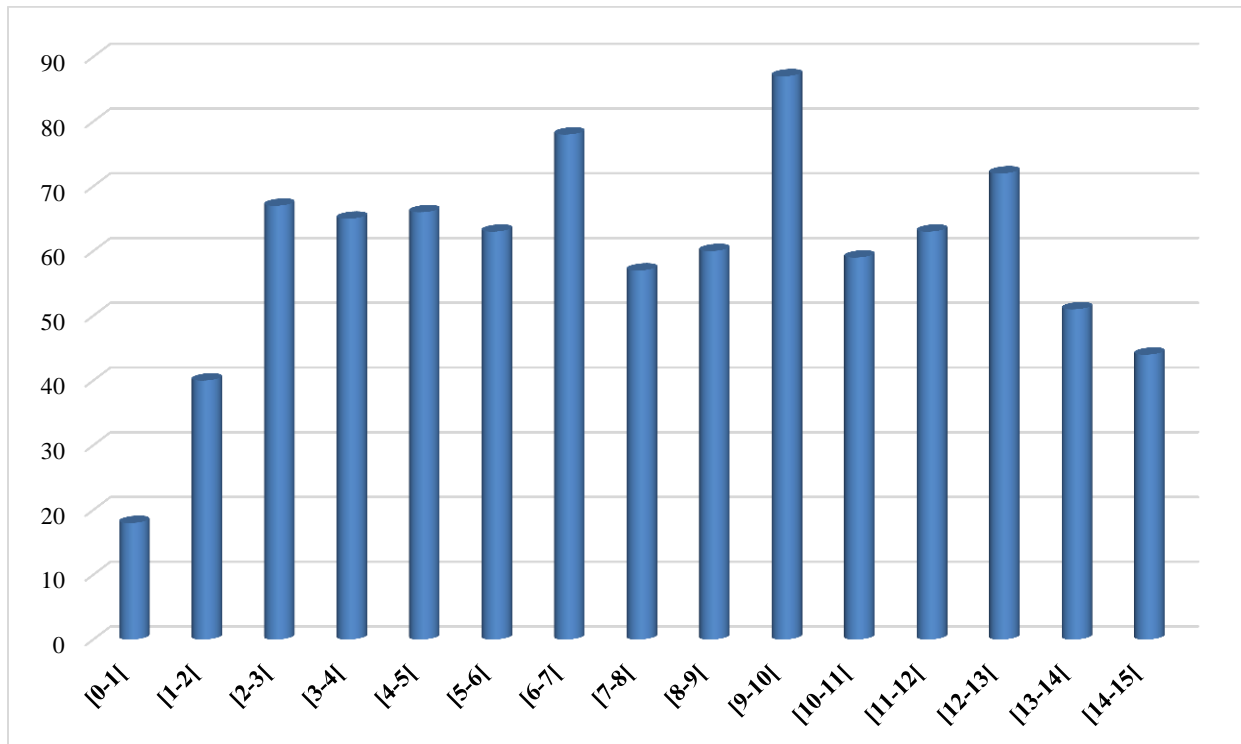


Figure 7. Distribution des enfants diabétiques selon l'âge au diagnostic

1.3 Répartition du DT1 par gradient géographique

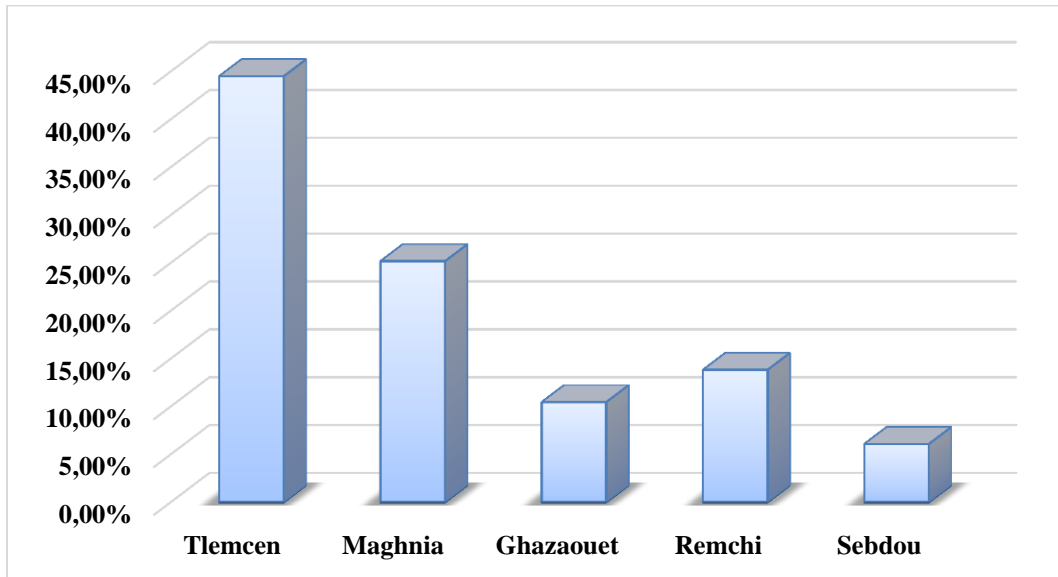


Figure 8. Répartition du DT1 par gradient géographique

Les résultats obtenus montrent qu'environ la moitié (44.49%) des enfants diabétiques proviennent de la ville de Tlemcen (chef-lieu de la wilaya), suivie par la circonscription de Maghnia avec 25.17% d'enfants, cependant 13.82% des enfants diabétiques proviennent de la circonscription de Remchi et 10.45% de la circonscription de Ghazaouet.

La fréquence du DT1 la plus faible est observé dans la circonscription de Seb dou avec un taux de 6.07% (figure 8).

1.4 Antécédents familiaux de diabète

Nous avons exclu 446 enfants diabétiques (figure 9), en raison de manque d'information sur les antécédents familiaux de diabète (tous types confondus).

Les parents au premier degré comprenaient le père, la mère et les frères et sœurs de l'enfant atteint.

Les parents au deuxième degré comprenaient les grands parents (grand père et grand-mère), les oncles, les tantes et les cousins.

1.4.1 Antécédents familiaux de diabète de type 1

Au moment du diagnostic, 53/384 (13.8%) enfants avaient au moins un membre de la famille diabétique de type 1.

La proportion d'enfants avec un père atteint est de 1,56%, supérieure à celle dont la mère est atteinte (1.3%). Une proportion plus remarquable d'enfants diabétiques avec un frère atteint (3.64%). 1.82% d'enfants diabétique avait une sœur atteinte.

Concernant les membres au deuxième degré, 2.08% et 1.56% d'enfants diabétiques avaient un oncle ou une tante avec un DT1 respectivement. Aucun des grands parents des enfants diabétiques n'avait le DT1.

Seuls 7 enfants (1.82%) avaient au moins deux membres de la famille atteints du DT1.

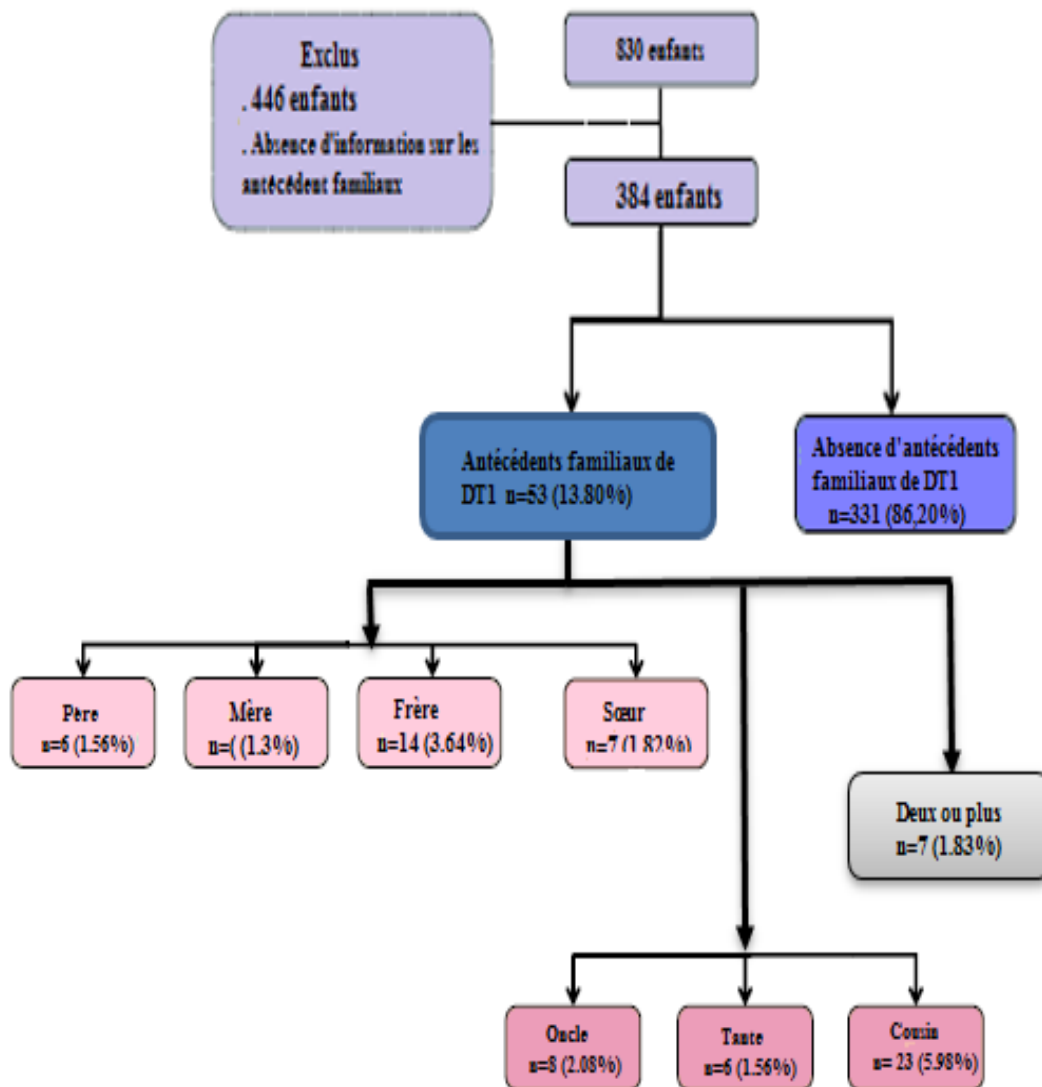


Figure 9. Antécédents familiaux de diabète de type1

1.4.2 Antécédents familiaux de DT2

Une fréquence très élevée du DT2 a été trouvée dans les familles des enfants diabétique dans notre population d'étude, au moment du diagnostic, 186/384 (48.43%) enfants avaient au moins un membre de la famille avec le DT2 (Figure 10).

12.24% des diabétiques enquêtés avaient un des parents atteint du DT2, la proportion d'enfants dont le père atteint (7.29%) est supérieur à celle dont la mère est atteinte (4.95%), cependant aucun des frères et sœurs d'enfants diabétiques n'a le DT2.

Nous avons trouvé une fréquence élevée du DT2 chez les membres au deuxième degré, 36.72% des enfants diabétiques ont un des grands parents atteints du DT2 et 16.92% ont un oncle ou une tante diabétique de type 2.

99 enfants enquêtés (25.78%), ont au moins deux membres de la famille atteints du DT2.

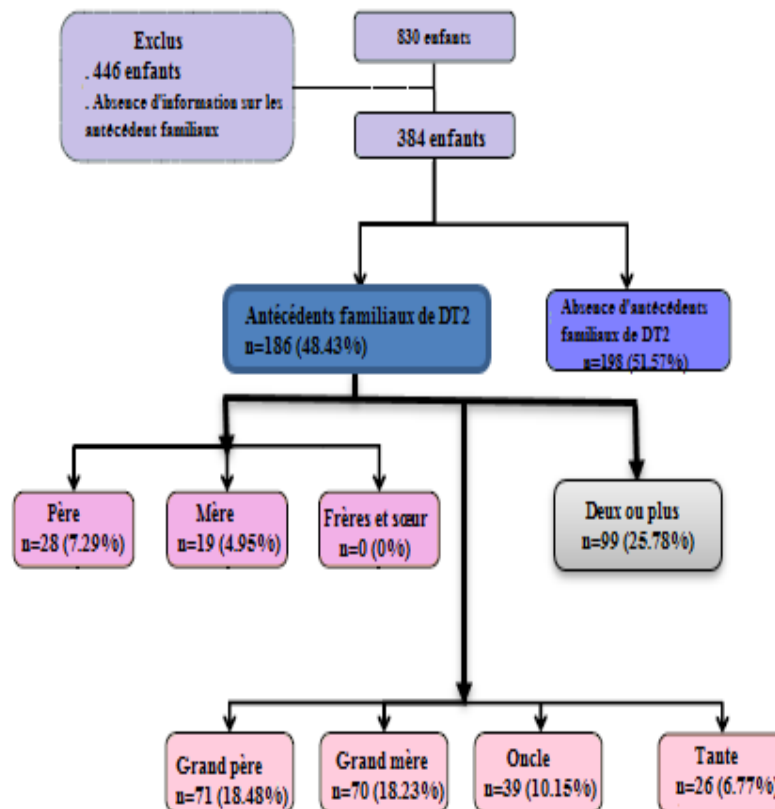


Figure 10. Antécédents familiaux de DT2.

1.5 La consanguinité

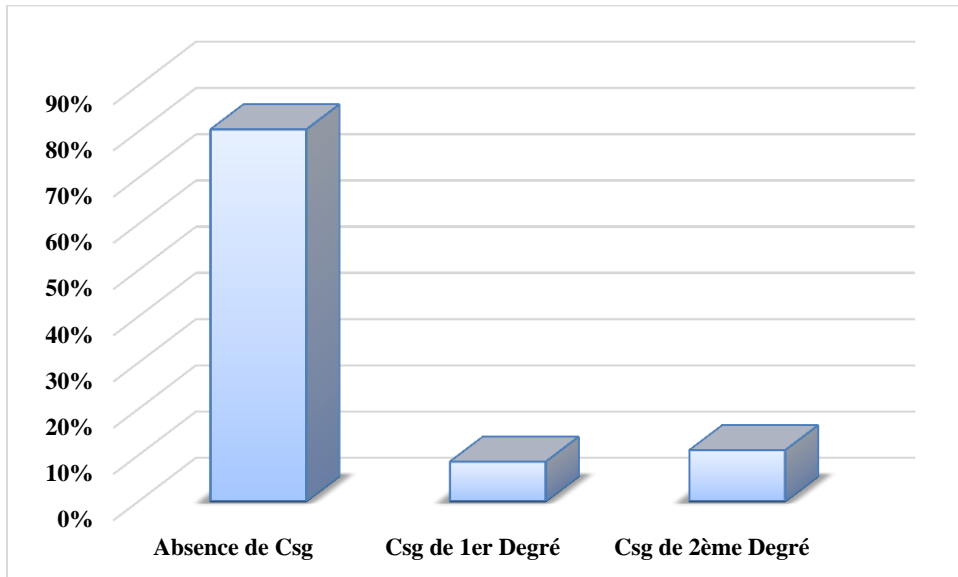


Figure 11. Fréquence de la consanguinité dans la population diabétique

281 enfants diabétiques soit 19.57% de notre population d'étude, sont issus de mariages consanguins, dont 43.64% d'entre eux ont une consanguinité de premier degré et 65.63% ont une consanguinité de deuxième degré (figure 11).

1.6 Groupes sanguin et rhésus de la population étudiée

Environ la moitié des enfants diabétiques enquêtés (48.12%) sont de groupe sanguin O (figure 12), 32.62% sont de groupe A, 14.44% sont de groupe B et 4.81% sont de groupe sanguin AB. En ce qui concerne le rhésus, plus de 90% des enfants diabétiques ont le rhésus positif.

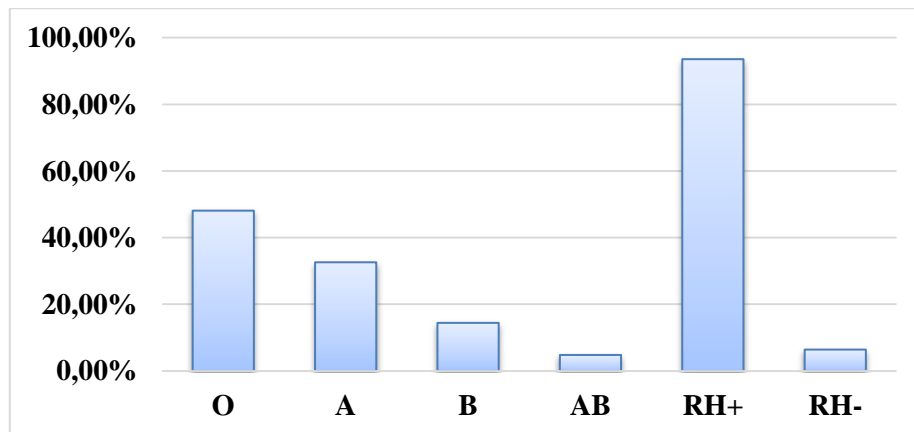


Figure 12. Groupes sanguin et rhésus de la population étudiée.

1.7 Le mode d'accouchement :

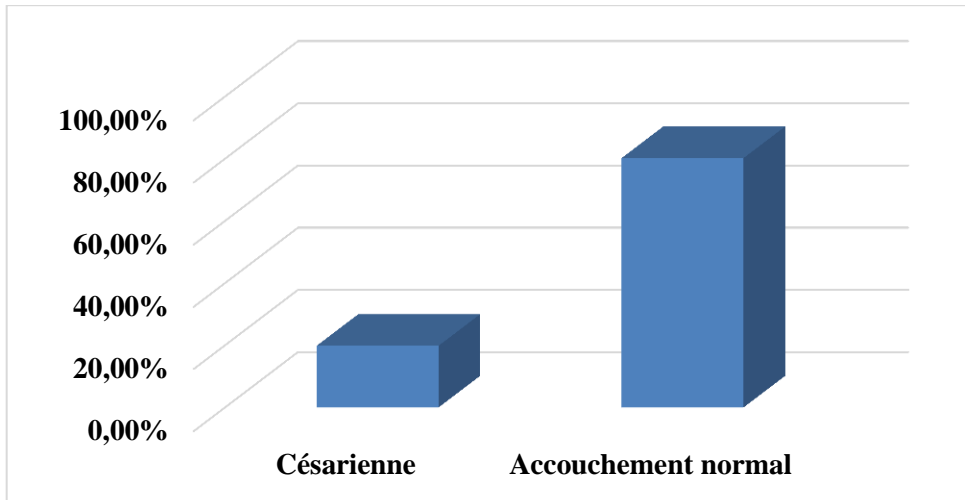


Figure 13. Le mode d'accouchement des mères d'enfants diabétiques dans notre population d'étude.

Dans notre population (figure 13), 80.19% d'enfants diabétiques enquêtés sont accouchées par accouchement normale contre 19.81% sont accouchées par césarienne.

1.8 Le poids à la naissance

Le poids moyen à la naissance est de 3.36 kg (figure 14).

248 enfants diabétiques enquêtés ont un poids à la naissance normal soit 73.53%, contre 17.16% ont un poids à la naissance supérieur à 4 kg et 9.31% des cas ont un faible poids à la naissance (inférieur à 2.6 kg).

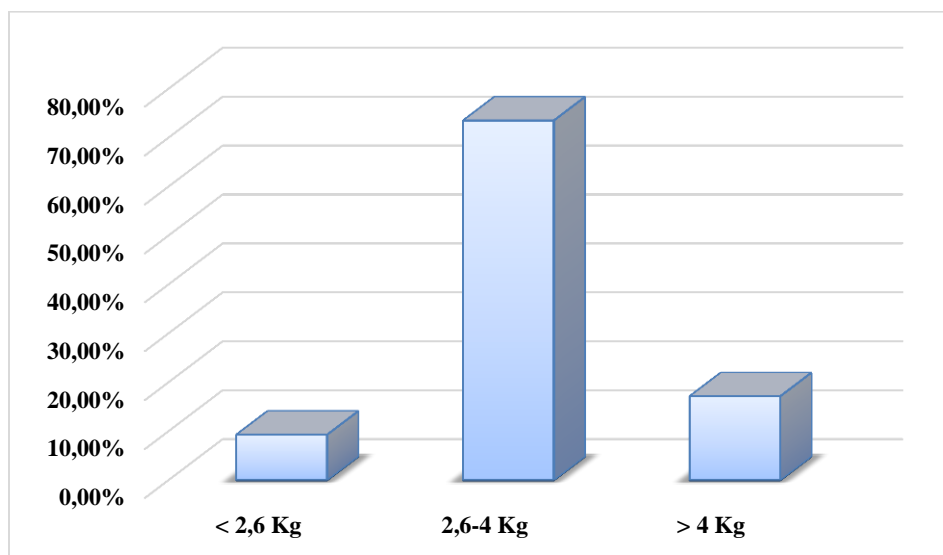


Figure 14. Le poids à la naissance des enfants diabétiques.

1.9 Type et durée d'allaitement

Parmi les 232 enfants diabétiques enquêtés, 78.88% ont été allaités de l'allaitement maternel, la durée moyenne de l'allaitement chez les sujets diabétiques était de 8.67 mois. Les types et durée d'allaitement sont représenté dans la figure 15.

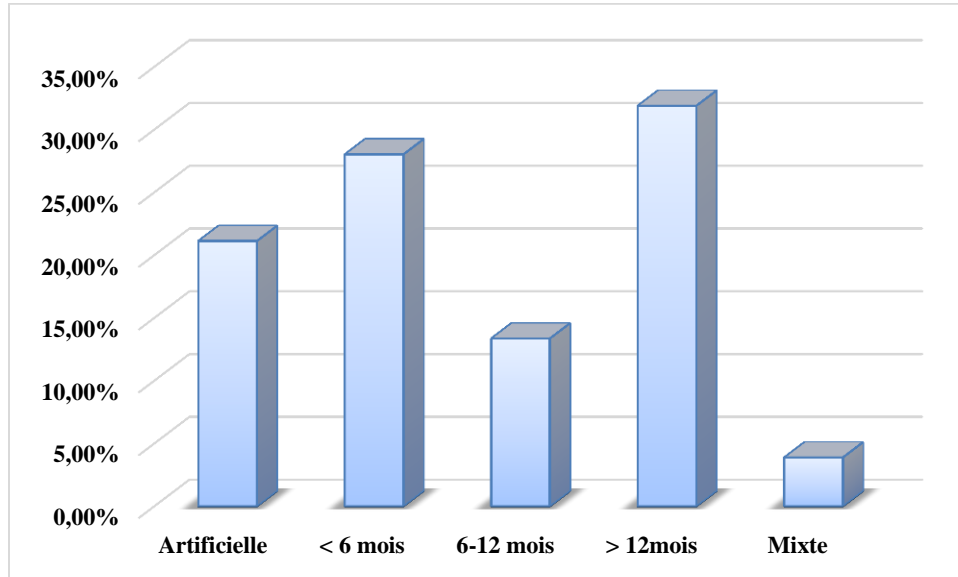


Figure 15. Type et durée d'allaitement

1.10 Diversification alimentaire

L'âge moyen de l'introduction du gluten chez les 124 enfants enquêtés est de 6.74 mois. L'introduction du gluten dans l'alimentation de nourrisson est considérée comme précoce lorsqu'elle survient avant l'âge de 4mois de la vie.

Dans notre population diabétique (figure 16), l'introduction du gluten était précoce chez 3.22%, chez 32.25 était entre 4 et 6 mois et chez 64.52% était après 6 mois.

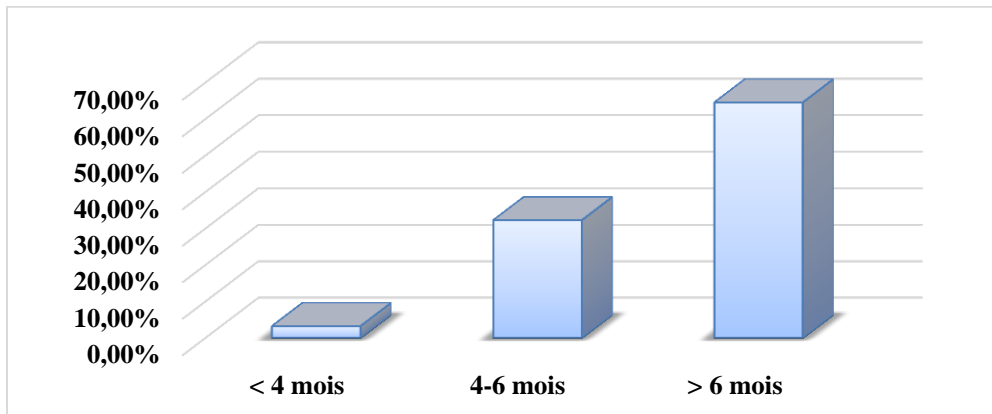


Figure 16. Diversification alimentaire

1.11 Antécédents viraux

Dans notre population, la fréquence des infections virales dans la petite enfance est élevée, 81.75% des enfants diabétiques enquêtés (137%° avait au moins un antécédent viral au début de la vie, 46.71% des diabétiques avait la varicelle, 29.92% avait la rougeole, 11.68% avait la rubéole, 45.25% avait les oreillons et 43.79% avait les angines (figure 17).

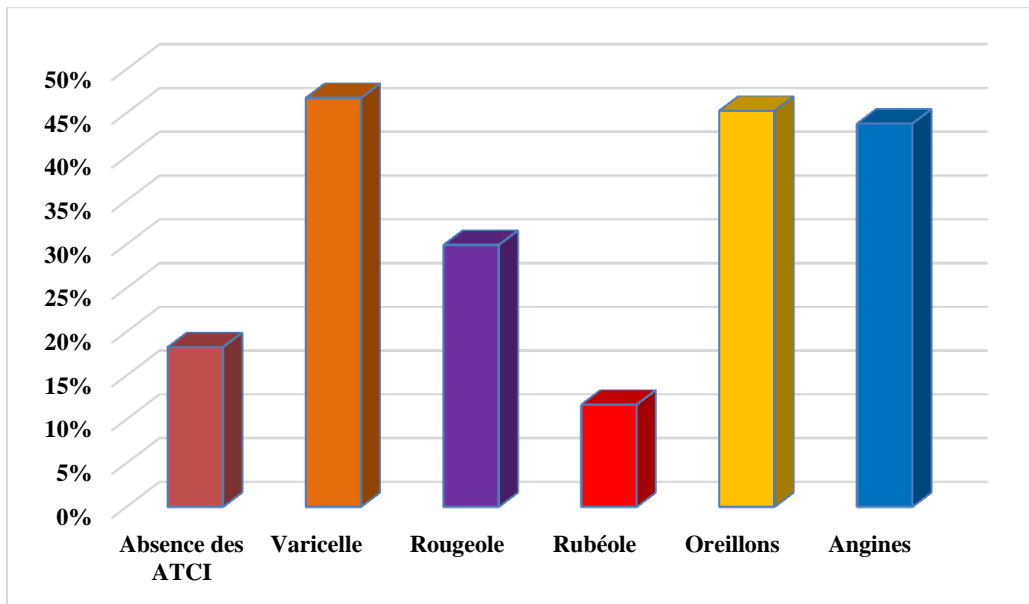


Figure 17. Antécédents viraux des enfants diabétiques

1.12 Mode de révélation du diabète

En ce qui concerne la clinique au diagnostic de diabète de type 1, le syndrome polyuro-polydipsique était évalué à presque 90%, suivi de l'amaigrissement (35.68%). L'acidocétose inaugurale était présente dans 20% des cas, par ailleurs, 7.45% des cas rapportent un évènement particulier précédant leur diabète (figure 18).

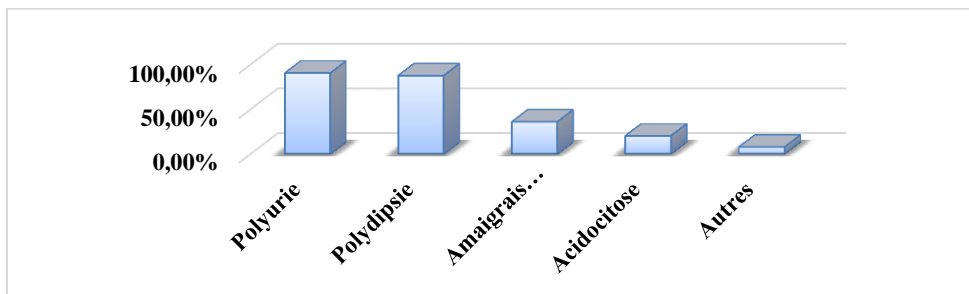


Figure 18. Présentations cliniques au diagnostic

1.13 Equilibre glycémique

La glycémie moyenne des diabétiques enquêtés (241 diabétiques) était de 3.27 g/L. l'HbA1c moyenne était de 9.44% et 59.81% des cas ont une HbA1c > 8.5%. Les résultats sont présentés dans la figure 19.

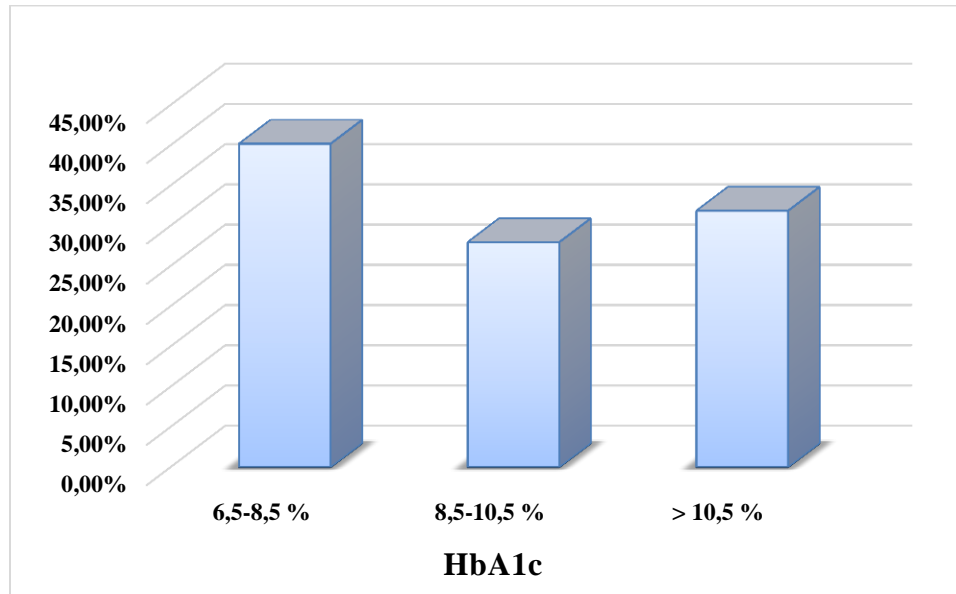


Figure 19. Equilibre glycémique

1.14 La vitamine D

1.14.1 Taux de la Vitamine D

La valeur moyenne de la vitamine D sériques chez les enfants diabétiques (figure 20), est faible (17.89 ng/ml).

