

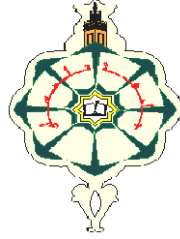
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère d'enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD-TLEMCEN



Faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers

Département de biologie

MEMOIRE

Présenté par :

MLATA Soumia

Diplôme de Master en Biologie et Santé

Option: Physiopathologie Cellulaire

Thème :

**DESCRIPTION DU DIABETE DE TYPE 1 DANS UNE
POPULATION DE L'EXTREME OUEST ALGERIEN**

Soutenu le, /10/2013 devant le jury composé de:

Président: Professeur H.Merzouk

Promotrice: Dr M. Dali Sahi

Examinatrice: Dr B. Loukidi
Année universitaire 2012-2013

REMERCIEMENTS

Qu'il me soit permis d'exprimer mes sentiments d'estime et de considération pour ma promotrice Docteur **M. Dali Sahi**, maître assistante chargée de cours au département de Biologie de la faculté des sciences de l'Université Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen, qui m'a honoré en acceptant la direction de ce mémoire. Je vous remercie pour votre disponibilité.

Je vous exprime mes admirations pour votre qualité pédagogique.

Je remercie également Professeur **Hafida MERZUK** Professeur au département de biologie, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury de ma soutenance.

Je remercie Docteur **B. Loukidi** d'avoir voulu accepter de faire partie du jury.

Merci à tous les enseignants **du département de BIOLOGIE**, artisans de notre formation universitaire. Je vous remercie infiniment pour toutes ces précieuses années d'études.

Aux patients et à leurs familles rencontrés dans le cadre de ce travail et qui ont accepté de me donner de leur temps et de leur intimité.

Aux médecins, infirmier(ère)s, secrétaires du service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire de TLEMEN, je vous remercie pour votre précieuse aide et pour votre disponibilité.

DEDICACES

Merci à mes chers parents, Merci de m'avoir soutenue tout au long de mes études, de m'encourager dans les moments difficiles et de vous réjouir à chaque étape franchie avec succès.

Merci à ma chère sœur Zahira, sans qui la vie ne serait pas aussi belle.

Merci à mes chers frères, Amine, Noureddine, et Ibrahim, Pour tous les moments de joie avec vous.

Merci à mes chères amies Djazia, Asma, et Amina

Sommaire

Remerciement

Liste des tableaux et des figures

Liste des abréviations

Introduction : p1

Chapitre1 : la synthèse Bibliographique

1. le diabète de type1: P2

1.1. L'incidence du diabète de type 1 : P2

2. les facteurs de risque du diabète : p3

1.2. Les facteurs génétiques : p4

2.2leus facteurs environnementaux: p8

2.2.1 Rôle de l'albumine bovine chez le nouveau-né au lait artificiel : p9

2.2.2les infection virales: p10

2.2. 3.le vitamine D: p10

2.2.4les variations saisonnières du diabète: p11

2.2.5la théorie hygiéniste: p11

2.2.6 Le stress: p11

2.2.7La répartition géographique: p12

2.2.8 La vaccination : p12

Chapitre2Matériels et méthodes

1. Type et intérêt d'étude : p13

2. Population : P13

2.1. Zone d'étude : p13

2.2. Population étudiée :	p13
3. Echantillonnage et collecte des données :	p15
3.1 Critères diagnostiques :	p15
4. Prélèvement du sang :	p15
5. Etude anthropométrique :	p16
6. Mesures biologiques et ioniques :	p16
6.1 Préparation des échantillons :	p16
- Dosage de la glycémie :	p16
7. Analyses statistiques	p17

Résultats

1. données anthropométriques et socioéconomiques de la population d'étude:	p19
1.1. Répartition de la population d'étude selon le sexe et l'âge:	p21
1.2. Répartition de la population étudiée selon le sexe et la répartition géographique :	p21
1.3. Répartition de la population étudiée selon la consanguinité :	p22
1.4 La répartition de la population d'étude selon l'indice de masse corporel(IMC) :	p22
1.5. Répartition de la population étudiée selon le niveau d'instruction :	p23
1.6. Répartition de la population étudiée selon le type d'allaitement :	p24
2. Les paramètres biochimiques et ioniques de la population d'étude :	p25-26
Discussion :	p27
Conclusion :	p31

