

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

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

Département de Biologie

Laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie

MEMOIRE

Présenté par

Dali Youcef Latifa

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

Activité de la glutathion peroxydase et facteurs de risque chez les
diabétiques de type 1 de la wilaya de Tlemcen

Soutenu le 28 juin 2020, devant le jury composé de :

Président : Mme Dali Youcef Majda	Professeur	Université de Tlemcen
Encadreur : Mme Medjati Dennouni Nouria	M.C.A	Université de Tlemcen
Examineur : Mme Bekhti Fadia	M.C.B	Université de Tlemcen

Année universitaire 2019/2020

Remerciements

J'exprime mes remerciements et ma profonde gratitude avant tout au bon Dieu le tout puissant qui m'a donné la force et la volonté d'élaborer ce modeste travail.

Je voudrais exprimer ma profonde reconnaissance et mes vifs remerciements à mon encadreur Mme Medjati Nouria, Maître de conférences chargée de cours au département de Biologie de l'Université de Tlemcen qui m'a honoré en acceptant de diriger ce travail. Pour ses conseils, sa disponibilité et ses remarques constructives qui étaient très bénéfiques pour mon travail.

Je ne peux que sincèrement vous exprimer mon respect.

J'adresse mes sincères remerciements aux honorables membres du jury qui vont juger mon travail : A Mme Dali-Sahi Majda Professeur au département de biologie à l'Université Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen, pour ce grand honneur que vous me faites, en acceptant de présider le jury de ma soutenance, recevez madame mon profond respect et ma profonde considération.

Mme Bekhti Fadia, pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail et de m'avoir fait l'honneur de l'examiner, pour cela je la remercie chaleureusement.

Je tiens à remercier chaleureusement Mlle Benslama Yasmine doctorante en Biologie moléculaire et cellulaire, pour l'aide qu'elle m'a fournie, sa patience, ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter ma réflexion et surtout sa disponibilité et sa patience dans la rédaction de ce mémoire.

J'exprime toute ma sympathie au professeur S.Beneddouch, chef de Service du centre pédiatrique de Sidi Chaker, qui m'a accueilli dans son service et m'a offert toutes les disponibilités.

Je tiens à remercier les doctorants de la Biologie moléculaire et cellulaire Meziane Tema, Behar Ammaria, Halfaoui Nawel Souad, Saidane Latifa et Kalaidji Salim qui étaient toujours présent et qui ont partagé leur savoir avec moi.

Je remercie également tout le personnel du laboratoire « Chimie analytique et d'électrochimie » et le laboratoire pédagogique du pôle de génétique, ainsi qu'au personnel du centre hospitalo-universitaire de Sidi Chaker.

A la fin je remercie tout les enseignants qui m'ont enseigné et qui par leurs compétences m'ont soutenu dans la poursuite de mes études.

Merci infiniment à tous.

Dédicaces

A mes très chers parents qui ont le droit de recevoir mes chaleureux remerciements pour tout le soutien, l'aide et de l'encouragement tout au long de mes études, je vous serais reconnaissante toute ma vie, que dieu vous garde pour moi.

A ma très chère grand-mère qui était présente dans ma vie et qui m'a fourni son précieux savoir, je suis très fière d'être votre petite fille.

Je remercie mon frère qui était toujours présent à mes cotés et qui m'a soutenu à tout moment.

A ma moitié, ma très chère sœur et son époux, je n'oublierai jamais votre soutien vos conseils et votre présence je vous serez reconnaissante toute ma vie, merci d'être ce que vous êtes

A toute ma famille, petit et grand, vous rendez ma vie tellement meilleure

A mes amis ou bien dirai-je ma deuxième famille avec qui j'ai partagé de bons moments ou j'ai fait la collection des souvenirs qui resteront inoubliables.

Enfin, à tous les membres de ma promotion, Bon courage à vous tous.

المخلص

العنوان : نشاط الجلوتاثيون البيروكسيداز والعوامل الخطر لدى الأطفال المصابين بالداء السكري من النوع 1 في ولاية تلمسان. مرض الداء السكري من النوع 1 هو مرض يهاجم المناعة الذاتية لخلايا بيتا البنكرياسية المنتجة للأنسولين، مما يؤدي تدريجياً إلى نقص الأنسولين واضطراب مزمن في توازن الجلوكوز. الأكسدة الناتجة عن عدم التوازن بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة يعقد المرض من خلال ظهور مضاعفات مبكرة، مثل اعتلال الشبكية، اعتلال الأعصاب، تلف الكلى والشرابيين.

الهدف من دراستنا ذو شقين. في الجزء الأول، ركزنا في الجزء النظري على مجموعة مهمة من الإنزيمات الأكسدة، الجلوتاثيون بيروكسيداز. في الجزء الثاني، حددنا العوامل الخطر الرئيسية (الوراثية والبيئية) في ظهور هذا المرض. و لهذا أجرينا دراسة وبائية لمرض الداء السكري من النوع 1 على سكان تلمسان. تضمنت الدراسة عينة إجمالية تبلغ 40 شخص، بما في ذلك 15 مريضاً بمرض السكر مع متوسط العمر 11.4 ± 3.11 عاماً و 25 شاهداً مع متوسط العمر 9.6 ± 4.56 عاماً تتراوح أعمارهم من 0 إلى 16 سنة.

أوضحت نتائجنا أن الفئة العمرية الأكثر تأثراً كانت من الفئة العمرية [10-14] سنة مع سيطرة الذكور بنسبة 60%. يعاني مرضانا المصابين بالداء السكري بارتفاع السكر في الدم بمتوسط 1.97 ± 0.94 جم / لتر. لم يكن مرضى السكري متوازنين بشكل جيد لأن متوسط HbA1c كان 9.43 ± 0.01 %. نسجل 86.66% من الأطفال المصابين بالداء السكري لديهم تاريخ عائلي متعلق بمرض السكري، 46.66% لديهم تاريخ عائلي من T2D و 26.66% من تاريخ عائلي من T1D.

بالإضافة إلى ذلك، في نموذج الانحدار الثنائي اللوجستي، تم اختيار متغيرين كعوامل خطرة لمرض السكري من النوع 1 (P < 0.05): التاريخ العائلي لمرض السكري من النوع 1 (OR = 8.00؛ p = 0.044؛ CI95: 1.06-60.32) والتاريخ العائلي لمرض السكري من النوع 2 (P = 0.073؛ OR = 4.00؛ CI95: 0.88-18.21). سمحت لنا هذه الدراسة بإقامة صلة بين العوامل الخطرة الرئيسية والداء السكري من النوع 1 لدى الأطفال والمراهقين في تلمسان.

الكلمات المفتاحية: الداء السكري من النوع الأول، العوامل الخطر، سكر الدم، HbA1C، تاريخ العائلة.

Résumé

Titre: L'activité des glutathions peroxydases et facteurs de risque chez les enfants diabétiques de type 1 de la wilaya de Tlemcen.

Le diabète de type 1 est une maladie caractérisée par une destruction auto-immune des cellules Bêta pancréatiques productrices d'insuline, conduisant progressivement à une carence en insuline et à un trouble chronique de l'homéostasie du glucose. Le stress oxydatif résultant d'un déséquilibre entre pro-oxydants et antioxydants complique la maladie par l'apparition de complications précoces du diabète, telles que la rétinopathie, la neuropathie, les atteintes rénales et artérielles.

L'objectif de notre étude est double. Dans un premier volet ; mettre l'accent, dans la partie synthèse bibliographique sur un groupe important d'enzymes antioxydantes, les glutathion peroxydases et entreprendre une extraction d'ADN, permettant d'étudier ultérieurement le polymorphisme de la glutathion peroxydase et sa relation avec le diabète de type 1. Dans un deuxième volet ; déterminer les principaux facteurs de risque (génétiques et environnementaux) dans la manifestation de cette maladie. Pour cela on a réalisé une enquête épidémiologique sur une population de diabétiques de type 1 de Tlemcen. L'étude a porté sur un échantillon total de 40 sujets dont 15 diabétiques avec un âge moyen de $11,4 \pm 3,11$ ans et 25 témoins avec un âge moyen de $9,6 \pm 4,56$ ans avec des extrêmes allant de 0 à 16 ans.

Nos résultats ont révélé que la tranche d'âge la plus touchée était celle de [10-14] ans avec une prédominance masculine de 60%. Notre population diabétique souffre d'une hyperglycémie avec une moyenne de $1,97 \pm 0,94$ g/l. Ces diabétiques n'étaient pas bien équilibrés puisque la moyenne de l'HbA1c est de $9,43 \pm 0,01$ %.

De plus dans le modèle de la régression logistique binaire, deux variables ont été retenues comme facteurs de risque pour le diabète de type 1 (p<0.05) : les antécédents familiaux du diabète de type 1 (p=0,044 ; OR=8,00 ; IC95 : 1,06- 60,32) et les antécédents familiaux du diabète de type 2 (P= 0,073; OR= 4,00; IC95 : 0,88-18,21).

Cette étude nous a permis d'établir un lien entre les principaux facteurs de risque et le diabète de type 1 chez les enfants et adolescents de Tlemcen.

Mots clés : diabète de type 1, facteurs de risque, glycémie, HbA1C, antécédents familiaux.

Abstract

Title: Glutathione peroxidase activity and risk factors in children with type 1 diabetes in the province of Tlemcen.

Type 1 diabetes is a disease characterized by autoimmune destruction of insulin-producing pancreatic beta cells, gradually leading to insulin deficiency and a chronic disorder of glucose homeostasis. Oxidative stress resulting from an imbalance between pro-oxidants and antioxidants complicates the disease by the appearance of early complications, such as retinopathy, neuropathy, renal and arterial damage.

Oxidative stress resulting from an imbalance between pro-oxidants and antioxidants complicates the disease by the appearance of early complications, such as retinopathy, neuropathy, renal and arterial damage.

The objective of our study is twofold. In a first part; to emphasize, in the bibliographic synthesis part, an important group of antioxidant enzymes, glutathione peroxidases. In a second part; determine the main risk factors (genetic and environmental) in the manifestation of this disease. For this we carried out an epidemiological study of type 1 diabetes on a population of Tlemcen. The study involved a total sample of 40 subjects including 15 diabetics with an average age of 11.4 ± 3.11 years and 25 controls with an average age of 9.6 ± 4.56 years with extremes ranging from 0 at 16 years old.

Our results revealed that the most affected age group was that of [10-14] years with a male predominance of 60%. Our diabetic population suffers from hyperglycemia with an average of 1.97 ± 0.94 g / l. These diabetics were not well balanced since the average HbA1c is $9.43 \pm 0.01\%$. Among others, family history related to diabetes was found in 86.66% of children with diabetes, 46.66% had a family history of T2D and 26.66% of a family history of T1D.

In addition, in the binary logistic regression model, two variables were retained as risk factors for type 1 diabetes ($p < 0.05$): family history of type 1 diabetes ($p = 0.044$; OR = 8.00; CI95: 1.06-60.32) and family history of type 2 diabetes ($P = 0.073$; OR = 4.00; CI95 : 0.88-18.21).

This study allowed us to establish a link between the main risk factors and type 1 diabetes in children and adolescents in Tlemcen.

Key words: type 1 diabetes, risk factors, glycemia, HbA1C, family history.

Table des Matières

Remerciements

Dédicaces

Table des Matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....1

5

Chapitre I. Synthèse bibliographique.....3

1.Le diabète de type 1 (DT1) :.....3

1.1.Définition :.....3

1.2.Etiologie :.....4

1.2.1.Les facteurs génétiques :.....4

1.2.3.Les facteurs immunologiques :.....5

1.2.3.1.Immunité cellulaire :.....5

1.2.3.2.Immunité humorale :.....6

1.2.2.2.1.Anticorps anti-insuline (IAA) :.....6

1.2.2.2.2.Anticorps anti-glutamique acide décarboxylase (GAD) :.....7

1.2.2.2.3.Anticorps anti-transporteur de zinc (ZnT8) :.....7

1.2.3.Les facteurs environnementaux :.....7

1.2.3.1.Les infections :.....7

1.2.3.2.L'introduction précoce de lait de vache et de gluten :.....7

1.2.3.3.Vitamine D :.....8

1.2.3.4.Microbiote intestinal :.....8

1.2.3.5.Vaccins :.....8

1.2.3.6.Hypothèse d'hygiène :.....8

1.3.Epidémiologie :.....8

2.Les glutathions peroxydases (GPxs) :.....11

2.1.Définition :.....11

2.2.Les types des glutathions peroxydases :.....11

2.2.1.Les GPxs Séléno-dépendantes :.....12

2.2.2.Les GPxs séléno-indépendantes :.....14

2.3.La glutathion peroxydase 1 (GPx-1) :.....14

2.4.Les fonctions de la GPx-1 :.....14

2.5.La Glutathion Peroxydase 3 (GPx-3) :.....15

2.6.Les fonctions de la GPx-3 :.....16

3.Le stress oxydatif :.....	18
3.1.La relation entre le Diabète de type 1 et le stress oxydatif :.....	18
Chapitre II. Matériel et méthode.....	22
1.Zone d'étude :.....	22
2.Echantillonnage et période d'étude :.....	22
2.1.Patients diabétiques :.....	23
2.2.Sujets témoins :.....	23
3.Recueil d'informations :.....	23
4.Prélèvement sanguin :.....	23
5.Extraction de l'ADN à partir du sang total par la technique NaCl « salting out » :.....	24
5.1.La lyse des globules rouges :.....	24
5.2.La lyse des globules blancs :.....	25
5.3.Précipitation de l'ADN :.....	25
5.4.Dosage et contrôle qualité de l'ADN :.....	26
6. Analyse statistique :.....	26
Chapitre III . Résultats et interprétations.....	28
4.Les caractéristiques anthropométriques et sociodémographiques :.....	28
1.1.La localité :.....	29
1.2.Age et sexe :.....	29
1.3.Type d'habitat :.....	30
1.4.Niveau d'instruction :.....	31
1.5.Le rhésus et groupe sanguin :.....	32
1.6.Indice de masse corporelle (IMC) :.....	32
1.7.Pathologies associées :.....	33
2.Les paramètres glycémiques :.....	34
2.1.La glycémie :.....	34
2.2.L'hémoglobine Glyquée HbA1c :.....	35
3.Age de diagnostic du diabète chez la population diabétique :.....	35
4.Les facteurs de risques du diabète dans la population étudiée :.....	36
4.1.Les facteurs génétiques :.....	36
4.1.1.La consanguinité :.....	36
4.1.2.Les Antécédents familiaux au diabète :.....	36
4.2.Les facteurs environnementaux :.....	37
4.2.1.Le type d'allaitement :.....	37
4.2.2.Les infections virales :.....	38
5.Résultats de l'étude du modèle de régression logistique binaire :.....	38
Discussion	41
CONCLUSION.....	46

Référence bibliographique.....	47
Annexes.....	59

Liste des abréviations

ACP : Analyses des composantes multiples.
ADA : American Diabetes Association.
ADN : Deoxyribonucleic acid.
AOPP : Produits protéiques d'oxydation avancés.
APC : Cellules présentatrices d'antigène.
ARNm : Acide ribonucléique messenger.
ARNt : Acide ribonucléique de transfert.
ATCD : Antécédent familiaux.
ATP: Adénosine triphosphate.
CAD: Coronary Artery Disease.
CIMT: Intima media carotidien.
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité.
CTL : Lymphocytes cytotoxiques.
Cys : Cysteine.
DAG : diacylglycérol
DO : Densité optique.
DT1 : Diabète de type 1.
DT2 : Diabète de type 2.
EDTA : Acide éthylène Tétra Acétique.
EFsec : Elongation Factor selenocysteine.
FID : federation internationale du diabète.
FPG: Astring plasma glucose.
FPIR: First-Phase Insulin Response.
GABA : Acide gamma amino butyrique.
GAD : Glutamate décarboxylase.
GPx : Glutathion Peroxydase.
GPx3 : Glutathione Peroxidase 3.
GSH : Glutathion.
H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.
HbA1c : Hémoglobine A1c.
HLA : Human leucocyte antigen.

IA-2 : Islet Antigen 2.

IAA : Anticorps anti-insuline.

IMC: Indice de masse corporelle.

ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes.

JDRF: Juvenile Diabetes Research Foundation.

K: Potassium.

kDa: kilodaltonne.

LB: Cellule B.

LOO⁻ : Radicaux lipides peroxyde.

NADP: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

NON⁻ : Radicaux nitrate.

O₂⁻ : Radicaux anions superoxydes.

OH⁻ : Radicaux hydroxyles.

PIG: phosphatidyl inositol glycanne.

PKC: Protein Kinase C.

PPAR γ : Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes γ .

RCC: Renal Carcinoma cell.

RDC : République Démocratique du Congo.

RNS : Espèces réactives de l'azote.

ROS : Espèces réactives de l'oxygène.

SBP2 : SECIS-binding preotein 2.

Se : Sélénium.

SeCys : Selenocysteine.

SNP : Polymorphisme mononucléotidique.

SPS : sélénophosphate synthétase.

Th1: T helper type 1.

Treg : Cellules T régulatrices.

TSA : Tout sur l'Algérie.

TZD : Thiazolidinediones.

ZnT8 : Transporteur de zinc 8.

Liste des figures

FIGURE 1. LES STADES DE DT1 (PROPOSES PAR LA JUVENILE DIABETES RESEARCH FOUNDATION).....	3
FIGURE 2. PROGRESSION DU DIABETE DE TYPE 1 SELON LES MECANISMES IMMUNITAIRES ET PATHOGENES.	6
FIGURE 3. INCIDENCE DU DIABETE DE TYPE 1 CHEZ LES ENFANTS AGES DE 0 A 14 ANS, PAR REGION GEOGRAPHIQUE.	9
FIGURE 4. BIOSYNTHESE DES SELENOPROTEINES EUCARYOTES (BRIGELIUS-FLOHE AND MAIORINO, 2013).....	13
FIGURE 5. STRESS OXYDATIF, DESEQUILIBRE ENTRE LES RADICAUX LIBRE ET LES ANTIOXYDANTS (IGHODARO AND AKINLOYE, 2018).	18
FIGURE 6. LOCALISATION GEOGRAPHIQUE DE LA WILAYA DE TLEMCEM.....	22
FIGURE 7. REPARTITION DU TYPE D’HABITAT DES CAS ET DES TEMOINS	31
FIGURE 8. REPARTITION DES DIABETIQUES ET DES TEMOINS SELON LE NIVEAU D’INSTRUCTION.....	31
FIGURE 9. REPARTITION DES DIABETIQUES ET DES TEMOINS SELON LES ANTECEDENTS FAMILIAUX DU DIABETE.	36

Liste des tableaux

TABLEAU 1. DIFFERENTES CARACTERISTIQUES DES GPXS DES MAMMIFERES.	12
TABLEAU 2. CARACTERISTIQUES ANTHROPOMETRIQUES ET SOCIODEMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE.	28
TABLEAU 3. LA REPARTITION DES DIABETIQUES ET DES TEMOINS SELON LA TRANCHE D'AGE ET LE SEXE.	30
TABLEAU 4. LA REPARTITION DES DIABETIQUES ET DES TEMOINS SELON LE SEXE ET L'INDICE DE MASSE CORPORELLE.....	32
TABLEAU 5. LA REPARTITION DES PATHOLOGIES ASSOCIEES CHEZ LA POPULATION DIABETIQUE SELON LE SEXE.	33
TABLEAU 6. LES CARACTERISTIQUES DES PARAMETRES GLYCEMIQUES CHEZ LES ENFANTS DIABETIQUES ET LES ENFANTS SAINS.....	34
TABLEAU 7. LA REPARTITION DE LA GLYCEMIE CHEZ LES CAS ET LES TEMOINS SELON LE SEXE	35
TABLEAU 8. LA REPARTITION DE L'HBA1C CHEZ LA POPULATION DIABETIQUE SELON LE SEXE.	35
TABLEAU 9 . AGE DE DIAGNOSTIC DU DIABETE CHEZ LA POPULATION DIABETIQUE.	35
TABLEAU 10. LES FACTEURS GENETIQUES LIES AU DIABETE CHEZ LES CAS ET LES TEMOINS.....	36
TABLEAU 11. REPARTITION DES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX SELON LES CAS ET LES TEMOINS.	37
TABLEAU 12. RESULTATS DE L'ETUDE DU MODELE DE REGRESSION LOGISTIQUE BINAIRE.	38
TABLEAU 13. MESURE D'ASSOCIATION (ENTRE LA VARIABLE DE REPONSE ET LES PREVISIONS DE PROBABILITE).	39

Liste des tableaux en annexes

Tableau A 1. Protocole de préparation des solutions et des tampons

« Soudainement, la routine d'une enfance normale est remplacée par des injections, une auto-surveillance de la glycémie, des horaires de repas réguliers... »

CITE IN « Y.Zerga et S.Chiali »

Introduction

Le diabète est une maladie chronique qui affecte 8,5 % de la population mondiale, elle est définie par un état d'hyperglycémie chronique. Il existe plusieurs catégories de diabète parmi lesquelles le diabète de type 1 (DT1), caractérisé par une destruction des cellules β du pancréas par le système immunitaire. Cette destruction est progressive et les premiers signes cliniques apparaissent lorsque 80 à 90 % des cellules β ont été détruites (Daems et *al.*, 2019).