Parmi les 44 enfants diabétiques qui avait le taux de la vitamine D sérique, 65.21% diabétique étaient déficients (13,86 ng/ml), 25% des diabétiques étaient insuffisants (24,44 ng/ml), tandis que seulement 9.09% des diabétiques avaient un niveau optimal de la vitamine D (33,56 ng/ml)

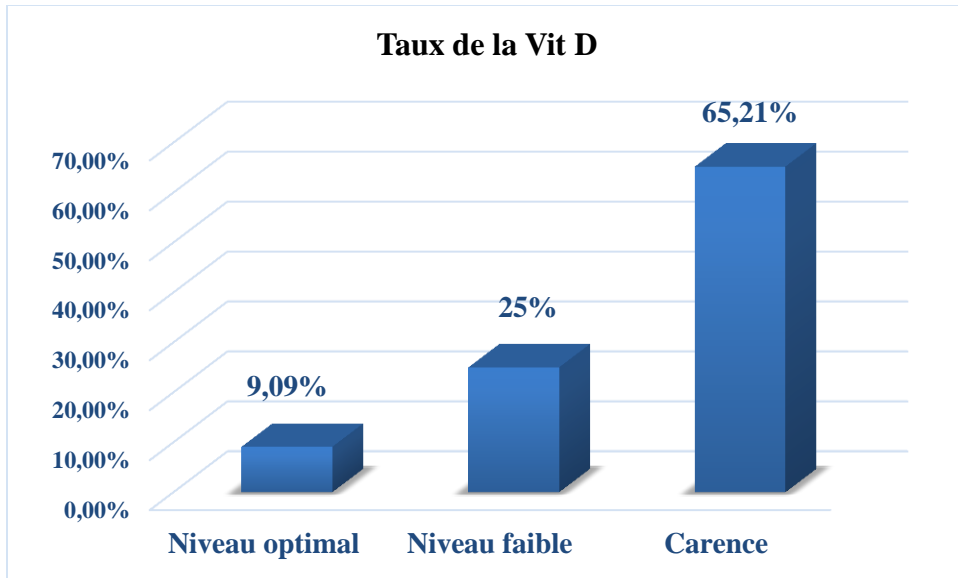


Figure 20. Taux de la vitamine D

1.14.2 Supplémentation en vitamine D :

Parmi 252 enfants diabétiques, 90.88% d'entre eux ont reçu des suppléments en vitamine D de façon régulière, 5.95 % enfants ont reçu des suppléments en vitamine D de façon irrégulière et 3.17% enfants n'ont pas reçu de la vitamine D (figure 21).

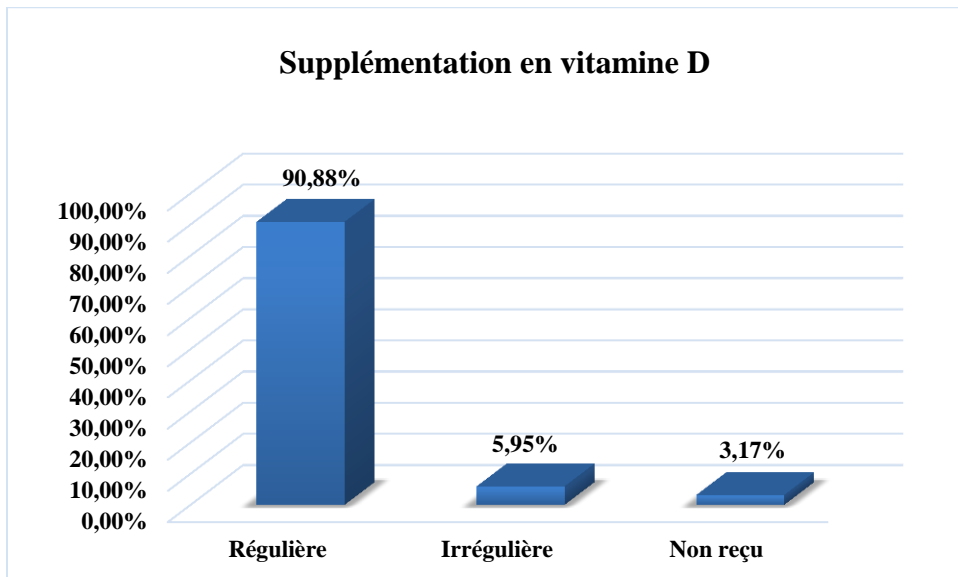


Figure 21. Supplémentation en vitamine D

1.15 Statut des auto-anticorps

La recherche des auto-anticorps spécifiques du diabète de type 1 est retrouvée chez 53 patients (figure 22), les différents autoanticorps recherchés sont les autoanticorps anti-insuline (IAA), les anticorps anti-décarboxylase d'acide glutamique (GADA), et les anticorps anti-cellules d'îlots (ICA).

Le nombre des auto-anticorps recherchés par diabétiques est très variable, 53.33% (8/15) sujets diabétiques étaient positifs pour l'IAA, 73.53% (25/34) étaient positifs pour le GADA et 27.27% (3/11) étaient positifs pour le ICA et 27.45%.

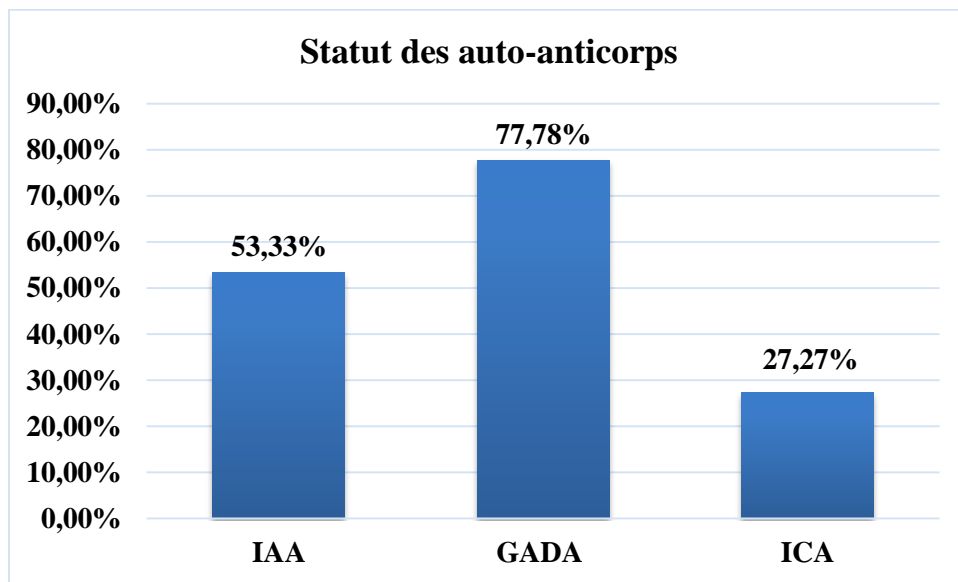


Figure 22. Statut des auto-anticorps

2. Epidémiologie du diabète de type 1 chez les enfants à Tlemcen

2.1 Incidence du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans à Tlemcen

Cette étude est la première à produire une estimation de l'incidence du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans à Tlemcen.

2.1.1. Nombre de cas et incidence annuelle du DT1 chez les enfants âgés de moins de 15 ans entre 2015 et 2018 à Tlemcen

437 nouveaux cas du DT1 enregistré chez les enfants de moins de 15 ans, durant la période du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2018, dans la wilaya de Tlemcen, dont 233 (53,32%) sont des garçons et 204 (46,68%) sont des filles avec un sex ratio de 1,14.

L'âge moyen d'apparition du DT1 dans cette population était de 7,46 ans (IC à 95%, 6,56-8,35), sans différence significative entre les garçons 7,50 ans (IC 95% 6,40 - 8,62) et les filles 7,45 ans (IC à 95%, 6,70 - 8,21) ($p > 0,05$).

Le taux d'incidence annuelle moyen du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans au cours de ces quatre années est de 38,5 nouveaux cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans (IC à 95%, 35,20 à 41,79) (garçons : 40,51, IC à 95%, 38,16-42,85, filles : 36,49, IC à 95%, 34,17-38,80), La différence de taux d'incidence entre garçons et filles n'est statistiquement significative qu'en 2015 ($P = 0,00064$). Pour les autres années d'étude, il n'y a pas de différence préférentielle significative entre les garçons et les filles ($p > 0,05$). Les taux d'incidence en 2015, 2016, 2017 et 2018 sont de 36,6 (IC à 95%, 33,72-39,48), de 38,7 (IC à 95%, 35,43-41,97), de 39,3 (IC à 95%, 35,97-42,62) et de 39,5 (IC à 95%, 36,12-42,87) / 100 000 respectivement sans différence significative entre ces quatre années d'études. Le nombre de cas et les taux d'incidence annuelles par sexe sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1. Nombre de cas et incidence annuelle du DT11 chez les enfants de moins de 15 ans, pour 100 000 enfants par année et par sexe entre 2015 et 2018 à Tlemcen

Année	Total		Garçons		Filles	
	Nombre de cas	Incidence (CI)	Nombre de cas	Incidence (CI)	Nombre de cas	Incidence (CI)
2015	99	36.60 (33.72-39.48)	62	45.02 (42.71-47.32)	37	27.80 (25.53-30.06)
2016	108	38.70 (35.43-41.97)	58	40.89 (38.55-43.22)	50	36.47 (34.17-38.76)
2017	113	39.30 (35.97-42.62)	53	36.28 (33.90-38.65)	60	42.49 (40.15-44.82)
2018	117	39.50 (36.12-42.87)	60	39.87 (37.46-42.27)	57	39.19 (36.82-41.55)
2015-2018	437	38.50 (35.20-41.79)	233	40.51 (38.16-42.85)	204	36.49 (34.17-38.80)

IC: intervalle de confiance

2.1.2. Incidence du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans par groupe d'âge entre 2015 et 2018 à Tlemcen

Dans notre population d'étude, l'incidence du DT1 chez les enfants la plus faible, est remarqué dans la classe d'âge de 0 à 4 ans (31,11/100 000, IC à 95%, 29.12-33.09), et la plus élevée chez les enfants de groupes d'âge 5 à 9 ans et 10 à 14 ans, avec un pic de 44,78/100 000, IC à 95% (42,96-46,59) entre 5 et 9 ans, ces différences entre les groupes d'âge de diagnostic du DT1 restent statistiquement non significatives ($p > 0,05$). Les taux d'incidence annuelles par sexe et par groupe d'âge sont présentés dans les tableaux 2 et 3.

Tableau 2. Incidence annuelle du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans pour 100 000 enfants par année et par groupe d'âge entre 2015 et 2018 à Tlemcen

Année	Groupe d'âge (années)		
	0-4	5-9	10-14
2015	41.91 (39.93-43.88)	34.45 (32.66-36.23)	32.71 (30.82-34.59)
2016	23.82 (21.85-25.78)	64.50 (62.7-66.29)	31.76 (29.83-33.68)
2017	25.05 (23.05-27.04)	46.39 (44.55-48.22)	48.31 (46.36-50.25)
2018	33.68 (31.65-35.7)	33.78 (31.93-35.62)	50.89 (48.92-52.85)
2015-2018	31.11 (29.12-33.09)	44.78 (42.96-46.59)	40.92 (38.97-42.86)

IC: intervalle de confiance

Les résultats de la régression de Poisson montrent que les enfants âgés de 5 à 9 ans dans la région de Tlemcen présentent un risque de 1,43 fois supérieur à celui des groupes d'enfants âgés de 0 à 4 ans et les enfants âgés de 10 à 14 ans présentent un risque de 1,31 fois supérieur à celui des enfants âgés de 0 à 4 ans ($p < 0,05$). Au cours de cette période d'étude de 4 années, il n'y a pas eu d'augmentation significative de l'incidence annuelle globale du DT1 dans cette région.

Tableau 3. Incidence annuelle du diabète de type 1 chez les enfants de moins de 15 ans pour 100 000 enfants par année, par sexe et par groupe d'âge entre 2015 et 2018 à Tlemcen.

Année	Garçons			Filles		
	Groupe d'âge (années)			Groupe d'âge (années)		
	0-4	5-9	10-14	0-4	5-9	10-14
2015	54.37(52.97-55.76)	43.35 (41.92-44.77)	36.53 (35.18-37.87)	29.06 (27.69-30.42)	25.15 (23.9-26.39)	27.94 (26.6-29.27)
2016	21.51 (20.09-22.92)	67.81 (66.52-69.09)	37.55 (36.18-38.91)	26.20 (24.81-27.58)	61.05 (59.79-62.3)	25.79 (24.45-27.09)
2017	20.27 (18.81-21.72)	34.05 (32.74-35.35)	54.69 (53.3-56.06)	29.35 (27.95-30.75)	59.27 (57.99-60.54)	41.74 (40.37-43.07)
2018	33.17 (31.71-34.62)	39.67 (36.85-42.48)	47.19 (45.79-48.59)	34.20 (32.77-35.62)	27.62 (26.32-28.91)	54.70 (53.31-56.08)
2015-2018	32.33 (30.9-33.75)	46.22 (44.93-47.5)	43.99 (42.61-45.72)	29.70 (28.36-31.03)	43.27 (42.0-44.53)	37.54 (36.17-38.9)

IC: intervalle de confiance

2.1.3. Incidence du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans par circonscription de Tlemcen :

Le taux d'incidence le plus élevé est observé dans la circonscription de Tlemcen (61,02/100 000 IC à 95%, 57.59-64.45), suivi par les circonscriptions de Maghnia et Ghazaouet. Les taux les plus faibles sont observés dans les circonscriptions de Remchi et Sebdou. Le nombre d'enfants incidents du DT1 selon les circonscriptions est présenté dans le tableau 4, et la figure23.

Tableau 4. Incidence du DT1 chez les enfants par circonscriptions de Tlemcen

	Nombre	Incidence /100 000 (CI)
Tlemcen	189	61,02 (57.59-64.45)
Maghnia	100	36,55 (33.28-39.80)
Remchi	62	28,91 (26.03-31.79)
Ghazaouet	54	38,36 (36.03-40.69)
Sebdou	32	13,07 (10.01-16.13)

IC: intervalle de confiance

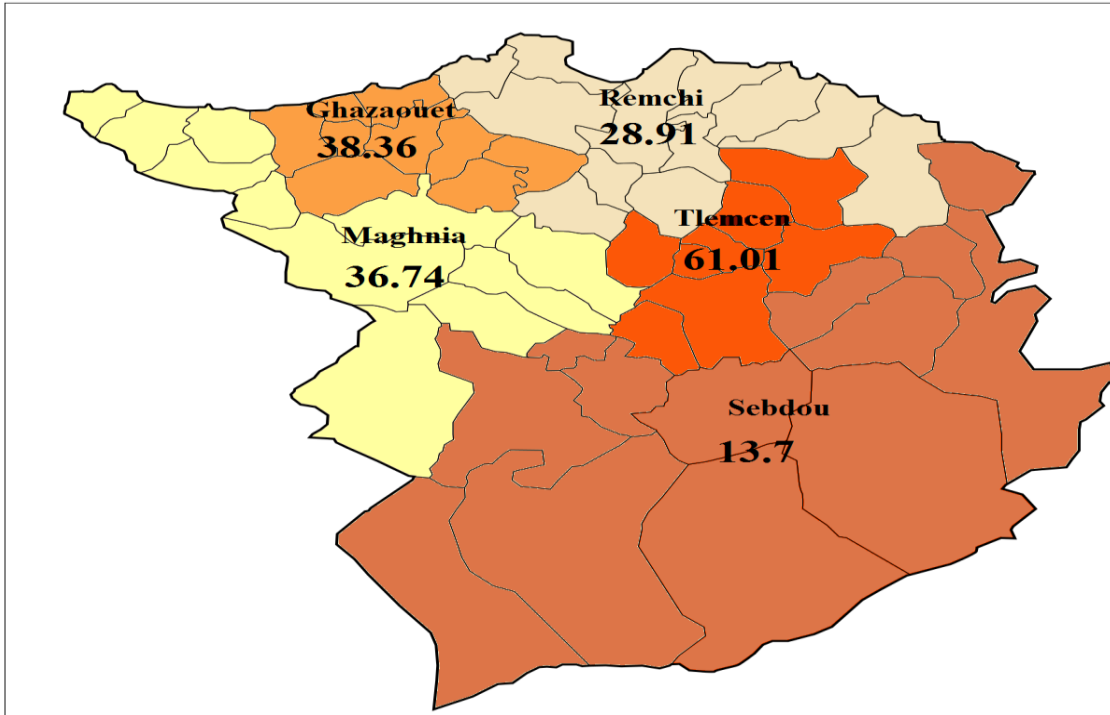


Figure 23. Distribution de l'incidence du diabète de type 1 chez les enfants par circonscription de Tlemcen (pour 100 000).

2.1.4. Variation saisonnière de l'incidence du DT1 à Tlemcen

L'étude de la tendance saisonnière a montré que la plupart des cas du diabète infantile dans la wilaya de Tlemcen sont produits en automne (25,06%) et en hiver (28,25%), les saisons les plus fraîches et pluvieuses de l'année, et moins au printemps et en été (24,45 % et 22,24%, respectivement), les saisons les plus chaudes de l'année, mais la variation saisonnière reste statistiquement non significative ($p = 0,21$).

Cette saisonnalité d'apparition a été identifiée chez les deux sexes et dans les trois classes d'âge. Novembre était le mois avec le plus grand nombre de cas nouvellement diagnostiqués (9,83%) et juin était le mois avec le plus faible nombre de nouveaux cas (5,72%).

2.2 Prévalence du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans à Tlemcen

2.2.1. Prévalence du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans par sexe et par groupe d'âge à Tlemcen :

Un total de 830 cas prévalents du DT1 chez les enfants âgés de moins de 15 ans ont été enregistrés dans la wilaya de Tlemcen durant la période de 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2018, dont 428 (51,56%) sont des garçons et 402 (48,44%) sont des filles avec un sex ratio garçon/filles de 1,06.

La prévalence du DT1 dans la wilaya de Tlemcen est de 280.47/100 000 enfants de moins de 15 ans. Le taux de prévalence est plus élevé chez les garçons 297.20/100 000 (IC à 95%, 294.85-299.55) que chez les filles 288.83/100 000 (IC à 95%, 286.53-291.13). La plupart des enfants diabétiques (38,32%) ont été diagnostiqués entre 5 et 9ans, suivis des groupes d'âge de 10 à 14 ans (33,61%), et de 0 à 4 ans (28.07%). Dans la population de Tlemcen, la prévalence du DT1 augmente avec l'âge, elle est plus faible chez les enfants âgés de 0 à 4 ans (227.75/100 000, IC à 95%, 225.87-229.63) et plus élevée chez les enfants des groupes d'âge de 5 à 9 ans et de 10 à 14 ans, avec un pic de 374.15/100 000, IC à 95%, 372.37-375.99) entre 5 et 9 ans. Le nombre total et les taux de prévalences par sexe et par groupes d'âge sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5. Prévalence du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans pour 100000 enfants, par sexe et par groupe d'âge.

	Nombre	Prévalence (CI)
Total	830	280.47 (277.09-283.85)
Sexe		
Masculin	428	297.20 (294.85-299.55)
Féminin	402	288.83 (286.53-291.13)
Groupe d'âge		
0-4 ans	233	227.75 (225.87-229.63)
5-9 ans	318	374.15 (372.37-375.99)
10-14 ans	279	290.92 (289.00-292.84)

IC : intervalle de confiance

2.2.2. Prévalence du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans par circonscriptions de Tlemcen

Les taux de la prévalence du diabète de type 1 les plus élevés sont observés dans les circonscriptions de Tlemcen et Maghnia suivi par les circonscriptions de Ghazaouet et Remchi. Le taux de prévalence les plus faibles sont observés dans les circonscriptions de Remchi et Sebdou. Le nombre total et les taux de prévalences par circonscriptions sont présentés dans le tableau 6 et la figure 24.

Tableau 6. Prévalence du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans pour 100000 enfants, par circonscriptions de Tlemcen.

	Nombre	Prévalence /100 000 (CI)
Tlemcen	348	449.22 (447.49-450.95)
Mahgnia	213	311.3 (309.69-312.91)
Remchi	105	195.85 (194.41-197.29)
Ghazaouet	90	255.75 (254.59-256.91)
Sebdou	74	120.93 (119.39-122.47)

IC : intervalle de confiance

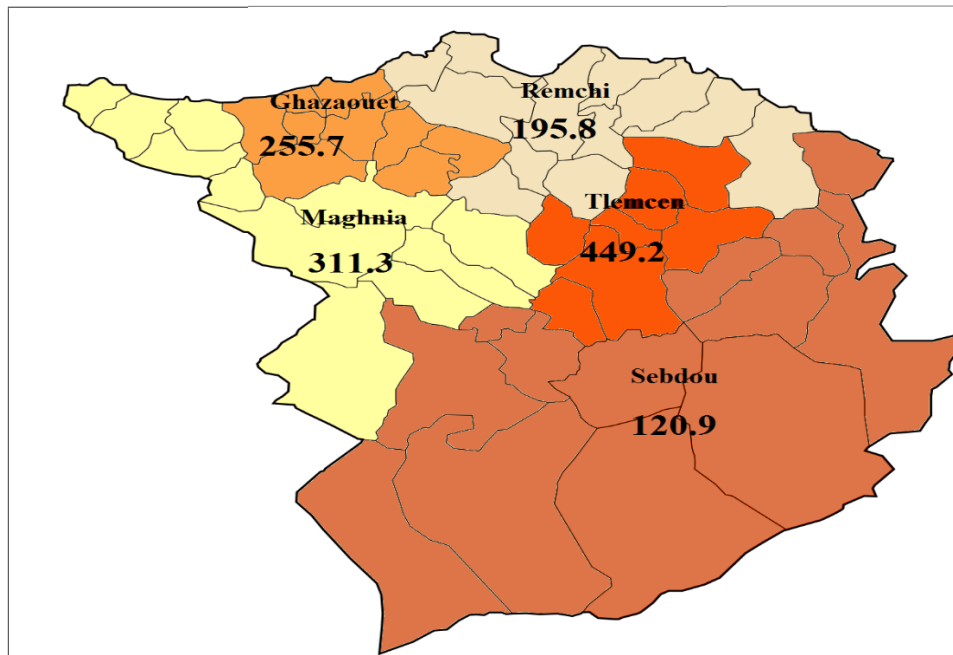


Figure 24. Distribution de la prévalence du diabète de type 1 chez les enfants par circonscription de Tlemcen (pour 100 000)

3. Facteurs associés au DT1 chez l'enfant à Tlemcen

Au total, 384 enfants atteints du DT1 et 288 enfants témoins non diabétiques ont été inclus dans notre étude. Les facteurs analysés dans cette étude comprenaient l'âge, le sexe, le type d'habitation, le revenu familial, les antécédents familiaux de diabète, la consanguinité, le poids à la naissance, l'alimentation du nourrisson et les antécédents de maladies infectieuses durant la petite enfance.

3.1 Les facteurs sociodémographiques et anthropométriques

Le tableau 7, résume les caractéristiques sociodémographiques et anthropométriques des participants ;

Le DT1 chez l'enfant à Tlemcen est significativement associé à l'âge ($p < 0.05$). Cependant, il n'y a pas de différences entre les deux sexes ni pour les enfants diabétiques ni pour les non diabétiques ($p > 0.05$).

Tableau 7. Facteurs sociodémographiques et anthropométriques des enfants diabétiques et des enfants témoins

Facteurs associés	Cas	Témoins	P-valu
Age			
0-4ans (%)	28.07	21.37	0.008
5-9ans (%)	38.32	32.44	
10-14ans (%)	33.61	46.18	
Sexe			
Masculin (%)	51.57	48.85	0.49
Féminin (%)	48.43	51.15	

3.2 Antécédents familiaux et personnel dans la population étudiée

Tous les participants inclus dans cette étude ont été évalués en fonction de la présence d'antécédents familiaux (DT1 et DT2). La fréquence des antécédents familiaux pour tout type de diabète, est plus élevée chez les enfants diabétiques de même pour le DT1. Par contre, la fréquence des antécédents familiaux de DT2 est plus élevée chez le groupe témoin. Une différence hautement significative ($P < 0.001$), entre les deux groupes (cas et témoins), est

signalée en ce qui concerne la présence d'antécédents familiaux de DT2. La différence est aussi significative ($P < 0.05$) entre les deux groupes, pour les antécédents familiaux de DT1 (tableau 8).

Tableau 8. Antécédents familiaux et personnel des enfants diabétiques et des enfants témoins

Facteurs associés	Cas	Témoins	P-valu
Antécédents familiaux			
Absence (%)	44.49	34.07	
DT1 (%)	13.80	7.63	0.012
DT2 (%)	48.43	63.19	0.000
DT1 et DT2 (%)	7.81	7.63	0.93
Consanguinité			
Absence (%)	77.22	88.15	
1^{er} degré (%)	11.22	7.31	0.101
2^{ème} degré (%)	11.55	4.52	0.002

Il ressort de cette étude que la fréquence de la consanguinité est de l'ordre de 15,06%, elle est plus élevée chez les enfants diabétiques (22.78%) que chez les témoins (11.85%), la différence est significative entre les cas et les témoins chez les enfants issus de mariages consanguins de deuxième degré ($p=0.002$).

3.3 Facteurs environnementaux pendant la période néonatale et postnatale

Le tableau 9 montre que la fréquence d'accouchement par césarienne est légèrement plus élevée chez les enfants diabétiques, mais aucune association significative n'a été observée.

Dans notre étude, il a été observé que la fréquence du poids faible à la naissance est significativement plus élevée chez les enfants diabétiques que chez les enfants témoins ($p=0.04$).

En ce qui concerne l'alimentation du nourrisson, Les deux groupes d'enfants (cas et témoins) n'ont montré aucune différence dans le type et la durée d'allaitement ($p > 0,05$).

Concernant les antécédents de maladies infectieuses durant la petite enfance, la fréquence d'exposition aux infections infantiles (varicelle, rougeole, rubéole, oreillons ou angines) est plus élevée chez les enfants diabétiques (81,75%) que chez les témoins (66,67%), la différence est significative entre les deux groupes d'enfants ($p < 0,05$).

Le risque du diabète de type 1 pour les enfants exposés à une seule infection n'était statistiquement significatif que pour la rubéole et les oreillons ($p < 0,05$). Cependant, si deux infections ou plus ont été contractées au cours des années précédant l'apparition du diabète, le risque augmente de manière hautement significative ($p < 0,001$), (OR : 3,33, IC à 95%, 1,92-5,78).

Tableau 9. Facteurs environnementaux pendant la période néonatale des diabétiques et des enfants témoins.

Facteurs associés	Cas	Témoins	P-valu
Mode d'accouchement			
Accouchement normale (%)	80.19	84.56	0.208
Césarienne (%)	19.81	15.44	
Poids à la naissance			
< 2.5 Kg (%)	5.22	12.36	0.004
2.5- 4 Kg (%)	78.71	74.53	0.262
> 4 kg (%)	16.06	13.10	0.341
Durée d'allaitement			
Artificielle	23.36	29.49	0.102
< 6 mois (%)	27.37	29.85	0.159
6- 12 mois (%)	13.14	8.63	0.088
>12mois (%)	36.13	32.01	0.307
Supplémentation en vitamine D			
Non reçu (%)	3.17	0	0.000
Irrégulière (%)	5.95	0	
Régulière (%)	90.88	100	
Histoire virale			
Absence (%)	18.25	33.33	0.054
Varicelle (%)	46.71	25.87	
Rougeole (%)	29.92	20.39	
Rubéole (%)	11.68	2.98	
Oreillons (%)	45.25	29.85	
Angine (%)	43.79	39.80	

II. Discussion

1. Incidence et prévalence

1.1. Incidence

Cette étude est la première à produire une estimation de l'incidence et de la prévalence du diabète de type 1 chez l'enfant de moins de 15 ans dans la wilaya de Tlemcen à l'extrême Ouest Algérien. Durant cette période de 4 années, l'incidence du DT1 chez l'enfant est estimée à 38.5/100 000 enfants de moins de 15 ans. Nos résultats montrent que la région de Tlemcen présente un risque très élevé de DT1 chez les enfants de moins de 15 ans.

En Algérie il y a que quelques rapports sur le profil épidémiologique du DT1 chez la population infantile âgés de moins de 15 ans. L'incidence dans notre population infantile est assez élevée comparée à celles d'autres région de pays.

En Algérie, il n'y a que quelques rapports sur le profil épidémiologique du DT1 chez les enfants âgés moins de 15 ans. Néanmoins, l'incidence dans notre population d'enfants est élevée parmi toutes les autres études menée en Algérie. Récemment en 2016, dans la capitale Alger, l'incidence du DT1 était de 29,35 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans, l'incidence a augmenté de 22.3/100 000 en 2010 à 29.35 en 2016 (**Institut National de Santé Publique, 2018**). Dans la wilaya d'Oran, l'incidence du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans était de 32,98 pour 100 000 en 2016, dans cette région l'incidence est passé de 3,66/100 000 dans la période 1975-79 à 24,46/100 000 dans la période 2010-2014 avec une progression annuelle de de l'incidence de 5,04 (**Touhami et al, 2019**). Quant à la région du Nord-Est Algérien à Constantine, l'incidence du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans était de 17,44 pour 100 000 en 2003, dans cette région l'incidence a augmenté de 9,57/100 000 entre 1990-1994 à 14,33/100 000 entre 2000-2004 (**Bouderda et al, 2008**). Dans toutes les données d'après ces études en Algérie, l'incidence du DT1 chez les enfants est dans la « **catégorie extrêmement élevée** » (taux d'incidence > 20 pour 100 000 personnes par an) de la classification du projet OMS DiaMond pour le diabète (**Karvonen et al, 2000**).