Références bibliographiques :

Annexe :

Résumé

Liste des tableaux

Tableau 1 : Données cliniques de la population diabétique de type 1

Tableau 2 : Population cible pour des diabétiques de type1 par tranches d'âges

Tableau 3 : données anthropométriques et sociodémographique de la population d'étude

Tableau 4: Répartition de la population d'étude selon la tranche d'âge

Tableau 5 : La répartition de la population d'étude selon l'indice de masse corporel(IMC)

Tableau 6 : Les moyennes de la taille et le poids chez les nourrissons selon le sexe

Tableau 7 : Répartition de la population étudiée selon le niveau d'instruction

Tableau 8 : Répartition de la population étudiée selon le type d'allaitement

Tableau 9 : Moyennes des paramètres biochimiques des patients

Tableau 10 : Moyenne des paramètres ioniques des patients

Liste des figures

Figure 1 : Situation géographique des zones d'études

Figure 2 : Répartition de la population étudiée selon le sexe et la répartition géographique

Figure 3: Répartition de la population étudiée selon la consanguinité

Liste des abréviations :

°C : degré Celsius.

CHU: centre hospitalier universitaire.

EDTA : acide éthylène diamine tétraacétique.

HDL: high density lipoprotein.

LDL: low density lipoprotein.

IMC : indice de masse corporelle.

Kg: kilogramme.

OMS: Organisation mondiale de la Santé.

CMH: Complexe Majeure Histocompatibilité

DQA/B: haplotypes Alpha/ Béta

DR3/4: haplotypes

HLA: Humaine Leucocyte Antigène

GADA: Auto anticorps anti-acide-glutamique décarboxylase

ICA: Anti-Cytoplasme des Îlots

IAA: auto-anticorps anti-insuline

INS: gène d'insuline

ABBOS : albumine sérique bovine **DT1** : le diabète de type 1

Introduction

This page was created using **BCL ALLPDF Converter** trial software.

To purchase, go to <http://store.bcltechnologies.com/productcart/pc/instPrd.asp?idproduct=1>

Le diabète insulino-dépendant ou diabète de type 1 est une maladie chronique touchant l'enfant ou le jeune adulte, il résulte d'une destruction des cellules β des îlots de Langerhans, et aboutit à une insulite (**KuKKoet al, 2003**).

Plus de 20 gènes montrent une susceptibilité à l'apparition du DT1 et cette estimation est probablement basse.

Le premier et le principal gène se situe sur le chromosome 6 au niveau des gènes ou du système HLA de classe II qui présentent l'association la plus forte avec le diabète de type 1 [**Appleman Lj et al 2000 ; Rich, Surmin 1990**]. Le deuxième c'est le gène de l'insuline qui est situé sur le chromosome 11 (Chr.11p15.5), certaines autres régions de susceptibilité ont été rapportées (**Knip et al, 1999**). Ces différents loci de susceptibilité au diabète de type 1 ont été nommés de IDDM3 à IDDM19 (**Davies et al, 1994; Hashimoto et al, 1994**).

L'incidence du DT1 dans différents groupes ethniques est extrêmement variable, suggérant aussi bien la proportion de déterminants génétiques que des éléments de l'environnement (**Y-Park et al, 2000**).

La prévalence totale des diabétiques en Algérie est passée d'un million de personnes en 1993, à plus de 2 500 000 personnes en 2007, soit 10% de la population [**OMS**].

Sur les bases de données épidémiologiques, les facteurs de risque de DT1, qui ont été jusqu'à présent évoqués et étudiés, sont ethniques, géographique, socio-économiques, alimentaire, infectieux, et aussi une carence relative en vitamine D.

L'objectif de la présente étude est, d'évaluer la situation de la consanguinité, de l'hérédité, et des facteurs de risque liés au diabète de type 1 et ses conséquences biologiques dans les cas étudiés.

Chapitre1 : LA SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

This page was created using **BCL ALLPDF Converter** trial software.

To purchase, go to <http://store.bcltechnologies.com/productcart/pc/instPrd.asp?idproduct=1>

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune, provoquée par un dérèglement des défenses immunitaires, responsable d'une « autodestruction » des cellules β qui fabriquent l'insuline. Ce processus débute plusieurs années avant le déclenchement de la maladie. Un des marqueurs de cette réaction auto-immune est la présence dans le sang d'anticorps dirigés contre les îlots de Langerhans, amas de cellules β .