La destruction des cellules bêta entraîne une insuffisance d'insuline et les patients développent une hyperglycémie potentiellement mortelle qui se manifeste cliniquement par une perte de poids, une polyurie, une polydipsie (Simmons and Michels, 2015) et environ un tiers présente une acidocétose diabétique (Dabelea et *al.*, 2014).

Bien que le DT1 puisse être diagnostiqué à tout âge, il s'agit de l'une des maladies chroniques les plus courantes de l'enfance (Gale, 2005). Les pics de présentation se produisent entre 5 et 7 ans et à ou près de la puberté (Harjutsalo et *al.*, 2008). Alors que la plupart des troubles auto-immunes affectent les femmes de manière disproportionnée, le DT1 est légèrement plus fréquent chez les garçons et les hommes (Ostman et *al.*, 2008).

L'Algérie, comme de nombreux pays en développement, connaît une transition épidémiologique concernant le diabète, ce qui représente une situation alarmante (Benotmane et *al.*, 2000), il est devenu un problème de santé publique de plus en plus répandu (Lamri et *al.*, 2014), avec des conséquences socio-économiques importantes car il s'agit de la deuxième maladie chronique après l'hypertension (Benotmane et *al.*, 2000). Le nombre de diabétiques en Algérie est passé d'un million en 1993 à plus de 2,5 millions en 2007, soit 10% de la population en 2010 (Ferdj et *al.*, 2016).

Des études menées à Tlemcen ont rapporté une prévalence du DT1 qui était de 3,7%. La prévalence globale était plus élevée dans les zones urbaines (15,3%) que dans les zones rurales (12,9%) et plus élevée chez les hommes (20,4%) que chez les femmes (10,7%) (Lamri et *al.*, 2014).

Le DT1 résulterait d'une interaction complexe entre la prédisposition génétique, le système immunitaire et les facteurs environnementaux.(Yeung et *al.*, 2011).

Plus de 50 loci ont été identifiés dans l'implication du DT1 (Størling and Pociot, 2017). Les principaux gènes prédisposant se trouvent dans la région du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), souvent appelée HLA de classe II (antigène leucocytaire humain) située sur le chromosome 6. Les allèles polymorphes du complexe HLA sont responsables de 40 à 50% du risque génétique

de développement du DT1, ces derniers sont représentés par des haplotypes DR3-DQ2 ou DR4-DQ8 (Paschou et *al.*, 2017).

Les facteurs environnementaux jouent également un rôle important dans la pathogenèse du DT1. Ces facteurs comprennent majoritairement les infections virales (rubéole, entérovirus), les nutriments (lait de vache, céréales). L'effet précis de ces facteurs reste incertain, mais il est important de l'identifier, car ces facteurs peuvent être modifiés et éventuellement conduire à des interventions de prévention ou de traitement (Paschou et *al.*, 2017). Par ailleurs, si le stress oxydatif ne joue pas un rôle prépondérant dans la survenue du diabète de type 1, il joue un rôle primordial dans l'apparition des complications liées au DT1, d'où l'importance du maintien de l'équilibre de la balance oxydants/antioxydants. La famille des glutathion peroxydases, constituent la première ligne de défense endogène contre les radicaux libres, d'où l'intérêt de doser l'activité de ces enzymes.

L'objectif de notre étude vise à :

- Déterminer les facteurs de risque impliqués dans la pathogénèse du DT1 au niveau de la région de Tlemcen.
- Construire une banque d'ADN pour des études génétiques ultérieures concernant le polymorphisme de la glutathion peroxydase 3 (GPX3) et voir si le DT1 est liée à des modifications du système de défense antioxydant dans l'organisme. Ce polymorphisme ainsi que l'activité de l'enzyme devaient faire l'objet de l'étude. Malheureusement avec l'avènement de la pandémie mondiale du covid-19, ce travail n'a pu être mené à bien et seuls les facteurs de risque du diabète ainsi que l'extraction de l'ADN ont pu être finalisés.

Synthèse bibliographique

1. Le diabète de type 1 (DT1) :

1.1. Définition :

Le diabète de type 1 (DT1) (connu auparavant sous le nom de diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile) est une maladie auto-immune à médiation par les cellules T, dans laquelle la destruction des cellules β pancréatiques provoque une carence en insuline qui entraîne une hyperglycémie (American Diabetes Association, 2014 ; Kahanovitz et *al.*, 2017).

Les personnes atteintes de DT1 ont besoin d'une insulinothérapie à vie pour compenser le défaut de production de l'insuline par les cellules β pancréatiques.

Le DT1 est associé à des risques de complications à la fois à court terme (hyperglycémie, hypoglycémie) et à long terme (crise cardiaque, accident vasculaire cérébral, amputation, insuffisance rénale, cécité, difficultés d'apprentissage) (Simmons and Michels, 2015).

La définition des états diabétiques se base actuellement sur un paramètre unique: la glycémie.

Selon la Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF), une fois que l'auto-immunité a été développée, la progression vers un DT1 cliniquement évident peut être classée en trois étapes principales et la durée de chaque phase peut largement différer d'un sujet à l'autre :

-Etape 1 : auto-immunité à cellules β , glycémie normale, aucun symptôme.

-Etape 2 : auto-immunité à cellules β , glycémie altérée, aucun symptôme.

-Etape 3 : auto-immunité à cellules β , glycémie altérée, présence de symptômes

(Figure 1) (Chiarelli et *al.*, 2019).

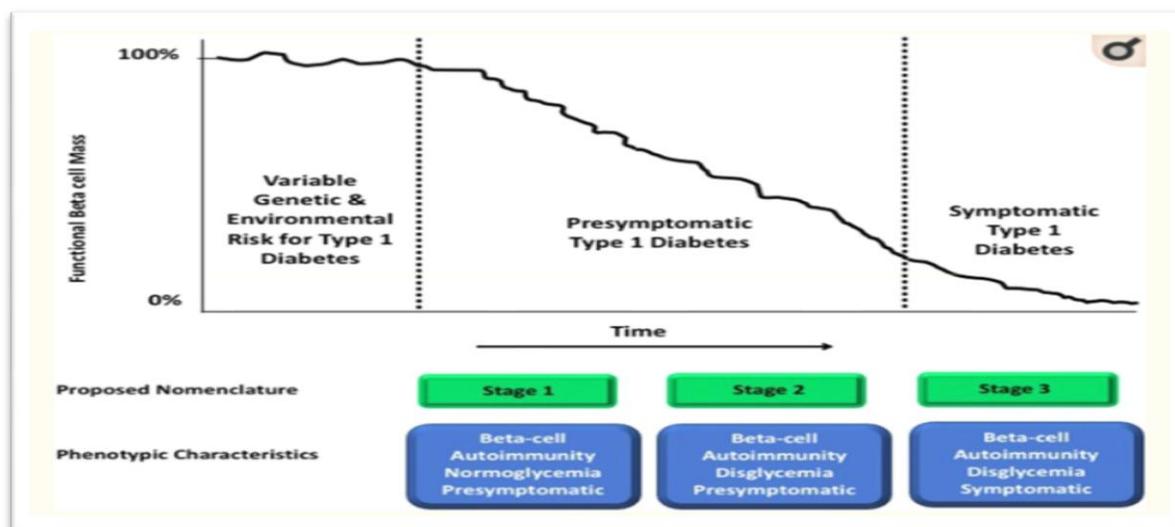


Figure 1. Les stades de DT1 (Proposés par la Juvenile Diabetes Research Foundation).

Le diabète pourrait être diagnostiqué sur la base :

- D'une glycémie plasmatique à jeun (FPG) ≥ 126 mg / dl.
- D'une glycémie plasmatique aléatoire ou d'une glycémie plasmatique de 2 heures lors d'un test de tolérance au glucose ≥ 200 mg / dl.
- HbA1c $\geq 6,5\%$ (compatible avec une glycémie moyenne estimée à 140 mg / dl).

L'hémoglobine A1c (HbA1c) est un marqueur largement utilisé pour la glycémie chronique qui mesure la glycation non enzymatique de l'hémoglobine et reflète la glycémie moyenne sur une période de 2 à 3 mois, le patient n'a pas à jeûner pour un test d'HbA1c, ce qui facilite beaucoup le dépistage du diabète chez les individus (Association, 2016).

1.2. Etiologie :

Le DT1 résulte de la destruction des cellules productrices d'insuline dans le pancréas appelées cellules bêta par le système immunitaire adaptatif. Ce processus est favorisé par une interaction incomplètement comprise entre la génétique d'une personne et son environnement. Des facteurs génétiques et qui sont présents chez environ 90% des patients de DT1 et un ou plusieurs facteurs environnementaux conduisent à la reconnaissance des cellules bêta composants comme auto-antigènes que le système immunitaire reconnaît par erreur comme étrangers menant à une attaque auto-immune (Maahs et *al.*, 2010 ; Burrack et *al.*, 2017 ; Giwa et *al.*, 2020).

1.2.1. Les facteurs génétiques :

Le DT1 est un trouble polygénique dont de nombreux gènes contribuent à divers niveaux de risque génétique pour le développement de la maladie. Plus de 40 gènes augmentent la sensibilité au DT1 (Noble et *al.*, 1996 ; Barrett et *al.*, 2009). Le principal déterminant de la sensibilité génétique au DT1, contribue à plus de 50% du risque génétique, est conféré par les gènes du complexe HLA situé sur le chromosome 6 (Redondo and Eisenbarth, 2002). Les allèles des gènes de classe II, DQ et DR, sont les déterminants les plus importants du DT1. Ces molécules sont exprimées sur des cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, cellules dendritiques et cellules B) et présentent des antigènes aux lymphocytes TCD4 (Simmons and Michels, 2015).

La présence de l'haplotype DR4 / DQ8 augmente le rapport de cotes pour le développement du DT1 à environ 11, indiquant qu'un individu avec cet haplotype est 11 fois plus susceptible de développer un DT1 que ceux sans. Environ 90% de tous les individus atteints de DT1 possèdent l'un ou les deux haplotypes DR4 / DQ8 ou DR3 / DQ2. Les individus qui ont l'allèle DQ6 sont

principalement protégés contre le DT1, avec un rapport de cotes de 0,03 pour le développement de la maladie (Simmons and Michels, 2015).

Le DT1 est généralement présent chez les personnes sans antécédents familiaux. Seuls 10 à 15% des patients ont un parent au premier ou au deuxième degré atteint de la maladie. Cependant, le risque à vie de développer un DT1 est considérablement augmenté chez les proches des patients, car environ 6% des enfants, 5% des frères et sœurs et 50% des jumeaux monozygotes présentent la maladie, contre 0,4% de prévalence dans la population générale (Redondo *et al.*, 1999 ; Beyan *et al.*, 2012; Paschou *et al.*, 2017).

La progéniture d'une mère affectée est de 1% à 4%, la progéniture d'un père atteint est de 3% à 8%, et la progéniture des deux parents affectés est aussi jusqu'à 30% (Basina and Maahs, 2018 ; Nadeem *et al.*, 2018 ; Lucier and Weinstock, 2019).

1.2.3. Les facteurs immunologiques :

Le DT1 représente l'une des 80 maladies considérées comme ayant une étiologie auto-immune. La maladie survient à la suite de la destruction immunitaire spécifique aux organes des cellules β productrices d'insuline dans les îlots de langerhans dans le pancréas (Anderson and Bluestone, 2005). Les cellules β détectent le glucose et libèrent de l'insuline pour maintenir les niveaux de glucose physiologiques. Une fois ces cellules détruites, les patients atteints de DT1 perdent le contrôle de leur glycémie (Bluestone *et al.*, 2010).

1.2.3.1. Immunité cellulaire :

Après la naissance, un équilibre immunologique est établi chez tous les enfants, les cellules T régulatrices (T reg) contrôlent la réactivité des cellules T autoréactives contre les cellules β . Si cet état d'immunotolérance est menacé par certains facteurs, les T reg ne sont plus en mesure de contrôler les lymphocytes autoréactifs avec pour conséquence l'activation des lymphocytes B et la production d'auto-anticorps contre les cellules β et également l'activation des lymphocytes cytotoxiques (CTL) qui attaquent les cellules β et induisent l'apoptose (Roep and Tree, 2014). La perte de libération d'insuline de première phase (FPIR) correspond au déclin progressif de la masse des cellules β , à une réponse moins efficace des cellules β et à l'augmentation de la glycémie. Dans cette phase, le Treg tentant de préserver les cellules β inhibant les lymphocytes autoréactifs

retardent la manifestation clinique du DT1. Après l'apparition du diabète, les cellules β sont détruites et l'enfant devient totalement insulino-dépendant (Figure 2).

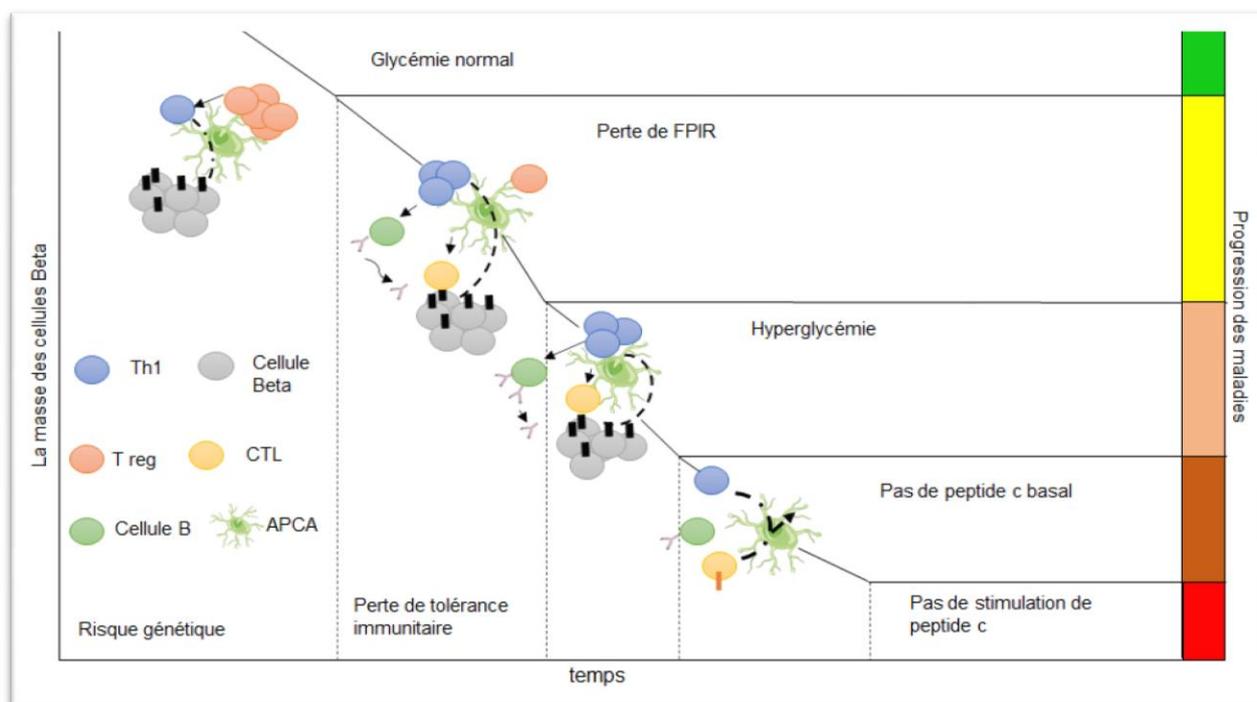


Figure2. Progression du diabète de type 1 selon les mécanismes immunitaires et pathogènes.

(Chiarelli et al., 2019). APC : Cellules présentatrices d'antigène, CTL : Lymphocytes T cytotoxiques, Th1 : T assistant, T reg : Lymphocytes T régulateurs, Cellule B : LB.

1.2.3.2. Immunité humorale :

Des études préliminaires ont montré que la production d'un ou plusieurs auto-anticorps contre les cellules β entraîne un risque accru significatif de développer du DT1 (Jacobsen and Schatz, 2016).

Les autoanticorps actuellement utilisés pour le dépistage du DT1 sont ceux dirigés contre les principaux antigènes des cellules β , notamment : glutamate décarboxylase (GAD), Islet Antigen 2 (IA-2), anticorps anti-insuline (IAA), transporteur de zinc 8 (ZnT8) (Ziegler et al., 2013 ; Michels et al., 2015 ; Jacobsen and Schatz, 2016).

1.2.2.2.1. Anticorps anti-insuline (IAA) :

L'insuline est une hormone peptidique produite par les cellules β pancréatiques et joue un rôle pathogène important en tant qu'auto antigènes DT1. Un titre élevé d'IAA au cours des premières années de la vie prédispose les jeunes enfants à une évolution rapide du DT1 (Michels et al., 2015).

1.2.2.2.2. Anticorps anti-glutamique acide décarboxylase (GAD) :

GAD est l'enzyme qui catalyse la conversion de l'acide glutamique en acide gamma amino butyrique (GABA), un puissant neurotransmetteur inhibiteur. Ces derniers sont présents chez 80% des patients DT1 nouvellement diagnostiqués (Michels et *al.*, 2015).

1.2.2.2.3. Anticorps anti-transporteur de zinc (ZnT8) :

Le ZnT8 fait partie de la famille des facilitateurs de diffusion cationique avec une expression marquée dans plusieurs tissus et notamment dans les cellules β pancréatiques (Knip et *al.*, 2016). Le zinc est très concentré dans les cellules β et il est essentiel pour le stockage de l'insuline. Le ZNT8 est associé à une accumulation réduite de zinc dans les cellules β , à la production d'anomalies des granules d'insuline et, par conséquent, à la réduction de la sécrétion d'insuline après une charge intraveineuse de glucose et à une augmentation des niveaux de proinsuline (Michels et *al.*, 2015). Des anticorps anti-ZnT8 pourraient être détectés chez 60 à 80% des patients atteints de DT1. Il est intéressant de noter que des anticorps ZnT8 ont été décrits chez 26% des patients atteints de DT1 qui n'avaient pas d'anticorps anti-GAD, anti-IA-2, IAA (Chiarelli et *al.*, 2019).

1.2.3. Les facteurs environnementaux :

La génétique seule ne conduit pas au DT1, l'environnement joue également un rôle central. Cela est démontré par le fait que tous les individus avec des gènes à haut risque ne développent pas de DT1, Il existe plusieurs facteurs environnementaux qui déclenchent le DT1, parmi eux on cite (Simmons and Michels, 2015).

1.2.3.1. Les infections :

Plusieurs virus ont été impliqués, les entérovirus ayant les preuves les plus solides d'études sur des êtres humains (Stene and Rewers, 2012). Ces virus ont un tropisme pour les îlots pancréatiques humains in vivo et in vitro, et ont été détectés dans le pancréas de patients récemment diagnostiqués avec un DT1. Une série de données intrigantes suggère que les infections entérovirales pendant la grossesse pourraient entraîner une infection persistante et une auto-immunité des îlots chez la mère et au printemps (Rewers and Ludvigsson, 2016).