Il existe une différence visible dans l'incidence du DT1 chez l'enfant dans les différentes régions de l'Algérie, des différences similaires dans l'incidence du DT1 chez les enfants entre les régions du même pays sont bien documentés (**Karvonen et al, 2000 ; Patterson et al, 2014 ; Yeşilkaya et al, 2016**).

Au cours de cette période d'étude, l'incidence du DT1 chez l'enfant variait de 36,60 pour 100 000 en 2015 à 39,50 pour 100 000 en 2018, mais en raison de la courte période de notre étude, nous ne pouvons pas estimer le taux d'augmentation de l'incidence du DT1 chez les enfants moins de 15 ans dans la région.

En Afrique, les données épidémiologiques sont incomplètes et de nombreux pays n'ont pas d'études sur l'incidence du DT1 chez les enfants. L'incidence du diabète infantile à Tlemcen est nettement plus élevée que dans les pays voisins, notamment la Tunisie (7,7 pour 100 000) entre 1990 et 1999 (**DIAMOND Project Group, 2006**), la Libye (7,8 pour 100 000) entre 1991 et 2000 (**Kadiki et al, 2002**), le Soudan (10,1 pour 100 000) en 1990 (**Elamin et al, 1992**), Egypte (3,1 pour 100 000) en 2011(**El-Ziny et al, 2014**). Il est également plus élevé que dans certains pays de la région MENA, notamment au Qatar (31,83 pour 100 000) en 2016 (**Alyafei et al, 2018**), en Irak (8,0 pour 100 000) en 2016 (**Almahfoodh et al, 2017**) et en Turquie (10,8 pour 100 000) au cours de la période 2011-2013 (**Yeşilkaya et al, 2016**), mais il était inférieur à celui de l'Est de l'Arabie saoudite (52,93 pour 100 000) en 2007 (**Abduljabbar et al, 2010**) puis à celui du Koweït (40,9 pour 100 000) au cours de la période 2011-2013 (**Shaltout et al, 2016**). Il est à noter que les études menées dans la plupart des pays d'Afrique du Nord mentionnés sont plus anciennes. Ce taux élevé d'incidence du DT1 dans notre population à Tlemcen par rapport aux pays voisins peut s'expliquer par des facteurs génétiques ou environnementaux.

Par rapport aux pays méditerranéens, l'incidence du diabète dans notre population pédiatrique est plus élevée que celle de l'Espagne (22,84 pour 100 000) en 2013-2016 (**Forga et al, 2018**), la France (19,1 pour 100 000) en 2015 (**Piffaretti et al, 2018**), l'Italie (25,2 pour 100 000) en 2009 -2013 (**Fortunato et al, 2016**) , et la Croatie (17,23 par 100 000) au cours de la période 2004-2012 (**Rojnic et al, 2014**) mais elle reste inférieure à celle de la Finlande (64,3 pour 100 000) en 2011 (**Harjutsalo et al, 2013**) et de la Sardaigne (51,0 pour 100 000) au cours de la période 2007-2009(**[Songini et al, 2013]**).

L'incidence du diabète infantile peut différer selon le sexe, dans notre population de Tlemcen, le nombre de cas incidents du DT1 est légèrement plus élevé chez les garçons que chez les filles, mais les taux d'incidence n'étaient statistiquement différents entre les garçons et les filles qu'en 2015. Cependant, aucune différence significative dans l'incidence du diabète infantile entre les garçons et les filles n'a été observée à Alger (**Institut National de Santé Publique, 2018**) et dans plusieurs pays du monde (**Shaltout et al, 2016 ; Forga et al, 2018 ; Fortunato et al, 2016 ; Harjutsalo et al, 2013**). En revanche, une prédominance féminine est observée en Arabie saoudite (**Habeb et al, 2011**) et une nette dominance masculine a été observé en Hongrie (**Gyurus et al, 2012**) et en Finlande (**Harjutsalo et al, 2008**).

La saisonnalité de l'apparition du diabète infantile a été confirmée par l'étude Eurodiab, et l'existence d'un pic hivernal dans l'apparition du diabète infantile a été décrite dans différentes régions d'Europe (**Patterson et al, 2014**). Pour notre population d'étude, au cours de cette période de 4 ans, nous avons noté une légère dominance de la présentation hivernale sans variation saisonnière significative dans le début du DT1. Des résultats similaires ont été signalés dans d'autres régions de l'Algérie (**Institut National de Santé Publique, 2015 ; Touhami et al, 2019**) et dans d'autres pays (**El-Ziny et al, 2014 ; Alyafei et al, 2018**) où davantage de cas de DT1 chez l'enfant surviennent pendant la saison d'hiver. Par opposition, des incidences plus élevées ont été observées au printemps à Diyarbakir dans la région Sud-Est de la Turquie (**Demirbilek et al, 2013**). Cette variation saisonnière conforte l'hypothèse d'une origine virale déclenchant le diabète infantile (**Afoke et al, 1991**), principalement l'hypothèse de l'infection par l'entérovirus (**Craig et al., 2013**).

1.2. Prévalence

L'Algérie était déjà signalé avoir la 7^{ème} prévalence du diabète de type 1 chez l'enfant la plus élevée au monde. Dans la présente étude la prévalence du DT1 dans la région de Tlemcen était de 280.47 pour 100 000 parmi les enfants âgés de 0 à 15 ans.

En Algérie, seulement deux études qui ont rapporté la prévalence du DT1 chez l'enfant, à Oran à l'ouest Algérien, les taux de prévalence du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans étaient de 125 pour 100 000 enfants en 2014 et de 207 pour 100 000 en 2017 (**Touhami et al, 2019**). Le taux de prévalence était plus élevé chez les enfants de 10 à 14 ans et plus bas chez les enfants de moins de 5 ans.

Selon les estimations de la Fédération Internationale du Diabète, on constate une augmentation de taux de prévalence du DT1 chez les enfants d'origine Algérien au cours des 20 dernières années. La prévalence du DT1 est passée de 3.9 pour 1000 enfants de moins de 15 ans en 2003 (**International Diabetes Federation, 2003**) à 20.1 pour 1000 enfants de moins de 15 ans en 2019 (**International Diabetes Federation, 2019**).

Il existe également une grande variabilité géographique des tendances de la prévalence du DT1. La prévalence du diabète infantile à Tlemcen est similaire à celle rapportée dans les pays occidentaux à forte prévalence.

En Afrique du Nord et au Moyen-Orient, les données sur la prévalence du diabète chez les enfants âgés de moins de 15 ans sont très limitées. Notre taux de prévalence est inférieur à celui rapporté en Arabie Saoudite entre 2007 et 2016 (355 / 100 000) (**Al-Ghamdi et al, 2018**), mais il est supérieur à celui du Koweït (269.9 / 100 000) au cours de la période 2000-2002 (**Moussa MA et al, 2005**) et à celui de la Turquie au cours de la période 2011-2013 (75 / 100 000) (**Yeşilkaya et al, 2016**).

Comparé aux pays asiatiques, le taux de prévalence à Tlemcen est plus élevé que celui signalé au Japon (13.53 / 100 000) au cours de la période 2005-2010 (**Onda et al, 2016**).

La prévalence est plus élevée dans le groupe d'âge de 10 à 14 ans (33.61%) suivi du groupe d'âge de 0 à 4 ans (28.07%), Autres études dans différentes régions du monde ont trouvé des taux de prévalence du DT1 plus élevés chez les enfants de plus de 10 ans.

2. Facteurs de risque.

2.1. Age du diagnostic.

La variation de l'âge au début du diabète de type 1 a été signalée dans plusieurs études épidémiologiques du diabète. De plus, des données récentes dans plusieurs régions du monde ont également montré une forte augmentation de l'incidence du DT1 dans le groupe d'âge le plus jeune de 0 à 4 ans, dans notre étude, l'âge moyen de diagnostic du DT1 est de 7,51 ans, ce qui est légèrement supérieur par rapport à l'Arabie Saoudite (7,0 ans) (**Habeb et al, 2011**), mais inférieur à ceux du Koweït (8,1 ans), de l'Espagne (8,3 ans) et de la Turquie (9,1 ans) (**Shaltout et al, 2016 ; Forga et al, 2018 ; Demirbilek et al, 2013**). Dans cette étude également, environ

un tiers des enfants ont été diagnostiqués en dessous de 5 ans, ce qui a abaissé l'âge moyen du diagnostic du DT1 dans notre population pédiatrique à 7,51 ans. D'autres études épidémiologiques ont rapporté que l'augmentation annuelle de l'incidence du DT1 était particulièrement plus élevée dans le groupe des enfants de 0 à 4 ans que dans les groupes de 5 à 9 ans et de 10 à 14 ans.

Il est bien connu que l'incidence du diabète infantile diffère selon les groupes d'âge et culmine à la période pubertaire. De plus, une augmentation de l'incidence du diabète avec l'âge jusqu'à la puberté a été signalée dans plusieurs régions du monde (**Karvonen et al, 2000**). Au cours de cette période d'étude, les taux d'incidence les plus élevés dans cette région ont été observés dans les groupes d'âge de 5 à 9 ans et de 10 à 14 ans. Dans cette population infantile, l'incidence augmente avec l'âge et atteint un pic entre 5 et 9 ans, ce qui est similaire aux études menées au Koweït (**Almahfoodh et al, 2017**), en Italie (**Fortunato et al, 2016**), et en Finlande (**Harjutsalo et al, 2013**). Alors que l'Arabie Saoudite (**Habeb et al, 2011**), la Turquie (**Yeşilkaya et al, 2016**), l'Espagne (**Forga et al, 2018**), la Croatie (**Rojnic et al, 2014**) et certaines régions de l'Algérie (**Institut National de Santé Publique, 2018 ; Bessaoud et al, 1990 ; Bouderdia et al, 2008**) ont décrit l'incidence maximale du DT1 dans le groupe d'âge de 10 à 14 ans.

2.2. Antécédents familiaux.

L'association entre les antécédents familiaux de diabète et le risque de développement de la maladie a été bien documentée. Dans La présente étude, nous avons remarqué une fréquence élevée d'antécédents familiaux positifs de diabète de type 1 et de type 2 chez les familles d'enfants atteints, des antécédents familiaux positifs de DT1 ont été observés chez 13.8% des enfants participants au moment du diagnostic. Cette proportion est conforme aux études précédentes, dont la proportion varie entre 9 et 12% (**Parkkola et al, 2013 ; Lebenthal et al, 2010 ; Hekkala et al, 2011**).

De nombreuses études ont montré que le risque du diabète est lié à la nature de la relation avec les membres de la famille concernés et augmente avec le nombre des proches atteints (**Turtinen et al, 2019**). Dans cette étude, la proportion des enfants diabétiques dont le frère ou la

sœur est atteinte du DT1 (5.46%) est plus élevée que celle des enfants dont le père ou la mère est atteinte (2.86%).

Dans notre étude, une proportion un peu plus élevée des pères atteints du DT1 (1.56%), que des mères atteintes (1.30%) a été observée, ceci est en accord avec les rapports précédents qui ont confirmé que le nombre d'enfants diabétiques dont le père est atteint était plus élevé que celui des enfants dont la mère est atteinte (**Tuomilehto et al, 1995 ; Dahlquist et al, 1995**).

La présente étude a montré aussi une fréquence accrue d'antécédents familiaux de DT2, chez les familles d'enfants atteints ainsi que chez les familles d'enfants témoins. Cette fréquence élevée d'antécédents familiaux de DT2 (48.43%) chez les membres de familles d'enfants atteints du DT1 soutiennent la proposition selon laquelle il y a une interaction génétique entre les diabètes de type 1 et 2 et les antécédents familiaux de diabète de type 2 sont associés à une prévalence plus élevée de diabète de type 1.

De même, on a observé que les enfants témoins (sans DT1) avaient une fréquence significativement plus élevée (63.19%) d'antécédents familiaux positifs de diabète de type 2.

2.3. La vitamine D

Les facteurs environnementaux de la petite enfance peuvent influencer sur le risque de développement du diabète de type 1 plus tard dans la vie. De même, la carence en vitamine D pourrait jouer dans la pathogenèse du DT1 chez l'enfant.

De nombreuses études ont trouvé une prévalence significativement plus élevée de déficit en vitamine D sérique chez les patients diabétiques de type 1.

Dans cette étude, nous avons constaté que presque tous les enfants diabétiques avaient un niveau faible de la vitamine D, et 65.21% des diabétique étaient déficients.

Des résultats similaires ont été trouvés dans plusieurs études transversales qui ont montré un taux moyen de de la vitamine D significativement plus faible chez les diabétiques de type 1. En Tunisie, dans une étude cas-témoins, 51.7% des enfants diabétiques avaient une carence en vitamine D (**Halioui et al, 2016**). Au Qatar, dans une étude cas-témoins, 90,6% des enfants diabétiques présentaient un déficit en vitamine D (**Bener et al, 2009**), en Egypte dans une étude

pour évaluer le statut en vitamine D chez les enfants atteints du DT1, 91,67% des enfants étaient déficients en vitamine D (**Hassan et al, 2016**). En Europe, En Suisse, dans une étude transversale, il a été constaté que 60 à 84% des patients atteints du DT1 étaient déficients en vitamine D (**Janner et al, 2010**). De même, les résultats de l'étude nationale sur l'incidence du diabète en Suède (Diabetes Incidence Study in Sweden), le taux de la vitamine D était significativement plus faible chez les diabétiques (**Littorin et al, 2006**).

Plusieurs autres études suggèrent que L'apport alimentaire en vitamine D pendant la petite enfance peut prévenir le DT1. En fait, la supplémentation en vitamine D à long terme, aide le corps à produire et à utiliser l'insuline plus efficacement. **Khalid et al** ont constaté dans son étude que la supplémentation en vitamine D administrée aux enfants diabétique, était associée à un bon équilibre glycémique.

Dans notre étude, presque tous les enfants diabétiques ont reçu des suppléments en vitamine D de façon régulière, Contrairement au Qatar dans l'étude de Bener et al, La supplémentation en vitamine D était très faible chez les enfants diabétiques (47,7%) (**Bener et al, 2009**).

Aussi une association positive a été trouvée entre la supplémentation en vitamine D pendant la première année de vie et le DT1. Dans une vaste étude de cohorte prospective basée sur les populations de sept pays européens a montré que le risque de DT1 était réduit d'environ un tiers chez les enfants supplémentés en vitamine D, par rapport aux enfants sans supplémentation (**EURODIAB study, 1999**).

2.4. La consanguinité

Plusieurs études ont montré que la consanguinité a été associée à un risque de nombreux troubles complexes et maladies multifactorielles (**Afzal et al, 1988 ; Fareed et al, 2014**).

En Algérie, selon la Fondation nationale pour la promotion de la santé et le développement de la recherche (NFHPRD), le taux de la consanguinité est de 38,08%. Les travaux réalisés sur les populations endogames de Tlemcen à l'extrême Ouest Algérien montrent des taux de consanguinité qui varient entre 24.79% et 85.49% en allant du littoral, Monts et Hauts plateaux (**Aouar et al, 2005 ; Moussouni et al, 2017 ; Benkou et al, 2018**).

Dans une étude menée dans la région de Oulhaça à l'extrême ouest Algérien, le taux de la consanguinité était de 36,07% (**Sidi-Yakhlef et Aouar, 2013**).

Dans notre étude 22.78% d'enfants diabétiques sont consanguins dont 38.50% d'entre eux ont une consanguinité de premier degré et 61.76% ont une consanguinité de deuxième degré avec une différence significative entre les cas et les témoins pour la consanguinité de deuxième degré.

La comparaison du taux de la consanguinité dans la population infantile diabétique de Tlemcen à ceux des autres Wilayas de l'Algérie montre que ce taux est légèrement inférieur à celui d'Oran où 25.55% des enfants diabétiques sont consanguins, par contre il est supérieur à celui de Béjaïa (18.4%) et à celui trouvé à Alger (**Haddam et al, 2007 ; Niar, 2013**)

Nombreux sont les travaux qui montrent que la consanguinité est plus accentuée dans les régions rurales que dans les régions urbaines, parmi ces travaux : les travaux de **Aouar et al (2005)** sur les populations du Littoral, des Monts, des Hauts plateaux de Tlemcen ; les travaux de **Zaoui et Biémont (2002)** sur la population de Tlemcen ; les travaux de **Hafez et al (1983)** en Egypte et les travaux de **Hami (2007)** au Maroc.

La fréquence de la consanguinité dans la population infantile diabétique de Tlemcen est nettement inférieure à celle de Qatar où 48.8% des enfants diabétique sont consanguins (**Bener et al, 2009**), à celle de l'Arabie Saoudite (39,7%) (**Alghamdi et al, 2016**), de Koweït (36%) (**A Rasoul et al, 2016**), et de Liban (32.4%) (**Zalloua et al, 2003**), cette fréquence est inférieure aussi à celle de l'Egypte (29.3%) (**Ismail et al, 2008**).

Cependant la fréquence de la consanguinité dans la population diabétique de Tlemcen reste supérieure à celle de l'Iran (18,7%) (**Razavi et al, 2015**) et nettement plus importante que celle de la Turquie (15,5%) (**Ardicliet al, 2014**) (**figure 5**).

2.5. Les infections virales

Les infections virales au cours des mois ou des années précédant le diagnostic sont plus fréquentes chez les enfants atteints du DT1 que chez les enfants témoins, cela suggère que les infections tôt dans la vie pourraient jouer un rôle dans la précipitation du DT1 (**Svensson et al, 2003**).

Les infections virales ont déjà été décrites comme un déclencheur potentiel du DT1 en induisant des réponses immunitaires qui peuvent endommager les cellules bêta.

Dans notre population d'étude, nous avons trouvé une fréquence très élevée d'antécédents pour les infections virales dans la petite enfance chez les enfants diabétiques et même chez les enfants témoins avec une différence significative entre les deux groupes pour la rubéole et les oreillons. Cette fréquence d'exposition aux infections est supérieure à celle observée dans des études menées en l'Italie (**Altobelli et al, 2002**) et en Egypte (**Abdelmoez et al, 2017**). L'association entre les infections virales infantiles et le DT1 est en accord avec les études de (**Bazzano et al, 2003 ; Altobelli et al, 2003**), mais oppose en partie avec les études DAISY (**Atkinson et al, 2001 ; Barker et al, 2004**) et l'étude BABYDIAB (**Hummel et al, 2000**).

2.6. Allaitement

On sait que le lait maternel peut avoir un impact positif sur la santé et offre une protection contre de nombreuses maladies telles que le diabète de type 1. Des études antérieures ont suggéré que l'allaitement maternel pendant plus de 3 mois (**Norris et al, 1996**) et l'allaitement exclusif pendant plus de 2 semaines (**Cardwell et al, 2012**), réduit le risque du DT1 d'environ 15 à 30%.

Dans la présente étude, nous n'avons trouvé aucune différence entre les deux groupes d'enfants (diabétiques et non diabétiques), pour le type d'allaitement et la durée de l'allaitement maternel. Ceci est comparable aux résultats de certaines études (**Fort et al, 1986 ; Siemiatycki et al, 1989**). Contrairement, seules quelques études antérieures ont montré une légère différence dans les antécédents d'allaitement entre les enfants diabétiques et les non diabétiques (**Glatthaar et al, 1988 ; Blom et al, 1989**). Par conséquent, le rôle de l'allaitement et la question de savoir s'il existe une durée optimale de l'allaitement par rapport au risque du DT1 ne sont pas clairs.

Des études récentes suggèrent que l'utilisation précoce du lait de vache, aliment hautement allergène, et l'absence d'allaitement sont responsables du déclenchement du processus auto-immun susmentionné (**Correa et al, 2010**).

2.7. Le poids à la naissance

Pendant des années, il a été discuté si un poids élevé ou un faible poids à la naissance pourrait être un des facteurs de risque reproductibles pour le diabète de type 1.

Une association entre un poids élevé à la naissance et un risque accru du DT1 a été trouvée dans certaines études cas-témoins (**Thomas et al, 2009**), d'autre part, plusieurs autres études n'ont trouvé aucune association significative (**Kyvik et al, 2000**).

Dans la présente étude on a trouvé une association significative entre les cas et les témoins pour le poids faible à la naissance. De même, dans une méta-analyse, des études d'observations en épidémiologie ont montré qu'un faible poids à la naissance est suivi d'un risque légèrement réduit du DT1 (**Harder et al, 2019**).

2.8. Le mode d'accouchement (la césarienne)

L'accouchement par césarienne est associé à un risque accru de plusieurs maladies immunitaires chroniques tel que le diabète de type 1.

Il a été suggéré que les enfants accouchés par césarienne présentent un microbiote intestinal, qui ressemble à celui trouvé chez les enfants atteints du DT1 (**Salminen et al, 2004**), mais les résultats des études examinant cette association potentielle entre l'accouchement par césarienne et le DT1 est divergente (**Cardwell et al, 2008**).

Plusieurs études ont rapporté une augmentation du risque du DT1 chez les enfants accouchés par césarienne. Dans notre étude, nous avons observé que la proportion d'accouchement par césarienne est légèrement supérieure (19.81%) chez les enfants diabétiques, par rapport aux enfants témoins (15.44%), mais sans différence significative. Des résultats similaires de rapport du Groupe de la sous-étude EURODIAB montrent que l'accouchement par césarienne était légèrement associé au DT1, mais pas de manière significative (**EURODIAB Substudy 2, 2000**).

Contrairement, les résultats d'une méta-analyse, des études observationnelles ont indiqué une association possible entre une fréquence importante de l'accouchement par césarienne et un risque accru du DT1 (**Cardwell et al, 2008**). Une autre méta-analyse de neuf études observationnelles a montré une augmentation de 12% du risque du DT1 due l'accouchement par césarienne par rapport à l'accouchement normale (**Tanoey et al, 2019**).

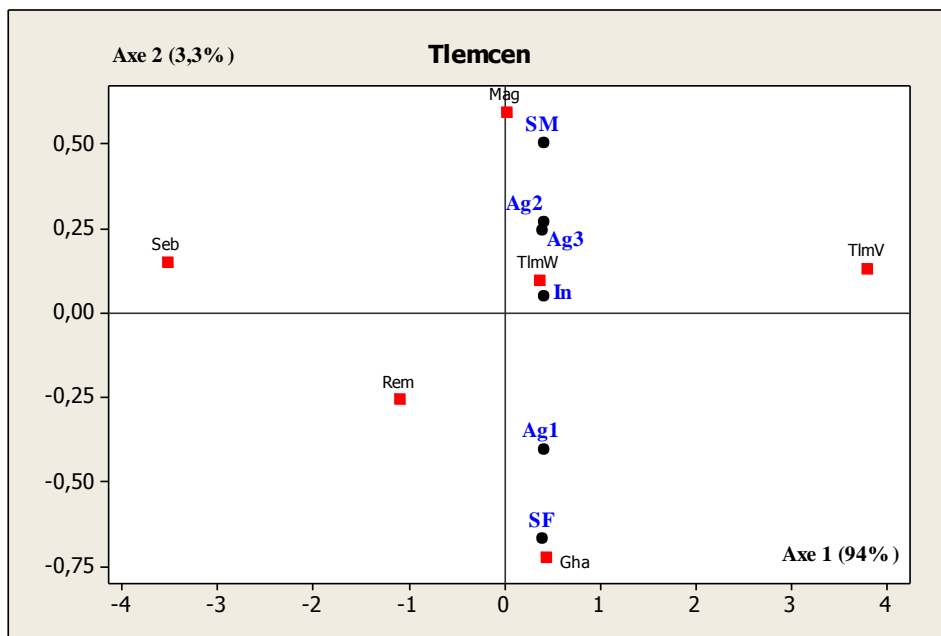
3. Modélisation et analyse comparative inter-populations

L'analyse inter-populationnelle a été réalisée en comparant les taux d'incidence du diabète de type 1 chez l'enfant de la population de Tlemcen avec celles d'autres populations du bassin Méditerranéen. Pour situer notre population dans cet ensemble, nous avons réalisé, une analyse en composante principale (ACP).

3.1. Variabilité inter-localités "inter circonscription" de Tlemcen du DT1 chez l'enfant.

L'analyse inter-localités a été réalisée en comparant les taux d'incidence du DT1 chez l'enfant dans les cinq circonscriptions de Tlemcen, les résultats de l'analyse sont représentés dans la figure 1.

Les deux axes principaux I et II présente respectivement 94% et 2.3% de la variabilité, soit un total de 96.3% de la variabilité globale, sur le premier axe qui porte la totalité de la variabilité, on distingue la séparation entre la population de la ville de Tlemcen sur le côté positif et la population de Sebdou sur le côté négatif qui est due à l'incidence très élevée de diabète infantile dans la ville de Tlemcen.



[TlmV : Tlemcen

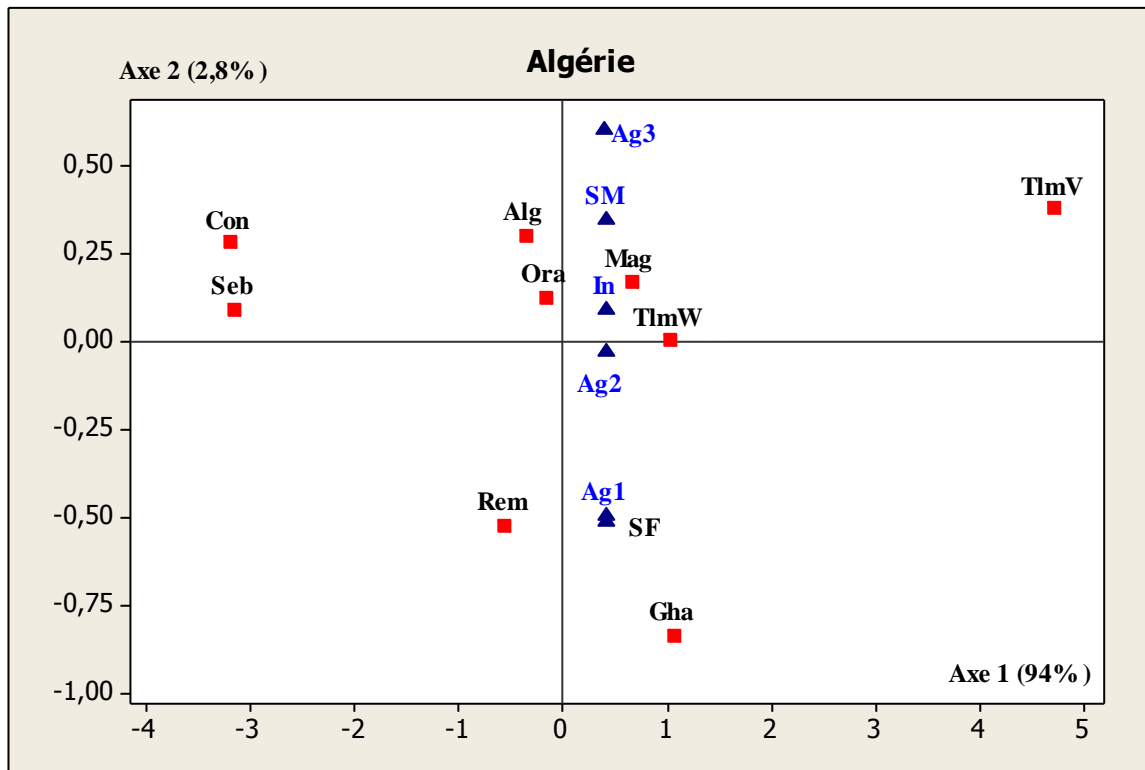
ville, Mag : Mghnia, Rem : Remchi, Gha : Ghazaouet, Seb : Sebdou, TlmW :Tlemcen Wilaya]

Figure 25. Analyse en composante principale des incidences des différentes circonscriptions de Tlemcen.

3.2. Variabilité inter populations de l'Algérie du DT1 chez l'enfant.

Dans le contexte national, les résultats de l'analyse sont représentés dans la figure 26. Les deux axes principaux présentent respectivement 94% et 2.8% de la variabilité, soit une variabilité globale de 96.8%.

Sur le premier axe qui porte la totalité de la variabilité, on distingue une séparation entre la population de la circonscription de Tlemcen (TlmV) sur le côté positif et les populations Constantine et Sebdo sur le côté négatif, alors que les populations d'Alger et Oran avec le reste des circonscriptions de Tlemcen occupent une position intermédiaire.

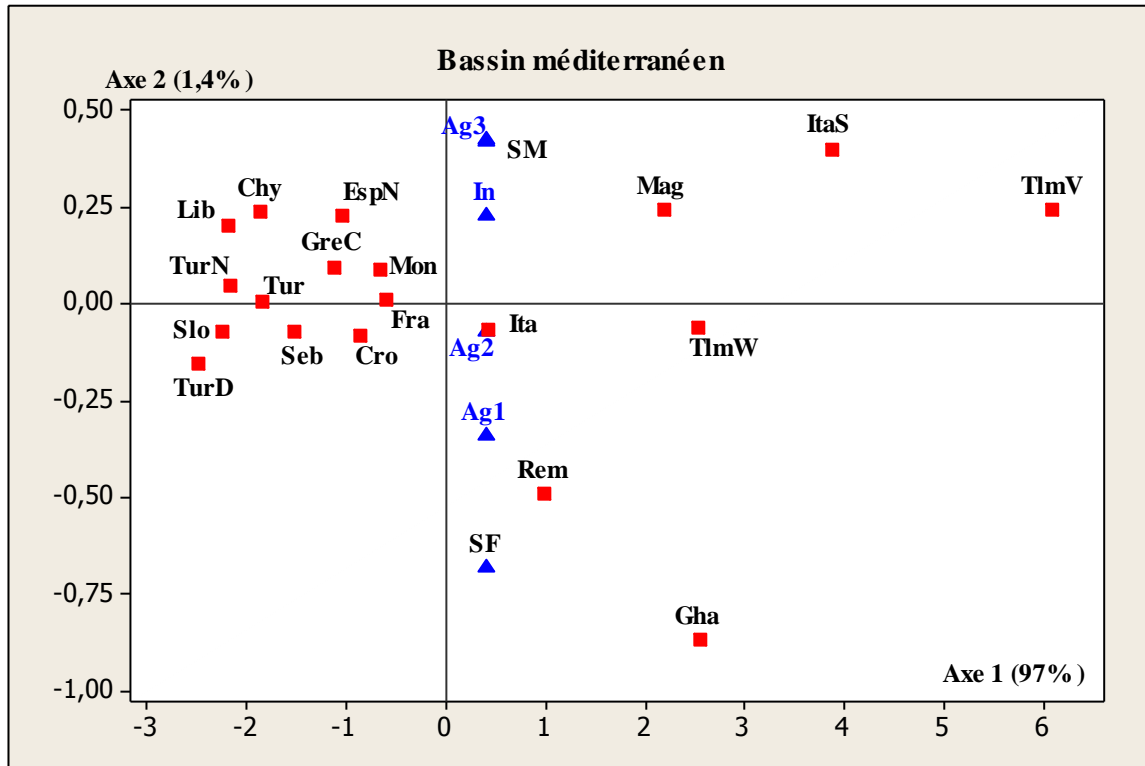


[TlmV : Tlemcen ville, Mag : Mghnia, Rem : Remchi, Gha : Ghazaouet, Seb : Sebdo, TlmW : Tlemcen Wilaya, Ora : Oran, Alg : Alger, Con : Constantine]

Figure 26. Analyse en composante principale des incidences des populations de l'Algérie.