Ce dysfonctionnement n'est pas induit par la présence d'un gène pathologique. Ce qui est transmis d'une génération à l'autre, c'est une susceptibilité de développer la maladie, portée par plusieurs gènes. D'ailleurs, comme on l'a vu, l'hérédité familiale reste faible dans le diabète de type 1, puisqu'on ne la retrouve qu'une fois sur dix chez un nouveau diabétique (**Axel Kahn, 2002**).

Dans environ 40 % des cas, le diabète de type 1 apparaît avant l'âge de 20 ans. La maladie varie en fonction de la localisation géographique, de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique et de la période. Dans certaines régions du monde, en particulier dans les pays scandinaves, on a noté une forte augmentation de l'incidence du diabète de type 1 chez l'enfant. Dans l'ensemble, le risque de développer le diabète de type 1 avant l'âge de 20 ans est de 1 sur 300. Il existe une augmentation mondiale de l'incidence du diabète de 2,5 à 3 % par année (**MI N NA WOO, 2004**).

Le DT1 s'observe à tout âge, rare avant 2 ans. L'âge moyen d'apparition est de 10.6 ans avec un pic autour de la puberté entre 10-15 ans. Les 2 sexes sont touchés avec une légère prédominance masculine avec un sexe ratio de 1.06. (**Mongia HACHICHA, 2001**)

Malheureusement, il demeure impossible de prévenir le diabète de type 1. Les recherches se poursuivent surtout pour comprendre les mécanismes menant à la destruction des cellules bêta. Les chercheurs tentent également de trouver une façon de les protéger.

2-L'incidence :

Le diabète de type 1 représente 5% à 10% des cas de diabète observés dans le monde, bien loin derrière le diabète de type 2 (non insulino-dépendant). L'OMS estime à 180 millions le nombre totale de diabétique dans le monde (10 à 15 million pour le diabète de type 1), avec 1,1 million de décès en 2005. L'incidence du diabète de type 1

chez l'enfant et l'adolescent en France serait de 13,5 individus pour 1000,000 (2004), en augmentation régulière depuis vingt ans (+ 3,7% par an) **(Simon et al, 2005. OMS et fID, 2004).**

Le taux d'incidence du diabète de type 1 est maximale entre 10 et 14 ans, probablement favorisé par l'augmentation des besoins en insuline qui marque la puberté, néanmoins la moitié des cas sont diagnostiqués après l'âge de 20 ans, les taux d'incidence ont été étudiés essentiellement en pédiatrie, l'incidence est très proche chez les garçons et les filles, un peu plus élevée chez les garçons dans les pays à forte incidence. L'incidence annuelle du diabète de type 1 chez l'enfant est très différente d'un pays à l'autre, variant de 1.7 pour 100.000 au Japon, à 41 pour 100.000 en Finlande. En Europe un gradient d'incidence nord-sud a été décrit (avec exception, la Sardaigne, où l'incidence est proche de celle de la Finlande). En France l'incidence annuelle est de 7 à 8 pour 100.000, dans la plupart des pays où des registres sont disponibles, l'incidence du diabète de type 1 est en augmentation en Finlande, l'incidence annuelle augmente de façon linéaire et elle est passée de 20 à 38 pour Europe 100.000 entre 1966 et 1983 dans le groupe d'âge de 0 à 4 ans. En moyenne, l'incidence augmente de 3.6 % par an. Ce phénomène est surtout sensible dans les tranches d'âge les plus jeunes et il est possible que cela ne reflète que la survenue plus précoce de la maladie. Une variabilité saisonnière de la découverte des nouveaux cas a été décrite avec un pic d'incidence en automne et en hiver **(Guy Gorochov et al., 2000)**

Dans le diabète de type 1, les sujets atteints ne sont pas obèses et ils ont une forte incidence d'acidose et de cétose, leur plasma contient divers anticorps anti-cellules B, mais à l'heure actuelle, on croit que le diabète de type 1 est principalement une maladie qui dépend des lymphocytes T. **(William gonong,).**