1.2.3.2. L'introduction précoce de lait de vache et de gluten :

L'introduction de gluten dans l'alimentation d'un nourrisson avant trois mois et après 7 mois a été associée à un développement accru d'auto-anticorps. Certaines études indiquent également que

l'allaitement maternel ou l'utilisation de préparations élémentaires peuvent protéger contre le DT1 (Rewers and Ludvigsson, 2016).

1.2.3.3. Vitamine D :

La vitamine D a été examinée en tant que facteur potentiellement protecteur car elle joue un rôle actif dans la régulation du système immunitaire, ainsi que dans les voies métaboliques liées au diabète (Rewers and Ludvigsson, 2016).

1.2.3.4. Microbiote intestinal :

Certains des facteurs environnementaux potentiels pour le DT1 (Ex., Césarienne, alimentation de la petite enfance et utilisation d'antibiotiques) sont étroitement liés au développement et à la fonction du microbiome humain. Les microbes intestinaux influencent le métabolisme des lipides et du glucose, ainsi que l'immunité et l'inflammation systémique à l'extérieur de l'intestin. Le microbiote commensal pourrait moduler le risque de DT1 (Wen et *al.*, 2008).

1.2.3.5. Vaccins :

Il y a eu des spéculations que les vaccins pourraient déclencher l'auto-immunité, mais aucune association n'a été détectée avec l'auto-immunité des îlots ou le DT1 (Hummel et *al.*, 2000). Une méta-analyse récente a conclu que les vaccins pour enfants n'augmentent pas le risque de DT1 (Morgan et *al.*, 2016).

1.2.3.6. Hypothèse d'hygiène :

L'hypothèse d'hygiène postule que l'incidence des maladies auto-immunes pourrait augmenter en raison d'une diminution de la fréquence des infections infantiles due à une meilleure hygiène (Rewers and Ludvigsson, 2016).

1.3. Epidémiologie :

Le DT1 est l'une des maladies chroniques infantiles les plus courantes. Bien que son incidence maximale se situe entre 10 et 14 ans, sa présentation clinique peut se produire à presque n'importe quel âge, de la petite enfance à la 9^e décennie de la vie (Maahs et *al.*, 2010 ; Rogers et *al.*, 2017 ; Giwa et *al.*, 2020).

L'incidence du DT1 varie en fonction des changements saisonniers et du mois de naissance. Un plus grand nombre de cas sont diagnostiqués en automne et en hiver et la naissance au printemps est associée à un risque accru de DT1 (Atkinson et *al.*, 2014).

Contrairement à la plupart des troubles auto-immunes, le DT1 est légèrement plus fréquent chez les garçons et les hommes. L'incidence et la prévalence du DT1 ont augmenté dans la plupart des groupes d'âge, de sexe et de race / ethnie, avec une des croissances les plus rapides chez les jeunes enfants. Il existe une variabilité significative de l'incidence selon la géographie et l'origine ethnique (Atkinson et *al.*, 2014 ; Evan Los and Andrew S. Wilt, 2020).

À l'échelle mondiale, le DT1 est plus fréquent en Finlande (> 60 cas pour 100 000 personnes chaque année) et en Sardaigne (environ 40 cas pour 100 000 personnes chaque année) (Los and Wilt, 2020). En revanche, le trouble est rare en Chine, en Inde et au Venezuela (environ 0,1 cas pour 100 000 personnes chaque année) (Figure 3) (Atkinson et *al.*, 2014).

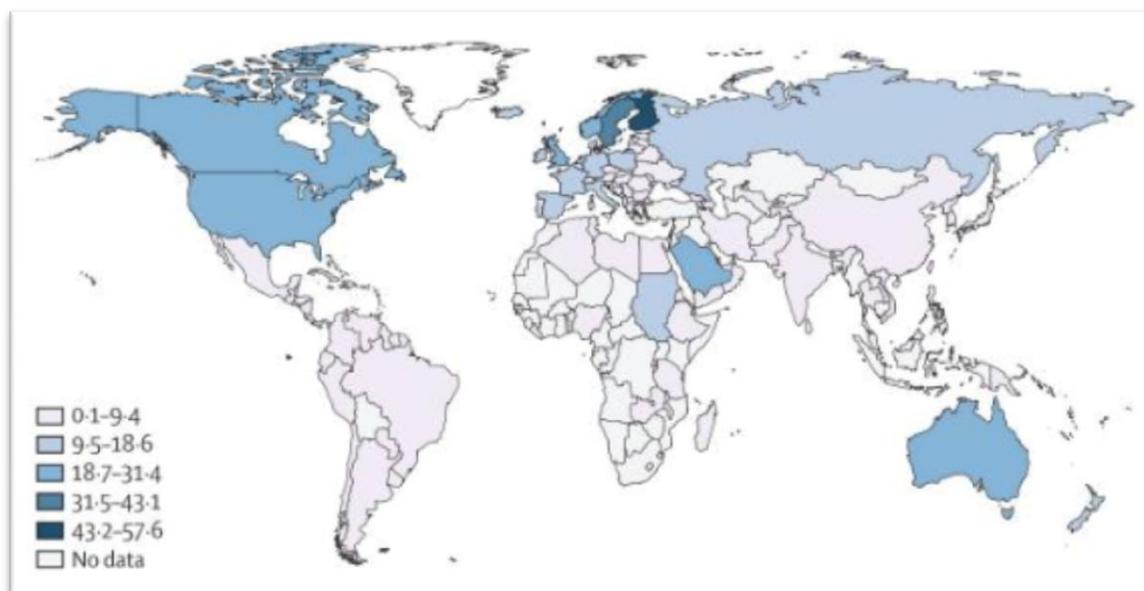


Figure 3 . Incidence du diabète de type 1 chez les enfants âgés de 0 à 14 ans, par région géographique.

Selon la 9e édition de l'Atlas du diabète de la FID, environ 19,4 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans vivaient avec le diabète dans la Région Afrique de la FID en 2019, ce qui représente une prévalence régionale de 3,9%. L'Afrique est la Région avec la plus forte proportion de diabètes non diagnostiqués, 60% des adultes vivant actuellement avec le diabète ignorant leur état (FID, 2019).

Plus de 79.100 enfants ont été touchés par le DT1 dans le monde en 2013, 80 % des personnes atteintes de diabète en général vivent dans les pays à faible et moyen revenu. Pour les pays où le système de santé est à ressources limitées, le problème est plus grave, souvent le DT1 n'est pas diagnostiqué chez l'enfant en Afrique, s'il l'est, le décès arrive prématurément. En République Démocratique du Congo (RDC), comme dans la plupart des pays de l'Afrique sub-saharienne, les données relatives à l'incidence du DT1 de l'enfant sont rares ou inexistantes (Omoy et *al.*, 2017).

En Algérie l'incidence du DT1 ne cesse d'augmenter et l'âge du diagnostic se décale très majoritairement au-dessous de 10 ans et plus volontiers entre 5 et 9 ans rendant la prise en charge très lourde pour les soignants, les éducateurs et les familles. En 2016, l'Algérie a figuré dans le « top 10 » des pays à très forte incidence de DT1 (Touhami et *al.*, 2019).

Selon le site web d'information, Tout sur l'Algérie TSA, en Algérie près de 142 500 cas ont été diagnostiqués chez les enfants et les adolescents en 2017, 3800 nouveaux cas de DT1 sont apparus chez les enfants et adolescents de moins de 20 ans, dont 2900 cas chez les enfants et adolescents de moins de 15 ans. Statistiquement, 26 nouveaux cas de DT1 sont décelés chez les personnes de moins de 20 ans par tranche de 100.000 habitants (TSA, 2018).

D'après le registre de diabète de Tlemcen de 2015, Tlemcen a connu une explosion de nombre de cas ou elle a enregistré 20,9 cas / 100000 ce qui donne 1136 nouveau cas dans l'année de 2015 (Registre de diabète de Tlemcen, 2015).

2. Les glutathions peroxydases (GPxs) :

2.1. Définition :

Les glutathion peroxydase (GPx) font partie d'une famille d'enzymes antioxydantes importantes qui décomposent les peroxydes d'hydrogène (H_2O_2) en eau; et les peroxydes lipidiques en leurs alcools correspondants principalement dans les mitochondries et dans le cytosol (Góth *et al.*, 2004).

La plupart du temps, leurs activités dépendent d'un cofacteur en micronutriments ; le sélénium. Pour cette raison, GP_x est souvent appelée peroxydase de sélénocystéine, puisque la sélénocystéine est un acide aminé clé des sélénoprotéines (Ighodaro and Akinloye, 2018).

Cette famille joue un rôle crucial, ayant la capacité de piéger les radicaux libres. Ceci contribue à son tour à prévenir la peroxydation lipidique et à maintenir l'homéostasie intracellulaire ainsi que l'équilibre redox (Gill and Tuteja, 2010).



Dans la réaction qui se trouve ci-dessus, différentes formes de peroxyde (ROOH) telles que le peroxyde d'hydrogène ou le peroxyde de lipides sont réduites par les sélénoenzymes GPx en utilisant du glutathion (GSH) (Reeves and Hoffmann, 2009).

2.2. Les types des glutathions peroxydases :

Le système antioxydant se compose d'enzymes intrinsèques et de nutriments antioxydants extrinsèques, qui servent à réduire les radicaux libres à des états moins toxiques (Espinoza *et al.*, 2008).

Selon **Morón et Cortázar** en 2012, il existe au moins huit enzymes GPxs chez l'homme, GPx1 – GPx8. Les gènes GPxs 1–8 sont cartographiés respectivement sur les chromosomes : 3 , 14, 5, 19, 6, 6, 1 et 5 (Ighodaro and Akinloye, 2018).

Les GPxs appartiennent à une famille d'enzymes phylo-génétiquement apparentées.

Les GPx1, 4, et 6 sont des sélénoprotéines avec une sélénocystéine SeCys dans le centre catalytique.

Les GPx-7 et GPx-8 contenant Cys ont évolué à partir d'un ancêtre semblable à GPx-4.

Les GPx-5 et GPx-6 semblaient résulter d'une duplication en tandem de GPx-3.

Les GPx-1 et GPx-2 sont un sous-clade des GPxs tétramériques composées de GPx-1-3, 5 et 6 (Tableau 1) (Brigelius-Flohé and Maiorino, 2013).

Tableau 1. Différentes caractéristiques des GPxs des Mammifères.

Gène	GPx-1	GPx-2	GPx-3	GPx-4	GPx-5	GPx-6
Enzyme	Glutathion peroxydase-1	Glutathion peroxydase-2	Glutathion peroxydase-3	Glutathion peroxydase-4	Glutathion peroxydase-5	Glutathion peroxydase-6
Localisation sur le chromosome	Chr 3p21.3	Chr 14p24.1	Chr 5q33.1	Chr 19p13.3	Chr 6p21.32	Chr 6p23
Expression	Ubiquitiste	Estomac Intestin Foie	Rein Poumon Placenta Cœur	Testicule Spermatozoïde Foie Rein	Epididyme Spermatozoïde	Corps ciliaire
Selenocystéine	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui

2.2.1. Les GPxs Séléno-dépendantes :

Le sélénium (Se), un oligo-élément essentiel, et crucial pour de nombreuses fonctions biologiques, notamment le métabolisme des hormones thyroïdiennes, les systèmes de défense antioxydants de l'organisme, le système immunitaire adaptatif et acquis et la prévention de certains cancers (Benstoem et *al.*, 2015).

Les GPxs sont considérées comme les protéines les plus importantes de la famille des sélénoprotéines. Ils peuvent neutraliser les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote réactif.

La SeCys est reconnue comme le 21^{em} acide aminé et elle forme un résidu prédominant de sélénoprotéines et de sélénoenzymes dans les tissus biologiques. Pendant la synthèse des protéines, le résidu de SeCys est inséré par co-translation et codé par le codon UGA, qui est normalement associé à un codon de terminaison (Tinggi, 2008).

-Biosynthèse des sélénoprotéines :

La sérine est conjuguée à l'ARNt^{Sec}, ce dernier reconnaît le codon UGA, qui fonctionne comme un codon STOP dans la plupart des ARNm. Le sélénium alimentaire est phosphorylé par la SPS (sélénophosphate synthétase) 2, puis ajouté à l'ARNt^{(Ser)Sec} par la sélénocystéine synthétase pour produire SeCys.

Les gènes de sélénoprotéines eucaryotes nécessitent un élément SECIS dans le 3'-UTR de l'ARNm afin de recoder le codon d'arrêt UGA pour l'insertion de SeCys. Cette structure tige-boucle unique est le site de liaison de SBP2 (SECIS-binding protein 2) afin de recruter le facteur d'élongation spécifique à l'ARNt^{(Ser)Sec}, EFsec lié à l'ARNt^{(Ser)Sec}.

L'assemblage de ces facteurs sur les ARNm des sélénoprotéines dans le noyau ouvre la voie au décodage des UGA en tant que SeCys avec l'aide de la protéine ribosomale L30, avant l'exportation à travers le pore nucléaire pour être traduit en protéine.

La protéine chaperon SECp43 se lie aux éléments SECIS et peut jouer un rôle dans la traduction des sélénoprotéines.(figure 5) (BELLINGER *et al.*, 2009).

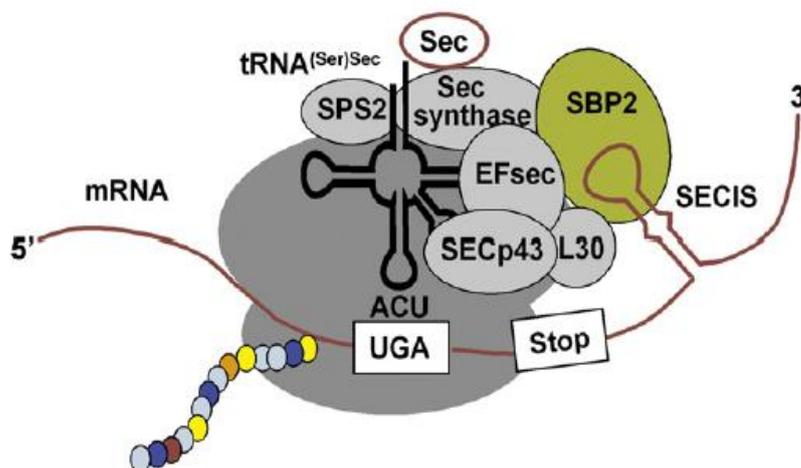


Figure 4. Biosynthèse des sélénoprotéines eucaryotes (Brigelius-Flohé and Maiorino, 2013).

2.2.2. Les GPxs séléno-indépendantes :

Les GPxs indépendantes du Se se sont avérées fonctionner comme un système de secours pour les GPx dépendants du Se en l'absence de concentrations suffisantes de Se (Sun et *al.*, 2012). Elles présentent des activités de peroxydase relativement faibles et donc leur fonction de GPx putatif est débattue.

Ces enzymes partagent un degré élevé d'homologie de séquence avec les GPxs contenant du Se, mais possèdent un résidu de Cys au lieu de la SeCys dans le site actif de la protéine (Henkle-Dührsen, 2001).

Les GPxs séléno-indépendantes se composent de trios enzymes qui sont : GPx-5, GPx-7 et GPX-8 (Chen et *al.*, 2016)

2.3. **La glutathion peroxydase 1 (GPx-1) :**

La glutathion peroxydase 1 (GPx-1) a été la première sélénoprotéine identifiée (Rotruck et *al.*, 1973). C'est une enzyme antioxydante dépendante du Se codée par le gène Gpx-1. Le gène est situé sur le chromosome 3p21 et contient deux exons (Buraczynska et *al.*, 2017).

La GPx-1 est formée de quatre sous-unités de 22 kDa (Asayama et *al.*, 2001), chaque tétrade est composée des SeCys ou Cys, Gln, Trp et Asn, ou la SeCys est entourée de 4 arginine et une lysine d'une sous unité adjacente. Ces 5 résidus se lient au glutathion (CSH) et qui ne sont présents que dans la GPx-1.

Cette enzyme est omniprésente dont il a été démontré que la carence en cette dernière favorise le dysfonctionnement endothélial, l'insuffisance cardiaque et les changements structurels anormaux du système vasculaire et du myocarde (Prabhakar et *al.*, 2006).

2.4. **Les fonctions de la GPx-1 :**

La Gpx-1 a un double rôle dans le métabolisme du glucose, elle exerce ses effets en régulant l'expression des gènes, la fonction des protéines et les activités enzymatiques (Cheng et *al.*, 1997; Cho et *al.*, 2010).

La surexpression de Gpx1 dans les tissus producteurs d'insuline et sensibles à l'insuline conduit à des phénotypes métaboliques similaires au DT2 (Wang et *al.*, 2008; Xi et *al.*, 2012). Ce qui souligne l'importance de maintenir une expression et une activité appropriées de la GPx-1

pour contrôler l'équilibre redox et le métabolisme du glucose. Une accumulation excessive de ROS, due à une carence en GPx-1, inhibe l'expression des gènes ou la production de protéines de facteurs transcriptionnels clés, entraînant une diminution de la masse cellulaire β des îlots, la synthèse de l'insuline et la sécrétion d'insuline (Wang et al., 2008; Xi et al., 2012).

Dans le DT2, le polymorphisme de la GPX-1 Pro198Leu est associé à diverses affections telles que le cancer, le diabète, les maladies rénales et vasculaires. Il a été révélé que les patients de DT2 avec le polymorphisme Pro / Leu C / T dans le gène *GPx-1* ont montré une augmentation des mesures macro-vasculaires telles que l'épaisseur de l'intima media carotidien (CIMT), ainsi que des maladies vasculaires périphériques par rapport aux patients avec Pro / Pro génotype. Néanmoins, aucune association significative n'a été trouvée entre *GPx1*Pro198Leu SNP et infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral chez les patients atteints de DT2. Il n'y avait également aucune association entre ce polymorphisme et la neuropathie diabétique (Banerjee and Vats, 2013).

L'allèle T mineur de rs3448 était associé à des complications rénales chez les patients atteints de DT1. L'allèle à risque était associé à des concentrations plasmatiques plus élevées d'isoprostane et de produits protéiques d'oxydation avancés (AOPP) (identifiés comme marqueurs du stress oxydatif chez les patients atteints d'une maladie rénale). Cela prouve l'implication du GPX1 dans le mécanisme de protection rénale contre le stress oxydatif chez les patients de DT1 (Mohammedi et al., 2016).

Un polymorphisme de séquence de polyalanine dans l'exon 1 du gène *GPx-1* produit 3 allèles avec 5, 6 ou 7 répétitions d'alanine. Les hommes avec au moins une répétition de 6-alanine avaient un risque significativement accru de la maladie coronarienne (CAD) (Banerjee and Vats, 2013).

D'après Matsuno et Vats, le polymorphisme Pro198Leu est associé au risque de neuropathie diabétique périphérique chez les personnes atteintes de DT2, mais pas à l'apparition du diabète lui-même (Buraczynska et al., 2017).

2.5. La Glutathion Peroxydase 3 (GPx-3) :

La famille GPX appartient aux peroxydases dépendantes du Se et joue un rôle important dans la protection des cellules contre les dommages oxydatifs en réduisant le peroxyde d'hydrogène libre en eau (Liu et al., 2020).

Le gène humain GPx-3, un membre de la famille des GPxs, est une enzyme sélénodépendante extracellulaire, la GPx-3 existe sous forme de tétramère dans son état natif avec un poids moléculaire d'environ 23 kDa, et mesure environ 10 kb qui s'étend sur 5 exons sur le chromosome 5q32, le premier exon codant pour le peptide signal et le second exon contenant le codon du SeCys (UGA). La structure cristalline du GPx-3 humain a révélé que chaque sous-unité contenait un résidu SeCys et que le Sec-53 actif était situé dans une poche à la surface de la protéine avec Gln-87, Trp-161 et Asn-162, ce qui a formé une tétrade catalytique hautement conservée dans la famille GPx dépendante du Se (Song et *al.*, 2014).