3.3. Variabilité inter population dans le bassin méditerranéen du DT1 chez l'enfant.

La représentation de l'ACP de la figure 27 contribue pour 98.4% de la variation totale. Selon le premier axe qui représente 97% de cette variation, on distingue une nette séparation entre la population de la circonscription de Tlemcen à la quelles se joint la Sardaigne sur le côté positif de l'axe et la quasi-totalité des populations du bassin Méditerranéen auxquelles s'ajoute la population de Sebdou sur le côté négatif de l'axe. Le reste des circonscriptions de Tlemcen occupent une position intermédiaire avec la population de l'Italie.



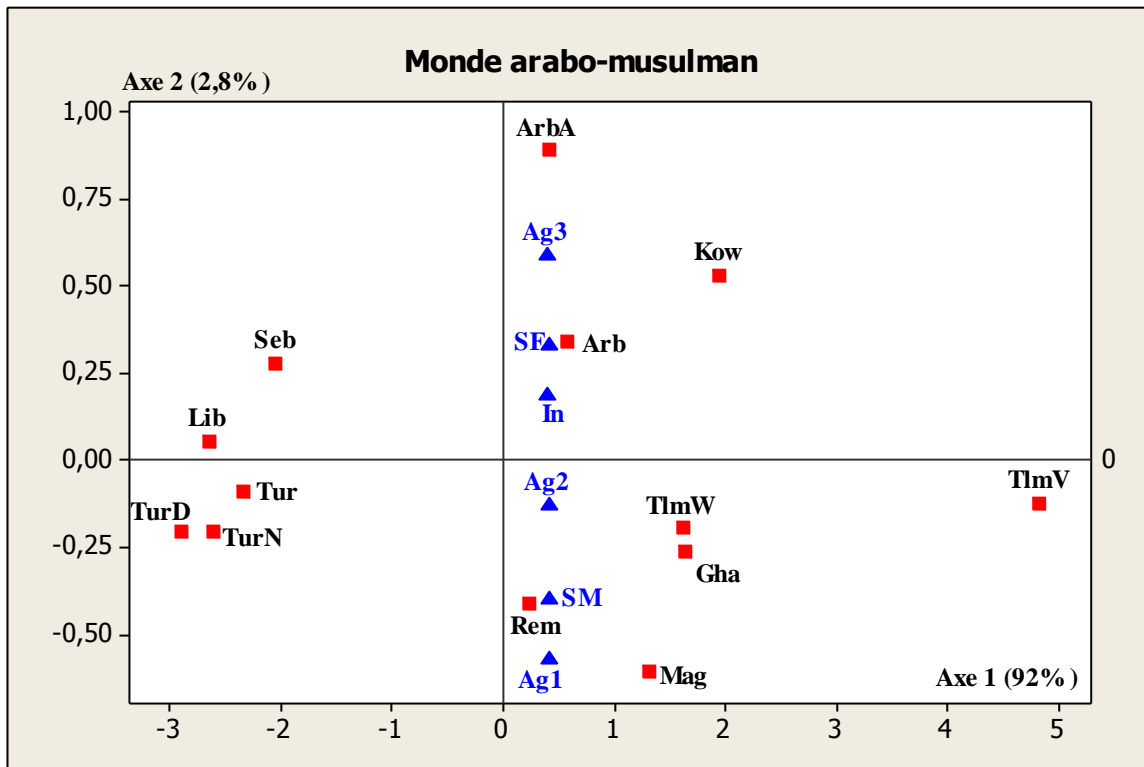
[TlmV : Tlemcen ville, Mag : Mghnia, Rem : Remchi, Gha : Ghazaouet, Seb : Sebdou, TlmW : Tlemcen Wilaya, EspN : Espagne Navarre, Fra : France, Ita : Italie, Croa : Croatie, ItaS : Italie Sardaigne, Mon : Monténégro, Lib : Libye, Tur : Turquie, TurN : Turquie-Nord-ouest, TurD : Turquie-Diyarbakir, Chy : Chypre, Slo : Slovénie, GreC : Grèce]

Figure 27. Analyse en composante principale des incidences des populations du bassin méditerranéen.

3.4. Variabilité inter population dans le monde arabo-musulman du DT1 chez l'enfant.

L'analyse inter-populationnelle a été réalisée en comparant les taux d'incidence du diabète de type 1 chez l'enfant de la population de Tlemcen avec celles d'autres populations du monde arabo-musulman. Pour situer notre population dans cet ensemble, nous avons réalisé, une analyse en composante principale (ACP).

La représentation de l'ACP de la Figure 28 montre que les deux premiers axes contribuent par 93.8% dans la variation totale. La première composante principale représente 92% de la variation totale. On distingue une nette séparation entre la population de la circonscription de Tlemcen (TlmV), des populations de la Turquie et de la Libye due à la forte incidence du diabète infantile dans la circonscription de Tlemcen. Le reste des circonscriptions de Tlemcen sont intermédiaires entre les populations arabo-musulmanes avec une incidence moyenne.



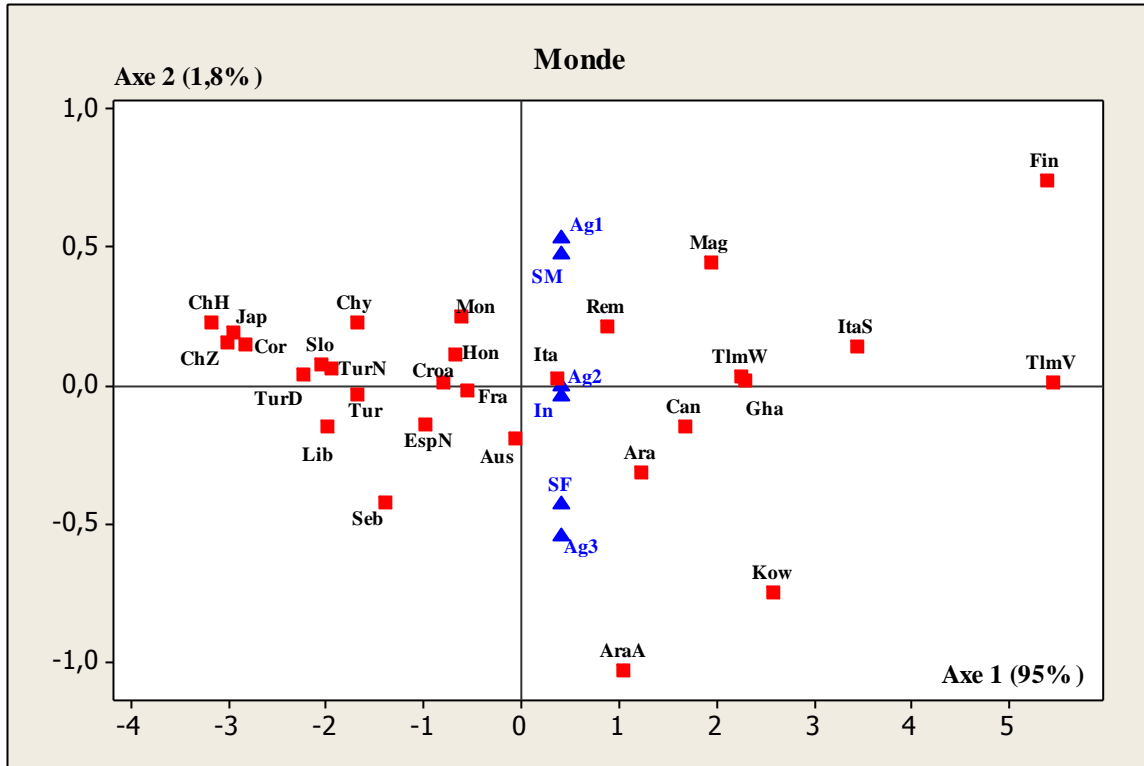
[TlmV : Tlemcen ville, Mag : Mghnia, Rem : Remchi, Gha : Ghazaouet, Seb : Sebdu, TlmW : Tlemcen Wilaya, Lib : Libye, Tur : Turquie, TurN : Turquie-Nord-ouest, TurD : Turquie-Diyarbakir, Kow : Koweït, AraA : Arabie Saoudite-Almadin, Ara : Arabie Saoudite]

Figure 28. Analyse en composante principale des incidences des populations du monde arabo-musulman

3.5. Variabilité inter populations dans le monde du DT1 chez l'enfant.

Pour la variabilité inter-populations mondial, les résultats de l'analyse sont représentés dans la figure 29. Les deux axes principaux présentent respectivement 95% et 1.8% de la variabilité, soit une variabilité globale de 96.8%.

Le premier axe oppose nettement la population de la circonscription de Tlemcen avec les populations de Finlande et de la Sardaigne sur le côté positif de l'axe des autres populations du monde sur lesquelles s'ajoute la population de Sebdo sur le côté négatif de l'axe, cependant Le reste des circonscriptions de Tlemcen occupent une position intermédiaire avec les populations de l'Italie, de Canada, d'Arabie Saoudite et de Koweït.



[TlmV : Tlemcen ville, Mag : Mghnia, Rem : Remchi, Gha : Ghazaouet, Seb : Sebdo, TlmW : Tlemcen Wilaya, EspN : Espagne Navarre, Fra : France, Ita : Italie, Croa : Croatie, ItaS : Italie Sardaigne, Mon : Monténégro, Lib : Libye, Tur : Turquie, TurN : Turquie-Nord-ouest, TurD : Turquie-Diyarbakir, Chy : Chypre, Slo : Slovénie, Fin : Finlande, Cor : Corée, Hon : Hongrai, Jap : Japan, Can : Canada, ChiH : Chine-Harbine, ChiZ : Chine Zhejiang, Aus : Australie, Kow : Koweït, AraA : Arabie Saoudite-Almadin, Ara : Arabie Saoudite]

Figure 29. Analyse en composante principale des incidences des populations du monde.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Le diabète de type 1 est un réel problème de santé publique inquiétant, non seulement par ses complications et son cout, mais aussi par son incidence croissante et par le fait qu'il apparait chez des sujets de plus en plus jeunes.

Pour déterminer le profil épidémiologique du diabète chez l'enfant, notre travail peut être un point de départ pour compléter le registre du diabète de type 1 dans la Wilaya du Tlemcen et mieux comprendre son évolutivité.

L'analyse Anthropo-Génétique effectuée sur la population de Tlemcen par le biais d'une étude comparative inter-circonscription et dans le contexte Méditerranéen, a permis de dégager les grands contrastes de sa structure génétique expliquant sa position à l'échelle Nationale, Nord-Africaine et Méditerranéenne, avec un taux d'incidence élevé dans notre population d'étude.

L'étude de la diversité génétique montre que la diversité intra-région est supérieure à celle d'inter-régions, indiquant que la diversité totale est régie par les caractéristiques intrinsèques de chaque population. On note aussi, un niveau faible de l'hétérogénéité intra-région, pour les taux d'incidence du diabète de type 1, dans les populations Algériennes suggestive de l'existence de fortes affinités génétiques, historiques et culturelles.

La comparaison inter-populationnelle des matrices basées sur le calcul des distances génétiques met en évidence deux grands groupes, le premier, regroupe les populations du Nord de l'Afrique (y compris notre population) indiquant une affinité génétique entre ces populations et surtout entre les populations de l'Ouest Algérien et la population de Tlemcen. L'analyse en composantes principales et les arbres phylogénétiques à l'échelle des différentes régions confirment ces résultats.

La comparaison des populations du pourtour de la Méditerranée donne des résultats différents pour les incidences du diabète de type 1. Une différence apparente s'impose entre les deux rives de la Méditerranée, cette différence génétique peut être expliquée par l'existence de barrière géographique qui aurait conduit à une évolution indépendante des populations après leurs implantations.

Concernant le mariage consanguin, il constitue encore une pratique sociale courante dans notre population, en réalité, ce type d'alliance constitue un trait caractéristique des populations Arabo-Musulmanes.

Bien que de nombreuses études aient confirmées l'effet favorisant la consanguinité sur l'apparition des gènes délétères dans le pool génétique de la population, de ce fait la fréquence de la consanguinité parentale dans la population infantile diabétique de Tlemcen est de 22.03%, cela indique que ce facteur pourrait jouer un rôle important dans l'étiologie du diabète chez l'enfant, mais notre étude ne révèle aucun effet néfaste direct de la consanguinité sur l'apparition de ce type de diabète (DT1).

Par contre ce travail a mis en évidence des facteurs de risque en relation avec l'apparition de ce type du diabète tel que ; l'antécédent familial, les facteurs sociodémographiques (effet sexe, âge et région) et la saison du diagnostic (l'hiver).

La relation entre la consanguinité et le diabète de type 1 dans notre la population de Tlemcen en particulier et en Algérie doit être confirmé ou infirmé par des études plus poussées (cas-témoins...) sur des échantillons plus importants répartis sur plusieurs populations de différentes ethnies et de différents gradients géographiques.

Des études moléculaires portant sur les gènes candidats peuvent maitre en évidence d'autres facteurs étiologiques dont l'objectif est de planifier une stratégie de prévention ainsi qu'une meilleure prise en charge des personnes souffrant de ce type du diabète, qui constitue un problème majeur de santé publique, dans la région de Tlemcen en particulier et l'Algérie en général.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

A

- Abduljabbar MA, Aljubeih JM, Amalraj A, Cherian MP. Incidence trends of childhood type 1 diabetes in eastern Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2010; 31:413-418.
- Afoke A, Ludvigsson J, Hed J, Lindblom B. Raised IgG and IgM in 'epidemic' IDDM suggest that infections are responsible for the seasonality of type I diabetes. *Diabetes Res* 1991;16: 11-17.
- Akesen E, Turan S, Guran T, Atay Z, Save D, Bereket A. Prevalence of type 1 diabetes mellitus in 6–18-yr-old school children living in Istanbul, Turkey. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 567–71.
- Almahfoodh D, Alabbod M, Alali A, Mansour, A. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Basrah, Southern Iraq: A retrospective study. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 133:104-108.
- Alyafei F, Soliman A, Alkhalaf F, Sabt A, De Sanctis V, Waseef R et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes, between 2012-2016, among children and adolescents in Qatar. *Acta bio-med* 2018; 89:7-10.
- Aly TA, Ide A, Jahromi MM, Barker JM, Fernando MS, Babu SR, et al. Risque génétique extrême pour le diabète de type 1A. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2006; 103: 14074-9. [Article gratuit PMC] [PubMed]
- Aly TA, Baschal EE, Jahromi MM, Fernando MS, Babu SR, Fingerlin TE, Kretowski A, Erlich HA, Fain PR, Rewers MJ, Eisenbarth GS. Analysis of single nucleotide polymorphisms identifies major type 1A diabetes locus telomeric of the major histocompatibility complex. *Diabetes*. 2008; 57:770–776
- American Diabetes Association, "Diagnosis and classification of diabetes mellitus," *Diabetes Care* 2011;34:62-69.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35(suppl 1): S64e71.

B

- Barratt BJ, Payne F, Lowe CE, Hermann R, Healy BC, Harold D, et al. Remapping the insulin gene/IDDM2 locus in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53:1884–9. [PubMed]
- Bassuny WM, Ihara K, Matsuura N, et al. Association study of the NRAMP1 gene promoter polymorphism and early-onset type 1 diabetes. *Immunogenetics* 2002 ;54 :282–5.
- Belhadj M, Daoud A, Khalfa S, Malek R. 2005. le Diabète en Algérie Présentation au deuxième Congrès Maghrébin d'endocrinologie Diabétologie Nutrition. Fèz, 24-27 Novembre 2005, Pages 34-40
- Bessaoud K, Boudraa G, Deschamps I, Hors J, Benbouabdallah M, Touhami M. Epidémiologie du diabète insulino-dépendant juvénile en Algérie (Wilaya D'Oran). *Rev Epidemiol Sante Publique* 1990 ;38 :91-99.
- Bin Wang, Jianghong Yuan, Qiuming Yao, Ling Li, Ni Yan, Ronghua Song, Xiaohong Shi, Jin-An Zhang. Incidence and temporal trends of type 1 diabetes in China: a systematic review and meta-analysis. 2016. *The Lancet Diabetes &*

- Endocrinology Volume 4, Supplement 1, November 2016, Page S13
doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30368-0
- Borchers. AT, Uibo. R, Gershwin. ME. The geoepidemiology of type 1 diabetes. *Autoimmunity Reviews* 9 (2010) A355–A365. doi: 10.1016/j.autrev.2009.12.003.
- Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet.* 2004; 36:337–8. [PubMed]
- Bouderda Z, Bouchair N, Boumaaraf H. Incidence du diabète de l'enfant à Constantine, 1990-2004. *Arch Pediatr* 2008;15:961
- Bouqbis L, Izaabel H, Akhayat O, et al. Association of the CTLA4 promoter region (–1661G allele) with type 1 diabetes in the South Moroccan population. *Genes Immun* 2003;4:132–7.
- Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4. *Nature* 1987; 328 : 267–70.
- Bruno G, R. E. LaPorte, F. Merletti, A. Biggeri, D. McCarty, and G. Pagano, "National Diabetes Programs: application of capture-recapture to count diabetes?" *Diabetes Care* 1994; 17:548-556.

C

- Cao Nguyen, Michael D. Varney, Leonard C. Harrison, and Grant Morahan. Definition of High-Risk Type 1 Diabetes HLA-DR and HLA-DQ Types Using Only Three Single Nucleotide Polymorphisms. *Diabetes.* 2013 Jun; 62(6): 2135–2140. doi: 10.2337/db12-1398
- Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. Birthweight and the risk of childhood-onset type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies using individual patient data. *Diabetologia.* 2010;53:641–51.
- Carol L. Wagner, Frank R. Greer and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents *Pediatrics* 2008; 122 (5)
- Constantin Polychronakos and Quan Li. Understanding type 1 diabetes through genetics: advances and prospects. *Nature Reviews Genetics* volume 12, pages 781–792 (2011)
- Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr diabetes.* 2009;10: 3-12. <https://goo.gl/xvQ1MY>
- Craig ME, Nair S, Stein H, Rawlinson WD. Viruses and type 1 diabetes: a new look at an old story. *Pediatr Diabetes* 2013; 14:149-158.

D

- Dabelea D. The accelerating epidemic of childhood diabetes. 2009;373(9680):1999–2000. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60874-6. [PubMed]
- Dariavach P, MG Mattei, Goldstein P, et al. Gène CTLA-4 de la superfamille des Ig humaines: localisation chromosomique et identité de la séquence protéique entre les domaines cytoplasmiques de CTLA-4 murin et humain. *Eur J Immunol* 1988 ; 18 :1901-1905.

- Danya A Fox, Nazrul Islam, Jenny Sutherland, Kim Reimer, Shazhan Amed. Type 1 diabetes incidence and prevalence trends in a cohort of Canadian children and youth. *Pediatric Diabetes*. 2017;1–5.
- Demirbilek H, Ozbek MN, Baran RT. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Turkish children from the southeastern region of the country: a regional report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5:98–103.
- Demirbilek H, M Özbek. Prevalence of type 1 diabetes mellitus in school children 6–18 years old in Diyarbakır, Southeastern Anatolian Region of Turkey. *Turk J Med Sci*; 2013; 43: 768-774 DOI:10.3906/sag-1206-8
- Demmer, R. T., Zuk, A. M., Rosenbaum, M., & Desvarieux, M. (2013). Prevalence of diagnosed and undiagnosed type 2 diabetes mellitus among US adolescents: Results from the continuous NHANES, 1999-2010. *American Journal of Epidemiology*, 178(7), 1106-1113. doi:10.1093/aje/kwt088
- DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006; 23: 857–66; DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01925.x>.
- Dzidzonu DK, Skrivarhaug T, Joner G, Moger TA. Ethnic differences in the incidence of type 1 diabetes in Norway: a register-based study using data from the period 2002–2009. *Pediatr Diabetes*. 2015;17(5):337-341.

E

- Elamin A, Omer MI, Zein K, Tuvemo T. Epidemiology of childhood type I diabetes in Sudan, 1987-1990. *Diabetes Care* 1992; 15:1556-1559.
- El-Ziny MAEM, Salem NAB, El-Hawary AK, Chalaby N M, Elsharkawy A. AE. Epidemiology of Childhood Type 1 Diabetes Mellitus in Nile Delta, Northern Egypt - A Retrospective Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014; 6:9-15.
- Evertsen, J., Alemzadeh, R., & Wang, X. (2009). Increasing incidence of pediatric type 1 diabetes mellitus in southeastern Wisconsin: Relationship with body weight at diagnosis. *PLoS One*, 4(9), 1-5. doi: 10.1371/journal.pone.0006873
- Ezio Bonifacio. Predicting Type 1 Diabetes Using Biomarkers. *Diabetes Care* 2015 Jun; 38(6): 989-996. doi.org/10.2337/dc15-0101

F

- Forga L, Chueca MJ, Tamayo I, Oyarzabal M, Toni M, Goñi M J. Cyclical variation in the incidence of childhood-onset type 1 diabetes during forty years in Navarra (Spain). *Pediatr Diabetes* 2018; 19:1416-1421.
- Fortunato F, Cappelli M G, Vece MM, Caputi G, Delvecchio M, Prato R. Incidence of Type 1 Diabetes among Children and Adolescents in Italy between 2009 and 2013: The Role of a Regional Childhood Diabetes Registry. *Journal of Diabetes Research* 2016;2016:1-7.
- Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, 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. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

G

- Gale, E. A. M. (2008). Congenital rubella: citation virus or viral cause of type 1 diabetes? *Diabetologia*, 51(9), 1559–1566. doi:10.1007/s00125-008-1099-4
- Gavin, J. R., Alberti, K. G., Davidson, M. B., DeFronzo, R. A., Drash, A., Gabbe, S. Stern, M. P. (2003). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 26(1), S5-S20.
- Gimeno Benítez A, Luengo Pérez LM, Suero Villa P, Suero Villa S, Sánchez Vega J. Incidence of childhood type I diabetes in Extremadura, Spain, 2003-2007. *Semergen*. 2014 May-Jun;40(4):177-82. doi: 10.1016/j.semerg.2013.10.005.
- Gyurus EK, Patterson C, Soltesz G and the Hungarian Childhood Diabetes Epidemiology Group. Twenty-one years of prospective incidence of childhood type 1 diabetes in Hungary – the rising trend continues (or peaks and highlands?). *Pediatr Diabetes* 2012; 13:21-25.

H

- Habeb AM, Al-Magamsi MSF, Halabi S, Eid IM, Shalaby S, Bakoush O. High incidence of childhood type 1 diabetes in Al-Madinah, North West Saudi Arabia (2004–2009). *Pediatr Diabetes* 2011;12:676-681.
- Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* 2008; 24;371:1777-1782.
- Harjutsalo. V, Sund. R, M. Knip, MD, P Groop, MD, DMSc. Incidence of Type 1 Diabetes in Finland *The Journal of the American Medical Association* 310(4):4278 · DOI: 10.1001/jama.2013.8399
- Holmberg H, Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J for the 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;97:111–16.
- Horton R, Wilming L, Rand V, Lovering RC, Bruford EA, Khodiyar VK, Lush MJ, Povey S, Talbot CC, Jr, Wright MW, Wain HM, Trowsdale J, Ziegler A, Beck S. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet*. 2004;5:889–899.
- Hyoty H, Taylor KW: The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia* 45:1353–1361, 2002
- Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001; 358:1500–1503. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1.
- Hyttinen V, Kaprio J, Kinnunen L, Koskenvuo M, Tuomilehto J. La responsabilité génétique du diabète de type 1 et l'âge de début parmi 22 650 jeunes couples jumeaux finlandais: une étude de suivi à l'échelle nationale. *Diabète*. 2003; 52 : 1052-5. [PubMed]

I

- Ide A, Eisenbarth GS. Genetic susceptibility in type 1 diabetes and its associated autoimmune disorders. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4(3):243-253.
- Ide A, Kawasaki F, Abiru N, et al. Association between IL-18 gene promoter polymorphisms and CTLA-4 gene 49A/G polymorphism in Japanese patients with type 1 diabetes. *J Autoimmun* 2004 ;22 :73–8.
- Ilonen J, Kiviniemi M, Lempainen J, et al. Genetic susceptibility to type 1 diabetes in childhood – estimation of HLA class II associated disease risk and class II effect in various phases of islet autoimmunity. *Pediatr Diab*. 2016;17(Suppl 22):8–16.
- Institut National de Santé Publique - Registre du diabète de type 1 de l'enfant de moins de 15 ans au niveau de la wilaya d'Alger, année 2015. <http://insp.dz/images/PDF/Registrediab2015.pdf> Accessed 2015
- Institut National de Santé Publique - Registre du diabète de type 1 de l'enfant de moins de 15 ans au niveau de la wilaya d'Alger, année 2016. [http://insp.dz/images/PDF/registre diabète 2016 VERSION FINALE.PDF](http://insp.dz/images/PDF/registre%20diab%C3%A8te%202016%20VERSION%20FINALE.PDF) Accessed 2018
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas* (7th ed). 2015 [cited 2015 July 2016]. Available from: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas* 8th ed, Brussels, 2017 [accessed 16th April 2019]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>

K

- Kadiki OA, Roaeid RBM. Incidence of type 1 diabetes in children (0–14 years) in Benghazi Libya (1991–2000). *Diabetes Metab* 2002;28(December (6 Pt 1)):463–7.
- Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, Laporte R, Tuomilehto J. The Diabetes Mondiale Project Group. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care* 2000; 23:1516-1526.
- Knip M. Can we predict type 1 diabetes in the general population? *Diabetes Care* 2002; 25:623–5.
- Knip M. Natural course of preclinical type 1 diabetes. *Horm Res* 2001;57(Suppl 1):6–11.
- Kristiansen OP, Larsen ZM, Pociot F. CTLA-4 in autoimmune diseases—a general susceptibility gene to autoimmunity? *Genes Immun* 2000; 1: 170-184.
- Krummel, M.F., Allison, J.P., 1995. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J. Exp. Med.* 182, 459–465
- Kyvik KO, Bache I, Green A, Beck-Nielsen H, Buschard K (2000) No association between birth weight and type 1 diabetes mellitus—a twin-control study. *Diabet Med* 17:158–162v.

L

- Lambert AP, KM Gillespie, G Thomson, Cordell HJ, le juge Todd, Gale EA, Bingley PJ. Risque absolu de diabète de type 1 de l'enfance défini par le génotype leucocytaire humain de classe II: une étude de population au Royaume-Uni. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89 : 4037-4043.

- Lamri L, Gripiotis E, Ferrario A. Diabetes in Algeria and challenges for health policy: a literature review of prevalence, cost, management and outcomes of diabetes and its complications. *Global Health* 2014; 10:11.
- Larbi Lamri, Erofile Gripiotis, Alessandra Ferrario. Diabetes in Algeria and challenges for health policy: a literature review of prevalence, cost, management and outcomes of diabetes and its complications. *Global Health*. 2014; 10: 11. doi: 10.1186/1744-8603-10-11
- Last JM. *A Dictionary of Epidemiology*. Oxford University Press, New York; 1983. Google Scholar
- Lee YJ, Lo FS, Shu SG, et al. The promoter region of the CTLA4 gene is associated with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14:383–8.
- Leigh A Newhook, Sharon Penney, Jackie Fiander, Jeff Dowden. Recent incidence of type 1 diabetes mellitus in children 0–14 years in Newfoundland and Labrador, Canada climbs to over 45/100,000: a retrospective time trend study. *BMC Res Notes*. 2012; 5: 628. doi: 10.1186/1756-0500-5-628
- Lipman, T., Katz, L., Ratcliffe, S. J., Murphy, K., Aguilar, A., Rezvani, I.,...Suarez, E. (2013). Increasing incidence of type 1 diabetes in youth twenty years of the Philadelphia pediatric diabetes registry. *Diabetes Care*, 36(6), 1597-603. doi:10.2337/dc12-0767

M

- Magdy Abd El-Monem El-Ziny, Nanees Abdel-Badie Salem, Amany Kamal El-Hawary, Nehad Mohamed Chalaby, Ashraf Abd-Elmoneim Elsharkawy. Epidemiology of Childhood Type 1 Diabetes Mellitus in Nile Delta, Northern Egypt - A Retrospective Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014 ;6(1):9-15 DOI:10.4274/Jcrpe.1171
- Marigliano M, Tadiotto E, Morandi A, Sabbion A, Contreas G, Avossa F, Fedeli U, Maffeis C. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in the pediatric population in Veneto Region, Italy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;107(3): e19-21. doi: 10.1016/j.diabres.2014.12.009.
- Maurer M, Loserth S, Kolb-Maurer A, et al. A polymorphism in the human cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4) gene (exon 1+49) alters T-cell activation. *Immunogenetics* 2002; 54:1–8.
- Mauvais- Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, Riveline JP, Kevorkian JP, Vaisse C, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of Sub-Saharan African origin: Clinical pathophysiology and natural history of β - cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes* 2004;53(3): 645–653.23.
- Menard L, Saadoun D, Isnardi I, et al. The PTPN22 allele encoding an R620W variant interferes with the removal of developing autoreactive B cells in humans. *J Clin Invest*. 2011 ;121 :3635–3644.
- Mikael Knip, Riitta Veijola, Suvi M. Virtanen, Heikki Hyöty, Outi Vaarala and Hans K. Åkerblom. Environmental Triggers and Determinants of Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2005 Dec; 54(suppl 2): S125-S136. doi.org/10.2337/diabetes.54.suppl_2.S125
- Moriyama H, Abiru N, Paronen J, Sikora K, Liu E, Miao D, et al. Evidence for a primary islet autoantigen (preproinsulin 1) for insulinitis and diabetes in the nonobese diabetic mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100:10376–81. [PMC free article] [PubMed]

- Mousa U, Sav H, Koseoglu O, Sahin A, Akcan N, Soytaç Inanlı S, Bundak R. The Incidence and Demographical Distribution of Type 1 Diabetes Mellitus in Children Aged 16 or Younger Between 2000 and 2016 in Cyprus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0109.
- Moutschen M.— Génétique, environnement et déterminisme des maladies auto-immunitaires. *Rev Med Liège*, 2012, 67, 263-272.