Le diabète de type 1 chez l'adulte ayant un déficit insulinosécrétoire profond, les symptômes sont identiques à ceux observés chez l'enfant, le délai entre leur apparition et le diagnostic du diabète est généralement plus long que chez l'enfant (en moyenne 7,5 semaines), et seuls 11 à 13% des adultes présentent une acidocétose inaugurale. Les taux de peptide C mesurés à trois mois chez l'adulte, sont plus élevés que chez l'enfant et 5 ans après le diagnostic 10 à 40% des patients conservent une insulinosécrétion résiduelle. **(Guy Gorochov et al., 2000).**

Le plus souvent, il n'y a pas d'antécédent familial de diabète de type 1, on ne retrouve un membre de la famille diabétique insulino-dépendant qu'une fois sur dix. Les antécédents familiaux ne sont présents que dans 5 à 10% des cas. **(Bernard Weill et al.)**, par contre la présence d'antécédents familiaux au premier degré et un surpoids antérieur font évoquer un type 2 (endocrinologie, page 1). Alors il est important de noter qu'on ne retrouve un antécédent familial de DID que chez 10 à 15% des DID et que l'enfant de deux parents DID n'a que 10% de « chances » de devenir lui-même DID, c'est-à-dire le rôle des facteurs « exogènes » ou environnementaux.

4- Les facteurs de risque du diabète de type 1 :

4.1- les facteurs génétiques :

L'existence d'une susceptibilité génétique au diabète de type 1 est suggérée par plusieurs arguments :

- les cas familiaux ne sont pas rares : le risque de développer la maladie pour un germain de sujet atteint un diabète de type 1 est de l'ordre de 6 à 10%, 15 à 20 fois supérieur à celui de la population générale, il est du même ordre pour les enfants d'un sujet diabétique.

- le taux de concordance pour la maladie est plus élevé chez les jumeaux monozygotes (environ 30 à 70%) que chez les dizygotes (10 à 15%).

Cependant l'étude de la génétique du diabète de type 1 heurte à de nombreuses difficultés, le déterminisme de la maladie est polygénique et sa transmission ne répond pas à un schéma simple. L'environnement joue un rôle important dans l'expression de cette susceptibilité comme le montrent les données obtenues dans les modèles animaux. La maladie apparaît hétérogène chez l'homme (âge survenue, association à d'autres affections auto-immunes par exemple).

Deux types d'approches ont été employés pour caractériser les gènes en cause, la première consiste à étudier des gènes « candidats ». L'autre consiste dans un grand nombre de familles multiplex, à chercher une coségrégation de la maladie avec une région génétique en utilisant des marqueurs polymorphes repartis sur l'ensemble du génome.

Les résultats de nombreuses études montrent que chez l'homme le diabète de type 1 est une maladie polygénique avec un locus majeur (appelé IDDM1) situé dans la région HLA de classe II, qui rend compte de 40% de la susceptibilité génétique, dans la population caucasienne la plupart des enfants (95%) et des adultes (80%) ayant un diabète de type 1, sont HLA DRB1 - 03 et/ou DR B1 -04.

Une association du diabète de type 1 à un polymorphisme du gène de l'insuline, situé dans la région promotrice du gène, a été observée mais de manière inconstante, ce locus (IDDM2) contribuerait pour 10% à la susceptibilité, plusieurs classes d'allèles peuvent être définies dans cette région, qui ont des capacités transcriptionnelles différentes cette observation est à rapprocher du fait que le gène de l'insuline s'exprime dans le thymus et qu'à ce niveau ce polymorphisme pourrait gouverner le niveau d'expression de l'antigène important que constitue l'insuline.

Selon les résultats des études familiales, de nombreuses autres régions génétiques pourraient être associées à la maladie, il faut cependant noter que les régions incriminées ne sont pas les mêmes d'une étude à l'autre. La multiplicité des régions de susceptibilité (jusqu'à une vingtaine dans certaines études) dont le poids génétique semble faible à l'exception d'IDDM1 et 2, laisse penser que la susceptibilité au diabète de type 1 résulte de la « conjonction malheureuse » de quelques gènes majeurs et de déterminants génétiques mineurs, éventuellement différents d'un individu à l'autre. **(Guy Gorochov et al., 2000).**