L'ARNm du GPx-3 est exprimé dans une variété de tissus humains normaux, y compris les reins, le foie, le sein, le cœur, les poumons, le cerveau, le tractus gastro-intestinal et le placenta, mais la majorité du GPX-3 plasmatique est d'origine rénale (Liu et *al.*, 2015), et se traduit par une protéine sécrétée présente dans les fluides extracellulaires, comme le liquide de revêtement épithélial, le liquide alvéolaire, le plasma et le lait (Ottaviano et *al.*, 2009).

La GPX-3 présente un polymorphisme mononucléotidique (SNP) commun, le GPX-3 rs736775. Plusieurs études ont suggéré l'effet de cette variante sur l'activité de la GPX-3 et de nombreux troubles (Wang et *al.*, 2010).

2.6. Les fonctions de la GPx-3 :

Des études récentes ont montré que les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont une cause majeure de dommages à l'ADN qui sont en corrélation avec un large éventail de maladies humaines, y compris le cancer.

La régulation négative de GPx-3 par l'hyperméthylation du promoteur se produit dans de nombreux types de cancer humain, cela suggère que la GPx-3 agit comme un suppresseur de tumeur (An et *al.*, 2018).

Dans le cancer de la Prostate, la suppression de la GPx-3 est en corrélation avec une augmentation de l'incidence des métastases ganglionnaires et un mauvais pronostic clinique, par contre sa surexpression freine la croissance et les métastases tumorales par une régulation négative de c-met, un gène transformateur de la tumeur, du récepteur tyrosine impliqué dans une variété de processus cellulaires. Il s'est avéré que la GPx-3 augmente la mort cellulaire apoptotique en interagissant directement avec le gène 3 induit par p53 (PIG3), cette voie de signalisation GPx-3 - PIG3 entraîne la régulation de la mort cellulaire dans le cancer de la prostate (Liu et *al.*, 2015).

Dans les tumeurs rénales, la *GPx-3* est fréquemment régulée à la baisse par rapport à leurs tissus non tumoraux adjacents, indiquant son rôle de suppresseur de tumeur. La méthylation aberrante était une raison importante de la suppression de *GPx-3* et peut être associée à une tumorigenèse rénale. La méthylation spécifique de la tumeur *GPx-3* peut servir de biomarqueur potentiel pour la détection précoce et la prédiction du pronostic des RCC, en particulier lorsque l'hyperméthylation *GPx-3* peut être détectée dans les échantillons de sérum et d'urine des patients (Liu et al., 2015).

Dans le cancer colorectal, la suppression du gène *GPx3* dans les cellules Caco2 a entraîné une augmentation des dommages à l'ADN, une diminution de la croissance indépendante du contact et une augmentation de l'apoptose en réponse à H_2O_2 , ce qui indique que l'absence aiguë de *GPx3* nuit à la croissance du carcinome (Barrett et al., 2013).

Dans le cancer des poumons, la *GPx-3* inhibe la prolifération des cellules cancéreuses du poumon, et inactive les ROS en supprimant ainsi la voie de signalisation Erk-NF- κ B-cycline B1 et provoquant un arrêt du cycle cellulaire en phase G2 / M (An et al., 2018).

La *GPx-3* est une enzyme extracellulaire extrêmement importante aussi dans le système antioxydant cellulaire, servant de première ligne de défense contre les ROS avant leur entrée dans la cellule et donc contre le stress oxydatif (Liu et al., 2015).

Le stress oxydatif joue un rôle important dans la pathogenèse de la résistance à l'insuline et du DT2. Les thiazolidinediones (TZD), une classe d'agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes γ (PPAR γ), empêchent la résistance à l'insuline induite par le stress oxydatif dans les cellules musculaires squelettiques. L'activation des TZD induit l'expression génique de la *GPx-3*, ce qui réduit le H_2O_2 extracellulaire provoquant une résistance à l'insuline dans les cellules musculaires squelettiques. L'inhibition de l'expression de *GPx-3* empêche les effets antioxydants des TZD sur l'action des cellules résistantes à l'insuline induites par le stress oxydatif. Cela suggère que l'effet antioxydant du PPAR γ est médié par *GPx-3* et implique en outre que *GPx-3* peut être une cible thérapeutique pour la résistance à l'insuline et le diabète sucré (Chung et al., 2009).

3. Le stress oxydatif :

Le stress oxydatif est un phénomène ou une condition cellulaire qui résulte d'un déséquilibre physiologique entre les niveaux d'antioxydants et d'oxydants (radicaux libres ou espèces réactives) en faveur des oxydants (Figure 4) (Ighodaro and Akinloye, 2018). IL est une conséquence de l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), d'espèces réactives de l'azote (RNS), telles que les radicaux hydroxyles (OH^-), les radicaux anions superoxyde (O_2^-), les radicaux lipides peroxyde (LOO^-) et les radicaux nitrate (NON^-) (Sechi *et al.*, 2017). Ces radicaux libres sont toxiques pour les cellules dont ils provoquent la mort à fortes concentrations (Orrenius *et al.*, 2007). À faibles concentrations, ils agissent comme signaux d'échange et de communication, et participent au maintien de l'homéostasie de la cellule (Noctor and Foyer, 2016).

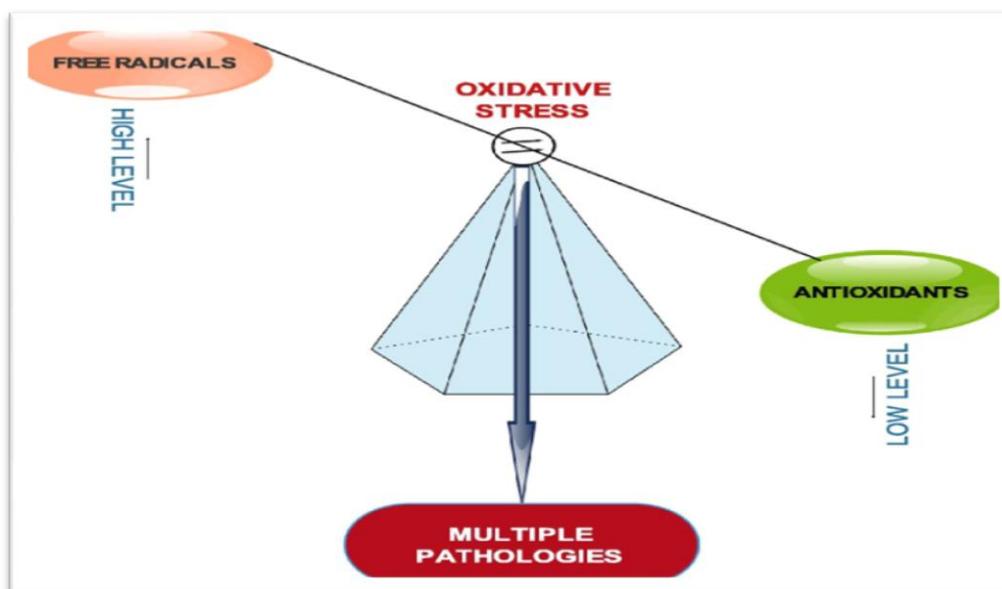


Figure 5. Stress Oxydatif, Déséquilibre entre les radicaux libre et les antioxydants (Ighodaro and Akinloye, 2018).

3.1. La relation entre le Diabète de type 1 et le stress oxydatif :

Dans le DT1, l'hyperglycémie active la formation de diacylglycérol (DAG), ainsi qu'une activation de PKC et de NADPH-oxydase, ce qui conduit à la production de ROS et de stress oxydatif dans le diabète. Tout cela conduit à une inflammation chronique qui est responsable des complications du diabète (Volpe *et al.*, 2018).

D'autre part, les troubles métaboliques pourraient conduire à un stress oxydatif, qui affecte négativement l'activité de l'insuline à travers plusieurs voies d'interaction et générant les espèces

réactives de l'oxygène (ROS). Ces espèces pourraient détériorer les cellules β du pancréas entraînant une libération réduite d'insuline (Ma et *al.*, 2018).

Le stress oxydatif altère la fonction des cellules β via plusieurs mécanismes moléculaires.

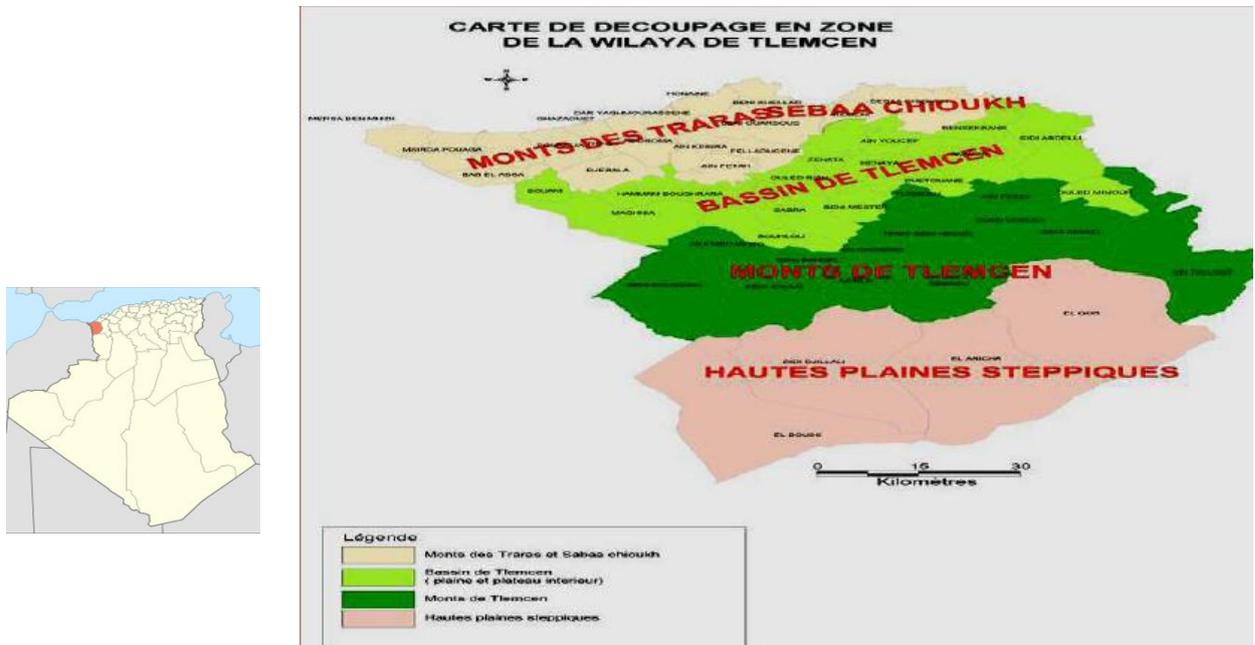
- Il réduit considérablement la production d'insuline.
- Il est à l'origine des complications du diabète.
- Altère l'inclusion de vésicules de proinsuline dans la membrane plasmique et réduit leur exocytose en réponse au glucose dans la circulation.
- Il peut également induire des processus apoptotiques dans les cellules pancréatiques entraînant la mort et la perte de cellules β .
- Une surcharge d'espèces de radicaux libres a un effet négatif sur les voies métaboliques dans les cellules β et altère les canaux K_{ATP} entraînant une diminution de la sécrétion d'insuline (Yaribeygi et *al.*, 2020).

Matériel et méthode

1. Zone d'étude :

La wilaya de Tlemcen (extrême ouest Algérien), à la fois frontière et côtière avec une façade maritime de 70 km, elle compte 949 132 habitants sur une superficie de 10 182 km². La wilaya est limitée géographiquement par :

- La mer méditerranée au Nord.
- La wilaya d'Ain Témouchent à l'Est.
- La wilaya de Sidi Bel Abbes à l'Est- Sud –Est.
- La wilaya de Saida au Sud.
- Le Maroc à l'Ouest.



2. Echantillonnage et période d'étude :

Notre travail est réalisé au niveau du « laboratoire de Chimie analytique et d'électrochimie » au sein de l'université Abou Bakr Belkaid, Tlemcen.

Il s'agit d'une étude épidémiologique de nature analytique transversale (cas/témoins) réalisée auprès de la population de Tlemcen, sur un groupe de patients diabétiques de type 1 âgés de moins de 15 ans.

Cette étude s'est étalée sur une période de 4 mois, allant de Février à Mai 2020.

Les sujets diabétiques ainsi que les sujets sains ayant participé étaient informés du but et du déroulement de l'étude. Le consentement de leurs parents a été obtenu.

2.1. Patients diabétiques :

Notre échantillon est constitué de 15 enfants et adolescents (9 garçons, 6 filles) dont l'âge moyen était de $11,4 \pm 3,1$ ans. Le recrutement a eu lieu au niveau du service de pédiatrie C.H.U Boudghen, appartenant au centre hospitalo-universitaire de Tlemcen.

2.2. Sujets témoins :

Cette population est constituée de 25 enfants et adolescents (10 garçons, 15 filles) dont l'âge moyen était de $9,6 \pm 4,6$ recrutés au niveau du service de pédiatrie C.H.U de Tlemcen et de quelques enfants de la famille.

3. Recueil d'informations :

La collecte des données avait été effectuée grâce à un questionnaire comprenant des informations relatives à l'identification des patients (nom, prénom, âge, sexe...) (**en annexe**) dans un but d'identifier les données socio-économiques, les paramètres biologiques chez les patients atteints de DT1 ainsi qu'aux témoins, et d'élargir le champ de la connaissance des facteurs réels qui peuvent engendrer cette infection. Grâce à une analyse statistique, les facteurs de risque du diabète de type 1 ont été déterminés chez la population d'étude.

4. Prélèvement sanguin :

Les prélèvements sanguins ont été effectués chez 15 patients diabétiques, le matin après un jeûne (au moins 8 heures) au niveau de la veine du pli du coude à l'aide d'une seringue stérile, le sang était prélevé chez chaque individu (sensibilisé et consentant) entre 2 à 4 ml de sang dans des tubes EDTA (Acide éthylène Tétracétique) et des Tubes héparines.

-Les tubes EDTA ont été conservés à -90°C afin de construire une banque d'ADN pour la procédure de l'extraction de l'ADN.

-Les tubes héparines ont été centrifugés à 2500 Tours pendant 10 min. Le plasma est conservé dans des eppendorfs dans un volume de 2,5 à 5 ml pour le dosage des glutathion peroxydases. Pour le culot il a été conservé à -80°.

5. Extraction de l'ADN à partir du sang total par la technique NaCl « salting out » :

L'extraction de l'ADN génomique humain à partir du sang total par la technique NaCl « salting out » a été effectuée au niveau du « laboratoire pédagogique du pôle de génétique » à la faculté des sciences de la nature et de la vie, département de Biologie, université Abou Bakr Belkaid –Tlemcen.

Les solutions et tampons utilisés dans l'extraction de l'ADN sont décrits en annexe (Tableau A1).

Le but de cette technique est d'isoler et d'obtenir de l'ADN avec une pureté élevée et de quantité importante pour permettre son analyse et réaliser l'étude du polymorphisme génétique de la glutathion peroxydase.

5.1. La lyse des globules rouges :

- Avant cette étape le sang doit être décongelé à 37°C. Cette lyse des globules rouges consiste à diluer le sang avec environ 2 à 5ml (le double de la solution initiale) de solution hypotonique TE 10/10 (Tris/HCl10mM+EDTA 10mM, PH=8.0) avec agitation douce, puis incubation dans la glace pendant 30 min (l'action conjuguée du Tris et du froid provoque un choc hypotonique conduisant à l'éclatement des globules rouges).
- On centrifuge à 2500T/min pendant 15 min en gardant l'équilibre (refaire une deuxième centrifugation si le culot n'est pas encore visible), on élimine doucement le surnageant qui contient les débris de globules rouges par une compte goutte graduée et on garde le culot qui s'est formé au fond du tube.
- On ajoute au culot un volume double de TE 10/10, on le met dans la glace pendant 10 min et centrifuger à 2500T/min pendant 15 min. On répète cette opération jusqu'à l'obtention d'une solution blanchâtre de globules blancs.
- Ces étapes consistent à éliminer les globules rouges (puisqu'elles ne contiennent pas de l'ADN) et toutes les impuretés du milieu extra cellulaire. Pour la centrifugation cette dernière permet de séparer les globules blancs des débris de globules rouges.

5.2. La lyse des globules blancs :

- Pour cette étape, on ajoute 5 ml de solution de lyse SLB (Tris/HCl 10mM, EDTA 0.1M, SDS 0,5%, PH=8,0) afin de dégrader les lipides et de déstabiliser les membranes des globules blancs et du noyau de la cellule pour libérer l'ADN, ensuite 50 µl de l'enzyme protéinase K est ajoutée à 20 mg/ml, pour favoriser la digestion des protéines associées à l'ADN nucléaire.
- Après homogénéisation, les tubes sont incubés au bain marie à 37°C sous agitation douce pendant 48h afin d'avoir une activité optimale de la protéinase K et pour permettre l'isolement de l'ADN.

5.3. Précipitation de l'ADN :

- Après incubation, 2ml de NaCl (5M) est ajoutée dans chaque tube, avec une agitation rapide et une centrifugation à 4000T/min pendant 10 min, puis le surnageant est récupéré et transféré dans des tubes à essais.
- Un volume double d'éthanol froid à haute force ionique (95°C) est ajouté à la suspension permettant la précipitation de l'ADN par retournement délicat du tube dans le but de visualiser les filaments de l'ADN sous forme de méduse.
- Dans cette étape la méduse d'ADN est visible à l'œil nu. La pelote est récupérée à l'aide d'une pipette à usage unique soudée à l'extrémité et rincée à l'éthanol 70% afin de se débarrasser des traces éventuelles de sels, (la pipette est chargée positivement alors que l'ADN est chargé négativement ce qui va faciliter l'attachement entre ces deux derniers). On met notre méduse d'ADN dans des eppendorfs et on la laisse à l'air libre pour que l'éthanol s'évapore.
- A la fin la méduse est dissoute dans une solution de Te 10/1 (Tris/HCl 10mM, EDTA 1mM, PH=8.0) selon la taille de la méduse :
 - Petite méduse → 100 à 200 µl
 - Méduse moyenne → 300 µl
 - Grande méduse → Jusqu'à 500 µl
- Pour une totale dissolution, les tubes sont laissés sous agitation douce à température ambiante pendant au moins 24h.
- ❖ En cas d'absence d'ADN on divise la solution en 2 tubes et on la met dans l'ultracentrifugeuse à 4000 T/min pendant 30 min, on élimine le surnageant et on laisse un petit volume, on met les tubes dans des portoirs et les mettre à l'étuve jusqu'à ce que la solution sèche.

- On ajoute la solution Te10/1 pendant 24h pour que l'ADN se dissout.
- Conserver à 4°C si c'est à court terme ou à -20°C si c'est à long terme.

5.4. Dosage et contrôle qualité de l'ADN :

- La vérification du degré de la pureté et dosage de l'ADN est effectuée par la mesure de la densité optique (DO) à l'aide d'un spectrophotomètre UV visible pour une quantification précise de l'ADN.
- Une première mesure à une longueur d'onde de 260nm d'un aliquote dilué au 1/100 (20µl d'ADN+198µl d'eau distillée stérile = 200 µl).
 - DO = 230 nm contamination avec l'EDTA.
 - DO = 260 nm les solutions ADN absorbent, les solutions de protéines absorbent partiellement.
 - DO = 280 nm les solutions de protéines absorbent, les solutions ADN absorbent partiellement.
 - DO = 320 nm contamination par l'étuve.
- Le ratio entre les valeurs 260 nm et 280 nm (A_{260}/A_{280}) fournit une estimation du degré de pureté des acides nucléiques.
- Une deuxième mesure à une longueur d'onde correspondante à 280 nm sert à détecter d'éventuels contaminants. Le rapport de $DO_{260nm} / 280 \text{ nm}$ est vérifié, il doit être situé dans l'intervalle [1.5-2]. Ce rapport est important avant la réalisation de toute PCR.
 - 1,8-2 → ADN est pure, il n'y a pas de contamination avec sel ou protéine.
 - >2 → Contamination par les Sels.
 - <1,5 → Contamination par les protéines.