N

- Negrato CA, Dias JP, Teixeira MF, Dias A, Salgado MH, Lauris JR, et al. Temporal trends in incidence of type 1 diabetes between 1986 and 2006 in Brazil. *J Endocrinol Invest* 2009.
- Niar S, Naceur M, Bessahraoui M, Bouchetara A, Zennaki A, Gharnouti M et al. Epidemiology of children type 1 diabetes in the department of Oran (Algeria), 1975-2014. *Médecine des maladies Métaboliques* 2015 ;9:529-532.
- Nistico L, Buzzetti R, Pritchard LE, et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. Belgian Diabetes Registry. *Hum Mol Genet* 1996; 5:1075–80. early onset type 1 diabetes in a UK population. *Genes Immun* 2001; 2:233–5.
- Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2011 Dec;11(6):533-42. doi: 10.1007/s11892-011-0223-x.
- Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*. 2003; 290:1713–20.

O

- Office National des Statistiques. Recensement 2008 - Résultats préliminaires. Algiers; 2010.
- Ondrej Cinek. Epidemiology of Childhood Type 1 Diabetes Mellitus: Lessons from Central and Eastern European Data. *Horm Res Paediatr* 2011 ;76(suppl 1) :52–56 DOI : 10.1159/000329168

P

- Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009 ;373(9680) :2027–33. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7 [PubMed],
- Patterson CC, Dahlquist G, Soltész G, Green A, EURODIAB ACE Study Group. Europe and Diabetes. Is childhood-onset type I diabetes a wealth-related disease? An ecological analysis of European incidence rates. *Diabetologia*. 2001;44(suppl 3): B9-B16.
- Patterson C, Gyurus E, Rosenbauer J et al. Seasonal variation in month of diagnosis in children with type 1 diabetes registered in 23 European centers during 1989-2008: little short-term influence of sunshine hours or average temperature. *Pediatr Diabetes* 2014; 16:573-580.

- Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltész G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young-a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103:161-175.
- Patterson C, Gyurus E, Rosenbauer J et al. Seasonal variation in month of diagnosis in children with type 1 diabetes registered in 23 European centers during 1989-2008: little short-term influence of sunshine hours or average temperature. *Pediatr Diabetes* Patterson C, Karuranga S, Salpea P et al., “Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition,” *Diabetes Research and Clinical Practice* 2019;157:107842.
- Piffaretti C, Mandereau-Bruno L, Guilmin-Crepon S, Choleau C, Coutant R, Fosse-Edorh S. Incidence of type 1 diabetes in children in 2013-2015 in France based on the national health insurance database. Regional variations. *Bull Epidémiol Hebd.* 2017;(27-28):571-8.
- Piffaretti C, Mandereau-Bruno L, Guilmin-Crepon S, Choleau C, Coutant R, Fosse-Edorh R, Trends in childhood type 1 diabetes incidence in France, 2010-2015, *Diabetes Res Clin Pract* 2018;149: 200-207.
- Pozzilli P, Manfredini S, Crino A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, et al. IMDIAB group. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res.* 2005; 37:680–683. doi: 10.1055/s-2005-870578.
- Pugliese A, Zeller M, Fernandez A, Jr, Zalcborg LJ, Bartlett RJ, Ricordi C, et al. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDD3 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nat Genet.* 1997; 15:293–7. [PubMed]

R

- Ramachandran, S., Bhanu Keerthi, A. V., & Dhana Raju, M. D. (2014). Diabetes mellitus: An overview. *Pharma Innovation*, 2(11), 27-37. Retrieved from <http://www.thepharmajournal.com>
- Ramondetti F, Sacco S, Comelli M et al. Type 1 diabetes and measles, mumps and rubella childhood infections within the Italian Insulindependent Diabetes Registry. *Diabet Med* 2012; 29: 761–766. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03529.x
- Redondo MJ, Babu S, Zeidler A, et al. Specific human leukocyte antigen DQ influence on expression of antiislet autoantibodies and progression to type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91: 1705–1713.
- Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T. Concordance pour l'auto-immunité des îlots chez les jumeaux monozygotes. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2849-50. [PubMed]
- Rewers M and Ludvigsson J, Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016; 387(10035): 2340–2348. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30507-4
- Rodier M. Le diabète de type 1. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique.* 2001 ;25,2.
- Rojnic Putarek N, Ille J, Spehar Uroic A, Skrabic V, Stipancic G, Krnic N, Radica A, Marjanac I, Severinski S, Svirgic A, Bogdanic A, Dumic M. Incidence of type 1

diabetes mellitus in 0 to 14-yr-old children in Croatia – 2004 to 2012 study. *Pediatr Diabetes* 2014;16(6):448-453.

S

Samardžić M, Popović N, Terzić N, Popović-Samardžić M, Nedović-Vuković M. Rising incidence of childhood type 1 diabetes in Montenegro. *Srp Arh Celok Lek* 2016; 144:408-12

Scheipers P, Reiser H. : Fas-independent death of activated CD4(+) T Lymphocytes Induced by CTLA-4 cross linking. *proc natl acad sci USA* 1998; 95:10083–8.

Shaltout AA, Wake D, Thanaraj TA, Omar D M, Al-AbdulRazzaq D, Channanath A. Incidence of type 1 diabetes has doubled in Kuwaiti children 0-14 years over the last 20 years. *Pediatr Diabetes* 2016;18:761-766.

Simon D, Fagot-Campagna A, Eschwege E, Balkau B. Diabète : définition, dépistage et épidémiologie. In : Grimaldi A dir. *Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, Coll. Médecine - Sciences Flammarion 2005:3-31, 981 p. Etiologie

Songini M, Mannu C, Targhetta C, Bruno G. More than 20 years of registration of type 1 diabetes in Sardinian children. *Diabetes* 2013; 62:3542-3546.

SS Rich, B Akolkar, P Concannon, H Erlich, JE Hilner, C Julier, G Morahan, J Nerup, C Nierras, F Pociot, and JA Todd. Overview of the Type I Diabetes Genetics Consortium. *Genes Immun*. 2009 Dec; 10(Suppl 1): S1–S4. doi: 10.1038/gene.2009.8

Stene LC, Magnus P, Lie RT, et al. Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population-based cohort study. *BMJ* 2001; 322: 889-92.

T

The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Infections and vaccinations as risk factors for childhood Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: a multicentre case-control investigation. (2000). *Diabetologia*, 43(1), 47–53. doi:10.1007/s001250050006

The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42(1): 51–54

Thomson G, Valdes AM, Noble JA, Kockum I, Grote MN, Najman J, Erlich HA, Cucca F, Pugliese A, Steenkiste A, Dorman JS, Caillat-Zucman S, Hermann R, Ilonen J, Lambert AP, Bingley PJ, Gillespie KM, Lernmark A, Sanjeevi CB, Ronningen KS, Undlien DE, Thorsby E, Petrone A, Buzzetti R, Koeleman BP, Roep BO, Saruhan-Direskeneli G, Uyar FA, Gunoz H, Gorodezky C, Alaez C, Boehm BO, Mlynarski W, Ikegami H, Berrino M, Fasano ME, Dametto E, Israel S, Brautbar C, Santiago-Cortes A, Frazer de Llado T, She JX, Bugawan TL, Rotter JI, Raffel L, Zeidler A, Leyva-Cobian F, Hawkins BR, Chan SH, Castano L, Pociot F, Nerup J. Relative predispositional effects of HLA class II DRB1-DQB1 haplotypes genotypes on type 1 diabetes: a meta-analysis. *Tissue Antigens*. 2007;70:110–127.

Todd JA, Walker NM, Cooper JD, Smyth DJ, Downes K, Plagnol V, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2007;39: 857–64.

- Touhami M, Zennaki A, Bouchetara A, Naceur M, Aoui A, Gharnouti M et al. (2019). Évolution épidémiologique du diabète de type 1 chez l'enfant : données du registre du département d'Oran, Algérie, 1973–2017. *Rev Epidemiol Sante Publique*.2019;67(6):369-374.
- Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. 2013;13(6):795–804. doi: 10.1007/s11892-013-0433-5. [PubMed]

V

- Valdes AM, Thomson G, Graham J, Zarghami M, McNeney B, Kockum I, Smith A, Lathrop M, Steenkiste AR, Dorman JS, Noble JA, Hansen JA, Pugliese A, Lernmark A. D6S265*15 marks a DRB1*15, DQB1*0602 haplotype associated with attenuated protection from type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005; 48:2540–2543.
- Van Belle TL, Coppieters KT, Von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev*. 2011; 91: 79-118. <https://goo.gl/Q2RKaS>
- Vang T, Congia M, Macis MD, et al. Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant. *Nat Genet*. 2005; 37:1317–1319.
- Virtanen SM, Takkinen HM, Nevalainen J, et al. Early introduction of root vegetables in infancy associated with advanced β -cell autoimmunity in young children with human leukocyte antigen-conferred susceptibility to Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2011; 28:965–71. [PubMed] [Google Scholar]
- Virtanen SM, Nevalainen J, Kronberg-Kippilä C, 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; 95:471–78. [PubMed] [Google Scholar]

W

- Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J for the 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; 95:603–08.
- Wood JR, Connor CG, Cheng P, Ruedy KJ, Tamborlane WV, Klingensmith G, Schatz D, Gregg B, Cengiz E, Willi S, Bacha F, Beck RW, Pediatric Diabetes Consortium Vitamin D status in youth with type 1 and type 2 diabetes enrolled in the Pediatric Diabetes Consortium (PDC) is not worse than in youth without diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(8):584–591. doi: 10.1111/pedi.12340.

Y

- Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, Craig ME. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabetic Medicine* 2016; 34:405-410.

Z

- Zhang, H., Xia, W., Yu, Q., Wang, B., Chen, S., Wang, Z., & Love, E. (2008). Increasing incidence of type 1 diabetes in children aged 0–14 years in Harbin, China (1990–2000). *Primary Care Diabetes*, 2, 121–6. doi: 10.1016/j.pcd.2008.06.001
- Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013 ;309:2473–2479
- Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA*. 2003; 290:1721–28.
- Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 93:512–517, 2008

Annexes

Annexes

Annexe 1.

1. Critères de diagnostics du diabète.

Le diagnostic du diabète est établi :

- Lorsque la glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L, avec la présence des symptômes du diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexplicable, somnolence voire coma) ;
- Lorsque la glycémie quelle que soit l'heure $\geq 2,00$ g/L ;
- Lorsque la glycémie 2h après une charge de 75 g de glucose lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale $\geq 2,00$ g/L.

2. Principes et techniques de dosages utilisées.

Les dosages de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée ont été réalisés manuellement à l'aide d'un spectrophotomètre « BTS-310 biosystems » dans le service de biochimie de CHU Tlemcen.

2.1. Dosage de la Glycémie.

▪ Principe :

Il est déterminé par une méthode colorimétrique enzymatique « la glucose oxydase GOD ». Le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de peroxydase et de phénol, oxyde un chromogène (4 amino-antiperine) incolore en rouge à structure quinoneimine. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de glucose.

2.2 Dosage de l'hémoglobine glyquée.

▪ Principe :

L'hémoglobine est transformée en cyanméthémoglobine. La densité optique de la solution est mesurée à 540 nm. La quantité d'hémoglobine est déterminée par rapport à une courbe d'étalonnage.

Annexe 2.

Technique d'extraction d'ADN

1. Lyse des globules rouges

Après décongélation au bain marie à 37°C, la lyse des globules rouges est réalisée en complétant le volume de sang avec une solution hypotonique TE 10/10 (Tris/HCl 10mM et EDTA 10mM ; pH = 8.0). Après lavage, les tubes sont mis dans la glace pendant 30 minutes (l'action conjuguée du Tris et du froid provoque un choc hypotonique conduisant à l'éclatement des globules rouges ayant une membrane fragile), puis centrifugés à 2500 tours/min pendant 15min. la centrifugation quant à elle permet de séparer le surnageant qui contient les débris de globules rouges des globules blancs qui sont précipités au fond du tube formant un culot. Cette opération de lavage est répétée plusieurs fois jusqu'à l'obtention d'un culot blanchâtre qui correspond aux globules blancs.

2. Lyse des globules blancs

Le culot de leucocytes est traité par 5ml de solution de lyse des globules blancs (Tris/HCl 10mM ; EDTA 0.1M et SDS 0.5% ; pH = 8.0). 100µl de protéinase K à 20 mg/ml sont additionnés pour digérer les protéines associées à l'ADN nucléaire. Après homogénéisation, le mélange est incubé au bain-marie à 37°C pendant une nuit. L'EDTA est un chélateur d'ions bivalents inhibant l'activité des DNases et le SDS est un puissant détergent lysant les membranes cellulaires et dissociant les complexes d'acides nucléiques.

3. Précipitation de l'ADN

Deux millilitres de NaCl 5M sont ajoutés dans chaque tube. Après une centrifugation de 10min à 4000 tours/min, le surnageant contenant l'ADN est transféré dans un autre tube et est précipité avec deux volumes d'éthanol absolu froid. L'ADN est visible à l'œil sous forme de filaments formant une méduse. Cette dernière est récupérée et ensuite lavée avec une solution d'éthanol à 70% pour se débarrasser des traces éventuelles de sels, puis séchée et dissoute dans des tubes eppendorf en présence de 100 à 600µl de TE10/1 (Tris/HCl 10mM et EDTA 1mM ; pH = 8.0) selon la taille de la méduse. L'ADN est dissout totalement dans ce tampon sous agitation douce à +4°C pendant plusieurs jours.

4. Dosage de l'ADN

Le dosage de l'ADN est effectué par la mesure de la densité optique par spectrophotométrie d'un aliquote dilué au 1/100 (20 μ l d'ADN + 1980 μ l d'eau distillée stérile). Une première lecture à une longueur d'onde de 260nm nous permet d'estimer la densité optique des acides nucléiques. Une seconde lecture est effectuée à une longueur d'onde de 280nm afin de déterminer une éventuelle contamination par les protéines. Pour avoir un critère de pureté indicatif, le rapport de DO_{260nm}/280nm est établi. Il doit être compris entre 1.5 et 2. Une valeur inférieure à 1.5 témoigne d'une contamination par les protéines, et une valeur supérieure à 2 d'une contamination par les sels. Une unité de DO à 260 nm correspond à une concentration d'ADN double brin à 50ng/ μ l d'ADN.

Publications et communications

Very High Incidence of Type 1 Diabetes Among Children Aged Under 15 Years in Tlemcen, Northwest Algeria (2015-2018)

✉ Sarra Khater¹, ✉ Ammaria Aouar¹, ✉ Nawel Bensmain², ✉ Salih Bendedouche³, ✉ Nafissa Chabni⁴, ✉ Houari Hamdaoui¹, ✉ Abdellatif Moussouni⁵, ✉ Zakarya Moqaddem¹

¹Abou Beker Belkaid University, Valorisation of Human Actions for the Protection of the Environment and Application in Public Health Laboratory, Tlemcen, Algeria

²Abou Beker Belkaid University, Statistics and Random Models Laboratory, Tlemcen, Algeria

³Abou Beker Belkaid University, Tlemcen University Hospital, Department of Pediatrics, Tlemcen, Algeria

⁴Abou Beker Belkaid University, Tlemcen University Hospital, Department of Epidemiology, Tlemcen, Algeria

⁵Abou Beker Belkaid University, Anthropology Laboratory, Tlemcen, Algeria

What is already known on this topic?

Algeria ranked among the top 10 countries with highest number of children with type 1 diabetes (T1D) in 2019.

What this study adds?

This study is the first to report the incidence of T1D in children under 15 years in the region of Tlemcen in Northwest Algeria. The incidence of T1D in children under 15 years was 38.5/100,000 during 2015-2018 in the region of Tlemcen.

Abstract

Objective: In Algeria, there is a lack of epidemiological data concerning childhood type 1 diabetes (T1D). The International Diabetes Federation estimated in 2019 that Algeria ranked 7th among countries with the highest prevalence of T1D. This study aimed to determine the incidence of T1D in children < 15 years, living in Tlemcen in Northwest Algeria.

Methods: A retrospective study using data from children (< 15 years) who have been diagnosed with T1D in Tlemcen between 2015 and 2018, using the two-source capture–recapture method to estimate the completeness of ascertainment (%). Total average incidences, by sex, by onset age group, and by season of onset were calculated *per* 100,000 and *per* year.

Results: During the study period, 437 new cases of T1D were registered, among them, 233 boys and 204 girls, with a sex ratio of 1.14. The average annual incidence rate of childhood T1D was 38.5/100,000 with a 95% confidence interval (CI): 35.20-41.79; boys: 40.51, 95% CI: 38.16-42.85; girls: 36.49, 95% CI: 34.17-38.80. Overall incidence rates in 2015, 2016, 2017 and 2018 were respectively 36.6 (95% CI: 33.72-39.48), 38.7 (95% CI: 35.43-41.97), 39.3 (95% CI: 35.97-42.62) and 39.5 (95% CI: 36.12-42.87)/100,000. Newly diagnosed children were more likely to present in winter and autumn. Ketoacidosis at diagnosis was diagnosed in 29.2%.

Conclusion: The mean incidence of childhood T1D in Tlemcen was 38.5/100,000, this incidence is in the “extremely high” category of the World Health Organization DiaMond project classification of diabetes giving this region a very high risk.

Keywords: Type 1 diabetes, children, incidence, Tlemcen, Northwest Algeria

Introduction

Type 1 diabetes (T1D) or insulin-dependent diabetes is the most common endocrine and metabolic disorder in children and represents 80-90% of diabetes in children and

adolescents (1,2). Since 1950, the incidence of diabetes in children has increased substantially around the world. The World Health Organization (WHO) Multinational Project for Childhood Diabetes (WHO DiaMond Project) estimates an annual average increase at around 3% (3).



Address for Correspondence: Houari Hamdaoui MD, Abou Beker Belkaid University, Valorisation of Human Actions for the Protection of the Environment and Application in Public Health Laboratory, Tlemcen, Algeria
E-mail: hhowarih@hotmail.fr **ORCID:** orcid.org/0000-0002-2976-3963

©Copyright 2021 by Turkish Pediatric Endocrinology and Diabetes Society

The Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology published by Galenos Publishing House.

Conflict of interest: None declared

Received: 27.04.2020

Accepted: 07.09.2020

The incidence of T1D varies widely between countries, and even between regions of the same country; there is a geographical disparity in the epidemiological trends of childhood diabetes worldwide (4). The highest incidence rates were recorded in Finland, in Sweden and in Sardinia while East Asian and American Indians populations have the lowest rates (5). This geographic heterogeneity in incidence trends is due to factors such as variability in genetic predisposition and environmental factors for autoimmune destruction of beta-pancreatic cells (6,7). The role of environmental triggers in the development of childhood diabetes has been suggested because of the marked seasonal variation in the onset of childhood diabetes (8).

According to estimates in the 8th Edition of the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, Algeria ranks seventh in the world among countries with the highest estimated number of prevalent children aged under 15 years with T1D ($n = 20,100$) (9). Algeria is also the country in the Middle East and North Africa (MENA) Region with the highest number of new cases (incidence) of T1D in this age group with 3,100 children in 2019 (10).

In Algeria there is a lack of available scientific data on the incidence and prevalence of T1D in children, with only three functional regional registries for T1D in children under 15 years of age (11). In Algiers (in north-central Algeria) the incidence of T1D among children under 15 rose from 22.3 per 100,000 in 2010 to 29.0 per 100,000 in 2015 (12). In Oran (northwest region) the incidence of T1D in children under 15 rose from 4.7 per 100,000 in the period 1979-1988 to 24.46 per 100,000 in the period 2010-2014 with an annual increase in incidence of 5.04 (13,14). In Constantine in the North East of Algeria the incidence of T1D in children under 15 increased from 9.57 per 100,000 between 1990-1994 to 17.44 per 100,000 in 2003 (15). However, in the region of Tlemcen in the North-West of Algeria, no epidemiological data on T1D in children are available.

The objective of this study was to assess the incidence of T1D in children under 15 years from the region of Tlemcen, in northwestern Algeria between January 1, 2015 and December 31, 2018.

Methods

Study Design and Data Collection

This retrospective study was conducted in Tlemcen, one of the largest cities in northwestern Algeria. This region, bordering on Morocco, is defined by a diverse geography, a Mediterranean climate and an Arab Muslim sociodemographic structure. According to the 2014 census,

the population numbers 1,032,065 inhabitants and the population of children under 15 years was estimated at 267,597 children (male: 136,084; female: 131,513), accounting for 25.93% of the total population. There are five pediatric units in Tlemcen: pediatric department of the Mother and Child Specialized Hospital at Tlemcen's Teaching Hospital, and pediatric departments of four Public Hospitals (PH), PH of Maghnia, PH of Ghazaouet, PH of Remchi and PH of Sebdo.

The mid-year estimates of the children population under 15 years were obtained from the annual statistical census data of the office of the Ministry of the Interior and from the regional Statistical Office of Tlemcen.

The diagnosis of T1D was made by the pediatric physician, according to the accepted criteria of the American Diabetes Association (16). The date of diagnosis of diabetes was accepted as the day of the first insulin injection. The months of diagnosis of T1D were sorted by seasons to examine the possibility of seasonality in the onset of childhood diabetes. Diabetic ketoacidosis at the time of diagnosis was observed and recorded as defined by the ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines (17).

All children under 15 years of age living in the region of Tlemcen for at least six months prior to diagnosis, and presenting as newly diagnosed T1D for the period from January 1, 2015 to December 31, 2018, were included. We excluded children with another type of diabetes (type 2 diabetes mellitus, neonatal diabetes, maturity onset diabetes of the young, and diabetes caused by other conditions).

The main source data on children diagnosed with T1D were based on the registers and the hospital records of the pediatric department of the Mother and Child Specialized Hospital at Tlemcen's Teaching Hospital, and derived from the hospital records of pediatric departments of the four PH of Tlemcen. In the region of Tlemcen, all children under the age of 15 years, newly diagnosed with T1D are referred to these five pediatric units, as they are the only clinical institutions authorized to write a report for the initiation of insulin treatment and for follow-up.

The secondary independent data source of ascertainment was based on the Algerian social security system (Algerian national Health Insurance, ANHA). In Algeria, every child with T1D receives free treatment and diabetes is one of the chronic conditions which benefits from full coverage by the Algerian State (ANHA).

To measure case ascertainment and confirm the completeness of the recording, the capture-recapture method was used (18). This method would be expected to identify

all new cases of children with T1D by capturing them in the first source and recapturing them in the second source in order to minimize the probability of underestimating the real number of new cases and to adjust accordingly the incidence of childhood T1D in the region.

The authors believe that a full census of all children under 15 years, newly diagnosed with T1D during the study period in the region of Tlemcen, was performed for this study.

This study was approved by the University Ethics and Deontology Council of the University of Tlemcen, Tlemcen, Algeria (approval number: CEDUT/DZ/019/117). Informed consent was obtained from the parents of children.

Statistical Analysis

The average annual incidence rates were calculated by dividing the newly diagnosed cases of T1D in children aged under 15 years in a specific year, by population at risk aged under 15 years residing in Tlemcen in that year, and is expressed per 100,000 persons per year. Total average incidences were calculated by sex, by three pediatric age groups (0-4, 5-9 and 10-14 years) and by the season of the year at diagnosis.

The 95% confidence intervals (CI) of the annual incidence rates were calculated based on Poisson distribution. Independent chi-squared test was used to compare the rates between years, sexes and age groups, a p value (p) < 0.05 was considered significant. Poisson regressions were used to analyze the changes in diabetes incidences with age, sex, season at diagnosis and year period. Statistical analysis was performed using the software R [R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria] (x64 3.3.2).

Results

Overall ascertainment with capture-recapture method using the two independent sources was estimated to be 96% complete for the study period.

During the period from January 1, 2015 to December 31, 2018, 437 new cases of T1D in children under 15 were registered in the region of Tlemcen consisting of 233 (53.32%) boys and 204 (46.68%) girls, with a male/female sex ratio of 1.14. Children were classified into three age groups: 29.06% of children diagnosed were under the age of five years, 34.78% aged between 5-9 years, and 36.16% of children aged 10-14 years (Figure 1).

The overall mean age at onset of T1D in this population was 7.51 ± 4.12 years (95% CI: 6.56-8.35), with no significant

difference between boys 7.46 ± 4.14 years (95% CI: 6.40-8.62) and girls 7.56 ± 4.11 years (95% CI: 6.70-8.21) ($p > 0.05$).

The average annual incidence rate of T1D among children in these four years was 38.5 new cases per 100,000 persons under 15 years old (95% CI: 35.20-41.79) (boys: 40.51, 95% CI: 38.16- 42.85, girls: 36.49, 95% CI: 34.17-38.80). The difference in the incidence rate between boys and girls was only statistically significantly different in 2015 ($p = 0.00064$), while for the other years of the study, there was no significant preferential difference between boys and girls ($p > 0.05$). The incidence rates in 2015, 2016, 2017 and 2018 were respectively 36.6 (95% CI: 33.72-39.48), 38.7 (95% CI: 35.43-41.97), 39.3 (95% CI: 35.97-42.62) and 39.5 (95% CI: 36.12-42.87) per 100,000 respectively without significant difference between these four years of study. The number of cases and annual incidence rates by sex are presented in Table 1.

The incidence of T1D was lower in children of 0-4 years old years (31.11 per 100,000, 95% CI: 29.12-33.09) and higher in the 5-9 and 10-14 years age groups, with a peak of 44.78 per 100,000, 95% CI: 42.96-46.59) between 5-9 years, these differences between age groups of onset of childhood diabetes were not statistically significant ($p > 0.05$). The annual incidence rates by sex and by age groups are presented in Table 2 and Table 3.

Poisson regression results show that the 5-9 years old group had 1.43 times risk, and the 10-14 years old group had 1.31 times risk compared to the 0-4 years old group ($p < 0.05$).

The study of seasonality in the diagnosis of T1D showed that most cases in the region of Tlemcen were diagnosed in autumn (25.06%) and winter (28.25%), the cooler and rainier seasons of the year but fewer in spring and summer

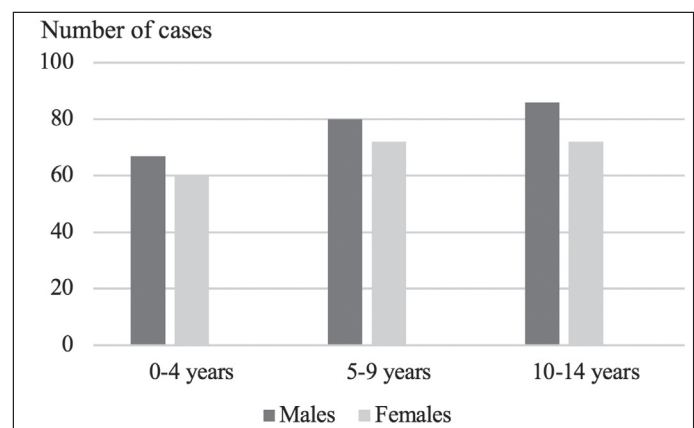


Figure 1. Number of new cases (males and females) of type 1 diabetes by age groups in the 2015-2018 period

(24.45% and 22.24%, respectively), the warmer seasons of the year, but the seasonal variation were not statistically significant ($p > 0.05$). This trend in onset seasonality was present in both sexes and in the three age classes. November was the month with the highest number of newly diagnosed children (9.83%) and June was the month with the lowest number of new cases (5.72%).

A total of 138 children (29.2%) had ketoacidosis at diagnosis. Diabetic ketoacidosis (DKA) was more common (53.62%, 74/138) in girls, but no significant difference between the

two sexes. Regarding the frequency of DKA by age group, the difference between the frequencies of the different age groups was not statistically significant.

Discussion

This study is the first to produce a reliable estimate of the incidence of T1D in children under 15 years old in Tlemcen. During the study of 2015 to 2018 inclusive, the incidence of T1D in children was estimated at 38.5 per 100,000 children under 15 years per year. Our results show that the region of

Table 1. Number of cases and annual incidence of type 1 diabetes among children under 15 years age per 100,000 persons per year (95% confidence interval) by sex in Tlemcen between 2015 and 2018

Year	Total		Boys		Girls	
	Number of cases	Incidence rate (CI)	Number of cases	Incidence rate (CI)	Number of cases	Incidence rate (CI)
2015	99	36.60 (33.72-39.48)	62	45.02 (42.71-47.32)	37	27.80 (25.53-30.06)
2016	108	38.70 (35.43-41.97)	58	40.89 (38.55-43.22)	50	36.47 (34.17-38.76)
2017	113	39.30 (35.97-42.62)	53	36.28 (33.90-38.65)	60	42.49 (40.15-44.82)
2018	117	39.50 (36.12-42.87)	60	39.87 (37.46-42.27)	57	39.19 (36.82-41.55)
2015-2018	437	38.50 (35.20-41.79)	233	40.51 (38.16-42.85)	204	36.49 (34.17-38.80)

CI: confidence interval

Table 2. Annual incidence of type 1 diabetes among children under 15 years age per 100,000 persons per year (95% confidence interval) by age groups in Tlemcen between 2015 and 2018

Year	Age group (years)		
	0-4	5-9	10-14
2015	41.91 (39.93-43.88)	34.45 (32.66-36.23)	32.71 (30.82-34.59)
2016	23.82 (21.85-25.78)	64.50 (62.7-66.29)	31.76 (29.83-33.68)
2017	25.05 (23.05-27.04)	46.39 (44.55-48.22)	48.31 (46.36-50.25)
2018	33.68 (31.65-35.7)	33.78 (31.93-35.62)	50.89 (48.92-52.85)
2015-2018	31.11 (29.12-33.09)	44.78 (42.96-46.59)	40.92 (38.97-42.86)

Table 3. Annual incidence of type 1 diabetes among children under 15 years age per 100,000 persons per year (95% confidence interval) by sex and by age groups in Tlemcen between 2015 and 2018

Year	Boys			Girls		
	Age group (years)			Age group (years)		
	0-4	5-9	10-14	0-4	5-9	10-14
2015	54.37 (52.97-55.76)	43.35 (41.92-44.77)	36.53 (35.18-37.87)	29.06 (27.69-30.42)	25.15 (23.9-26.39)	27.94 (26.6-29.27)
2016	21.51 (20.09-22.92)	67.81 (66.52-69.09)	37.55 (36.18-38.91)	26.20 (24.81-27.58)	61.05 (59.79-62.3)	25.79 (24.45-27.09)
2017	20.27 (18.81-21.72)	34.05 (32.74-35.35)	54.69 (53.3-56.06)	29.35 (27.95-30.75)	59.27 (57.99-60.54)	41.74 (40.37-43.07)
2018	33.17 (31.71-34.62)	39.67 (36.85-42.48)	47.19 (45.79-48.59)	34.20 (32.77-35.62)	27.62 (26.32-28.91)	54.70 (53.31-56.08)
2015-2018	32.33 (30.9-33.75)	46.22 (44.93-47.5)	43.99 (42.61-45.72)	29.70 (28.36-31.03)	43.27 (42.0-44.53)	37.54 (36.17-38.9)

Tlemcen presents a very high risk of T1D in children under 15 years.