Pour un frère ou une sœur d'un enfant DT1, le risque de devenir diabétique est en moyenne de 3%, s'ils n'ont aucun antigène en commun, il est de 1%, inversement, s'ils ont deux antigènes, il est de 20%. Pour un parent diabétique, le risque d'avoir un enfant DT1 est de 5%, il n'y a donc pas « un gène » du diabète de type 1 mais une susceptibilité. **(Louis Kremp et al., 2007).**

La contribution majeure de gène du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) est impliquée dans la prédisposition au DID. L'identification des autres gènes de prédisposition s'est révélée être difficile, malgré de nombreuses études génétiques entreprises depuis plus de 10 ans. Ces difficultés s'expliquent en grande partie par des facteurs d'hétérogénéité (clinique, population, environnement, ainsi que par la contribution modeste de ces autres gènes de prédisposition.

Dans un premier temps, 3 régions chromosomiques seront explorées plus particulièrement : deux correspondent à des loci dont l'implication a été confirmée dans la prédisposition au DID, et l'autre est un gène dont la mutation provoque une forme très rare de diabète insulino-dépendant qui se manifeste dans les premiers mois de vie, le syndrome de Wolcott-Rallison. **(Cécile julier., 2010)**. Wolcott- Rallison(WRS) est une affection autosomique récessive rare caractérisée par un diabète précoce enfance d'apparition associée à une variété de manifestations cliniques multi systémiques. **(Ozbek MV et al., 2010)**.

Le risque de diabète de type 1 s'élève à 15% en cas HLA identique.

- enfant d'un père diabétique : 8%
- enfant d'une mère diabétique : 3%
- père et mère d'un jeune diabétique : 3%
- petits enfants d'un grand parent diabétique : < 1% **(carabinsnicois.fr)**

Le risque pour le diabète de type 1 diminue quand la parenté génétique à un probant dans une famille diminue mais demeure élevé en fonction du risque de la population chez les parents consanguin de 1 er 2ème, et même 3ème degré .Le risque pour les enfants d'un probant n'est pas différent de celui de la progéniture, d'où la proposition que la variance génétique dans le diabète de type 1 soit additive. **(Rich, Surmin, 1990)**

❖ L'hérédité et le diabète de type1 :

Le poids de l'hérédité diffère selon qu'il s'agisse du diabète de types 1 ou 2. Ainsi, lorsque l'un des deux parents est diabétique de type 2, le risque de transmission à la descendance est de l'ordre de 30 %, alors qu'il n'est que de 5 % dans le diabète de type1, plus précisément 6 % si le père est diabétique, 3 % si c'est la mère (mais 30 % si les 2 parents le sont). Cette différence entre risque paternel et maternel ne serait pas d'origine génétique, mais probablement liée à des facteurs protecteurs maternels, comme la transmission d'anticorps à travers le placenta ou dans le lait, en cas d'allaitement. Les études sur les jumeaux confirment ce phénomène : en cas de jumeaux monozygotes (un seul « œuf », pour de vrais jumeaux), c'est-à-dire avec les mêmes

gènes, si l'un des deux est diabétique de type 2, l'autre le sera dans plus de 90 % des cas. Dans le cas du diabète de type 1, ce risque chute à 30 % (**Axel Kahn., 2002**)

L'étude de gènes candidats a été longtemps la principale méthode pour l'identification des gènes de susceptibilité au diabète de type 1, ces gènes sont choisis parce que leur produit protéique pourrait jouer un rôle dans le processus de la condition, peuvent être testés pour détecter une éventuelle association avec une maladie (**Tony Herriman., 2004**).

Les personnes qui ont hérité de deux de ces variantes (connues sous le nom de DR3 et DR4) sont exposées à un risque 10 à 20 fois supérieur de développer la condition. Par contre, les personnes ayant hérité de la variante 'DR2' bénéficient d'une forte protection contre le diabète de type 1 (**Tony Herriman., 2004**).

Les études des gènes candidats susceptibles ont également identifié le gène de l'insuline sur le chromosome 11 comme deuxième facteur génétique de susceptibilité, contribuant à 10% de susceptibilité génétique au DT1 (**Kantarova et al., 2006**). Le gène de l'insuline fut admis comme deuxième gène candidat avant même l'avènement des approches par l'étude systématique de génome (**Lucassen et al., 1993**).