(Une unité de DO à 260 nm correspond à une concentration d'ADN double brin à 50 ng/µl d'ADN).

6. Analyse statistique :

Grâce au logiciel Minitab version 19, les moyennes arithmétiques plus/moins les écart-types ont été calculées. Le test t de Student a été utilisé pour comparer entre 2 moyennes et le khi deux entre 2 pourcentages. La régression logistique binaire a permis de déterminer les facteurs de risque du diabète de type 1 chez la population étudiée. Le seuil de significativité est fixé à $p < 0,05$.

Résultats et interprétations

Résultats :

Les résultats de cette étude sont présentés en valeur absolue et en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyennes \pm écart type pour les variables quantitatives.

Notre étude avait été réalisée sur un échantillon total de 40 individus dont l'âge est compris entre 0 et 16 ans : 15 cas atteints par le diabète de type 1 et 25 témoins sains.

4. Les caractéristiques anthropométriques et sociodémographiques :

Les résultats des caractéristiques anthropométriques et sociodémographiques sont traduits dans le tableau suivant (Tableau 2) :

Tableau 2. Caractéristiques anthropométriques et sociodémographiques de la population d'étude.

Caractéristiques	Cas	Témoins	p-value
Localité			
Plaine	2 (13,33%)	7 (28%)	0,774
Haute plaine	1 (6,66%)	1 (4%)	
Mont de Tlemcen	11 (73,33%)	12 (48%)	
Bassin de Tlemcen	1 (6,66%)	5 (20%)	
Sexe			
Féminin	6 (40%)	15 (60%)	0,220
Masculin	9 (60%)	10 (40%)	
Age (ans)	11,4 \pm 3,11	9,6 \pm 4,56	0,320
Type d'habitation			
Individuel	9 (60%)	12 (48%)	0,462
Collectif	6 (40%)	13 (52%)	
Niveau d'instruction			
Analphabète	0 (0%)	5 (20%)	0,235
Primaire	4 (26,66%)	7 (28%)	
CEM	7 (46,66%)	10 (40%)	
Lycée	4 (26,66%)	3 (12%)	
Le groupe sanguin			
A	5 (33,33%)	9 (36%)	0,338
O	10 (66,66%)	13 (52%)	
Autres groupes	0 (0%)	3 (12%)	

Rhésus			
Positif	15 (100%)	4 (16%)	0,000
Négatif	0 (0%)	21 (84%)	
IMC (kg/M²)	18,35 ± 3,06	17,78 ± 3,85	0,456
Pathologies associées			
Rhumatisme	1 (6,66%)	/	/
Asthme	1 (6,66%)		
Thyroïde	2 (13,33%)		
aucune	11 (73,33%)		

1.1. La localité :

D'après nos résultats répartis dans le (tableau 2), la majorité des diabétiques se localisent dans le mont de Tlemcen avec 73,33% suivie par la plaine avec 13,33% et à la fin on a 6,66 % des cas diabétiques se situant dans la haute plaine steppique et dans le bassin de Tlemcen.

D'autre part, presque la moitié des sujets sains se localisent dans le mont de Tlemcen (48%), suivie de la plaine avec 28 % ensuite dans le bassin de Tlemcen avec 20%, et le plus faible taux se trouve dans la haute plaine de Tlemcen.

1.2. Age et sexe :

Nous avons inclus dans ce travail 40 individus, dont 15 patients diabétiques de type 1, et 25 patients sains qui ne présentent aucune maladie.

La population diabétique comprenait 6 sujets féminins (40%) contre 9 sujets masculins (60%), cela diffère de la population témoins qui présentait 15 sujets de sexe féminin (60%) contre 10 sujets de sexe masculins (40%). Il n'y avait pas de différence significative de sexe entre les cas et les témoins (p-value (0,22) > 0,05).

L'âge moyen des diabétiques était de 11,41±3,11 ans, alors que l'âge moyen des témoins était de 9,6±4,56 ans, avec des extrêmes allant de 0 à 16 ans pour les 2 sous-populations.

On remarque que la p-value (0,320) > 0,05 on peut déduire qu'il n'existe pas une différence significative d'âge entre les sains et les témoins.

Nous avons subdivisé notre population en 4 tranches d'âge correspondant chacune à une tranche d'âge de 4 ans les résultats sont exprimés dans le tableau ci-dessous (Tableau 3) :

Tableau 3. La répartition des diabétiques et des témoins selon la tranche d'âge et le sexe.

Tranches d'âge	Cas			Témoins		
	Garçons	Filles	Total	Garçons	Filles	Total
0-4	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(10%)	4(26,66%)	5 (20%)
5-9	3(33,33%)	2(33,33%)	5(33,33%)	2(20%)	4(26,66%)	6 (24%)
10-14	4(44,44%)	3(50%)	7(46,66%)	6(60%)	5(33,33%)	11(44%)
15-19	2(22,22%)	1(16%)	3(20%)	1(10%)	2(13,33%)	3 (12%)

Le Tableau 3 montre que la tranche la plus touchée par le diabète de type 1 était celle de [10-14] ans avec une prédominance légère du sexe féminin (50%) contre (44,44%), tandis que pour la tranche d'âge [15-19], le sexe masculin est légèrement majoritaire (22,22%) contre (16%).

Quant aux témoins on remarque que c'est la même tranche d'âge qui est répandue le plus avec une totalité de (44%), et une prédominance du sexe masculin (60%) contre (33,33).

La p-value calculée par la loi de Student concernant l'âge est égale à $0,320 > 0,05$, on déduit qu'il n'existe aucune différence significative d'âge entre les cas et les témoins.

1.3. Type d'habitat :

A partir de la figure 7, on remarque chez les cas, un nombre important de famille qui vivent dans des maisons ou appartements individuels (60%) contre (40%) d'habitation collective. Pour les témoins on remarque que les 2 graphes étaient presque similaires dans le type d'habitat collectif (52%) ou individuel (48%). Les résultats ne sont pas significativement différents entre les cas et les témoins ($p > 0,05$).

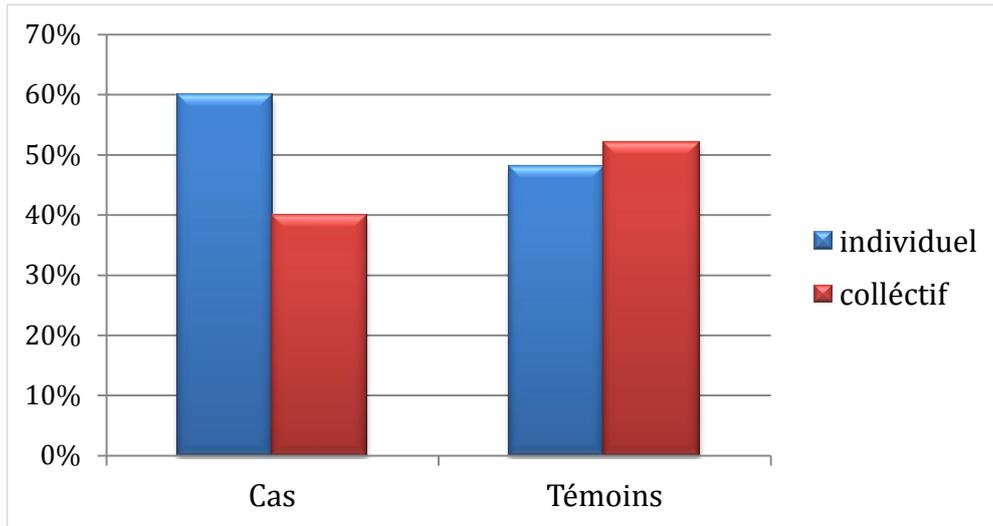


Figure 7. Répartition du type d’habitat des cas et des témoins .

1.4. Niveau d’instruction :

La population la plus répandue est scolarisée en cycle moyen avec 46,66% d’individus diabétiques et cela représente la tranche d’âge entre [10-14] ans, arrive en second lieu le cycle primaire et le cycle secondaire avec 27%.

Du côté des témoins, les enfants du cycle moyen représentent 40% d’individus, suivis de 28% qui sont en primaire, par contre on remarque dans les témoins la présence des enfants de bas âge avec un pourcentage de 20% et la tranche d’âge la moins répandue est celle du cycle secondaire avec un pourcentage de 12%. La p-value est égale à 0,235, les résultats ne sont pas significativement différents entre les cas et les témoins.

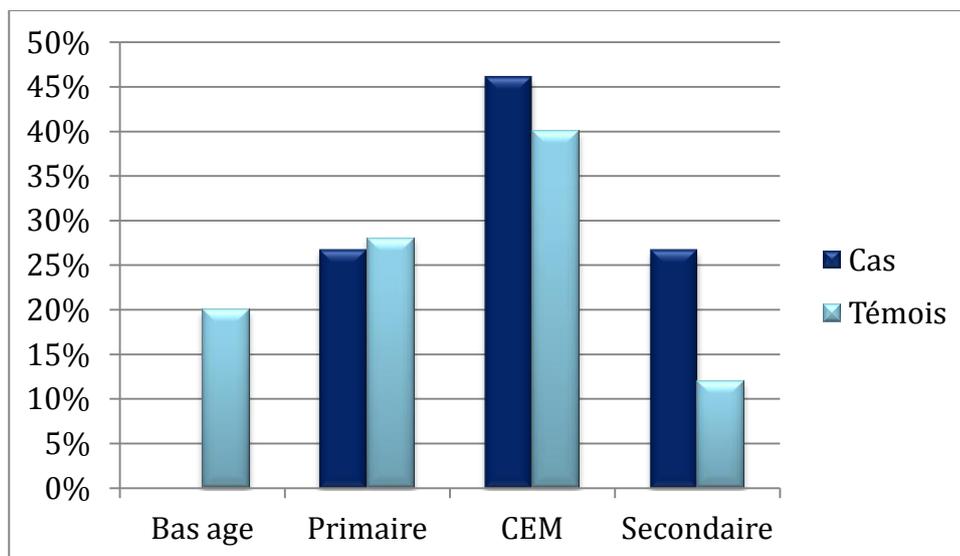


Figure 8. Distribution de la répartition des diabétiques et des témoins selon le niveau d’instruction.

1.5. Le rhésus et groupe sanguin :

Les résultats de notre étude montrent que plus de la moitié (66,66%) des sujets diabétiques appartenaient majoritairement au groupe sanguin O+ et 33,33% ont un groupe sanguin A+.

Concernant les témoins, 52% appartenaient au groupe sanguin O, 36% au groupe sanguin A et 12% aux autres groupes sanguins (B, AB). Le rhésus positif est majoritaire avec 84% contre 16% pour le rhésus négatif.

La P-value des groupes sanguins est égale à $0,338 > 0,05$, on peut conclure qu'il n'y a pas de différence significative dans le groupage des cas et des témoins.

On note aussi que la p-value calculée du rhésus est égale à $0,001 < 0,05$, notre étude présente des résultats significatifs entre les diabétiques et les témoins.

1.6. Indice de masse corporelle (IMC) :

L'IMC permet d'évaluer la corpulence en divisant la taille par le poids au carré.

Nos résultats sont reportés dans le tableau suivant :

Tableau 4. La répartition des diabétiques et des témoins selon le sexe et l'indice de masse corporelle.

IMC kg/m ²	Cas			Témoins		
	Garçons	Filles	Total	Garçons	Filles	Total
<16,5	4 (44,44%)	1 (16,6)	5 (33,33%)	3 (30%)	9 (60%)	12 (48%)
16,5-18,5	1 (11,11%)	3 (50%)	4 (26,66%)	4 (40%)	1 (6,66%)	5 (20%)
18,5-25	4 (44,44%)	2 (33,3)	6 (40%)	2 (20%)	5 (33,33%)	7 (28%)
25-30	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
30-35	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (4%)

A partir du tableau 2, la moyenne de l'IMC des enfants diabétiques était de $18,35 \pm 3,06$ kg/m². La moyenne des témoins était de $17,78 \pm 3,85$ kg/m². La majorité de notre population présentait une corpulence normale.

Selon le tableau 4 la majorité de notre population diabétique avait été caractérisée par un poids normal avec 40% dans la catégorie (18,5-25) kg/m², suivis de 33,33% de diabétiques qui sont en dénutrition (<16,5) kg/m², arrive 26.66% de diabétiques qui sont maigres (16,5-18,5) kg/m². Cependant, on ne marque aucune valeur des diabétiques en surpoids (25-30) kg/m² ou bien avec une obésité (30-35) kg/m².

Par contre on distingue que les garçons avec une fréquence de 44,44% étaient en dénutrition ou bien avec un poids normal contrairement aux filles diabétiques dont la moitié (50%) étaient maigres.

Concernant les témoins on remarque 48% qui sont en dénutrition (<16,5) kg/m², 28% présentaient un poids normal (18,5-25) kg/m², 20% étaient maigres (16,5-18,5) kg/m² arrive en dernier 4% des témoins qui présentaient une obésité (30-35) kg/m². Par contre aucun IMC entre (25-30) kg/m² qui signifie surpoids n'a été retrouvé chez les individus sains.

Les garçons témoins étaient majoritairement maigres avec (40%) et les filles témoins sont majoritairement en dénutrition (48%).

La p-value globale de l'IMC était égale à 0,456 > 0,05 cela signifie qu'il n'existe aucune différence significative entre les cas et les témoins.

1.7. Pathologies associées :

A partir du tableau 5, 73,33% de notre population diabétique ne présente aucune pathologie associée, 13,33% souffrent d'une thyroïdite dont 16,66 % chez les sujets féminins et 11,11% chez les sujets masculins, 16,66 % des filles diabétiques ont le rhumatisme et 11,11% des garçons sont asthmatiques.

Tableau 5. La répartition des pathologies associées chez la population diabétique selon le sexe.

Pathologies associées	Garçons	Filles	Total
Rhumatisme	0 (0%)	1 (16,66%)	1 (6,66%)
Asthme	1 (11,11%)	0 (0%)	1 (6,66%)
Thyroïde	1 (11,11%)	1 (16,66%)	2 (13,33%)
aucune	7 (77,77%)	4 (66,66%)	11 (73,33%)

2. Les paramètres glycémiques :

Les paramètres glycémiques se résument en glycémie et hémoglobine glyquée qui permettent d'apprécier l'équilibre glycémique. Le tableau suivant présente la moyenne \pm l'écart type de ces 2 derniers avec la p-value de la glycémie.

Tableau 6. Les caractéristiques des paramètres glycémiques chez les enfants diabétiques et les enfants sains.

Les paramètres Glycémiques	Cas	Témoins	p-value
La glycémie g/L	2,05 \pm 0,95 g/l	1 ,01 \pm 0,13 g/L	0,001
L'hémoglobine glyquée HbA1c %	9.43 \pm 0.01 %	/	/

2.1. La glycémie :

A partir du tableau 6, la moyenne de la glycémie chez les diabétiques était de 2,05 \pm 0,95 g/L, Cela veut dire que les enfants diabétiques présentaient une hyperglycémie, alors que la moyenne des témoins est égale à 1,01 \pm 0,13 g/L, les témoins présentent donc une glycémie normale.

La p-value (0,001) obtenue est hautement significative puisqu'elle est $< 0,05$, on peut déduire qu'il y a une différence significative entre la glycémie des cas et des témoins.

A partir du tableau 7, on remarque que la majorité d'individus diabétiques présentaient une hyperglycémie ($>1,26$) g/L avec 73,33%, et 20% présentent une glycémie normale (0,7-1,26) g/L et seulement 6,66% de diabétiques avaient une hypoglycémie ($<0,7$) g/L.

On remarque que les garçons présentent une hyperglycémie avec une fréquence de 77,77 % alors que les filles diabétiques sont légèrement moins touchées avec une fréquence de 66,66%, on n'a pas noté d'hypoglycémie chez les garçons contrairement aux filles qui présentent 16,66%, concernant la glycémie normale (0,7-1,26) g/L les garçons sont légèrement plus équilibrés (22,22%) que les filles (16,66%).

Pour les témoins, la glycémie a été définie pour 15 individus sur 25, on remarque que 60% des témoins ont une glycémie normale (0,7-1,26) g/L, et on ne note pas de différence entre les garçons et les filles sains.

Tableau 7 . La répartition des cas et des témoins selon le sexe et la glycémie.

Glycémie g/L	Cas			Témoins		
	Garçons	Filles	Total	Garçons	Filles	Total
< 0,7	0 (0%)	1 (16,66%)	1 (6,66%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
0,7 – 1,26	2 (22,22%)	1 (16,66%)	3 (20%)	6 (60%)	9 (60%)	15 (60%)
> 1,26	7 (77,77%)	4 (66,66%)	11 (73,33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Données manquantes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (40%)	6 (40%)	10 (40%)

2.2. L'hémoglobine Glyquée HbA1c :

Selon le tableau 6, la moyenne de l'Hba1c est de $9,43 \pm 0,01\%$ on peut déduire que notre population diabétique n'est pas bien équilibrée puisque la moyenne est largement supérieure à 6,50%.

Tableau 8. La répartition de l'HbA1c chez la population diabétique selon le sexe.

HbA1C %	Garçons	Filles	Total
$\leq 6,5$	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)
$> 6,50$	9 (60%)	6 (40%)	15(100%)

Hba1C : Hémoglobine glyquée.

3. Age de diagnostic du diabète chez la population diabétique :

D'après le tableau 9, l'âge moyen de diagnostic du diabète de type 1 était de $6,82 \pm 4,20$ ans, on remarque que la révélation au diabète chez les filles se passe plus tôt par rapport aux garçons.

Tableau 9 . Age de diagnostic du diabète chez la population diabétique.

Age de diagnostic du diabète	Garçons	Filles
$6,82 \pm 4,20$ (ans)	$7,91 \pm 4,75$ (ans)	$5,86 \pm 3,90$ (ans)

4. Les facteurs de risques du diabète dans la population étudiée :

4.1. Les facteurs génétiques :

Le tableau 10 résume les facteurs génétiques (présence de consanguinité et d'antécédent familiaux au diabète).

Tableau 10. Les facteurs génétiques liés au diabète chez les cas et les témoins.

Facteurs génétiques	Cas	Témoins	P-value
Consanguinité			
1 ^{er} degré	4 (26,66%)	2 (8%)	0,826
Absence de consanguinité	11 (73,33%)	23 (92%)	
ATCD familiaux du diabète			
ATCD familiaux du DT1	11 (73,33%)	8 (32%)	0,035
ATCD familiaux du DT2	4 (26,66%)	2 (8%)	
Sans ATCD familiaux	7 (46,66%)	6 (24%)	
	4 (26,66%)	17 (68%)	

ATCD : Antécédent

4.1.1. La consanguinité :

Concernant la consanguinité, on note que le taux de consanguinité du 1^{er} degré était plus élevé chez les sujets diabétiques (26,66%) contre (8%) chez les témoins, quant à l'absence de consanguinité on remarque que le taux était de (92%) chez les témoins et (73,33%) chez les personnes diabétiques.

La p-value calculée par le test de Khi-deux concernant la consanguinité est égale à 0,826 > 0.05 cela confirme qu'ils n'y a pas une différence significative entre les cas et les témoins.