In Algeria there are only a few reports of the epidemiological profile of T1D in children aged under 15 years. Nevertheless, the incidence in our childhood population is comparable to that of other studies conducted in Algeria. In 2016, in the capital Algiers, the incidence of T1D was 29.35 per 100,000 children under 15 years (19). In the region of Oran, the incidence of T1D in children under 15 was 31.12 per 100,000 in the period 2013-2017 (20). All these studies from Algeria report a T1D incidence in children in the "extremely high category" (incidence rate >20 per 100,000 persons per year) of the WHO DiaMond project classification for diabetes (21).

There is a clear difference in the incidence of childhood T1D in these different regions of Algeria. Similar differences in the incidences of T1D in children between regions of the same country are well documented (21,22,23).

During this study period, the incidence of childhood T1D ranged from 36.60 per 100,000 in 2015 to 39.50 per 100,000 in 2018, but due to the short period of our study, we cannot reliably estimate the rate of increase in the incidence of T1D in children under 15 years old in the region.

Worldwide, after the Nordic countries (Finland, Sweden, and Norway), some countries with an Arab population (Kuwait and Saudi Arabia) have the highest rates of T1D (9). In Africa, epidemiological data are incomplete and many countries have no studies on the incidence of T1D in children. The incidence of childhood diabetes in Tlemcen is clearly higher than in neighboring North African countries, notably Tunisia (7.7 per 100,000) during 1990-1999 (3), Libya (7.8 per 100,000) during 1991-2000 (24), Sudan (10.1 per 100,000) in 1990 (25), and Egypt (3.1 per 100,000) in 2011 (26). It is also higher than in some other MENA countries, notably Qatar (31.83 per 100,000) in 2016 (27), Iraq (8.0 per 100,000) in 2016 (28) and in Turkey (10.8 per 100,000) during 2011-2013 (23), but it was lower than that of eastern Saudi Arabia (52.93 per 100,000) in 2007 (29) and than that of Kuwait (40.9 per 100,000) during 2011-2013 (30). It should be noted that the studies carried out in most of the North African countries mentioned are relatively old. The high rate of incidence of T1D in our population in Tlemcen, compared to neighboring countries, is presumably due to as yet undetermined genetic or environmental factors, although the period between the older North African studies and the present study will account for some of the difference in incidence as there is a general global increase of 3% per annum.

In comparison with the Mediterranean countries, the incidence of diabetes in our pediatric population is higher than that of Spain (22.84 per 100,000) during 2013-2016 (31), France (19.1 per 100,000) in 2015 (32), Italy (25.2 per 100,000) during 2009-2013 (33), Montenegro (18.8 per 100,000) in 2011 (34), Croatia (17.23 per 100,000) during 2004-2012 (35), and Cyprus 11.4/100,000 during 2011-2016 (36) but it remains lower than that Sardinia (51.0 per 100,000) during 2007-2009 (37).

In our study, the mean age of diagnosis of type diabetes was 7.51, which was high compared to Saudi Arabia (7.0 years) (38), but lower than in Kuwait, Spain and Turkey (respectively 8.1, 8.3, and 9.1 years) (30,31,39). It is notable that in this study, approximately one-third of children were diagnosed below 5 years of age, which would lower the average age of diagnosis of T1D in our pediatric population. Recent data from several regions of the world have also shown a large increase in the incidence of T1D in the youngest age-group (0-4) years (3,40). The incidence of childhood diabetes differs by age groups and is often reported to peak during the pubertal period. Moreover, an increase in the incidence of diabetes with age to puberty has been reported in several regions in the world (3). In this period of study, the highest incidence rates in Tlemcen were observed in the age groups of 5-9 years and 10-14 years. In this population, the incidence increases with age and peaks between 5-9 years, which is similar to studies conducted in Kuwait (30), in Italy (33), and in Finland (41). While Saudi Arabia (38), Turkey (23), Spain (31), Croatia (35) and some regions of Algeria (12,14,15), have described peak incidence of T1D in the 10-14 age group.

The incidence of childhood diabetes may differ by gender. In our population in Tlemcen, the number of incident cases of T1D is slightly higher in boys than in girls, but the incidence rates were only statistically different in 2015 between boys and girls. However, no significant difference in the incidence of childhood diabetes between boys and girls was observed in Algiers (19) and in several countries of the world (30,31,33,41). In contrast, a female predominance is observed in Saudi Arabia (38), and a male excess has been observed in Hungary (42) and in Finland (43).

The seasonality of the onset of childhood diabetes has been confirmed by the Eurodiab study, and the existence of a winter peak in the onset of childhood diabetes has been described in different regions of Europe (44). During this 4-year period, we noted a predominance of winter peak without significant seasonal variation in the onset of T1D in the region of Tlemcen. Similar findings were reported in other regions of Algeria (12,20) and in other countries (26,27), where more cases of childhood T1D occurs in the

winter season. In contrast, higher incidences were observed in the spring season in Diyarbakir in the Southeast region of Turkey (39). This seasonal variation is supportive of the hypothesis of a viral trigger for childhood diabetes (8), principally the hypothesis of the triggering infection being due to enterovirus (45).

Worldwide, the DKA frequency at diagnosis of T1D varies from 12.8% to 80% (46). However, the frequency of DKA at diagnosis of T1D in our study was 29.2%. Recently in 2016 in the capital Algiers, 17.6% of children aged 0-14 years had DKA (19). Compared to previous studies from other countries, the frequency of DKA in our diabetic children (29.2%) was higher than in Spain (17.8%) (47) and in France (14.8%) (48), but was lower than that reported in Kuwait (33.6%) (49), in Saudi Arabia (40%) (29) and in Turkey (65.9%) (39).

Study Limitations

However, this study presented some limitations. First, it was possible that some cases of monogenic diabetes in children was misclassified because genetic testing for monogenic causes were not routinely practiced in all new children diagnosed with diabetes before nine months of age. Second, due to the short duration of the study, we cannot reliably describe trends of childhood diabetes in this region. Third, we cannot explain the causes of the very high incidence of childhood diabetes in our population because the data on genetic susceptibility factors and environmental triggers are limited.

Conclusion

The incidence of childhood T1D in Tlemcen in Northwest Algeria was 38.5 per 100,000. This incidence is in the "extremely high" category of the WHO project classification for diabetes giving the region a very high risk. Other large-scale epidemiological studies at the national level should be conducted to determine the incidence of childhood diabetes mellitus in Algeria. In addition, further studies on genetic and environmental risk factors for T1D are needed to better explain the high incidence of T1D in children in Algeria.

Acknowledgments

The authors would like to thank all children with diabetes and their families for providing their data and all staff of pediatric departments of Tlemcen University Hospital and PH of Maghnia, of Ghazaouet, of Remchi and of Sebdu.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by the University Ethics and Deontology Council of the

University of Tlemcen, Tlemcen, Algeria (approval number: CEDUT/DZ/019/117).

Informed Consent: Informed consent was obtained from the parents of children.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contribution

Concept: Sarra Khater, Ammaria Aouar, Salih Bendedouche, Design: Sarra Khater, Ammaria Aouar, Salih Bendedouche, Data Collection or Processing: Sarra Khater, Nawel Bensmain, Abdellatif Moussouni, Houari Hamdaoui, Zakarya Moqaddem, Analysis or Interpretation: Sarra Khater, Nafissa Chabni, Nawel Bensmain, Abdellatif Moussouni, Literature Search: Sarra Khater, Houari Hamdaoui, Zakarya Moqaddem, Writing: Sarra Khater, Ammaria Aouar, Salih Bendedouche.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Soltész G. Worldwide childhood type 1 diabetes epidemiology. *Endocrinol Nutr* 2009;56(Suppl 4):53-55.
2. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;10(Suppl 12):3-12.
3. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006;23:857-866.
4. Borchers AT, Uibo R, Gershwin ME. The geoepidemiology of type 1 diabetes. *Autoimmun Rev* 2010;9:355-365. Epub 2009 Dec 5
5. Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2013;13:795-804.
6. Dzidzonu DK, Skriverhaug T, Joner G, Moger TA. Ethnic differences in the incidence of type 1 diabetes in Norway: a register-based study using data from the period 2002-2009. *Pediatr Diabetes* 2015;17:337-341. Epub 2015 Jun 25
7. Patterson CC, Dahlquist G, Soltész G, Green A; EURODIAB ACE Study Group. Europe and Diabetes. Is childhood-onset type 1 diabetes a wealth-related disease? An ecological analysis of European incidence rates. *Diabetologia* 2001;44(Suppl 3):9-16.
8. Afoke A, Ludvigsson J, Hed J, Lindblom B. Raised IgG and IgM in 'epidemic' IDDM suggest that infections are responsible for the seasonality of type 1 diabetes. *Diabetes Res* 1991;16:11-17.
9. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 8th ed*, Brussels, 2017 [accessed 16th April 2019]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>
10. Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, Saeedi P, Dahlquist G, Soltész G, Ogle GD. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107842. Epub 2019 Sep 10
11. Lamri L, Gripiotis E, Ferrario A. Diabetes in Algeria and challenges for health policy: a literature review of prevalence, cost, management and outcomes of diabetes and its complications. *Global Health* 2014;10:11.

12. Institut National de Santé Publique - Registre du diabète de type 1 de l'enfant de moins de 15 ans au niveau de la wilaya d'Alger, année 2015. <http://insp.dz/images/PDF/Registrediab 2015.pdf> Accessed 2015
13. Niar S, Naceur M, Bessahraoui M, Bouchetara A, Zennaki A, Gharnouti M, Bouziane-Nedjadi K, Touhami M. Epidemiology of children type 1 diabetes in the department of Oran (Algeria), 1975-2014. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2015;9:529-532.
14. Bessaoud K, Boudraa G, Deschamps I, Hors J, Benbouabdallah M, Touhami M. [Epidemiology of juvenile insulin-dependent diabetes in Algeria (Wilaya of Oran)]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1990;38:91-99.
15. Bouderdia Z, Bouchair N, Boumaaraf H. Incidence du diabète de l'enfant à Constantine, 1990-2004. *Arch Pediatr* 2008;15:961.
16. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):62-69.
17. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, Rosenbloom A, Sperling M, Hanas R. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009;10(Suppl 12):118-133.
18. Bruno G, LaPorte RE, Merletti F, Biggeri A, McCarty D, Pagano G. National Diabetes Programs. Application of capture-recapture to count diabetes? *Diabetes Care* 1994;17:548-556.
19. Institut National de Santé Publique - Registre du diabète de type 1 de l'enfant de moins de 15 ans au niveau de la wilaya d'Alger, année 2016. <http://insp.dz/images/PDF/registre diabète 2016 VERSION FINALE.PDF> Accessed 2018
20. Touhami M, Zennaki A, Bouchetara A, Naceur M, Aoui A, Gharnouti M, Latroch C, Bouziane-Nedjadi K, Boudraa G. Évolution épidémiologique du diabète de type 1 chez l'enfant: données du registre du département d'Oran, Algérie, 1973-2017. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2019;67:369-374. Epub 2019 Oct 20
21. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, Laporte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care* 2000;23:1516-1526.
22. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltész G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young-a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:161-175. Epub 2013 Dec 1
23. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, Türker T, Akgül Ö, Saldır M, Kılıçaslan H, Açıkel C, Craig ME. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabet Med* 2016;34:405-410. Epub 2016 Feb 12
24. Kadiki OA, Roaeid RBM. Incidence of type 1 diabetes in children (0-14 years) in Benghazi Libya (1991-2000). *Diabetes Metab* 2002;28:463-467.
25. Elamin A, Omer MI, Zein K, Tuvemo T. Epidemiology of childhood type 1 diabetes in Sudan, 1987-1990. *Diabetes Care* 1992;15:1556-1559.
26. El-Ziny MA, Salem NA, El-Hawary AK, Chalaby NM, Elsharkawy AA. Epidemiology of Childhood Type 1 Diabetes Mellitus in Nile Delta, Northern Egypt - A Retrospective Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6:9-15.
27. Alyafei F, Soliman A, Alkhalaf F, Sabt A, De Sanctis V, Waseef R, Elsayed N. Incidence of type 1 and type 2 diabetes, between 2012-2016, among children and adolescents in Qatar. *Acta Biomed* 2018;89:7-10.
28. Almahfoodh D, Alabood M, Alali A, Mansour, A. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Basrah, Southern Iraq: A retrospective study. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;133:104-108. Epub 2017 Sep 5
29. Abduljabbar MA, Aljubeih JM, Amalraj A, Cherian MP. Incidence trends of childhood type 1 diabetes in eastern Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2010;31:413-418.
30. Shaltout AA, Wake D, Thanaraj TA, Omar DM, Al-AbdulRazzaq D, Channanath A, AlKandari H, Abdulrasoul M, Miller S, Conway N, Tuomilehto J, Davidsson L; Steering Group for the Study of Childhood Diabetes in Kuwait. Incidence of type 1 diabetes has doubled in Kuwaiti children 0-14 years over the last 20 years. *Pediatr Diabetes* 2016;18:761-766. Epub 2016 Dec 16
31. Forga L, Chueca MJ, Tamayo I, Oyarzabal M, Toni M, Goñi MJ. Cyclical variation in the incidence of childhood-onset type 1 diabetes during forty years in Navarra (Spain). *Pediatr Diabetes* 2018;19:1416-1421. Epub 2018 Sep 20
32. Piffaretti C, Mandereau-Bruno L, Guilmin-Crepon S, Choleau C, Coutant R, Fosse-Edorh S. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in France, 2010-201. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;149:200-207.
33. Fortunato F, Cappelli MG, Vece MM, Caputi G, Delvecchio M, Prato R, Martinelli D; Apulian Childhood-Onset Diabetes Registry Workgroup. Incidence of Type 1 Diabetes among Children and Adolescents in Italy between 2009 and 2013: The Role of a Regional Childhood Diabetes Registry. *J Diabetes Res* 2016;2016:7239692. Epub 2016 Mar 22
34. Samardžić M, Popović N, Terzić N, Popović-Samardžić M, Nedović-Vuković M. Rising incidence of childhood type 1 diabetes in Montenegro. *Srp Arh Celok Lek* 2016;144:408-412.
35. Rojnic Putarek N, Ille J, Spehar Uroic A, Skrabac V, Stipancic G, Krnic N, Radica A, Marjanac I, Severinski S, Svigir A, Bogdanic A, Dumic M. Incidence of type 1 diabetes mellitus in 0 to 14-yr-old children in Croatia -- 2004 to 2012 study. *Pediatr Diabetes* 2014;16:448-453. Epub 2014 Jul 31
36. Mousa U, Sav H, Koseogluglari O, Sahin A, Akcan N, Soytag Inanlı S, Bundak R. The Incidence and Demographical Distribution of Type 1 Diabetes Mellitus in Children Aged 16 or Younger Between 2000 and 2016 in Cyprus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020;12:175-179. Epub 2013 Jul 8
37. Bruno G, Maule M, Biggeri A, Ledda A, Mannu C, Merletti F, Songini M; Sardinian Group for Diabetes Epidemiology. More than 20 years of registration of type 1 diabetes in Sardinian children: temporal variations of incidence with age, period of diagnosis, and year of birth. *Diabetes* 2013;62:3542-3546.
38. Habeb AM, Al-Magamsi MS, Halabi S, Eid IM, Shalaby S, Bakoush O. High incidence of childhood type 1 diabetes in Al-Madinah, North West Saudi Arabia (2004-2009). *Pediatr Diabetes* 2011;12:676-681. Epub 2011 Mar 21
39. Demirbilek H, Özbek MN, Baran RT. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Turkish children from the southeastern region of the country: a regional report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:98-103.
40. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltesz G, EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009;373:2027-2033. Epub 2009 May 27
41. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of Type 1 Diabetes in Finland. *JAMA* 2013;310:427-428.
42. Gyurus EK, Patterson C, Soltesz G; Hungarian Childhood Diabetes Epidemiology Group. Twenty-one years of prospective incidence of childhood type 1 diabetes in Hungary -- the rising trend continues (or peaks and highlands?) *Pediatr Diabetes* 2012;13:21-25. Epub 2011 Nov 8
43. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* 2008;371:1777-1782.
44. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, Parslow RC, Joner G, Svensson J, Castell C, Bingley PJ, Schoenle E, Jarczsz-Chobot P, Urbanaitė B, Rothe U, Kržišnik C, Ionescu-Tirgoviste

- C, Weets I, Kocova M, Stipancic G, Samardzic M, de Beaufort CE, Green A, Soltész G, Dahlquist GG. Seasonal variation in month of diagnosis in children with type 1 diabetes registered in 23 European centers during 1989-2008: little short-term influence of sunshine hours or average temperature. *Pediatr Diabetes* 2014;16:573-580. Epub 2014 Oct 15
45. Craig ME, Nair S, Stein H, Rawlinson WD. Viruses and type 1 diabetes: a new look at an old story. *Pediatr Diabetes* 2013;14:149-158. Epub 2013 Mar 21
46. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia* 2012;55:2878-2894. Epub 2012 Aug 30
47. Oyarzabal Irigoyen M, García Cuartero B, Barrio Castellanos R, Torres Lacruz M, Gómez Gila AL, González Casado I, Hermoso López F, Luzuriaga Tomás C, Rica Etxebarrial I, López García MJ, Rodríguez Rigual M. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in pediatric age in Spain and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012;3:669-671.
48. Choleau C, Maitre J, Filipovic Pierucci A, Elie C, Barat P, Bertrand AM, de Kerdanet M, Letallec C, Levy-Marchal C, Nicolino M, Tubiana-Rufi N, Cahané M, Robert JJ; AJD Study Group. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in French children and adolescents. *Diabetes Metab* 2014;40:137-142. Epub 2013 Dec 11
49. Shaltout AA, Channanath AM, Thanaraj TA, Omar D, Abdulrasoul M, Zanaty N, Almahdi M, Alkandari H, AlAbdulrazzaq D, d'Mello L, Mandani F, Alanezi A, AlBasiry E, Alkhawari M. Ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes mellitus among children: a study from Kuwait. *Sci Rep* 2016;6:27519.

La consanguinité et le diabète de type 1 dans la population infantile de Tlemcen (Ouest Algérien)

Consanguinity and type 1 diabetes in the infant population of Tlemcen (Western Algeria)

¹Khater Sarra^{1,3}, Aouar Amaria^{1,2}, Hamdaoui Houari^{1,3}, Moqaddem Zakaria^{1,3}, Chaabni Nafissa³, Bendeddouche Ahmed Salih⁴, Sidiyekhlef Adel², Moussouni AbdeLlatif², Belkhatir Djamel¹

¹ Laboratoire de Valorisation des actions de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique, Université de Tlemcen.

² Laboratoire d'Anthropologie des Religions et comparaison, Université de Tlemcen.

³ Laboratoire CancerLab, Université de Tlemcen.

⁴ Service de pédiatrie, CHU de Tlemcen, Algérie.

Reçu le: 25/ 02/2019

Accepté :17/ 02/2019

Résumé :

Cette étude a pour objectif d'évaluer la situation de la consanguinité dans la population infantile diabétique de Tlemcen. Il s'agit d'une étude transversale descriptive portée sur une population de 236 diabétiques âgés de moins de 15 ans, au niveau des services de pédiatrie du (CHU) et des (EPH) de Tlemcen. 22.03% d'enfants diabétiques présentaient une consanguinité parentale dont 8.47% d'entre eux avaient une consanguinité de premier degré et 13.55% avaient une consanguinité de deuxième et troisième degré. La fréquence de la consanguinité la plus élevée est observée dans la région de Ouled Mimoune avec un taux de 38.04 %. La relation entre la consanguinité et le DT1 dans cette population doit être confirmée ou infirmée par nos études cas-témoins.

¹Auteur correspondante : Khater Sarra, E-mail : sarra1112@yahoo.fr

Mots clés : Diabète type 1, consanguinité, Population infantile, Tlemcen, Ouest Algérien.

Abstract:

This study aims to evaluate the situation of consanguinity in the diabetic children population of Tlemcen. This is a descriptive cross-sectional study of a population of 236 diabetics under the age of 15 at the pediatrics services of (UH) and the (PH) of Tlemcen. 22.03% of diabetic children had parental consanguinity, of which 8.47% had first-degree consanguinity and 13.55% had second- and third-degree consanguinity. The frequency of the highest consanguinity is observed in the region of Ouled Mimoune with a rate of 38.04%. The relationship between consanguinity and type 1 diabetes in this population must be confirmed or refuted by our case-control studies.

Keywords: Type 1 diabetes, consanguinity, Child population, Tlemcen, Weste Algeria

1. Introduction

Le diabète de type 1 est l'une des maladies chroniques les plus courantes chez les enfants et les adolescents et son incidence augmente dans le monde [Borchers *et al.*, 2010]. Elle représente 5 à 10% du nombre total de cas de diabète dans le monde [Daneman, 2006] et augmente chaque année environ de 3% [DIAMOND Project Group, 2006].

En Algérie l'incidence du diabète de type 1 avant l'âge de 15 ans est en progression; dans la région de Constantine, l'incidence passe de 9,1 en 1997 à 12,3 pour 100 000 en 2002. Dans la région de Tlemcen, la prévalence du diabète de type 2 est de 10,5% et celle du diabète de type 1 est de 3,7 % [Belhadj *et al.*, 2005].

La consanguinité signifie le mariage entre deux personnes descendant du même ancêtre [Shawky *et al.*, 2011]. Ce phénomène a des conséquences directes sur la répartition, la structure et l'hétérogénéité du flux génétique d'une population.

La consanguinité augmente le niveau d'homozygotie chez les enfants de couples apparentés [Ben Arab et al., 2004] et en conséquence, des maladies génétiques et des anomalies métaboliques se produisent à des fréquences plus élevées [Bittles et Hamamy, 2010]. L'étude de la consanguinité tire son importance du fait de son incidence sur la structure génétique et son impact sur la santé des populations humaines.

La proportion de mariages consanguins varie d'une population à l'autre, elle est de 1% en Europe occidentale et en Amérique du Nord et de 20–50% dans le monde arabo-musulman (Afrique subsaharienne et certaines régions d'Asie) [Romeo et al., 2014].

En effet, malgré la modernisation des sociétés arabo-musulmanes, les mariages consanguins restent bien ancrés avec une certaine préférence pour les unions entre cousins germains [Zayed et al., 2016]. Les travaux d'Al-Gazali et al [2006] montrent que la consanguinité est associée à une prévalence élevée de maladies.

Dans la région de l'ouest algérien, qui est connue par son histoire de mariages consanguins, il ya un taux élevé de la consanguinité [Aouar et al 2009]. Ce phénomène est motivé par les traditions et les coutumes et est également influencée par le statut socio-économique [Bachir et a.l, 2017].

Ce travail a pour objectif d'évaluer la situation de la consanguinité dans la population infantile diabétique de Tlemcen dans l'Ouest Algérien.

2. Matériels et méthodes

La zone d'étude s'intègre dans la Wilaya de Tlemcen, celle-ci se situe à l'extrémité Nord ouest Algérienne, entre le 34° et 35°40' de latitude Nord et 22°30' de longitude Ouest. Elle s'étend du littoral (mer Méditerranée) au Nord à la steppe au Sud, sur une superficie globale de 9 100 km² (figure 1). La population de la Wilaya de Tlemcen est estimée en 2010 à 977 206 habitants pour une densité de 108 habitants au Km² [ONS].

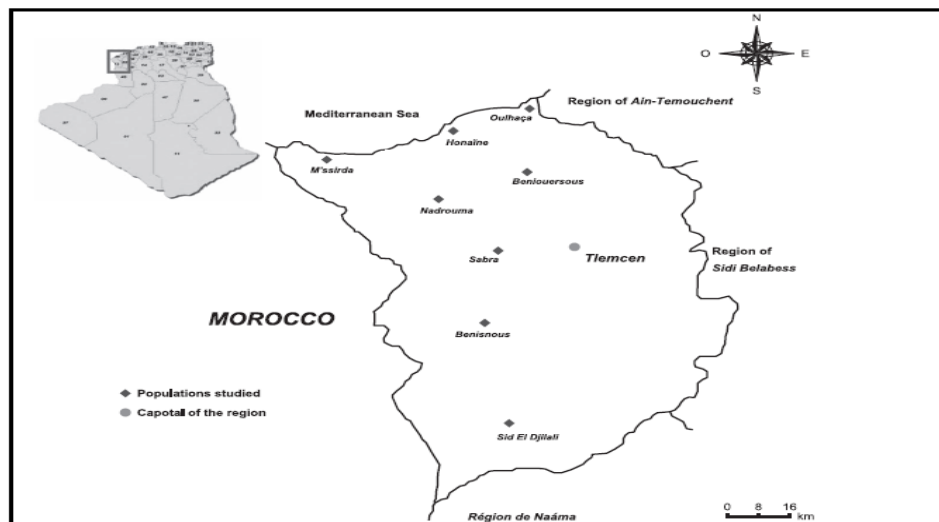


Figure.1 : Localisation géographique de la Wilaya de Tlemcen et populations d'études [Aouar et al, 2012]

Cette étude provient d'une enquête réalisée en 2018 au niveau des service de pédiatrie du Centre Hospitalo Universitaire (CHU) et des établissements publiques hospitaliers (EPH) de Tlemcen.

C'est une étude transversale descriptive portée sur une population de 236 diabétiques de deux sexes, âgés de moins de 15 ans.

Un questionnaire a été conçu est administré aux enfants des parents diabétiques. Les couples parentaux ont été interrogé sur leurs liens de parenté, en choisissant l'une des trois réponses suivantes : consanguins du 1^{er} degré, consanguins du 2^{ème} degré ou non consanguins.

Le diagnostic du diabète des enfants a été effectué selon les critères de l'OMS de 1985 : glycémie plasmatique à jeûne ≥ 1.26 g/l (7mmol/l).

Pours les traitements et les analyses statistiques, nous avons utilisé le logiciel Excel (version 2013).

NB. Un consentement éclairé pour les parents des diabétiques et les protocoles d'étude ont été approuvés par l'ANDRS (Comité d'Ethique de

l'Agence Nationale pour le Développement de la Recherche en Santé Algérie).

3. Résultats et discussions

3.1 Niveau de consanguinité dans la population infantile diabétique de Tlemcen

En Algérie, selon la Fondation nationale pour la promotion de la santé et le développement de la recherche (NFHPRD), le taux de la consanguinité est de 38,08%. Les travaux réalisés sur les populations endogames de Tlemcen à l'extrême Ouest Algérien montrent des taux de consanguinité qui varient entre 24.79% et 85.49% en allant du littoral, Monts et Hauts plateaux [Aouar *et al.*, 2005 ; Moussouni *et al.*, 2017 ; Benkou *et al.*, 2018].

Dans une étude menée par [Sidi-Yakhlef et Aouar, 2013] dans la région de Oulhaça, dans l'extrême ouest Algérien le taux de la consanguinité était de 36,07%.

Dans notre étude 22.03% d'enfants diabétiques sont consanguins (**figure 2.a**) dont 38.50% d'entre eux ont une consanguinité de premier degré et 61.50% ont une consanguinité de deuxième degré (**figure 2.b**).

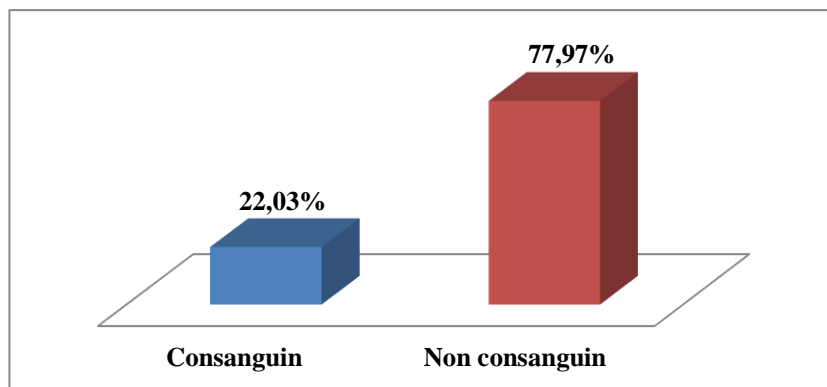


Figure2.a Fréquence de la consanguinité dans la population diabétique

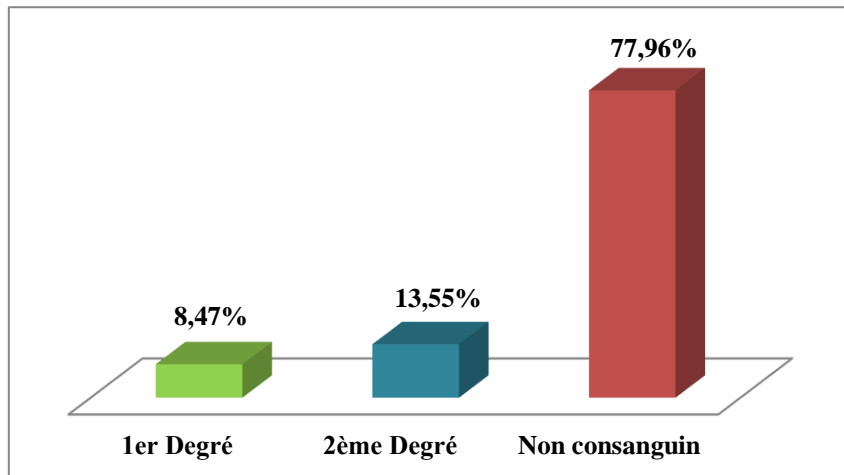


Figure2.b Fréquence de la consanguinité dans la population diabétique

3.2 Répartition de la fréquence de consanguinité dans les circonscriptions de Tlemcen

La comparaison intercirconscriptionnelle de Tlemcen révèle que la fréquence de consanguinité la plus élevée est observée dans la région de Ouled Mimoun avec un taux de 38.04 % dont 75.10% sont des consanguins de 1^{er} degré. Dans la région de Maghnia le taux de la consanguinité est de 28.13 dont 77.49% sont des consanguins de 2^{ème} degré, cependant ce taux est de 25% dans la région de Ghazaouet et de 20.59% dans la région de Remchi. La fréquence la plus faible est enregistrée dans la ville de Tlemcen avec un taux de 15.85% de la consanguinité (**figure 3**).