Le CTLA-4 est considéré comme le troisième gène de susceptibilité du DT1 et a été associé à des niveaux élevés de CTLA4 soluble et dans la régulation des cellules LT (**Mein et al., 1998**). Le gène CTLA-4 a été étudié comme un bon gène candidat pour le DT1, il est situé sur le chromosome 2 (Chr.2q33) (**Nistico et al., 1996**). Ce chromosome contient également deux autres gènes candidats importants dans la fonction immunitaire CD28 et inductible Tcell co-stimulator (ICOS).

❖ **Les auto-anticorps dans la prédiction du DT1 :**

Les auto anticorps anti cellules des îlots (ICA, islet cell Antibodies) et d'autres auto-anticorps reconnaissent des antigènes insulaires identifiés peuvent être détectés dans la majorité des cas à la phase de début de diabète mais ils disparaissent généralement assez vite au cours de la maladie, ils ne sont qu'exceptionnellement observés dans la population générale. Les ICA, mis en évidence par technique d'immunofluorescence indirecte et dirigés contre divers constituants antigéniques des cellules beta sont présents à des fréquences variables selon les séries de 60 à 90% des cas.

Parmi les auto-anticorps spécifiques, mesurés par radio-immunologie, qui sont dirigés contre des antigènes cibles localisés sur la membrane ou dans le cytoplasme des cellules beta, les anticorps anti-décarboxylase de l'acide Glutamique (anti GAD) ou anti-64 Kd sont les plus importants (80- 90%), suivis des Anticorps anti-tyrosine phosphatase (IA-2) (50- 65%) et anti-insuline (IAA) (20- 30%). Ces auto-anticorps, dont la séquence d'apparition varie d'un malade à l'autre, sont les Marqueurs les plus accessibles du phénomène auto-immunitaire. Ils peuvent apparaître. Plusieurs années avant le début clinique du diabète et ont une valeur prédictive de la 15 de la survenue de la maladie chez des sujets à risque. Ainsi lorsque plusieurs auto-anticorps sont présents simultanément, le risque de survenue de la maladie dans les cinq années à venir atteint 100%.

Il ressort des données de la littérature que la sensibilité des différents auto-anticorps pour le diagnostic du diabète de type 1 est inégale. Ainsi, sur une série de 86 enfants atteints d'un diabète de type 1 de primo-découverte originaires du sud tunisien, la fréquence des ICA, anti-GAD, anti-IA2 et des anti-IAA étaient respectivement de 57, 65, 50 et 43%.

La présence d'un seul auto-anticorps permet la confirmation du caractère auto-immun du DT1. (**Mongia HACHICHA et al, 2011**)

4.2- les facteurs environnementaux :

Divers arguments suggèrent que des facteurs environnementaux jouent un rôle, au moins modulateur dans la physiopathologie du diabète de type 1 :

4.2.1- Rôle de l'albumine bovine chez le nouveau-né au lait artificiel :

Ce facteur de risque a été mis en évidence après qu'une étude cas- témoins comparant la durée d'allaitement maternel chez des enfants ayant développé par la suite un diabète de type 1 et chez leurs frères et sœurs non diabétiques ainsi que chez des enfants sains non apparentés a montré une durée d'allaitement maternel significativement plus courte chez les diabètes de type 1.

Le rôle de déclencheur du mécanisme auto-immun détruisant les ilots B de langerhans a été attribué à l'albumine sérique bovine devant des arguments convaincants, il existe au sein cette albumine sérique bovine une séquence de 17 acides aminés baptisée ABBOS qui, par immunisation, induit la formation d'anticorps capables de se lier à une protéine

de surface des cellules B pancréatiques de taille 69KDa(protéine p69), induite par l'interféron γ . Cette séquence ABBOS serait immunogène uniquement chez des sujet ayant les haplotypes HLA de classe II (DR /DQ) correspondants, capables de lier et de présenter ce peptide ABBOS aux lymphocytes T.

La destruction des cellules B serait donc facilitée par la fonction effectrice immunitaire spécifique d'ABBOS. Des épisodes infectieux banals, entraînant le passage dans la circulation d'interféron γ , induiraient l'expression de protéine p69 à la surface des cellules B, exposant transitoirement certaines de ces cellules à l'attaque immunitaire. La longue période précédant l'appariation clinique du diabète pourrait être expliquée par la nature transitoire de tels infectieux induisant l'expression de la protéine p69 sur les cellules, cet enchainement semble avoir été confirmé par l'évolution des taux d'anticorps anti- ABBOS chez les enfants pendant les deux années qui suivent l'installation du diabète de type 1, et par la comparaison avec le taux d'anticorps chez des sujets sains.