4.1.2. Les Antécédents familiaux au diabète :

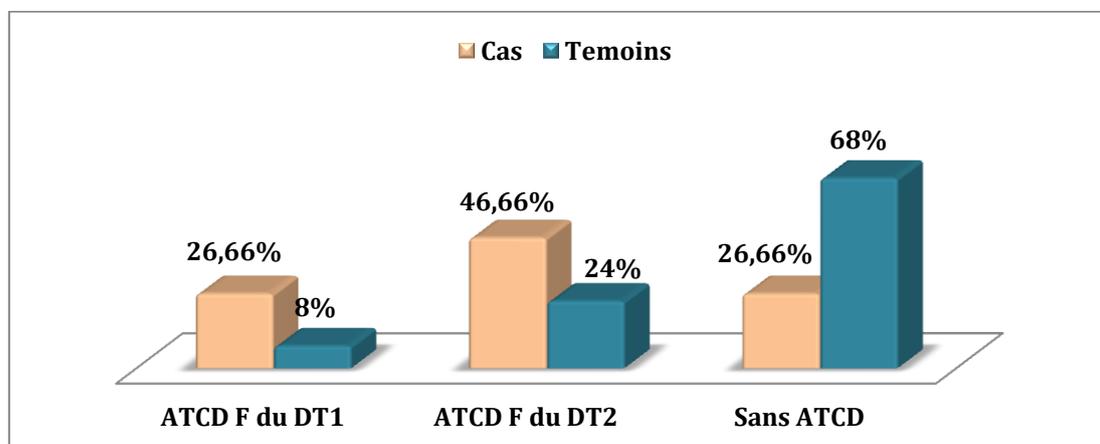


Figure 9 . Répartition des diabétiques et des témoins selon les antécédents familiaux du diabète. ATCD F : antécédentes familiaux, DT1 : Diabète de type 1, DT2 : Diabète de type 2

Selon le tableau 10, 73,33% des enfants diabétiques avaient des antécédents familiaux liés au diabète contre 32% chez la population témoin.

D'après la figure 9, 46,66% des diabétiques avaient dans la famille des parents atteints de DT2, 26,66% qui ont été atteints de DT1 et 26,66% sans antécédent familial.

Concernant les sujets sains, 68% des individus n'avaient pas d'antécédents familiaux liés au diabète, 24% de cette population avaient des ATCD familiaux du DT2 et seulement 8% avec des antécédents familiaux du DT1.

Notre P-value calculée est égale à $0,035 < 0,05$, on peut déduire qu'il existe une différence significative entre les cas et les témoins.

4.2. Les facteurs environnementaux :

Le tableau suivant représente les facteurs environnementaux (type d'allaitement et la présence ou l'absence des infections virales).

Tableau 11. Répartition des facteurs environnementaux selon les cas et les témoins.

Les facteurs environnementaux	Cas	Témoins	P-value
Le type d'allaitement			
Maternel	10 (66,66%)	17 (68%)	0,552
Artificiel	4 (26,66%)	4 (16%)	
Mixte	1 (6,66%)	4 (16%)	
Les infections virales			
Rougeole	2 (26,66%)	1 (4%)	0,144
Varicelle	6 (40%)	17 (68%)	
Oreillons	7 (46,66%)	21 (84%)	
Rubéole	0 (0%)	3 (12%)	
Aucune	4 (26,66%)	6 (24%)	

4.2.1. Le type d'allaitement :

Concernant le type d'allaitement à savoir maternel, artificiel ou mixte, Dans notre étude l'allaitement maternel est prédominant chez les diabétiques (66,66%) et chez les témoins (68%), suivis de 26,66% d'allaitement artificiel et 6,66% d'allaitement mixte chez les diabétiques. Pour les témoins on marque 16% qui ont reçu de l'allaitement artificiel et mixte aussi.

On déduit que les résultats obtenus ne sont pas significatifs concernant le type d'allaitement chez les cas et les témoins avec P-value=0,552.

4.2.2. Les infections virales :

La population diabétique était plus affectée par les oreillons (46,66%) et la varicelle (40%) suivis de la rougeole avec 26,66%, alors que 26,66% des diabétiques n'avaient aucun antécédent viral.

Concernant les témoins, 84% d'enfants sains ont été contaminés par les oreillons, 68% par la varicelle, 12% par la rubéole et 4% par la rougeole, on note aussi que 24% n'ont pas eu d'antécédent viral. On peut conclure qu'il n'y a pas de différence significative entre l'infection virale chez les cas et chez les témoins avec p-value=0,035.

5. Résultats de l'étude du modèle de régression logistique binaire :

Nous avons effectué une régression logistique binaire ajusté à tous les paramètres afin d'identifier les variables explicatives associées au diabète de type 1 dans notre population. Seuls les odds ratio significatifs ont été retenus.

Les facteurs retenus par l'étude du modèle logistique étaient : les antécédents familiaux du diabète de type 1 (p=0,044 ; OR=8,00 ; IC95 : 1,06- 60,32) et les antécédents familiaux du diabète de type 2 (p= 0,073 ; OR= 4,00 ; IC95 : 0,88-18,21).

Tableau 12. Résultats de l'étude du modèle de régression logistique binaire.

Prédicteur	Z	P-value	Odds Ratio	IC 95%
Constante	-2,48	0,013		
ATCD F au DT1	2,02	0,044	8,00	[1,06-60,32]
ATCD F au DT2	1,79	0,073	4,00	[0,88-18,21]

ATCD F : Antécédents familiaux, DT1 : Diabète de type 1, DT2 : Diabète de type 2

Tableau 13. Mesure d'association (entre la variable de réponse et les prévisions de probabilité).

Paires	Nombre	Pourcentage	Mesures récapitulatives	
Concordant	204	54,4 %	D de Somers	0,41
Discordant	50	13,3%	Gamma de Goodman-Kruskal	0,61
Ex aequo	121	32,3%	Tau-a de Kendall	0,20
Total	375	100,0%		

Ce tableau indique les capacités prévisionnelles de ce modèle. On constate un très fort pourcentage de paires concordantes (54,4%). Le D de Somers, le Gamma de Goodman-Kruskal et Tau-a de Kendall sont des résumés du Tableau des paires concordantes et discordantes.

Ces mesures sont comprises entre 0 et 1, où les valeurs les plus élevées indiquent que le modèle a de meilleures capacités de prévision.

Dans ce cas, les deux premières mesures valant 0,41 et 0,61 impliquent une très forte capacité de prévision. Le Tau-a de Kendall donne une capacité prévisionnelle relativement bonne.

5. Résultats de l'extraction d'ADN :

Notre étude avait consisté en une extraction de l'ADN par la méthode du salting out, en vue de l'étude du polymorphisme génétique de l'exon 1 de la glutathion peroxydases 3. Le SNP concernait la substitution 198 C/T (cytosine/thymine).

L'étude de la purification des acides nucléiques a été faite par spectrophotométrie, on a obtenu une bonne absorbance à 260 et 280 nm, le rapport indicatif était entre 1,8-2 dans 70% de l'ADN extrait chez les diabétiques et 59% chez les témoins.

En raison de la pandémie du covid-19, ces analyses n'ont pas pu être menées à bien et ni l'activité de l'enzyme ni le polymorphisme génétique n'ont pu être étudiés.

Discussion

Cette étude a permis d'établir le profil des sujets à haut risque de diabète de type 1 dans la région de Tlemcen (extrême ouest Algérien).

Selon nos données, 73,33% de la population diabétique se situe dans le mont de Tlemcen et 13,33% dans la plaine. L'étude menée par (Zaoui et *al.*, 2007) a mis l'accent sur l'augmentation de la prévalence du diabète de type 1 en milieu urbain plutôt qu'en milieu rural.

Globalement, notre étude montre une légère prédominance du sexe masculin avec 60% et un sexe ratio (garçon/fille = 1,5), cela conforte avec l'étude de (Green et *al.*, 1992) qui reporte des résultats en faveur d'un risque accru de DT1 chez les garçons comparé aux filles. La cause serait la prévalence des auto-anticorps anti-insuline qui est plus élevée chez les garçons que chez les filles durant leur adolescence (Devendra et *al.*, 2004).

Un autre schéma distinctif a été observé de sorte que les régions à forte incidence de diabète de type 1 ont une prédominance du sexe masculin, tandis que les régions à faible incidence signalent une prédominance du sexe féminin (Green et *al.*, 1992).

En ce qui concerne l'incidence du diabète de type 1, il semblerait que quel que soit le pays concerné, l'incidence du diabète augmente avec l'âge pour atteindre un pic autour de la puberté (Dahlquist and Mustonen, 2000).

Dans notre étude on a remarqué que la tranche d'âge 10-14 ans, soit l'âge de la puberté, est la plus touchée par le diabète de type 1, cela concorde avec l'étude de (Lucier and Weinstock, 2019), qui ont observé un pic d'incidence autour de la puberté.

Dans une autre étude menée par (Niar et *al.*, 2015) dans la population d'Oran (Nord-Ouest Algérien), le DT1 toucherait principalement les classes d'âge 0-4 et 5-9 ans, dont les incidences durant la même période atteignent ou dépassent celle des 10-14 ans. Ces résultats s'opposent à l'étude française de (Mauny et *al.*, 2005) qui rapporte que l'incidence du DT1 est plus élevée dans un âge précoce entre 6 mois et un an.

A noter que la population diabétique la plus répandue dans notre échantillon est scolarisée en cycle moyen, d'après nos résultats on n'a pas trouvé un lien entre le niveau d'instruction et l'apparition du diabète de type 1. Nos résultats sont en cohérence avec ceux de (Zaoui et *al.*, 2007) qui n'a constaté aucune relation entre les niveaux d'instruction des individus interrogés, quels que soient le sexe et le milieu avec le diabète de type 1.

Les résultats de notre étude montrent une prédominance du groupe sanguin O+, nos résultats sont en accord avec le travail réalisé par (Zaoui et *al.*, 2007) dans la population de Tlemcen.

D'après l'hypothèse de l'accélération développée par Wilkin en 2001, qui disait que les enfants ayant un IMC élevé sont plus susceptibles de développer un diabète de type 1, cette hypothèse n'est pas confirmée par les observations dans divers pays (Betts et *al.*, 2005).

Dans notre étude, la moyenne d'IMC est égale à $18,35 \pm 3,06 \text{ kg/m}^2$, et 40 % de notre échantillon ont un indice de masse corporelle dans les normes.

A la lumière de nos résultats, la majorité des diabétiques (73,33%) ne présentaient pas de pathologies associées, 13,33% avaient une thyroïdite, et 6,66% avec du rhumatisme ou de l'asthme, notre population ne présentaient pas de pathologies associées, vu que le DT1 est toujours diagnostiqué au premier car il apparaît d'une manière aiguë généralement et facile à identifier (Aziz et *al.*, 2013).

D'une manière générale, la moyenne de la glycémie est égale à $2,05 \pm 0,95 \text{ g/L}$ dont 73,33% ont un taux de glycémie qui dépasse $1,26 \text{ g/L}$, ce qui est signe d'un mauvais équilibre et une mauvaise absorbance, alors que les témoins ont une moyenne glycémique de $1,01 \pm 0,13 \text{ g/L}$ signe d'un bon équilibre.

L'HbA1c est un reflet de la glycémie des trois mois précédents. Elle peut aider au diagnostic de diabète mais ne peut être un critère suffisant, l'HbA1c ne rend pas compte des pics d'hyperglycémie enregistrés les jours précédents mais permet d'évaluer le risque d'exposition du patient aux complications liées au diabète.

Dans notre population la moyenne de l'HbA1c est de $9,43 \pm 0,01\%$ ce qui reflète un mauvais équilibre glycémique. Selon les recommandations de l'American Diabetes Association (ADA), pour un bon équilibre, l'HbA1c doit être $< 7\%$.

Concernant l'âge de diagnostic, l'âge moyen de révélation au diabète est de $6,82 \pm 4,20$ ans cela concorde avec les études de (Lévy-Marchal, 2007) qui a rapporté dans son travail que l'âge moyen du diagnostic chez les enfants diabétiques français était de 10,6 ans.

Le mariage consanguin est une pratique matrimoniale qui reste très répandue en Algérie et dans le monde arabo-islamique (Klat, 1986).

Dans notre étude, nous avons un taux de consanguinité égale à 26,66% chez les diabétiques de type 1 contre 8% chez les témoins. Ces résultats sont en accord avec l'étude de (Zaoui and Biémont, 2002) qui ont démontré qu'en Algérie plus exactement à Tlemcen le taux de consanguinité est plus élevé en milieu rural (40,5%) qu'en milieux urbain (30,6%).

Par ailleurs, d'après (Dali-Sahi et *al.*, 2014) le facteur consanguinité est indéniablement présent dans l'apparition du DT1 dans la région de Tlemcen.

Il est intéressant de noter que dans notre population, 73,33% des diabétiques ont au moins un membre de famille diabétique (p inférieur à 0,05), nous avons remarqué aussi que les antécédents familiaux de diabète de type 2 sont plus présents que les antécédents familiaux au diabète de type 1 qui a une $p=0,044$.

En effet, d'après (Zaoui et *al.*, 2007) le facteur génétique semble très présent. Plus de 50% des diabétiques ont au moins un membre de leur famille atteint de la maladie.

D'autres études finlandaises ont également retrouvé que les apparentés au premier degré avaient 15 à 20% plus de risque de développer un diabète de type 1 par rapport à la population générale (Karvonen et *al.*, 1999), et la progéniture des mères affectées à un risque de 2% à 3%, tandis que la progéniture des pères affectés à un risque de 7% (Hämäläinen and Knip, 2002).

Il est également important de noter que les frères et sœurs d'enfants dont le diabète de type 1 est apparu avant l'âge de 5 ans ont un risque cumulatif de diabète trois à cinq fois plus élevé à 20 ans que les frères et sœurs d'enfants diagnostiqués entre 5 et 15 ans (Gillespie et *al.*, 2002).

Plusieurs études suggèrent qu'il existe une relation entre l'introduction précoce des produits laitiers dans l'alimentation infantile et l'augmentation du risque de diabète de type 1.

L'introduction précoce de protéines du lait de vache, chez des enfants à prédisposition génétique au diabète de type 1, pourrait être associée à un développement accru d'auto-anticorps (Wahlberg et *al.*, 2006).

Selon nos données, le type d'allaitement n'est pas un facteur de risque de DT1 dans notre population diabétique, du fait que la p -value =0,552. Nos résultats confirment ceux auxquels sont parvenus Dali-sahi et Benmansour initiée en 2014.

Une méta-analyse a retrouvé d'une part, qu'un allaitement maternel inférieur à 3 mois était associé à un risque de diabète de type 1 (risque relatif de 1,4) et d'autre part, que 30 % des cas pourraient être évités par l'éviction du lait de vache lors des quatre premiers mois de vie (Gerstein, 1994).

De ce fait deux hypothèses ont été élucidées :

- D'une part, un allaitement maternel suffisamment long (3 à 18 mois) pourrait protéger contre la survenue ultérieure d'un diabète de type 1.
- D'autre part, l'introduction précoce de protéines du lait de vache, chez des sujets à risque génétique de diabète de type 1, pourrait constituer un facteur de risque (Dali-Sahi et Benmansour , 2014).

Des études épidémiologiques menées en Finlande montrent que le développement de l'auto-immunité des cellules bêta est parallèle au schéma saisonnier de l'infection à entérovirus (Knip et *al.*, 2005). En effet le diabète débute souvent en automne ou en hiver, période où les infections sont plus fréquentes (Dahlquist, 2006).

On a voulu vérifier la relation entre le diabète de type 1 et les infections virales dans notre population ou il apparaît qu'il n'y a aucun effet des infections virales sur le diabète de type 1 du fait qu'on a obtenu une p-value= 0,144.

L'étude de la régression logistique a démontré que les individus ayant des antécédents familiaux au DT1 ont 8 fois plus de risque d'avoir le diabète de type 1 avec (p=0,044) et 4 fois plus de risque pour les individus ayant des antécédents familiaux au DT2 avec (p= 0,073).

Suite au déroulement de ces derniers événements, mon projet de recherche n'est pas arrivé à son terme, je souhaiterai accomplir ce travail dans un proche avenir et dans des situations meilleurs.

CONCLUSION

Dans le monde, le diabète de type 1 pose un problème majeur de santé publique avec une prévalence en continuelle progression. L'Algérie est également concernée par ce fléau qui occupe la 2eme position des maladies chroniques.

Le diabète est une pathologie complexe qui expose à de nombreuses complications aiguës et surtout chroniques aux mécanismes intriqués tels que les risques cardiovasculaires, des insuffisances rénales ou bien la cécité. Le diabète doit être prévenu au plus tôt afin de contrer les principales responsables des complications à court terme et à long terme.

Ce travail a permis de déterminer les facteurs de risque impliqués dans la pathogénèse du DT1 au niveau de la région de Tlemcen. Les antécédents familiaux de diabète de type 1 et de type 2 et les antécédents personnel sont retenus comme des facteurs significatifs, ni la consanguinité ni l'allaitement ou les infections virales ne semblent augmenter le risque de diabète de type 1.

Les résultats de ce modeste travail constituent une base d'un travail à poursuivre et à améliorer pour une étude beaucoup plus approfondie pour améliorer la compréhension de la survenue du DT1 dans la population de l'extrême ouest algérien.

Par ce travail, nous espérons contribuer à la sensibilisation de la population à risque sur le rôle de l'environnement et les habitudes de vie dans la lutte contre cette maladie.

La deuxième partie en relation avec l'activité de la glutathion peroxydase et la protection des diabétiques de type 1 contre les effets néfastes des radicaux libre et par voie de conséquence du stress oxydatif n'a pas pu être réalisée, en raison des conditions exceptionnelles dans lesquelles s'est déroulé ce travail. L'extraction d'ADN des cas et témoins a permis de constituer une banque permettant d'étudier ultérieurement le polymorphisme génétique de ce groupe d'enzyme et de déterminer plus en avant leurs relations avec l'apparition des complications précoces du DT1.

Référence bibliographique

A

An, Byung Chull, Yoo-Duk Choi, In-Jae Oh, Ju Han Kim, Jae-Il Park, et Seung-won Lee. « GPx3-mediated redox signaling arrests the cell cycle and acts as a tumor suppressor in lung cancer cell lines ». *PLoS ONE* 13, n° 9 (27 septembre 2018). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204170>.

Anderson, Mark S., et Jeffrey A. Bluestone. « The NOD Mouse: A Model of Immune Dysregulation ». *Annual Review of Immunology* 23 (2005): 447-85. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115643>.

Asayama, K., T. Nakane, K. Dobashi, K. Kodera, H. Hayashibe, N. Uchida, et S. Nakazawa. « Effect of Obesity and Troglitazone on Expression of Two Glutathione Peroxidases: Cellular and Extracellular Types in Serum, Kidney and Adipose Tissue ». *Free Radical Research* 34, n° 4 (avril 2001): 337-47. <https://doi.org/10.1080/10715760100300291>.

Association, American Diabetes. « 2. Classification and Diagnosis of Diabetes ». *Diabetes Care* 39, n° Supplement 1 (1 janvier 2016): S13-22. <https://doi.org/10.2337/dc16-S005>.

Association, American Diabetes. « Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus ». *Diabetes Care* 37, n° Supplement 1 (1 janvier 2014): S81-90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>.

Atkinson, Mark A, George S Eisenbarth, et Aaron W Michels. « Type 1 diabetes ». *Lancet* 383, n° 9911 (4 janvier 2014): 69-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7).

Aziz I, Sanders D et Leeds JS (2013) Maladie coeliaque et diabète de type 1. *Journal for Health care professionals* :1-4.

B

Banerjee, Monisha, et Pushpank Vats. « Un polymorphisme de séquence de polyalanine dans l'exon 1 du gène GPx-1 produit 3 allèles avec 5, 6 ou 7 répétitions d'alanine. Les hommes avec au moins une répétition de 6-alanine avaient un risque significativement accru de CAD. » *Redox Biology* 2 (11 décembre 2013): 170-77. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.001>.

Barrett, Caitlyn W., Wei Ning, Xi Chen, J. Joshua Smith, Mary K Washington, Kristina E. Hill, Lori A. Coburn, et al. « Tumor suppressor function of the plasma glutathione peroxidase Gpx3 in colitis-associated carcinoma ». *Cancer research* 73, n° 3 (1 février 2013): 1245-55. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-3150>.