La différence de la consanguinité chez les enfants diabétiques revient à la variation des taux de consanguinité dans chacune de ces populations.

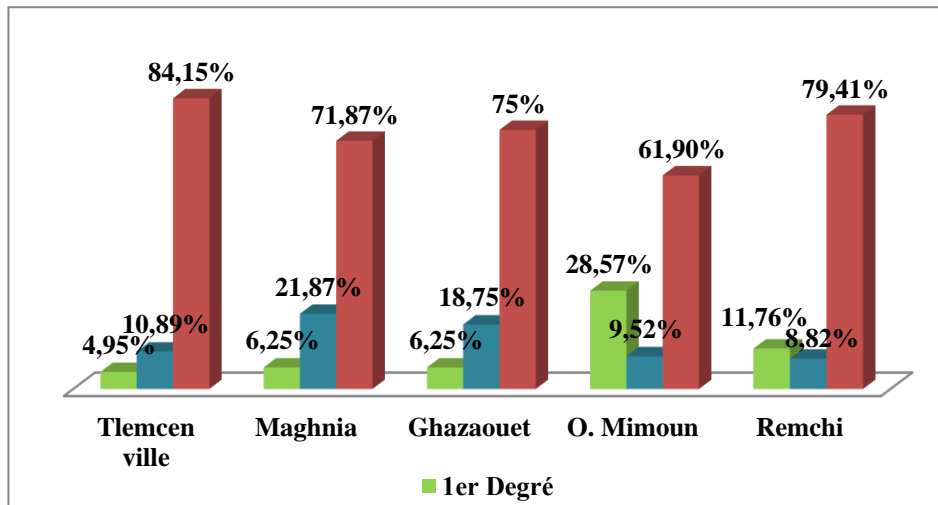


Figure 3. Répartition de la fréquence de consanguinité dans les circonscriptions de Tlemcen

Nombreux sont les travaux qui montrent que la consanguinité est plus accentuée dans les régions rurales que dans les régions urbaines, parmi ces travaux : les travaux de Aouar *et al* (2005) sur les populations du Littoral, des Monts, des Hauts plateaux de Tlemcen ; les travaux de Zaoui et Biémond (2002) sur la population de Tlemcen ; les travaux de Hafez *et al* (1983) en Egypte et les travaux de Hami (2007) au Maroc.

3.3 Fréquence de la consanguinité de la population diabétique de Tlemcen comparé à celles des autres Wilaya d'Alger

La comparaison du taux de la consanguinité dans la population infantile diabétique de Tlemcen à celui des autres Wilaya d'Algérie montre que ce taux est légèrement inférieur à celui d'Oran où 25.55% des enfants diabétiques sont consanguins, par contre il est légèrement supérieur à celui de Béjaia (18.4%) [Niar, 2013] et supérieur à celui d'Alger [Haddam *et al.*, 2007] (figure 4).

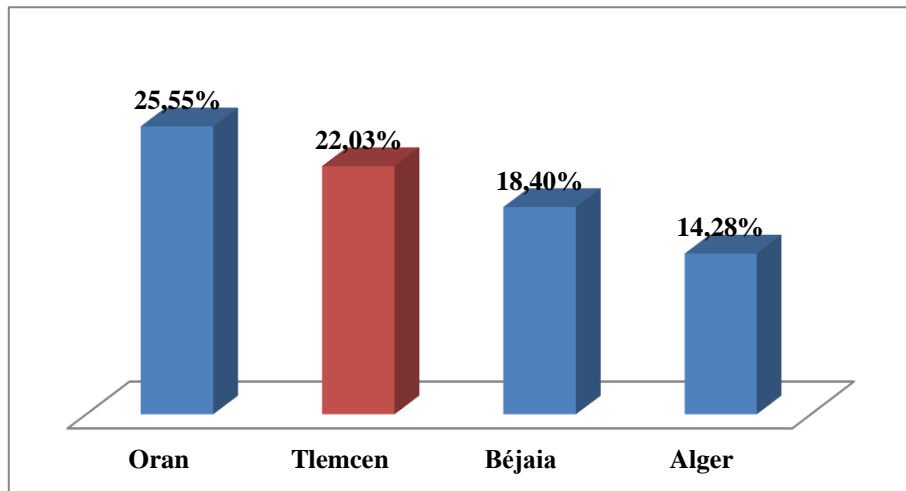


Figure 4. Fréquence de la consanguinité de la population diabétique de Tlemcen comparé à celles des autres Wilaya d'Alger

3.4 Fréquence de la consanguinité de la population diabétique de Tlemcen comparé à celles du monde arabo-musulman

La fréquence de la consanguinité dans la population infantile diabétique de Tlemcen est nettement faible que celle de Qatar où 48.8% des enfants diabétique sont consanguins [Bener et al., 2009], elle est faible que celle d'Arabie Saoudite (39,7%) [Alghamdi et al., 2016], et de Koweït (36%) [A Rasoul et al., 2016], et légèrement faible que celle de Liban (32.4%) [Zalloua et al., 2003] et de l'Egypte (29.3%) [Ismail et al., 2008].

Cependant la fréquence de la consanguinité dans la population diabétique de Tlemcen reste légèrement plus élevée que celle de l'Iran (18,7%) [Razavi et al., 2015] et plus élevé que celle de la Turquie (15,5%) [Ardicli et al., 2014] (figure 5).

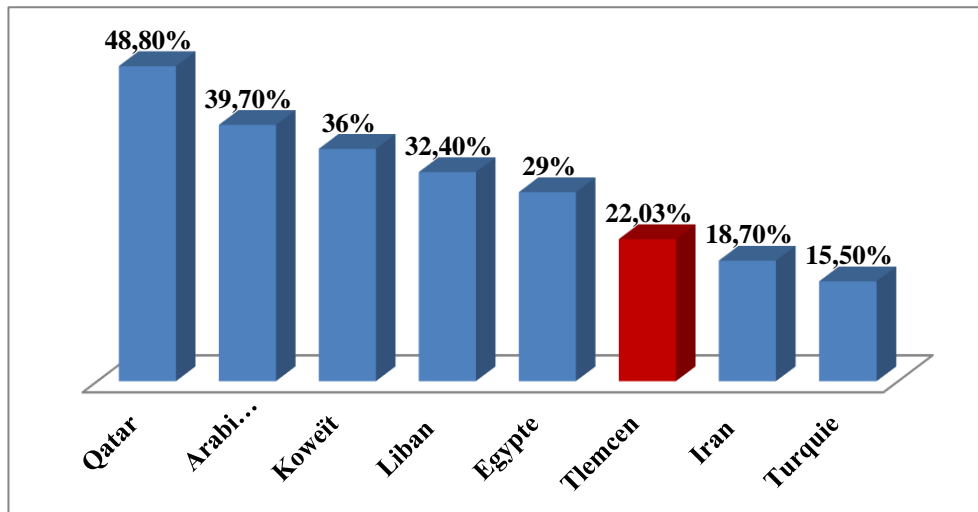


Figure 5. Fréquence de la consanguinité de la population diabétique de Tlemcen comparé à celles du monde arabo-musulman

4. Conclusion

La fréquence de la consanguinité parentale dans la population infantile diabétique de Tlemcen est de 22.03%, cela indique que ce facteur peut jouer un rôle important dans l'étiologie de diabète chez l'enfant.

La relation entre la consanguinité et le diabète de type 1 dans la population de Tlemcen doit être confirmé ou infirmé par nos études cas-témoins pour la mise en place de politiques de prévention primaire de cette maladie dans la population de Tlemcen et en Algérie.

5. Remerciements

Les auteurs remercient le personnel des services de pédiatrie de CHU et des EPH de Tlemcen, ainsi que la population diabétique

6. Références bibliographiques

- Al-Gazali, L; Hamamy, H; Al-Arrayad, S (2006). «Genetic disorders in the Arab world». *BMJ*. 333: 831-4
- Alghamdi, A; Nasaif, M; Dammas, A; Alghamdi, J; Alghamdi, R. (2016). «Trends of Diabetes in Children and Adolescents in Pediatric Endocrinology Clinic and Clinical Pediatric Diabetes Center at Al Baha Central Hospital in Saudi Arabia». *Journal of Preventive Medicine and Care*. 1(3): 2474-3585
- Aouar, A ; Moussouni, A ; Mokeddem, R ; Chalabi, F.Z. (2005). «Caractérisation anthropogénétique dans les populations du Littoral, des Monts de Tlemcen, des Hauts plateaux par la consanguinité, Mortalité et Morbidité ». *Travaux de laboratoire de violence et religions*. 3 : 17-22
- Aouar Metri, A ; Sidiyekhlef, A ; et al. (2009). «Caractérisation anthropo-génétique de la population de Oulhaca dans l'ouest algérien analyse comparative du polymorphisme des dermatoglyphes et des groupes sanguins ABO, Rhésus, MNS et Duffy a l'échelle de la méditerranée ». *Antropo*. 20 : 57-70
- Aouar Metri, A ; Sidi-Yakhlef, A ; Biémont, C ; Saïdi, M ; Chaïf, O ; Ouraghi, SA. (2012). A genetic study of nine populations from the region of Tlemcen in Western Algeria: a comparative analysis on the Mediterranean scale». *Anthropological Science*. 120: 209-216
- ARasoul, M ; Al-Mahdi, M ; Al-Kandari, H ; Dhaunsi, G. (2016). Haider. «Low serum vitamin-D stat is associated with high prevalence and early onset of type-1 diabetes mellitus in Kuwaiti children». *BMC Pediatr*. 16: 95
- Ardicli, D; Kandemir, N; Alikasifoglu, A ; Ozon, A ; & Gonc, N. (2014). Clinical characteristics of type 1 diabetes over a 40 year period in Turkey: secular trend towards earlier age of onset». *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 27(7-8)
- Benkou, F ; Aouar, A ; Chaïf, O. (2018). «Caractérisation anthroposocio-culturelle de la population endogame des Monts de

Traras (Beni Ouarsous) dans l'Ouest Algérien par la consanguinité et le lien de parenté ». *Antropo.* 39, 49-58

- Bachir, S ; Aouar, A ; Moussouni, A. (2017). «Etude Anthroposociologique de la consanguinité dans la population de "Beni Abbés" dans le sud-ouest Algérien ». *Antropo.* 37 : 69-82
- Belhadj, M ; Daoud, A ; Khalfa, S ; Malek, R. (2005). « le Diabète en Algérie». Présentation au deuxième Congrès Maghrébin d'endocrinologie Diabétologie Nutrition. Fèz. 34-40
- Ben Arab, S ; Masmoudi, S ; Beltaief, N ; Hachicha, S ; Ayadi H. (2004). «Consanguinity and endogamy in northern Tunisia and its impact on non-syndromic deafness». *Genetic Epidemiology*, 1, 74-79
- Bener, A ; Alsaied, A ; Al-Kubaisi, A ; Basha, B ; Abraham, A ; Guiter, G ; Mian, M. (2009). «High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. *Acta Diabetol.* 46:183-189
- Bittles, A et Hamamy H. (2010). «Endogamy and consanguineous marriage in Arab populations in Teebi. A. S. (ed.) *Genetic Disorders among Arab Populations*, 2nd edition». Springer. 93
- Borchers, A ; Uibo, R ; Gershwin, M. (2010). «The geoepidemiology of type 1 diabetes». *Autoimmunity Reviews.* A355–A365
- Daneman D. (2006). «Type 1 diabetes ». *Lancet.* 367: 847–58
- DIAMOND Project Group. (2006). «Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999». *Diabet Med.* 23: 857–66
- Haddam, A ; Bouzid, A ; Ouahid, S ; Fafa, N et al. (2007). «Profil des diabétiques de type I hospitalisés dans un service d'Endocrinologie d'un Hôpital de la banlieue d'Alger ». *Diabetes and Metabolisme.* 33 :116-117
- Hafez, M ; El-Tahan, H ; Awadallah, M ; El-Khayat, H., Abdelgafar, A ; et Ghoneim, M. (1983). «Consanguineous mating in Egyptian population». *Journal of Medical Genetics.* 20: 58-60
- Hami, H. (2007). «Déterminants des mariages consanguins au Maroc: cas de deux régions du Nord-Ouest ».Thèse de Doctorat, Université de Kenitra

- Zayed, H ; Ouhtit, A et El Bekay R. (2016). «An Arab Registry for Type 1 Diabetes: Global Benefits for Type 1 Diabetes Patients». *Current Medical Research and Opinion*. 32(10): 1681-1684
- Ismail, NA ; Kasem, OM ; Abou-El-Asrar, M ; El-Samahy, MH. (2008). «Epidemiology and management of type 1 diabetes mellitus at the ain shams university pediatric hospital». *J Egypt Public Health Assoc*. 83(1-2): 107-32
- Khlal, M. (1986). « Les mariages consanguins à Beyrouth: Structure et conséquences biologiques ». Thèse de doctorat. Univ de Lyon.
- Moussouni, A ; Aouar, A ; Otmani, S ; Chabni, N ; Sidiyekhlef, A. (2017). «Etude de l'impact de la consanguinité sur l'avortement et la mortalité dans la population de Sabra (ouest algérien) ». *Antropo*. 37: 149-160
- Niar, S. (2013). «Diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent : Etude de recrutement de L'Ouest Algérien ». Thèse de doctorat. Université d'Oran.
- ONS : Office National des Statistiques, <http://www.ons.dz/>
- Razavi, Z ; Karimpourian, A ; Aramian, LM ; Bazmamoun H. (2015). «Demographic Characteristics of Type 1 Diabetic Children and Adolescents in Hamadan, Iran». *J Res Health Sci*. 15(3): 196-199
- Romeo, G ; Bittles AH. (2014). « Consanguinity in the contemporary world». *Hum Hered*. 77(1-4):6-9
- Shawky, RM ; El-Awady, MY; Elsayed, SM ; Hamadan, GE. (2011). « Consanguineous matings among Egyptian population». *Egypt J Med Hum Genet*. 12:157-163
- Sidi-Yakhlef, A, Aouar, A. (2013). «Etude Anthropo-sociologique de la consanguinité dans la population de «Oulhaça» dans l'Ouest Algérien». *Antrop*. 30: 45-59
- Zalloua, PA ; Terwedow, H ; Shbaklo, H ; Halaby, G ; Xu, X ; Azar, ST. (2003). «Host and environmental factors defining the epidemiology of type 1 diabetes mellitus in a group of Lebanese children and young adults». *J Pediatr Endocrinol Metab*. 16:759-69
- Zaoui, S ; Biémont, C. (2002). «Fréquence et structure des mariages consanguins dans la région de Tlemcen (Ouest algérien) ». *Cahiers d'études et des recherches francophone/Santé*. 12(3) : 289-895



*Revue scientifique académique ajustée traitant les études
spécialisées émise par le laboratoire d'anthropologie des
religions et Leur Comparaison - étude socio-anthropologique-
Université de Tlemcen*



Numéro vingt 20

Président honoraire de revue :

Pr. OKACHA CHAIF

Directeur de revue :

Pr. Mohammed MOUSSOUNI

Président de rédaction :

Pr. Rabah SENAICI

Adresse de la revue:

*Laboratoire d'Anthropologie des Religions Et Leur
Comparaison*

Faculté des lettres et des langues

Université de Tlemcen B.P 138 Tlemcen - Algérie

Tél : 043.21.64.50-

E-Mail: laboanthropol@gmail.com

2018

ISSN/2353-0197

Revue d'Anthropologie des religions

Revue scientifique académique ajustée traitant les études spécialisées émise par le laboratoire d'anthropologie des religions et Leur Comparaison - étude socio-anthropologique- Université de Tlemcen



L'équipe de la revue

La commission de rédaction et de lecture:

*P/D Mohammed MOUSSOUNI
D/ Naima RAHMANI
P/D Rabah SENAICI
P/D Ahmed Oraghi
D/ Abdellatif MOUSSOUNI*

*P/D Okacha CHAIF
D/ Nassira BEKKOUCHE
P/D Abdelmadjid ABOURA
D/ Omar KEBAILI
D/ Mohammed HAJ AISSA*

La commission consultative

*P /D Okacha CHAIF- U Tlemcen P /D Boumediene BOUZID- U Oran
P /D Boumediene KARROUM- U Tlemcen P /D Amar HIDEL - U Alger
P /D Haci Duran Turquie P /D Abdellah BOUKHALKHAL- U Constantine
P /D Denis GRIL –France P /D Abdelkader BOUARFA – UOran
P /D Abdelhakim OURGHI – Allemgne P /D/Mohamemd OUARNIKI –U Agouat
P /D Mohammed SALAMA – Egypte P /D Noureddine SEBBAR – U Sidi Bel Abes
P/D.María Pilar Garrido P /D Lakhdar Lakhdari - U Oran
Clemente – Espagne P /D Hamana BOUKHARI - U Oran
P /D Abdelhamid HADJIAT – U Tlemcen P /D Mhaned Idir MCHAINED U Alger*

Revue d'Anthropologie des religions

SOMMAIRE

Simulative Identities or live for the constructed communities in the Muslim world Prof. Haci Duran	P04
Les traditions pratiquées avant la cérémonie de mariage à nevşehir Asst. Prof. Gökçen ÇATLI ÖZEN	P21
L'agglomération de Souk Ahras ; Mobilité ; Transport et Modes de déplacement D. Karima HADDOUCHE et D. Aicha DJEGHAR	P42
D'un linceul à un autre « analyse d'une vidéo d'art » D. Maamar GUERZIZ et D. Mohamed KHALDI	P58
Profil Anthro-épidémio-génétique du cancer de la prostate chez la population de Tlemcen MOQADDEM.Z, AOUAR.A, KAZLN, CHAABNI.N, SIDI YEKHLEF.A MOUSSOUNLA, HAMDAOUL.H , KHATER.S, BELKHATIR.D .	P83
Profil anthro-génétique du diabète de type 1 chez une population infantile de Tlemcen (Ouest Algérien) KHATER.S, AOUAR.A, MOQADDEM.Z HAMDAOUL.H , CHAABNI.N, MOUSSOUNLA , BELKHATIR.D. Auteur correspondant : Sarra KHATER (Doctorante)	P100
Caractérisation anthro-génétique et épidémiologique d'une population infantile dans la région de Tlemcen (Nord-Ouest Algérien) par deux types de retard mental ; syndromique (trisomie 21) et non syndromique ou non spécifique. HAMDAOUL. H, AOUAR. A, MOQADDEM. Z, KHATER. S, BELKHATIR. D, MOUSSOUNLA, HAMED. Z1, CHAABNI.N.	P110

Profil anthropo-génétique du diabète de type 1 chez une population infantile de Tlemcen (Ouest Algérien)

**KHATER.S^{1,3}, AOUAR.A^{1,2}, MOQADDEM.Z^{1,3} HAMDAOUL.H^{1,3},
CHAABNI.N², MOUSSOUNIA³, BELKHATIR.D¹.**

Auteur correspondant : Sarra KHATER (Doctorante)

1. Laboratoire de Valorisation des actions de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique, Université de Tlemcen.
2. Laboratoire d'Anthropologie des Religions et comparaison, Université de Tlemcen.
3. Laboratoire CancerLab, Université de Tlemcen.

Résumé

Cette étude a pour objectif de définir les aspects anthropo-épidémiologiques, et génétiques du diabète de type 1 dans la population de Tlemcen (Ouest Algérien).

Il s'agit d'une étude transversale descriptive portée sur une population de 138 diabétiques âgés de moins de 15 ans, au niveau du service de pédiatrie du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen (CHUT).

La moyenne d'âge de la population étudiée est de 9.42 ± 2.81 ans, le sex-ratio est de 1.27. 63.97% des enfants ont au moins un antécédent familial du diabète de type 1 ou de type 2. 12.75% des enfants sont issus d'un mariage consanguin contre 87,25% non consanguin.

La compréhension des particularités anthropo-épidémiologiques et l'estimation du risque de diabète de type 1 constituent une étape importante pour l'élaboration des stratégies de traitement et de prévention de cette maladie dans notre population et en Algérie.

Mots-clés: Diabète type 1, Anthropo-épidémiologie, Génétique, Population infantile, Tlemcen, Ouest Algérien

Profil anthropo-génétique du diabète de type 1 chez une population infantile de Tlemcen (Ouest Algérien)

**KHATER.S^{1,3}, AOUAR.A^{1,2}, MOQADDEM.Z^{1,3} HAMDAOUL.H^{1,3},
CHAABNI.N², MOUSSOUNIA³, BELKHATIR.D¹.**

Auteur correspondant : Sarra KHATER (Doctorante)

Introduction

Le diabète dans le monde est devenu un problème majeur de santé publique au cours de ces dernières décennies.

Le diabète de type 1 (insulinodépendant) représente 5 % à 10 % des cas de diabète observés dans le monde, bien loin derrière le diabète de type 2 (non insulinodépendant) [WHO, 2016].

L'incidence du diabète de type 1 (DT1) a augmenté de façon constante dans les pays développés depuis les années 1950 jusqu'à nos jours, avec la récente prédiction alarmante qu'elle doublera chez les enfants de moins de 5 ans d'ici 2020 [Patterson et al., 2009].

L'Algérie est en pleine transition épidémiologique [Zaoui S et al ; 2007], avec une recrudescence importante des maladies chroniques non transmissibles dont le diabète sucré, qui pose en effet, un problème de santé publique majeur avec des retombées socio-économiques importantes. La prévalence totale, des diabétiques en Algérie est passé d'un million de personnes en 1993, à plus de 2 500 000 personnes en 2007, soit 10% de la population en 2010. Avec une prévalence de 7,3% en 2007 et atteindra d'ici à 2025 ; 8,9% [INSP, 2009].

L'incidence du diabète de type 1 avant l'âge de 15 ans est en progression ; dans la région de Constantine, l'incidence passe de 9,1 en 1997 à 12,3 pour 100 000 en 2002. Dans la région de Tlemcen Ouest Algérien, la prévalence du diabète de type 2 est de 10,5 % et celle du diabète de type 1 est de 3,7 % [Belhadj M. et al 2005].

Le DT1, diabète juvénile est une maladie auto-immune chronique caractérisée par la destruction progressive des cellules- β pancréatiques, qui entraîne une carence permanente en insuline [ADA, 2012], cette réaction auto-immune survient sur un terrain de susceptibilité génétique à la suite de facteurs environnementaux déclenchant [Philips, 2012]

Dans la région de l'ouest algérien, qui est connue pour son histoire de mariages consanguins, il ya un taux élevé de consanguinité [AOUAR et al 2009]. La consanguinité entraîne une augmentation de l'incidence des

maladies à hérédité complexe ou multifactorielle comme le diabète mais à un degré bien moindre, ce fait ne peut être révélé que dans les populations très consanguines [Khlal, 1986]

Ce travail a pour objectif la description du profil Anthro-génétique du diabète de type 1 chez la population infantile de la ville de Tlemcen et calculer la proportion des mariages consanguins au sein de cette population pour évaluer la situation de la consanguinité et de l'hérédité et ses conséquences sur la prévalence du diabète de type 1 dans la population de Tlemcen Ouest Algérien

Matériels et Méthodes

La zone d'étude s'intègre dans la Wilaya de Tlemcen, celle-ci se situe à l'extrémité Nord ouest Algérienne, entre le 34° et 35°40' de latitude Nord et 22°30' de longitude Ouest. Elle s'étend du littoral (mer Méditerranée) au Nord à la steppe au Sud, sur une superficie globale de 9 100 km². (Figure.1). La population de la Wilaya de Tlemcen est estimée en 2010 à 977 206 habitants pour une densité de 108 habitants au Km² [ONS].

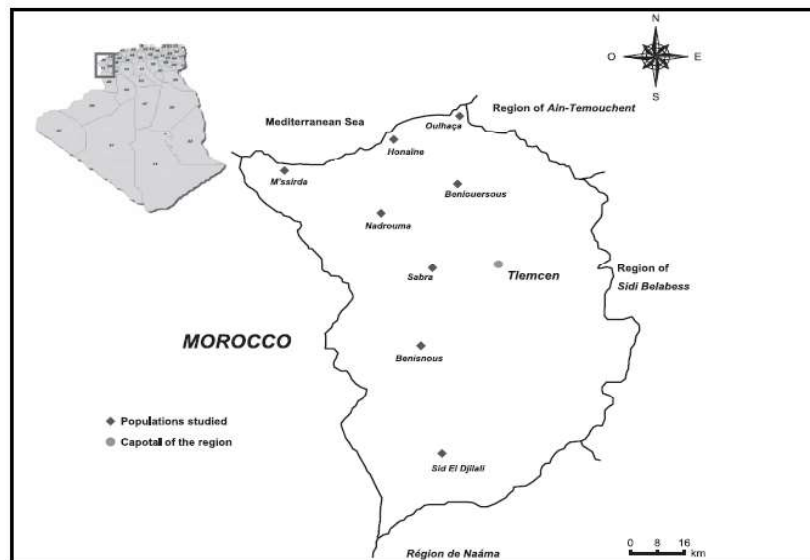


Figure.1 : Localisation géographique de la ville de Tlemcen. (Aouar A. et al., 2012)

Cette étude provient d'une enquête réalisée en 2017 au niveau du service de pédiatrie du [Centre Hospitalier Universitaire](#) Tlemcen (CHU).

C'est une étude transversale descriptive portée sur une population de 138 diabétiques de deux sexes, âgés de moins de 15 ans,

La collecte des données a été effectuée à l'aide d'un questionnaire qui a permis de renseigner les données sociodémographiques les antécédents familiaux et personnels: antécédents familiaux de diabète et la notion de consanguinité des participants

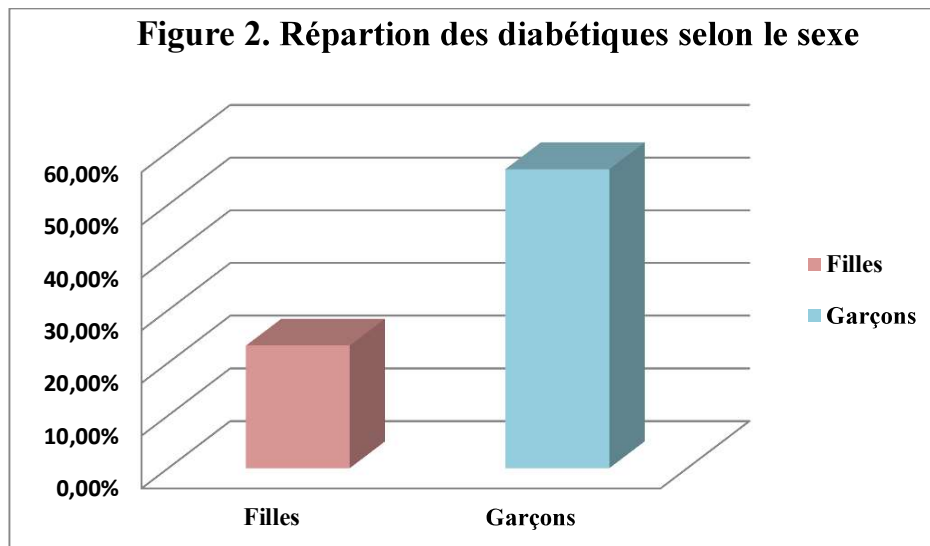
Le diagnostic a été effectué selon les critères de l'OMS en 1985 (OMS, 1985) : glycémie plasmatique à jeûne ≥ 1.26 g/l (7mmol/l).

Un consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les parents des participants et tous les protocoles d'étude ont été approuvés par l'ANDRS (Comité d'Ethique de l'Agence Nationale pour le Développement de la Recherche en Santé Algérie).

L'analyse statistique est effectuée par l'Excel 2013, qui sert au traitement des statistiques descriptives et analytiques. Les résultats sont exprimés en pourcentage (%) pour les variables qualitatives, et sont exprimés en moyenne (m) \pm écar-type pour les variables quantitatives.

Résultats et discussion

1. Répartition des diabétiques de type 1 selon le sexe :

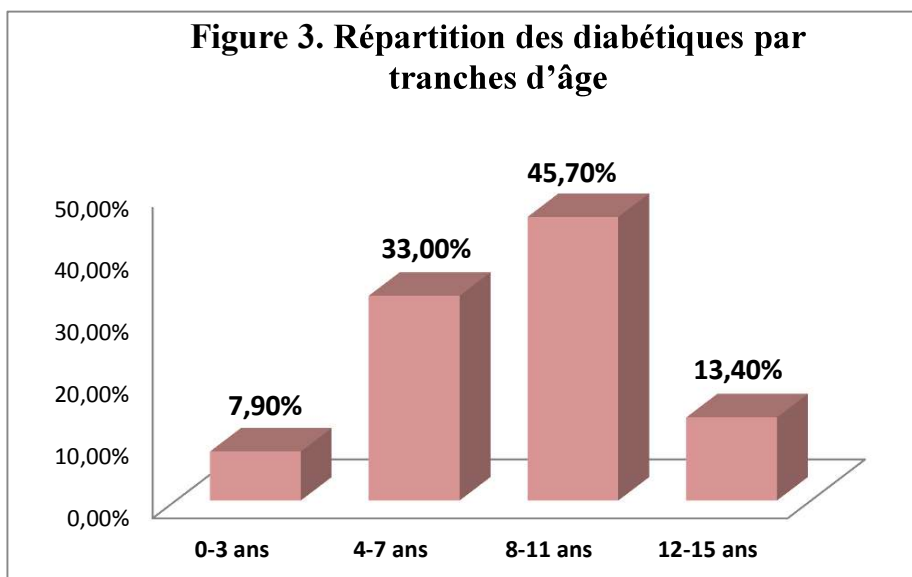


La figure (2) représente la répartition de la population infantile diabétique selon le sexe.