Des études complémentaires sont en cours pour confirmer le rôle de ce facteur qui pourrait constituer non seulement un marqueur de risque de diabète de type 1 mais un véritable facteur causal. **(L. Perlemuter et al., 2003)**.alors l'augmentation du risque de diabète de type 1 soit avec une exposition précoce- dans les trois premier mois- au lait de vache, soit avec un allaitement de moins de trois mois **(Micheline Beaudry et al.)**

4.2.2-Infections :

Les maladies infectieuses ont été proposées comme un modificateur de l'environnement de l'auto-immunité chez l'homme. L'infection par différents pathogènes viraux et bactériens a été proposée depuis longtemps comme l'une des étiologies du diabète auto-immun. De nombreuses théories, allant de la cytolysse directe des cellules des îlots pancréatiques à des processus immunologiques telles que le mimétisme des antigènes et l'activation des lymphocytes polyclonaux, ont tenté d'expliquer la corrélation épidémiologique entre les infections et le diabète, appuyée par des informations provenant des études humaines et animales **[Elad Goldberg et al., 2009]**. La recherche d'une infection qui entraîne le déclenchement du diabète de type 1 reste jusqu'à présent peu concluante.

4.2.2.1- les infections virales :

L'hypothèse virale est évoquée depuis de nombreuses années, mais peu de progrès ont été enregistrés récemment. Deux études conduites au Massachusetts permettent de penser que certaines épidémies virales (virus coxsackie) pourraient être à l'origine de diabète de type 1.

Les infections à entérovirus au cours de la grossesse pourraient constituer un facteur de risque de diabète de type 1 chez l'enfant. Des IgM anti- entérovirus et/ou l'ARN virale ont été recherchés au cours de premier trimestre dans le sérum de 85 femmes dont l'enfant a développé un diabète de type 1 avant l'âge de 15 ans et de 172 femmes dont les enfants n'ont pas développé la maladie. Cependant, l'ARN du virus coxsackie est détecté plus fréquemment dans le plasma des enfants présentant un diabète de type 1. **(viskari HR, koskela p, et al, 2000).**

L'association entre les entérovirus et le DT1 dans des études sur les animaux et l'homme a été réalisée en Finlande, où l'incidence du diabète est haute mais les infections par les entérovirus sont rares. **[Luppi et al 1999]** ont indiqué que les virus ont été détectés plus souvent chez les enfants diabétiques que chez les enfants non diabétiques de mêmes parents sachant que les infections rétrovirales peuvent être influencées par le système HLA.

Une association causale est soutenue par la séroconversion aux anticorps d'anti-îlot après que l'infection par des entérovirus ait été trouvée chez les enfants avec le génotype HLA-DQB1

4.2. 3-Vitamine D :

La vitamine D non seulement essentielle pour le métabolisme des os et des minéraux mais affecte également le métabolisme du glucose et la fonction immunitaire.

Les cellules β qui synthétisent et sécrètent l'insuline sont altérées chez les animaux déficients en vitamine D et la tolérance au glucose est restaurée lorsque les niveaux de vitamine D sont revenus à la normale **[Mathieu C, Laureys J, et al 1992]**. Les cellules Monocytes dans le sang périphérique humain et les cellules T activées ont des récepteurs avec une haute affinité pour la vitamine D **[Bhalla Ak, et al 1983]**. L'incidence de diabète de type 1 est réduite de façon significative avec des suppléments de vitamine D, soit chez les nourrissons à risque ou leurs mères pendant la grossesse **[The Eroda Substudy 1999, Abdulbari Bener et al 2008]**. Carsten Geisler en 2010

explique que "quand une cellule T est exposée à un agent pathogène étranger, elle met au point un dispositif de signalisation ou d'antenne connu comme un récepteur de la vitamine D, avec lequel elle recherche la vitamine D. Cela signifie que la cellule T doit avoir la vitamine D, sinon son activité cessera. Si les cellules T ne peuvent pas trouver suffisamment de vitamine D dans le sang, elles ne seront même pas mobiliser dans la réponse immunitaire.