Barrett, Jeffrey C., David G. Clayton, Patrick Concannon, Beena Akolkar, Jason D. Cooper, Henry A. Erlich, Cécile Julier, et al. « Genome-Wide Association Study and Meta-Analysis Find That over 40 Loci Affect Risk of Type 1 Diabetes ». *Nature Genetics* 41, n° 6 (juin 2009): 703-7. <https://doi.org/10.1038/ng.381>.

Basina, Marina, et David M. Maahs. « Age at Type 1 Diabetes Onset: A New Risk Factor and Call for Focused Treatment ». *Lancet (London, England)* 392, n° 10146 (11 2018): 453-54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31811-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31811-7).

BELLINGER, Frederick P., Arjun V. RAMAN, Mariclaire A. REEVES, et Marla J. BERRY. « Regulation and function of selenoproteins in human disease ». *The Biochemical journal* 422, n° 1 (29 juillet 2009): 11-22. <https://doi.org/10.1042/BJ20090219>.

Benotmane, A., F. Mohammedi, F. Ayad, K. Kadi, et A. Azzouz. « Diabetic Foot Lesions: Etiologic and Prognostic Factors ». *Diabetes & Metabolism* 26, n° 2 (avril 2000): 113-17.

Benstoem, Carina, Andreas Goetzenich, Sandra Kraemer, Sebastian Borosch, William Manzanares, Gil Hardy, et Christian Stoppe. « Selenium and Its Supplementation in Cardiovascular Disease—What do We Know? » *Nutrients* 7, n° 5 (27 avril 2015): 3094-3118. <https://doi.org/10.3390/nu7053094>.

Betts, P., J. Mulligan, P. Ward, B. Smith, et T. Wilkin. « Increasing Body Weight Predicts the Earlier Onset of Insulin-Dependant Diabetes in Childhood: Testing the “accelerator Hypothesis” (2) ». *Diabetic Medicine*, 20 août 2005. <https://eurekamag.com/research/004/200/004200244.php>.

Beyan, Huriya, Harriette Riese, Mohammed I. Hawa, Guisi Beretta, Howard W. Davidson, John C. Hutton, Huibert Burger, et al. « Glycotoxin and Autoantibodies Are Additive Environmentally Determined Predictors of Type 1 Diabetes: A Twin and Population Study ». *Diabetes* 61, n° 5 (mai 2012): 1192-98. <https://doi.org/10.2337/db11-0971>.

Bluestone, Jeffrey A., Kevan Herold, et George Eisenbarth. « Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes ». *Nature* 464, n° 7293 (29 avril 2010): 1293-1300.

Brigelius-Flohé, Regina, et Matilde Maiorino. « Glutathione Peroxidases ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 1830, n° 5 (mai 2013): 3289-3303. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.020>.

Brigelius-Flohé, Regina, et Matilde Maiorino. « Glutathione Peroxidases ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 1830, n° 5 (mai 2013): 3289-3303. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.020>.

Buraczynska, Monika, Kinga Buraczynska, Michal Dragan, et Andrzej Ksiazek. « Pro198Leu Polymorphism in the Glutathione Peroxidase 1 Gene Contributes to Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Patients ». *NeuroMolecular Medicine* 19, n° 1 (1 mars 2017): 147-53. <https://doi.org/10.1007/s12017-016-8438-2>.

Burrack, Adam L., Tijana Martinov, et Brian T. Fife. « T Cell-Mediated Beta Cell Destruction: Autoimmunity and Alloimmunity in the Context of Type 1 Diabetes ». *Frontiers in Endocrinology* 8 (5 décembre 2017). <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00343>.

C

Chen, Yi-Ing, Pei-Chi Wei, Jye-Lin Hsu, Fang-Yi Su, et Wen-Hwa Lee. « NPGPx (GPx7): a novel oxidative stress sensor/transmitter with multiple roles in redox homeostasis ». *American Journal of Translational Research* 8, n° 4 (15 avril 2016): 1626-40.

Cheng, W. H., Y. S. Ho, D. A. Ross, B. A. Valentine, G. F. Combs, et X. G. Lei. « Cellular Glutathione Peroxidase Knockout Mice Express Normal Levels of Selenium-Dependent Plasma and Phospholipid Hydroperoxide Glutathione Peroxidases in Various Tissues ». *The Journal of Nutrition* 127, n° 8 (août 1997): 1445-50. <https://doi.org/10.1093/jn/127.8.1445>.

Chiarelli, Francesco, Cosimo Giannini, et Marina Primavera. « Prediction and prevention of type 1 diabetes in children ». *Clinical Pediatric Endocrinology* 28, n° 3 (2019): 43-57. <https://doi.org/10.1297/cpe.28.43>.

Cho, Chun-Seok, Sukmook Lee, Geun Taek Lee, Hyun Ae Woo, Eui-Ju Choi, et Sue Goo Rhee. « Irreversible Inactivation of Glutathione Peroxidase 1 and Reversible Inactivation of Peroxiredoxin II by H₂O₂ in Red Blood Cells ». *Antioxidants & Redox Signaling* 12, n° 11 (1 juin 2010): 1235-46. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2701>.

Chung, Sung Soo, Min Kim, Byoung-Soo Youn, Nam Seok Lee, Ji Woo Park, In Kyu Lee, Yun Sok Lee, et al. « Glutathione Peroxidase 3 Mediates the Antioxidant Effect of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ in Human Skeletal Muscle Cells ». *Molecular and Cellular Biology* 29, n° 1 (1 janvier 2009): 20-30. <https://doi.org/10.1128/MCB.00544-08>.

D

Dabelea, Dana, Arleta Rewers, Jeanette M. Stafford, Debra A. Standiford, Jean M. Lawrence, Sharon Saydah, Giuseppina Imperatore, et al. « Trends in the Prevalence of Ketoacidosis at Diabetes Diagnosis: The SEARCH for Diabetes in Youth Study ». *Pediatrics* 133, n° 4 (avril 2014): e938-945. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2795>.

Daems, Caroline, Juliette Vanderroost, et Philippe A Lysy. « Diabete de type 1 : une maladie auto-immune, vraiment ? », s. d., 8.

Dahlquist, G. « Can We Slow the Rising Incidence of Childhood-Onset Autoimmune Diabetes? The Overload Hypothesis ». *Diabetologia* 49, n° 1 (1 janvier 2006): 20-24. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0076-4>.

Dahlquist, G., et L. Mustonen. « Analysis of 20 Years of Prospective Registration of Childhood Onset Diabetes Time Trends and Birth Cohort Effects. Swedish Childhood Diabetes Study Group ». *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 89, n° 10 (octobre 2000): 1231-37. <https://doi.org/10.1080/080352500750027628>.

Dali-Sahi M. et Benmansour1 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.

Devendra, Devasenan, Edwin Liu, et George S. Eisenbarth. « Type 1 Diabetes: Recent Developments ». *BMJ* 328, n° 7442 (25 mars 2004): 750-54. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7442.750>.

E

Espinoza, Sara E., Hongfei Guo, Neal Fedarko, Amy DeZern, Linda P. Fried, Qian-Li Xue, Sean Leng, Brock Beamer, et Jeremy D. Walston. « Glutathione Peroxidase Enzyme Activity in Aging ». *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 63, n° 5 (mai 2008): 505-9.

F

FERDI, Nour El Houda, Khalida ABLA, et Haroun CHENCHOUNI. « Effect of Socioeconomic Factors and Family History on the Incidence of Diabetes in an Adult Diabetic Population from Algeria ». *Iranian Journal of Public Health* 45, n° 12 (décembre 2016): 1636-44.

G

Gale, E. a. M. « Type 1 Diabetes in the Young: The Harvest of Sorrow Goes On ». *Diabetologia* 48, n° 8 (août 2005): 1435-38. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1833-0>.

Gerstein, H. C. « Cow's Milk Exposure and Type I Diabetes Mellitus. A Critical Overview of the Clinical Literature ». *Diabetes Care* 17, n° 1 (janvier 1994): 13-19. <https://doi.org/10.2337/diacare.17.1.13>.

Gill, Sarvajeet Singh, et Narendra Tuteja. « Reactive Oxygen Species and Antioxidant Machinery in Abiotic Stress Tolerance in Crop Plants ». *Plant Physiology and Biochemistry* 48, n° 12 (1 décembre 2010): 909-30. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2010.08.016>.

Gillespie, Kathleen M., Edwin A. M. Gale, et Polly J. Bingley. « High Familial Risk and Genetic Susceptibility in Early Onset Childhood Diabetes ». *Diabetes* 51, n° 1 (janvier 2002): 210-14. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.1.210>.

Giwa, Adebola Matthew, Rizwan Ahmed, Zahra Omidian, Neha Majety, Kagan Ege Karakus, Sarah M Omer, Thomas Donner, et Abdel Rahim A Hamad. « Current understandings of the pathogenesis of type 1 diabetes: Genetics to environment ». *World Journal of Diabetes* 11, n° 1 (15 janvier 2020): 13-25. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i1.13>.

Góth, László, Péter Rass, et Anikó Páy. « Catalase Enzyme Mutations and Their Association with Diseases ». *Molecular Diagnosis* 8, n° 3 (1 septembre 2004): 141-49. <https://doi.org/10.1007/BF03260057>.

Green, A., E. A. Gale, et C. C. Patterson. « Incidence of Childhood-Onset Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: The EURODIAB ACE Study ». *Lancet (London, England)* 339, n° 8798 (11 avril 1992): 905-9. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90938-y](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90938-y).

Hämäläinen, Anu-Maaria, et Mikael Knip. « Autoimmunity and Familial Risk of Type 1 Diabetes ». *Current Diabetes Reports* 2, n° 4 (août 2002): 347-53. <https://doi.org/10.1007/s11892-002-0025-2>.

H

Harjutsalo, Valma, Lena Sjöberg, et Jaakko Tuomilehto. « Time Trends in the Incidence of Type 1 Diabetes in Finnish Children: A Cohort Study ». *Lancet (London, England)* 371, n° 9626 (24 mai 2008): 1777-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60765-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60765-5).

Hattersley, Andrew, Jan Bruining, Julian Shield, Pal Njolstad, et Kim C. Donaghue. « The Diagnosis and Management of Monogenic Diabetes in Children and Adolescents ». *Pediatric Diabetes* 10, n° s12 (2009): 33-42. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00571.x>.

Henkle-Dührsen, K. « Antioxidant enzyme families in parasitic nematodes ». *Molecular and Biochemical Parasitology* 114, n° 2 (mai 2001): 129-42. [https://doi.org/10.1016/S0166-6851\(01\)00252-3](https://doi.org/10.1016/S0166-6851(01)00252-3).

Hummel, M., M. Fuchtenbusch, M. Schenker, et A. G. Ziegler. « No Major Association of Breast-Feeding, Vaccinations, and Childhood Viral Diseases with Early Islet Autoimmunity in the German BABYDIAB Study ». *Diabetes Care* 23, n° 7 (juillet 2000): 969-74. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.7.969>.

I

Ighodaro, O. M., et O. A. Akinloye. « First Line Defence Antioxidants-Superoxide Dismutase (SOD), Catalase (CAT) and Glutathione Peroxidase (GPX): Their Fundamental Role in the Entire Antioxidant Defence Grid ». *Alexandria Journal of Medicine* 54, n° 4 (1 décembre 2018): 287-93. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>.

International Diabetes Federation. 2020. <https://idf.org/our-network/regions-members/africa/welcome.html>

J

Jacobsen, Laura, et Desmond Schatz. « Current and Future Efforts toward the Prevention of Type 1 Diabetes ». *Pediatric Diabetes* 17 Suppl 22 (2016): 78-86. <https://doi.org/10.1111/pedi.12333>.

K

Kahanovitz, Lindy, Patrick M. Sluss, et Steven J. Russell. « Type 1 Diabetes – A Clinical Perspective ». *Point of care* 16, n° 1 (mars 2017): 37-40. <https://doi.org/10.1097/POC.000000000000125>.

Karvonen, M., J. Pitkäniemi, et J. Tuomilehto. « The Onset Age of Type 1 Diabetes in Finnish Children Has Become Younger. The Finnish Childhood Diabetes Registry Group ». *Diabetes Care* 22, n° 7 (juillet 1999): 1066-70. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.7.1066>.

Klat, Myriam, et Adèle Khudr. « Religious endogamy and consanguinity in marriage patterns in Beirut, Lebanon ». *Social Biology* 33, n° 1-2 (1 mars 1986): 138-45. <https://doi.org/10.1080/19485565.1986.9988631>.

Knip, Mikael, Heli Siljander, Jorma Ilonen, Olli Simell, et Riitta Veijola. « Role of Humoral Beta-Cell Autoimmunity in Type 1 Diabetes ». *Pediatric Diabetes* 17 Suppl 22 (2016): 17-24. <https://doi.org/10.1111/pedi.12386>.

Knip, Mikael, Riitta Veijola, Suvi M. Virtanen, Heikki Hyöty, Outi Vaarala, et Hans K. Akerblom. « Environmental Triggers and Determinants of Type 1 Diabetes ». *Diabetes* 54 Suppl 2 (décembre 2005): S125-136. https://doi.org/10.2337/diabetes.54.suppl_2.s125.

L

Lamri, Larbi, Erofile Gripiotis, et Alessandra Ferrario. « Diabetes in Algeria and challenges for health policy: a literature review of prevalence, cost, management and outcomes of diabetes and its complications ». *Globalization and Health* 10 (24 février 2014): 11. <https://doi.org/10.1186/1744-8603-10-11>.

Lévy-Marchal C, Fagot-Campagna A, Daniel M (2007) Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant, maladie chroniques et traumatismes, Institut de veille sanitaire .Inserm

Liu, Chao, Sijia Song, Junkai Zhang, Xiao Li, et Huijie Gao. « Effects of GSTA1 and GPX3 Polymorphisms on the Risk of Schizophrenia in Chinese Han Population ». *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 16 (9 janvier 2020): 113-18. <https://doi.org/10.2147/NDT.S236298>.

Liu, Qianling, Jie Jin, Jianming Ying, Mengkui Sun, Yun Cui, Lian Zhang, Ben Xu, Yu Fan, et Qian Zhang. « Frequent Epigenetic Suppression of Tumor Suppressor Gene Glutathione Peroxidase 3 by Promoter Hypermethylation and Its Clinical Implication in Clear Cell Renal Cell Carcinoma ». *International Journal of Molecular Sciences* 16, n° 5 (mai 2015): 10636. <https://doi.org/10.3390/ijms160510636>.

Los, Evan, et Andrew S. Wilt. *Diabetes Mellitus Type 1 In Children. StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441918/>.

Lucier, Jessica, et Ruth S. Weinstock. *Diabetes Mellitus Type 1*. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/>.

M

Ma, Xueling, Zhongjun Chen, Le Wang, Gesheng Wang, Zihui Wang, XiaoBo Dong, Binyu Wen, et Zhichen Zhang. « The Pathogenesis of Diabetes Mellitus by Oxidative Stress and Inflammation: Its Inhibition by Berberine ». *Frontiers in Pharmacology* 9 (27 juillet 2018). <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00782>.

Maahs, David M, Nancy A West, Jean M. Lawrence, et Elizabeth J Mayer-Davis. « Chapter 1: Epidemiology of Type 1 Diabetes ». *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 39, n° 3 (septembre 2010): 481-97. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.05.011>.

Malek, R., F. Belateche, S. Laouamri, M. Hamdi-Cherif, A. Touabti, W. Bendib, A. Nechadi, F. Z. Mekideche, et S. Hanat. « Prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance au glucose dans la région de Sétif (Algérie) ». */data/revues/12623636/00270002/164/*, 17 février 2008. <https://www.em-consulte.com/en/article/79991>.

Mauny, F., M. Grandmottet, C. Lestradet, J. Guitard, D. Crenn, N. Floret, M. Olivier-Koehret, J. F. Viel, et Health Consequences of Chernobyl Fallout in Franche-Comté Study Group. « Increasing Trend of Childhood Type 1 Diabetes in Franche-Comté (France): Analysis of Age and Period Effects from 1980 to 1998 ». *European Journal of Epidemiology* 20, n° 4 (2005): 325-29. <https://doi.org/10.1007/s10654-005-0329-z>.

Messaoui, Anissa, et Harry Dorchy. « Bone Age Corresponds With Chronological Age at Type 1 Diabetes Onset in Youth ». *Diabetes Care* 32, n° 5 (mai 2009): 802-3. <https://doi.org/10.2337/dc08-2317>.

Michels, Aaron, Li Zhang, Anmar Khadra, Jake A. Kushner, Maria J. Redondo, et Massimo Pietropaolo. « Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes: Update on Success of Prediction and Struggles at Prevention ». *Pediatric diabetes* 16, n° 7 (novembre 2015): 465-84. <https://doi.org/10.1111/pedi.12299>.

Mohammedi, Kamel, Thiago A. Patente, Naima Bellili-Muñoz, Fathi Driss, Hervé Le Nagard, Frédéric Fumeron, Ronan Roussel, et al. « Glutathione Peroxidase-1 Gene (GPX1) Variants, Oxidative Stress and Risk of Kidney Complications in People with Type 1 Diabetes ». *Metabolism - Clinical and Experimental* 65, n° 2 (1 février 2016): 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.004>.

Morgan, Eileen, Sophia R. Halliday, Gemma R. Campbell, Chris R. Cardwell, et Chris C. Patterson. « Vaccinations and Childhood Type 1 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies ». *Diabetologia* 59, n° 2 (février 2016): 237-43. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3800-8>.

N

Nadeem, Asif, Muhammad Rizwan Ashraf, Maryam Javed, Tanveer Hussain, Muhammad Salman Tariq, et Masroor Ellahi Babar. « Review - MicroRNAs: A New Paradigm towards Mechanistic Insight of Diseases ». *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 31, n° 5 (septembre 2018): 2017-26.

Niar, S., M. Naceur, M. Bessahraoui, A. Bouchetara, A. Zennaki, M. Gharnouti, K. Bouziane-Nedjadi, et M. Touhami. « Épidémiologie du diabète de type 1 de l'enfant dans le département d'Oran (Algérie), de 1975 à 2014 ». */data/revues/19572557/v9i5/S1957255715302121/*, 17 août 2015. <https://www.em-consulte.com/en/article/994705>.

Noble, J. A., A. M. Valdes, M. Cook, W. Klitz, G. Thomson, et H. A. Erlich. « The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. » *American Journal of Human Genetics* 59, n° 5 (novembre 1996): 1134-48.

Noctor, Graham, et Christine H. Foyer. « Intracellular Redox Compartmentation and ROS-Related Communication in Regulation and Signaling ». *Plant Physiology* 171, n° 3 (2016): 1581-92. <https://doi.org/10.1104/pp.16.00346>.

O

Omoy, Maguy Ngongo, Didier Munganga Ngoy, Eric Kasamba Ilunga, DonDieu Bafwafwa Ntumba, Gray Kanteng a Wakamb, Stanis Wembonyama Okitosho, et Oscar Luboya Numbi. « Le diabète sucré de type I chez l'enfant de moins de 5 ans: à propos d'une observation aux cliniques universitaires de Lubumbashi et revue de la littérature ». *The Pan African Medical Journal* 26 (24 mars 2017). <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.26.170.11876>.

Orrenius, Sten, Vladimir Gogvadze, et Boris Zhivotovsky. « Mitochondrial Oxidative Stress: Implications for Cell Death ». *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 47 (2007): 143-83. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105122>.

Ostman, J., G. Lönnberg, H. J. Arnqvist, G. Blohmé, J. Bolinder, A. Ekbom Schnell, J. W. Eriksson, S. Gudbjörnsdottir, G. Sundkvist, et L. Nyström. « Gender Differences and Temporal Variation in the Incidence of Type 1 Diabetes: Results of 8012 Cases in the Nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983-2002 ». *Journal of Internal Medicine* 263, n° 4 (avril 2008): 386-94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01896.x>.

Ottaviano, Filomena G., Shioh-Shih Tang, Diane E. Handy, et Joseph Loscalzo. « Regulation of the Extracellular Antioxidant Selenoprotein Plasma Glutathione Peroxidase (GPx-3) in Mammalian Cells ». *Molecular and cellular biochemistry* 327, n° 1-2 (juillet 2009): 111-26. <https://doi.org/10.1007/s11010-009-0049-x>.