D'après nos résultats, on note une légère prédominance masculine (56% des diabétiques) avec un sex-ratio de 1,27, le diabète de type 1 dans cette population est plus fréquente chez les garçons que chez les filles. Cette prédominance est marquée dans plusieurs pays du monde [Charkaluk et al., 2002 ; Romon et al., 2007 ; Aneela. et al., 2010]

Cette différence entre les deux sexes varie d'un groupe ethnique et d'une population à l'autre [Cucca. et al., 1998], et elle est observée en fonction de l'importance de l'incidence de la maladie. Ainsi, les pays à forte incidence comme certains pays européens, dévoilent plus de garçons atteints contrairement aux régions à faible incidence dont la prédominance reste féminine (Karvonen et al., 1997).

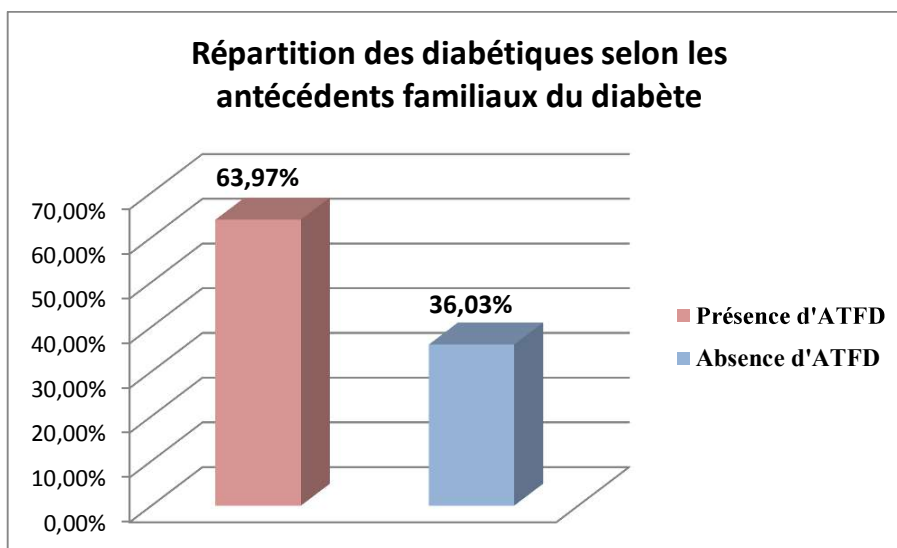
2. Répartition de la population diabétique par tranches d'âge :



Nos résultats montrent que la moyenne d'âge des diabétiques, tout sexe confondu, est 9.42 ± 2.81 ans, et la plus forte exposition au diabète de type 1 dans cette population se situe au niveau de la tranche de 8-11 ans (Figure.3). Ces résultats se rapprochent de celui trouvé par [Dali et Benmansour, 2014], et concordent avec l'étude de [Levy, 2014] et l'étude de [Dahlquist et Mustonen, 2000] initiée en 2014 qui dénotent que l'augmentation de l'incidence du diabète de type 1 n'est qu'un déplacement

vers les tranches d'âges des plus jeunes pour atteindre un pic autour de la puberté (de 10 à 14 ans) quel que soit le pays concerné.

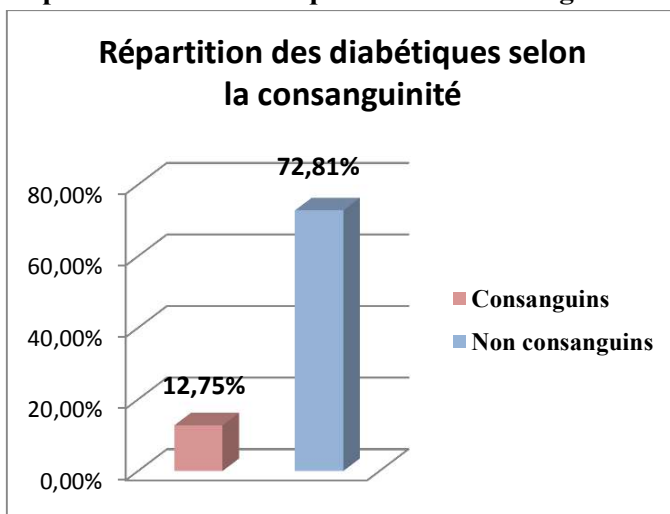
3. Répartition des diabétiques selon les antécédents familiaux du diabète



Le diabète est une maladie qui a un fort regroupement familial et comporte une composante génétique. Selon [Bouhours, 2005] le risque d'avoir un membre de la famille diabétique pour une personne atteinte est de 6% si le père est diabétique, 2% si la mère, 30% si le père et la mère à la fois, 5% si le frère ou la sœur et 33% pour les jumeaux monozygote. Et lorsque l'un des parents est diabétique de type 2 le risque de transmission à la descendance est de l'ordre de 30% [Axel., 2002].

L'hérédité est très présente dans notre population, 63.97% des diabétiques ont au moins un antécédent familial du diabète (89% ont des antécédents familiaux du diabète de type 2 et 23.64% ont des antécédents familiaux du diabète de type 1) (Figure.4). Ces résultats restent plus élevés à ceux de l'étude de [Cordell et Todd, 1995] qui a trouvé que moins de 15 % des cas de diabète de type 1 surviennent dans les familles de sujets déjà atteints. Si ce risque est relativement faible, c'est à la fois en raison de la multiplicité des gènes en cause et de l'intervention de facteurs environnementaux [Muntoni, 1997].

4. Répartition des diabétiques selon la consanguinité :



La population de l'Ouest algérien a l'avantage d'être confronté à des pratiques de consanguinités depuis de nombreuses générations et l'impact de telles pratiques n'est pas toujours bien compris d'un point de vue pratique même s'il est d'un point de vue théorique [Biemont, 1975].

Dans notre étude la consanguinité présente chez 12.75% (27.19% de premier degré et 72.81% de deuxième degré) (Figure.4). Nos résultats concordent avec les travaux de [Mouzan. *et al.*, 2008]. En revanche les travaux de [Zaoui.*et al.* , 2007] sur la population de l'ouest Algérien montrent que le taux de consanguinité est élevé , 40.5% en milieu rural et 30.6% en milieu urbain.

Conclusion

Le diabète de type 1 est un réel problème de sante publique, inquiétant non seulement par ses complications et son cout mais aussi par son incidence croissante et surtout par le fait qu'il apparait chez des sujets de plus en plus jeunes.

Notre travail pour déterminer le profil épidémiologique du diabète chez l'enfant peut être un point de départ pour compléter le registre du diabète de type 1 dans la Wilaya du Tlemcen et mieux comprendre son évolutivité. Une étude cas-témoin permettra de déclarer d'autres facteurs étiologiques dont l'objectif est de planifier une stratégie de prévention ainsi qu'une

meilleure prise en charge des personnes souffrant de ce type de diabète dans la région de Tlemcen en particulier et l'Algérie en général.

Références Bibliographiques

American Diabetes Association. 2012. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 35; 64-71.

Aouar Metri A. et al., 2009. Caractérisation anthro-po-génétique de la population de Oulhaca dans l'ouest algérien analyse comparative du polymorphisme des dermatoglyphes et des groupessanguins ABO, Rhésus, MNS et Duffy a l'échelle de la méditerranée. *Antropo*, 20, 57-70.

Aouar Metri Ammaria, Sidi-Yakhlef Adel, Biémont Christaïan, Saïdi Mohamed, Chaïf Okacha, Ouraghi SA. 2012. A genetic study of nine populations from the region of Tlemcen in Western Algeria: a comparative analysis on the Mediterranean scale. *Anthropological Science*. 120, 209-216.

Axel K. 2002 : généticien, interviewé par Futura Sciences, , pp. 21

Belhadj M, Daoud A, Khalfa S, Malek R. 2005. le Diabète en Algérie Présentation au deuxième Congrès Maghrébin d'endocrinologie Diabétologie Nutrition. Fèz, 24-27 Novembre 2005, Pages 34-40.

Biemont C. 1975. La consanguinité. Concepts et connaissances actuels de ses effets et de ses mécanismes. *Expérimentation Animale*. 8: 173-183.

Bouhours Nouet N, Coutant R. 2005 .Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. *EMCPédiatrie.*, Vol. 2 (3), pp. 220-242.

Charkaluk ML, Czernichow P, Levy-Marchal C. 2002. Incidence data of childhood-onset type 1 diabetes in France during 1988-1997: The case for a shift toward younger age at onset. *Pediatr Res* 52(6):859-862.

Cordell, H.J., Todd, J.A. 1995. Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends Genet.*, 11: 499-504.

Cucca F, Goy JV, Kawaguchi Y. 1998. A male-female bias in type 1 diabetes and linkage to chromosome Xp in MHC HLA-DR3-positive patients. *Nat. Genet*, 19: 301-302.

Dahlquist G, Mustonen L. 2000. Analysis of 20 years of prospective registration of childhood onset diabetes time trends and birth cohort effects. Swedish Childhood Diabetes Study. *Acta Paediatr*, 89(10):1231-1237.

Dali-Sahi M, et Benmansour D. 2014. évaluation du risque de survenue du diabète de type 1 dans une population consanguine de l'ouest Algérien. *Lebanese Science Journal* 15(2)25-37.

Institut National de Santé Publique (Alger). Enquête diabète, 2009.

Karvonen M, Pitkaniemi M, Pitkaniemi J, Kohtamaki K, Tajima N et al., 1997. Sex difference in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: An analysis of the recent epidemiological data. *Diabetes- Metabolism Reviews*. 13(4):275-291.

Khlat, M. 1986. Les mariages consanguins à Beyrouth: Structure et conséquences biologiques. Univ de Lyon:Thèse de doctorat.

Levy-Marchal C, Karjalainen J, Dubois F, Karges W, Czernichow P, Dosch Hm. 1995. Antibodies Against Bovine Albumin and Other Diabetes Markers In French Children. *Diabetes Care*; 18:1089-94.

Muntoni, S. 1997. Genetic versus environmental factors in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 349: 1626.

ONS : Office National des Statistiques. Site : <http://www.ons.dz/>

Patterson, C.C., Dahlquist, G.G., Gyru" ru" s, E., Green, A., Solte' sz, G. EURODIAB Study Group. 2009. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: A multicentre prospective registration study. *Lancet* 373, 2027-2033.

Philips JC, Radermecker RP. 2012. Le diabète de type 1 : de la prédisposition génétique à un contexte environnemental hypothétique. *Rev Med Liège*. 67, 319- 325.

Romon I, Auleley GR, Weill.A, Gosselin S, Perez P et al., 2007. L'incidence des admissions en affection de longue durée pour diabète chez l'enfant en France, de 2003 à 2005 .World Diabetes Day 2007: Diabetes in children ; BEH (44-45)

World Health Organization. Global report on diabetes [Internet]. 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf

Zaoui S., Christian B., Kaoual M. 2007. Approche épidémiologique du diabète en milieu urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). Cahier d'études et de recherches francophones/ Santé (Janvier- Février- Mars 2007, Etude originale)17: 15-21.

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

Université des frères Mentouri - Constantine 1 Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie



ATTESTATION DE PARTICIPATION



3^{ème} congrès international de la Société Africaine de Physiologie et Physiopathologie

Monsieur / Madame : KHATER Sarra

CO-AUTEURS: MOQADDEM Z, HAMDAOUI HI, BELKHATIR D, CHABNI N, AOUAR A, DALIM.

A présenté une Communication Affichée dans la Thématique : Nutrition en Afrique ; Aspects physiologiques et Physiopathologiques.

Intitulée : Étude de quelques facteurs de risque associés à l'obésité dans la région de Ghazaouet Wilaya de Flenccen (Ouest Algérien).

Le Président de la Sa2p

Le Président du Comité Scientifique


Société Africaine De Physiologie
et de Physiopathologie (SA2P)
Le Président
Professeur Pascal BOGUI

Pr H. MEHDIOUI 
Physiologie et Explorations Fonctionnelles
C.H.U Constantine

CJ - Sa2p Constantine le 09, 10 & 11 Avril 2018



WORLD SUMMIT ON PEDIATRICS

Poster Certificate

This is to certify that

Dr. SARRA KHATER

Co-author: Aouar A, Chabni N, Hamdaoui H, Moqaddem Z, Belkhatir D, Moussouni A

Presented *INCIDENCE OF TYPE 1 DIABETES IN CHILDREN AGED UNDER 15 YEAR OLD DURING 2015-2018 IN TLEMCCEN, WEST ALGERIA*

Attended the

5th World Summit on Pediatrics

20 – 23 June, 2019

BERLIN

The 5th World Summit on Pediatrics, BERLIN, Germany, 20/06/2019-23/06/2019 has been accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME®) with 22 European CME credits (ECMEC®s).

Giuseppe Mele, Congress Chair



Each medical specialist should claim only those credits that he/she actually spent in the educational activity. The EACCME is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS): www.uems.net. Through an agreement between the European Union of Medical Specialists and the American Medical Association, physicians may convert EACCME credits to an equivalent number of AMA PRA Category 1 Credits™. Information on the process to convert EACCME credit to AMA credit can be found at www.ama-assn.org/go/internationalcme. Live educational activities, occurring outside of Canada, recognized by the UEMS-EACCME for ECMEC credits are deemed to be Accredited Group Learning Activities (Section 1) as defined by the Maintenance of Certification Program of The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada.

**GENETIC EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF THE POPULATION OF TLEMCCEN (WEST ALGERIA) BY TYPE 1 DIABETES**

Sarra Khater^{1,2}, Nafissa Chabni³, Houari Hamdaoui^{1,2}, Zakarya Moqaddem^{1,2}, Djamel Belkhatir¹, Wafaa Mazari⁴, Djawida Senouci⁴, Amaria Aouar¹, Salih Bendeddouche⁴

1: Laboratory for the valorisation of human actions for environmental protection and application in public health Department of Biology, Faculty of Science, Abou-Bekr University Belkaid, Tlemcen

2: Cancer Lab, Faculty of Medicine, Abou-Bekr Belkaid University, Tlemcen

3: Service for epidemiology, University Hospital of Tlemcen

4: Pediatrics service, University Hospital of Tlemcen

sarra1112@yahoo.fr

TYPE OF ARTICLE: CONFERENCE ABSTRACT

ABSTRACT

Background: Type 1 diabetes is a real public health problem, concerning not only its complications and cost, but also its increasing incidence and the fact that it occurs in young people. The objective of this study is to define the epidemiological, clinical and genetic aspects of type 1 diabetes in the population of Tlemcen (West Algeria).

Methods: This is a cross-sectional descriptive study of a population of 316 diabetic patients under the age of 15 years in the pediatrics service of Tlemcen University Hospital (TUH), during a period of three months from March 01 to May 31, 2017.

Results: The average age of the study population is 8.71 ± 3.12 years, the female/male sex ratio is 0.86. Regarding family history, 38.27% of the children have at least one family history of diabetes. Furthermore, 9.25% of the children are from a consanguineous marriage versus 90.75% non-consanguineous.

Conclusion: Our work to determine the epidemiological profile of diabetes in children can be a starting point for the declaration of other etiological factors whose aim is to plan a prevention strategy as well as better care for people suffering from this type of diabetes in the region of Tlemcen in particular and Algeria in general.

KEYWORDS: Characterization, Type 1 diabetes, Epidemio-genetics, Children, Population of Tlemcen

Abstracts of Second International Conference on Health Sciences and Medical Technologies, 10-12 October 2017, Tlemcen, Algeria (ICHSMT-17)

© 2018 The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

**STUDY OF SOME RISK FACTORS ASSOCIATED WITH TYPE 2 DIABETES IN THE GHAZAOUET REGION, WILAYA OF TLEMCCEN (WEST ALGERIA)**

Sarra Khater^{1,2}, Haouari Hamdaoui^{1,2}, Zakarya Moqaddem^{1,2}, Nafissa Chabni³, Djamel Belkhatir¹, Majda Dali¹, Amaria Aouar¹

1: Laboratory for the valorisation of human actions for environmental protection and application in public health Department of Biology, Faculty of Science, Abou-Bekr University Belkaid, Tlemcen

2: Cancer Lab, Faculty of Medicine, Abou-Bekr Belkaid University, Tlemcen

3: Service for epidemiology, University Hospital of Tlemcen

sarra1112@yahoo.fr

TYPE OF ARTICLE: CONFERENCE ABSTRACT**ABSTRACT**

Background: Type 2 diabetes now has the dimensions of a pandemic, and in Algeria, diabetes is a serious public health problem. More than 1.4 million adults (6.95%) of the adult population suffer from it. This study analyzes type 2 diabetes in relation to some risk factors in the Ghazaouet region (west Algeria), showing the impact of inbreeding, heredity, certain socio-demographics, clinical and biological factors on the frequency of this disease.

Methods: This is a cross-sectional, descriptive, case-control study of a population of 161 people, including 69 diabetics and 92 controls, at the PH (Public Hospital) in Ghazaouet. The data were analyzed by a logistic regression, processed by the Minitab version 16.

Results: In this population, type 2 diabetes is statistically associated with age, sex, family history of diabetes, consanguinity and hypertension ($p < 5\%$). The variables used by the logistic regression model as risk factors for diabetes in this region are age, family history of diabetes, and high blood pressure.

Conclusion: Type 2 diabetes in this region is largely related to hereditary factors and high blood pressure. A better understanding of these factors is essential for the establishment of effective prevention policies.

KEYWORDS: Diabetes type 2, Risk factors, Public health, Population of Ghazaouet, West Algeria.

**GENETIC EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF THE POPULATION OF GHAZAOUET, WILAYA OF TLEMCCEN (WEST ALGERIA) BY TYPE 2 DIABETES**

Sarra Khater^{1,2}, Nafissa Chabni³, Djamel Belkhatir¹, Amaria Aouar¹, Majda Dali¹, Houari Hamdaoui^{1,2}, Zakarya Moqaddeem^{1,2}

1: Laboratory for the valorisation of human actions for environmental protection and application in public health Department of Biology, Faculty of Science, Abou-Bekr University Belkaid, Tlemcen

2: Cancer Lab, Faculty of Medicine, Abou-Bekr Belkaid University, Tlemcen

3: Service for epidemiology, University Hospital of Tlemcen

sarra1112@yahoo.fr

TYPE OF ARTICLE: CONFERENCE ABSTRACT**ABSTRACT**

Background: Type 2 diabetes is a chronic disease with many complications and consequences. In Algeria, the prevalence of type 2 diabetes is constantly increasing. The main objective of this work is based on the epidemio-genetic characterization of the population of Ghazaouet (West Algeria) by type 2 diabetes.

Methods: This is a descriptive cross-sectional study of a population of 70 diabetic patients over the age of 40 years at the PH (Public Hospital) in Ghazaouet.

Results: This study found that type 2 diabetes affects subjects aged 62 ± 8.88 years for men and 62.55 ± 10.49 years for women, and affects more women (75%) than men (25%). For the socio-demographic level, most diabetics are married (95.6%), live in single-family homes (78.2%) and 53.62% are illiterate. The genetic factor is very present, 69.57% of diabetics have a family history of type 2 diabetes. In this study, 28.98% of diabetics come from a consanguineous marriage. Anthropometric measurements show an average BMI > 30 (Kg / m²). Hypertension is found in 68.18% of diabetics.

Conclusion: The understanding of epidemiological features and the estimation of the risk of type 2 diabetes is an important step in the development of strategies for the treatment and prevention of this disease in our population and in Algeria.

KEYWORDS: Characterization, Diabetes type 2, Epidemio-genetic, Population of Ghazaouet, West Algeria

**GENETIC EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF THE POPULATION OF GHAZAOUET, WILAYA OF TLEMCCEN (WEST ALGERIA) BY OBESITY**

Sarra Khater^{1,2}, Zakarya Moqaddem^{1,2}, Haouari Hamdaoui^{1,2}, Djamel Belkhatir¹, Nafissa Chabni³, Majda Dali¹, Aamaria Aouar¹

1: Laboratory for the valorisation of human actions for environmental protection and application in public health, Department of Biology, Faculty of Science, Abou-Bekr University Belkaid, Tlemcen

2: Cancer Lab, Faculty of Medicine, Abou-Bekr Belkaid University, Tlemcen

3: Service for epidemiology, University Hospital of Tlemcen

sarra1112@yahoo.fr

TYPE OF ARTICLE: CONFERENCE ABSTRACT**ABSTRACT**

Background: Obesity is the first non-infectious disease in history. It is a real epidemic that affects both industrialized and developing countries. In Algeria, the problem of obesity is currently a major public health concern. The objective of this study is to define the epidemio-genetic characteristics of obesity in the population of Ghazaouet (West Algeria).

Methods: This is a descriptive cross-sectional study of a population of 76 obese women at the PH (Public Hospital) in Ghazaouet.

Results: The average age of the study population is 55.30±14.18 years, the majority of women are married (97.36%) and illiterate (47.36%), and 53% of the women have a family history of obesity. The mean BMI is 35.52±3.76 (kg/m²) and all women have abdominal obesity. Concerning complications, 18.42% of obese patients have cardiovascular complications, 35.52% have diabetes and 53.94% are hypertensive.

Conclusion: In Algeria, obesity is considered one of the biggest challenges for public health in the 21st century. It is labeled as a major cause of chronic non-communicable diseases and premature deaths. For this reason, estimating the risk of obesity is an important step for the primary prevention of these diseases in our population and in Algeria.

KEYWORDS: Characterization, Obesity, Epidemio-genetics, Population of Ghazaouet, West Algeria

التوصيف الوبائي لسكان تلمسان غرب الجزائر حسب النوع الأول من داء السكري: النمذجة والتحليل المقارن في حوض البحر الأبيض المتوسط

داء السكري هو اضطراب استقلابي يتميز بزيادة في مستويات الجلوكوز في الدم بسبب خلل في إفراز الأنسولين أو عمل الأنسولين المعيب أو كليهما يتميز مرض السكري من النوع الأول، أو مرض السكري المعتمد على الأنسولين، بفقدان الأنسولين الذي تنتجه خلايا جزر لانجرهانز بسبب تفاعل المناعة الذاتية للخلايا التائية التي تدمر تدريجياً خلايا البنكرياس التي تفرز الأنسولين

قَدَّرَ الاتحاد الدولي للسكري في عام 2019 أن الجزائر تحتل المرتبة السابعة بين البلدان التي لديها أعلى انتشار لمرض السكري من النوع الأول. هناك نقص في البيانات الوبائية المتعلقة بالنوع الأول من مرض السكري لدى الأطفال في الجزائر. تهدف هذه الدراسة إلى تحديد نسبة الإصابة بمرض السكري من النوع الأول لدى الأطفال دون سن الخامسة عشرة الذين يعيشون في تلمسان شمال غرب الجزائر

الوسائل والطرق: هذه دراسة بآثر رجعي باستخدام بيانات من أطفال تقل أعمارهم عن 15 عامًا تم تشخيص إصابتهم بمرض السكري من النوع الأول في تلمسان بين عامي 2015 و 2018، باستخدام طريقة الاستيلاء والاستعادة ثنائية المصدر لتقدير اكتمال التحديد (% تم حساب متوسط الحوادث الإجمالية، حسب الجنس والفئة العمرية للظهور وموسم البداية لكل 100000 حالة في السنة

النتائج: خلال فترة الدراسة، تم تسجيل 437 حالة جديدة من مرض السكري من النوع الأول لدى الأطفال دون سن الخامسة عشرة منهم 233 ذكر و 204 بنت، بنسبة جنس 1.14. البنات (95% CI: 38.16-42.85، %؛ الأولاد: 40.51، 95% CI: 35.20-41.79)؛ كان متوسط معدل الوقوع السنوي لـ عند الأطفال 38.5 / 100,000/ بفاصل ثقة 95% 1.14. 36.49، 95% CI: 34.17 - 38.80. 36.6 2018 و 2017 و 2016 و 2015 (95% CI: 33.72-39.48) كانت معدلات الإصابة الإجمالية في 2015 و 2016 و 2017 و 2018 و 2015 (95% CI: 35.43-41.97) الأطفال الذين تم تشخيصهم حديثاً كانوا أكثر عرضة للتواجد / 100,000. (95% CI: 36.12-42.87) و 39.5 و 39.3 (95% CI: 35.97-42.62) على التوالي (، 39.3، 41.97) % في الشتاء والخريف. تم تشخيص الحمض الكيتوني عند التشخيص في 29.2

الخلاصة: كان معدل حدوث لدى الأطفال في تلمسان 38.5 / 100,000، وهذه النسبة تقع في فئة "عالية للغاية" من تصنيف مشروع خاص بمرض السكري التابع لمنظمة الصحة العالمية والذي يعطي هذه المنطقة مخاطر عالية جداً

الكلمات المفتاحية: السكري من النوع الأول، الأطفال، الإصابة، تلمسان، شمال غرب الجزائر

Caractérisation épidémiogénétique de la population de Tlemcen Ouest Algérien par le diabète de type 1 : Modélisation et Analyse comparative dans le bassin Méditerranéen.

Le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par une augmentation du taux de glucose dans le sang qui est due à une sécrétion défectueuse d'insuline, à une action insulino-défectueuse ou aux deux.

Le diabète de type 1, ou diabète insulino-dépendant est caractérisé par la perte d'insuline produite par les cellules β des îlots de Langerhans en raison d'une réaction auto-immune des cellules T qui détruit progressivement les cellules β pancréatiques sécrétrices d'insuline

La Fédération internationale du diabète a estimé en 2019 que l'Algérie est classée au 7ème rang des pays ayant la plus forte prévalence du DT1. Il existe un manque de données épidémiologiques concernant le diabète de type 1 (DT1) de l'enfant en Algérie. Cette étude vise à déterminer l'incidence du DT1 chez les enfants moins de 15 ans, vivant à Tlemcen dans le nord-ouest algérien.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective utilisant des données des enfants moins de 15ans ayant été diagnostiqués du DT1 à Tlemcen entre 2015 et 2018, en utilisant la méthode de capture-recapture à deux sources pour estimer l'exhaustivité de la détermination (%). Les incidences moyennes totales, par sexe, groupe d'âge d'apparition et la saison d'apparition ont été calculés pour 100000 et par an.

Résultats : Au cours de la période d'étude, 437 nouveaux cas de DT1 ont été enregistrés, dont 233 garçons et 204 filles, avec un sex-ratio de 1.14. Le taux d'incidence annuel moyen du DT1 chez l'enfant était de 38,5/100 000 avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % : 35,20-41,79 ; Les garçons : 40,51, IC à 95 % : 38,16-42,85 ; Les filles : 36,49, IC à 95 % : 34,17-38,80. Les taux d'incidence globaux en 2015, 2016, 2017 et 2018 étaient respectivement 36,6 (IC à 95 % : 33,72-39,48), 38,7 (IC à 95 % : 35,43-41,97), 39,3 (IC à 95 % : 35,97-42,62) et 39,5 (IC à 95 % : 36,12-42,87) /100 000. Les enfants nouvellement diagnostiqués étaient plus susceptibles de se présenter en hiver et en automne. L'acidocétose au moment du diagnostic a été diagnostiquée chez 29,2 %.

Conclusion : L'incidence moyenne du DT1 de l'enfant à Tlemcen était de 38,5/100 000, cette incidence est dans la catégorie «extrêmement élevée» de la classification du projet du diabète DiaMond de l'Organisation mondiale de la santé donne à cette région un risque très élevé.

Mots clés : Diabète de type 1, enfants, incidence, Tlemcen, Nord-ouest algérien

Epidemiogenetic characterization of the Tlemcen population (West Algeria) by type 1 diabetes: Modeling and comparative analysis in the Mediterranean basin.

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by an increase in blood glucose levels due to defective insulin secretion, defective insulin action or both.

Type 1 diabetes, or insulin-dependent diabetes, is characterized by the loss of insulin produced by islet β -cells due to an autoimmune T-cell reaction that progressively destroys the insulin-secreting pancreatic β -cells

The International Diabetes Federation estimated in 2019 that Algeria is ranked as the 7th country with the highest prevalence of T1DM. There is a lack of epidemiological data regarding type 1 diabetes (T1DM) in children in Algeria. This study aimed to determine the incidence of T1DM in children under 15 years of age living in Tlemcen in northwestern Algeria.

Material and Methods: This is a retrospective study using data from children under 15 years old diagnosed with T1DM in Tlemcen between 2015 and 2018, using the two-source capture-recapture method to estimate the completeness of determination (%). The total mean incidences, by sex, age group of onset and season of onset were calculated per 100000 and per year.

Results: During the study period, 437 new cases of T1DM were registered, of which 233 were boys and 204 girls, with a sex ratio of 1.14. The mean annual incidence rate of T1DM in children was 38.5/100,000 with a 95% confidence interval (CI): 35.20-41.79; Boys: 40.51, 95% CI: 38.16-42.85; Girls: 36.49, 95% CI: 34.17-38.80. The overall incidence rates in 2015, 2016, 2017, and 2018 were 36.6 (95% CI: 33.72-39.48), 38.7 (95% CI: 35.43-41.97), 39.3 (95% CI: 35.97-42.62), and 39.5 (95% CI: 36.12-42.87)/100,000, respectively. Newly diagnosed children were more likely to present in winter and fall. Ketoacidosis at diagnosis was diagnosed in 29.2%.

Conclusion: The mean incidence of T1DM in children in Tlemcen was 38.5/100,000, this incidence is in the "extremely high" category of the World Health Organization's DiaMond diabetes project classification gives this region a very high risk.

Keywords: Type 1 diabetes, children, incidence, Tlemcen, North-West Algeria