P

Paschou, Stavroula A, Nektaria Papadopoulou-Marketou, George P Chrousos, et Christina Kanaka-Gantenbein. « On type 1 diabetes mellitus pathogenesis ». *Endocrine Connections* 7, n° 1 (30 novembre 2017): R38-46. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0347>.

Prabhakar, Rajeev, Keiji Morokuma, et Djamaladdin G. Musaev. « Peroxynitrite Reductase Activity of Selenoprotein Glutathione Peroxidase: A Computational Study ». *Biochemistry* 45, n° 22 (1 juin 2006): 6967-77. <https://doi.org/10.1021/bi060456e>.

R

Redondo, M. J., et G. S. Eisenbarth. « Genetic Control of Autoimmunity in Type I Diabetes and Associated Disorders ». *Diabetologia* 45, n° 5 (mai 2002): 605-22. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0781-1>.

Redondo, M. J., M. Rewers, L. Yu, S. Garg, C. C. Pilcher, R. B. Elliott, et G. S. Eisenbarth. « Genetic Determination of Islet Cell Autoimmunity in Monozygotic Twin, Dizygotic Twin, and Non-Twin Siblings of Patients with Type 1 Diabetes: Prospective Twin Study ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 318, n° 7185 (13 mars 1999): 698-702. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7185.698>.

Reeves, M. A., et P. R. Hoffmann. « The human selenoproteome: recent insights into functions and regulation ». *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 66, n° 15 (août 2009): 2457-78. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0032-4>.

Rewers, Marian, et Johnny Ludvigsson. « Environmental risk factors for type 1 diabetes ». *Lancet (London, England)* 387, n° 10035 (4 juin 2016): 2340-48. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30507-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30507-4).

Roep, Bart O., et Timothy I. M. Tree. « Immune Modulation in Humans: Implications for Type 1 Diabetes Mellitus ». *Nature Reviews. Endocrinology* 10, n° 4 (avril 2014): 229-42. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.2>.

Rogers, Mary A. M., Catherine Kim, Tanima Banerjee, et Joyce M. Lee. « Fluctuations in the Incidence of Type 1 Diabetes in the United States from 2001 to 2015: A Longitudinal Study ». *BMC Medicine* 15, n° 1 (08 2017): 199. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0958-6>.

Rotruck, J. T., A. L. Pope, H. E. Ganther, A. B. Swanson, D. G. Hafeman, et W. G. Hoekstra. « Selenium: Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase ». *Science (New York, N.Y.)* 179, n° 4073 (9 février 1973): 588-90. <https://doi.org/10.1126/science.179.4073.588>.

S

Sechi, Sara, Filippo Fiore, Francesca Chiavolelli, Corrado Dimauro, Anna Nudda, et Raffaella Cocco. « Oxidative stress and food supplementation with antioxidants in therapy dogs ». *Canadian Journal of Veterinary Research* 81, n° 3 (juillet 2017): 206-16.

Simmons, Kimber M, et Aaron W Michels. « Type 1 diabetes: A predictable disease ». *World Journal of Diabetes* 6, n° 3 (15 avril 2015): 380-90. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.380>.

Song, Jian, Yang Yu, Ruiqing Xing, Xiao Guo, Dali Liu, Jingyan Wei, et Hongwei Song. « Unglycosylated recombinant human glutathione peroxidase 3 mutant from Escherichia coli is active as a monomer ». *Scientific Reports* 4 (21 octobre 2014). <https://doi.org/10.1038/srep06698>.

Stene, L. C., et M. Rewers. « Immunology in the Clinic Review Series; Focus on Type 1 Diabetes and Viruses: The Enterovirus Link to Type 1 Diabetes: Critical Review of Human Studies ». *Clinical and Experimental Immunology* 168, n° 1 (avril 2012): 12-23. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04555.x>.

Størling, Joachim, et Flemming Pociot. « Type 1 Diabetes Candidate Genes Linked to Pancreatic Islet Cell Inflammation and Beta-Cell Apoptosis ». *Genes* 8, n° 2 (16 février 2017). <https://doi.org/10.3390/genes8020072>.

Sun, Wei, Xiaokai Song, Ruofeng Yan, Lixin Xu, et Xiangrui Li. « Cloning and characterization of a selenium-independent glutathione peroxidase (HC29) from adult Haemonchus contortus ». *Journal of Veterinary Science* 13, n° 1 (mars 2012): 49-58. <https://doi.org/10.4142/jvs.2012.13.1.49>.

T

Tinggi, Ujang. « Selenium: its role as antioxidant in human health ». *Environmental Health and Preventive Medicine* 13, n° 2 (mars 2008): 102-8. <https://doi.org/10.1007/s12199-007-0019-4>.

Touhami, M., A. Zennaki, A. Bouchetara, M. Naceur, A. Aoui, M. Gharnouti, C. Latroch, K. Bouziane-Nedjadi, et G. Boudraa. « Évolution épidémiologique du diabète de type 1 chez l'enfant : données du registre du département d'Oran, Algérie, 1973–2017 ». *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 67, n° 6 (1 novembre 2019): 369-74. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2019.08.001>.

Tout Sur l'Algerie, 2018. <https://www.tsa-algerie.com/sante-18-million-de-personnes-atteintes-de-diabete-en-algerie/#:~:text=Environ%201%2C8%20million%20de,c%20C3%A91%20C3%A9br%20C3%A9e%20ce%20mardi%2014%20novembre>.

V

Volpe, Caroline Maria Oliveira, Pedro Henrique Villar-Delfino, Paula Martins Ferreira dos Anjos, et José Augusto Nogueira-Machado. « Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic

complications ». *Cell Death & Disease* 9, n° 2 (25 janvier 2018). <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0135-z>.

W

Wahlberg, Jeanette, Outi Vaarala, Johnny Ludvigsson, et ABIS-study group. « Dietary Risk Factors for the Emergence of Type 1 Diabetes-Related Autoantibodies in 21/2 Year-Old Swedish Children ». *The British Journal of Nutrition* 95, n° 3 (mars 2006): 603-8. <https://doi.org/10.1079/bjn20051676>.

Wang, Jaw-Yuan, I-Ping Yang, Deng-Chyang Wu, Szu-Wei Huang, Jeng-Yih Wu, et Suh-Hang Hank Juo. « Functional Glutathione Peroxidase 3 Polymorphisms Associated with Increased Risk of Taiwanese Patients with Gastric Cancer ». *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 411, n° 19-20 (9 octobre 2010): 1432-36. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.05.026>.

Wang, X. D., M. Z. Vatamaniuk, S. K. Wang, C. A. Roneker, R. A. Simmons, et X. G. Lei. « Molecular Mechanisms for Hyperinsulinaemia Induced by Overproduction of Selenium-Dependent Glutathione Peroxidase-1 in Mice ». *Diabetologia* 51, n° 8 (août 2008): 1515-24. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1055-3>.

Wen, Li, Ruth E. Ley, Pavel Yu Volchkov, Peter B. Stranges, Lia Avanesyan, Austin C. Stonebraker, Changyun Hu, et al. « Innate Immunity and Intestinal Microbiota in the Development of Type 1 Diabetes ». *Nature* 455, n° 7216 (23 octobre 2008): 1109-13. <https://doi.org/10.1038/nature07336>.

X

X, Yan, Pepper Mp, Vatamaniuk Mz, Roneker Ca, Li L, et Lei Xg. « Dietary Selenium Deficiency Partially Rescues Type 2 Diabetes-Like Phenotypes of Glutathione peroxidase-1-overexpressing Male Mice ». *The Journal of nutrition. J Nutr*, novembre 2012. <https://doi.org/10.3945/jn.112.164764>.

Y

Yaribeygi, Habib, Thozhukat Sathyapalan, Stephen L. Atkin, et Amirhossein Sahebkar. « Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus ». *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020 (9 mars 2020). <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>.

Yeung, Wing-Chi G, William D Rawlinson, et Maria E Craig. « Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies ». *The BMJ* 342 (3 février 2011). <https://doi.org/10.1136/bmj.d35>.

Z

Zaoui, Salah, Christian Biémont, et Kaoual Meguenni. « Epidemiology of diabetes in urban and rural regions of Tlemcen (Western Algeria) ». *Santé (Montrouge, France)* 17 (1 janvier 2007): 15-21. <https://doi.org/10.1684/san.2007.0060>.

Zaoui, Salah, et Christian Biémont. « [Frequency of consanguineous unions in the Tlemcen area (West Algeria)] ». *Sante (Montrouge, France)* 12, n° 3 (septembre 2002): 289-95.

Ziegler, Anette G., Marian Rewers, Olli Simell, Tuula Simell, Johanna Lempainen, Andrea Steck, Christiane Winkler, et al. « Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children ». *JAMA* 309, n° 23 (19 juin 2013): 2473-79. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6285>.

Annexes

Questionnaire

Nom et Prénoms : **Date :**
Localité : **N° de téléphone :**
Code la famille : **Code du patient :** **Origine ethnique :**
Age : **sexe :**
Groupe sanguin :

I)-Les données socio-économiques :

Type d'habitation : **Niveau d'instruction :**
Age et Profession père : **mère :**
Fratrie :

Nombre de frère	Nombre de sœurs	Range dans la fratrie

Gémellarité : **si oui** **vrai jumeaux :**

II)- Famille :

Consanguinité : **oui :** **non :**
Degré de consanguinité :
Phénotypes des parents (diabète, autres pathologies ou trait remarquables) :
Père : **Mère :**
Tabagisme (parents et /ou enfant) : 1. Oui **2. Non**
Antécédents familiaux de diabète :

GPP	GMP	Oncle P	Tante P	Cousin P
GPM	GMM	Oncle M	Tante M	Cousin M

Traitement lors de la grossesse :
Diabète gestationnel de la mère :
HTA :
Ou autres :
Type d'accouchement :

Annemie :

IV)-Paramètres biologiques :

Glycémie :	IGF1 :	HDL :
Hémoglobine glyquée (Hba1c) :	Vitamine D :	LDL :
Urée :	Peptide C :	Cholestérol :
Créatinine :	Triglycéride :	TSH :
Anticorps Anti GAD :	Anti insuline :	Anti-IA2 :

Insulinothérapie:

Type d'insuline utilisée :	
Nombre d'injections :	Nombre d'unités/kg :
Activité physique : absente	modérée intense
Régime alimentaire : équilibré	non-équilibré

Tableau A 1. Protocole de préparation des solutions et des tampons.

250 ml EDTA (0.5M, PH=8.0)	250ml Tris HCl (1M, PH=8)	100 ml de SDS 10%	NaCl (5M)
<p>-Peser 59,265g d'EDTA.</p> <p>-Inverser l'EDTA dans la fiole à jaugee, et on ajoute 150ml d'eau distillée.</p> <p>-Mettre dans l'agitateur pour qu'il se dissout</p> <p>-Ajouter le NaOH (5M) pour ajuster le PH à 8.</p> <p>-Compléter avec de l'eau distillée jusqu'à atteindre 250 ml.</p>	<p>-Peser 30.285g de Tris</p> <p>-Inverser Tris dans la fiole à jaugee.</p> <p>-Dissoudre Tris dans 150ml d'eau distillée, et mettre la fiole dans l'agitateur.</p> <p>-Ajouter le HCl(5M) pour ajuster le PH à 8.</p> <p>-Compléter avec de l'eau distillée jusqu'à atteindre 250 ml.</p>	<p>- dissoudre 10g de SDS dans 100 ml d'eau distillée.</p> <p>-Mettre dans l'agitateur pour qu'il se dissocie.</p>	<p>-Dissoudre 146g de NaCl dans 500 ml d'eau distillée.</p>
Te 10/10 (1L)	Te 10/1 (1L)	SLB (200 ml)	Protéinase K (20mg/ml)
<p>- 5 ml de Tris HCl.</p> <p>- 10 ml d'EDTA.</p> <p>-Ajuster avec de l'eau distillée jusqu'à 500 ml.</p>	<p>On prend par micropipette :</p> <p>- 5 ml de Tris HCl.</p> <p>- 1 ml d'EDTA.</p> <p>- Compléter avec l'eau distillée jusqu'à 500 ml.</p>	<p>- 1 ml de Tris HCl.</p> <p>- 20 ml d'EDTA.</p> <p>- 5 ml SDS (10%).</p> <p>-Completer avec de l'eau distillée jusqu'à 100 ml.</p>	<p>-130 mg de protéinase K.</p> <p>-Ajuster avec 6,5 ml d'eau distillée.</p>

المخلص

العنوان : نشاط الجلوتاثيون البيروكسيديز والعوامل الخطر لدى الأطفال المصابين بالداء السكري من النوع 1 في ولاية تلمسان.

مرض الداء السكري من النوع 1 هو مرض يهاجم المناعة الذاتية لخلايا بيتا البنكرياسية المنتجة للأنسولين، مما يؤدي تدريجياً إلى نقص الأنسولين واضطراب مزمن في توازن الجلوكوز. الأكسدة الناتجة عن عدم التوازن بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة يعقد المرض من خلال ظهور مضاعفات مبكرة، مثل اعتلال الشبكية، اعتلال الأعصاب، تلف الكلى والشرابين.

الهدف من دراستنا ذو شقين. في الجزء الأول، ركزنا في الجزء النظري على مجموعة مهمة من الإنزيمات الأكسدة، الجلوتاثيون بيروكسيديز. في الجزء الثاني، حددنا العوامل الخطر الرئيسية (الوراثية والبيئية) في ظهور هذا المرض. و لهذا أجرينا دراسة وبائية لمرض الداء السكري من النوع 1 على سكان تلمسان. تضمنت الدراسة عينة إجمالية تبلغ 40 شخص، بما في ذلك 15 مريضاً بمرض السكر مع متوسط العمر 11.4 ± 3.11 عاماً و 25 شاهداً مع متوسط العمر 9.6 ± 4.56 عاماً تتراوح أعمارهم من 0 إلى 16 سنة.

أوضحت نتائجنا أن الفئة العمرية الأكثر تأثراً كانت من الفئة العمرية [10-14] سنة مع سيطرة الذكور بنسبة 60%. يعاني مرضانا المصابين بالداء السكري بارتفاع السكر في الدم بمتوسط 1.97 ± 0.94 جم / لتر. لم يكن مرضى السكري متوازنين بشكل جيد لأن متوسط HbA1c كان 9.43 ± 0.01 %. نسجل 86.66% من الأطفال المصابين بالداء السكري لديهم تاريخ عائلي متعلق بمرض السكري، 46.66% لديهم تاريخ عائلي من T2D و 26.66% من تاريخ عائلي من T1D.

بالإضافة إلى ذلك، في نموذج الانحدار الثنائي اللوجستي، تم اختيار متغيرين كعوامل خطرة لمرض السكري من النوع 1 (P < 0.05): التاريخ العائلي لمرض السكري من النوع 1 (OR = 8.00؛ p = 0.044؛ CI95: 1.06-60.32) والتاريخ العائلي لمرض السكري من النوع 2 (OR = 4.00؛ P = 0.073؛ CI95: 0.88-18.21). سمحت لنا هذه الدراسة بإقامة صلة بين العوامل الخطرة الرئيسية والداء السكري من النوع 1 لدى الأطفال والمراهقين في تلمسان.

الكلمات المفتاحية: الداء السكري من النوع الأول، العوامل الخطر، سكر الدم، HbA1C، تاريخ العائلة.

Résumé

Titre: L'activité des glutathions peroxydases et facteurs de risque chez les enfants diabétiques de type 1 de la wilaya de Tlemcen.

Le diabète de type 1 est une maladie caractérisée par une destruction auto-immune des cellules Bêta pancréatiques productrices d'insuline, conduisant progressivement à une carence en insuline et à un trouble chronique de l'homéostasie du glucose. Le stress oxydatif résultant d'un déséquilibre entre pro-oxydants et antioxydants complique la maladie par l'apparition de complications précoces du diabète, telles que la rétinopathie, la neuropathie, les atteintes rénales et artérielles.

L'objectif de notre étude est double. Dans un premier volet ; mettre l'accent, dans la partie synthèse bibliographique sur un groupe important d'enzymes antioxydantes, les glutathion peroxydases et entreprendre une extraction d'ADN, permettant d'étudier ultérieurement le polymorphisme de la glutathion peroxydase et sa relation avec le diabète de type 1. Dans un deuxième volet ; déterminer les principaux facteurs de risque (génétiques et environnementaux) dans la manifestation de cette maladie. Pour cela on a réalisé une enquête épidémiologique sur une population de diabétiques de type 1 de Tlemcen. L'étude a porté sur un échantillon total de 40 sujets dont 15 diabétiques avec un âge moyen de $11,4 \pm 3,11$ ans et 25 témoins avec un âge moyen de $9,6 \pm 4,56$ ans avec des extrêmes allant de 0 à 16 ans.

Nos résultats ont révélé que la tranche d'âge la plus touchée était celle de [10-14] ans avec une prédominance masculine de 60%. Notre population diabétique souffre d'une hyperglycémie avec une moyenne de $1,97 \pm 0,94$ g/l. Ces diabétiques n'étaient pas bien équilibrés puisque la moyenne de l'HbA1c est de $9,43 \pm 0,01$ %.

De plus dans le modèle de la régression logistique binaire, deux variables ont été retenues comme facteurs de risque pour le diabète de type 1 (p<0.05) : les antécédents familiaux du diabète de type

1($p=0,044$; OR=8,00 ; IC95 : 1,06- 60,32) et les antécédents familiaux du diabète de type 2 ($P=0,073$; OR= 4,00; IC95 : 0,88-18,21).

Cette étude nous a permis d'établir un lien entre les principaux facteurs de risque et le diabète de type 1 chez les enfants et adolescents de Tlemcen.

Mots clés : diabète de type 1, facteurs de risque, glycémie, HbA1C, antécédents familiaux.

Abstract

Title: Glutathione peroxidase activity and risk factors in children with type 1 diabetes in the province of Tlemcen.

Type 1 diabetes is a disease characterized by autoimmune destruction of insulin-producing pancreatic beta cells, gradually leading to insulin deficiency and a chronic disorder of glucose homeostasis. Oxidative stress resulting from an imbalance between pro-oxidants and antioxidants complicates the disease by the appearance of early complications, such as retinopathy, neuropathy, renal and arterial damage.

Oxidative stress resulting from an imbalance between pro-oxidants and antioxidants complicates the disease by the appearance of early complications, such as retinopathy, neuropathy, renal and arterial damage.

The objective of our study is twofold. In a first part; to emphasize, in the bibliographic synthesis part, an important group of antioxidant enzymes, glutathione peroxidases. In a second part; determine the main risk factors (genetic and environmental) in the manifestation of this disease. For this we carried out an epidemiological study of type 1 diabetes on a population of Tlemcen. The study involved a total sample of 40 subjects including 15 diabetics with an average age of 11.4 ± 3.11 years and 25 controls with an average age of 9.6 ± 4.56 years with extremes ranging from 0 to 16 years old.

Our results revealed that the most affected age group was that of [10-14] years with a male predominance of 60%. Our diabetic population suffers from hyperglycemia with an average of 1.97 ± 0.94 g / l. These diabetics were not well balanced since the average HbA1c is $9.43 \pm 0.01\%$. Among others, family history related to diabetes was found in 86.66% of children with diabetes, 46.66% had a family history of T2D and 26.66% of a family history of T1D.

In addition, in the binary logistic regression model, two variables were retained as risk factors for type 1 diabetes ($p < 0.05$): family history of type 1 diabetes ($p = 0.044$; OR = 8.00; CI95: 1.06-60.32) and family history of type 2 diabetes ($P = 0.073$; OR = 4.00; CI95 : 0.88-18.21).

This study allowed us to establish a link between the main risk factors and type 1 diabetes in children and adolescents in Tlemcen.

Key words: type 1 diabetes, risk factors, glycemia, HbA1C, family history.