4.2.4- Les variations saisonnières du diabète de type 1

Le risque de début de DT1 se corrèle avec la variation saisonnière, la proportion la plus de cas étant diagnostiquée pendant l'hiver et l'automne et la plus petite en été, particulièrement dans les pays avec des variations saisonnières extrêmes. Le caractère saisonnier au moment du diagnostic du DT1 suit un modèle sinusoïdal pour toutes les tranches d'âge. Le diagnostic est plus souvent fait en hiver et au début du printemps. Ce profil a été mis en rapport avec les infections virales saisonnières capables de déclencher une dernière poussée auto-immune et de précipiter la carence en insuline.

4.2.5- La théorie hygiéniste :

L'hypothèse hygiéniste suggère une relation entre la diminution de l'incidence des maladies infectieuses et l'augmentation des maladies auto-immunes, ce qui suppose un effet protecteur des infections contre les maladies immuno-médiées (**Mongia HACHICHA, 2001**).

4.2.6- le stress :

Nous savons que le stress s'accompagne d'une libération de facteurs hormonaux, c'est-à-dire des catécholamines, des glucocorticoïdes, de l'hormone de croissance, et du glucagon qui viennent s'opposer aux effets hypoglycémians de l'insuline (**Sapolsky et al., 2000**).

L'insuline stimule l'utilisation du glucose au niveau du foie, des muscles et des graisse pour y favoriser le stockage sous forme de glycogène (**Duntas et al., 2011**).

Au contraire, les hormones citées précédemment stimulent la production de glucose via une protéolyse, une lipolyse, une glycogénolyse, une néoglucogenèse et l'inhibition du transport et de l'utilisation périphérique du glucose (**Eilger et al., 1979**).

L'homéostasie du glucose est le résultat de cette balance entre hormones du catabolisme et hormones de l'anabolisme (**Risérus, 2006**).

La noradrénaline et le glucagon apparaissent d'abord pour initier la réponse au stress par une augmentation rapide de la glycémie, puis les glucocorticoïdes et l'hormone de croissance prolongent cette action pendant quelques heures (**Munek et al., 1994**)

4.2.7- La répartition géographique :

La répartition géographique du diabète type 1 varie d'un pays à un autre, par exemple l'incidence en Chine est de 0,1 pour 100.000/an et augmente pour atteindre 40 pour 100.000/an en Finlande. Le niveau d'incidence en France est classé comme intermédiaire : 7.8 pour 100.000/an. Le réseau Eurodiab est un groupe collaboratif qui avait mis en place en 1998 des registres prospectifs de tous les nouveaux cas de diabète type 1 diagnostiqués avant l'âge de 15 ans afin d'étudier la fréquence de diabète type 1 de l'enfant en Europe. Les résultats d'Eurodiab ont montrés une grande disparité géographique entre le nord et le sud de l'Europe : l'incidence varie de 3,6 en Macédoine à 43,9/100000 par an en Finlande. Globalement, des taux d'incidence élevés ont été retrouvés en Europe centrale, de l'est et du sud, cependant, la Sardaigne reste une vraie exception avec un taux plus élevé que dans les pays voisins et occupe le deuxième place au niveau européen. (**A. Farhi, 2010**)

4.2.8- Vaccination et diabète de type 1 :

Aux Etats-Unis, l'augmentation régulière du diabète de type I au cours de ces dernières décennies a suscité la mise en question du rôle éventuel des nouvelles stratégies de vaccinations de l'enfant. Sur des bases expérimentales assez limitées, certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une relation causale entre le développement d'un diabète et la vaccination contre *Haemophilus influenzae* (Hib) chez l'enfant ayant plus de deux mois. Ces hypothèses n'ont pas été confirmées dans des études cliniques récentes. En Finlande, 100 000 enfants ont été suivis pendant dix ans dans le décours d'un essai clinique d'un vaccin Hib conjugué. Il n'y a aucune augmentation du risque de diabète lorsque l'on compare les enfants recevant le vaccin à 3, 4, 6, 14 et 18 mois aux enfants ne recevant qu'une dose à 24 mois. Aucune différence n'est non plus enregistrée avec un groupe non immunisé analysé rétrospectivement... Il n'y a donc aucune indication sérieuse d'un rôle des vaccinations ni de leur timing dans l'apparition du diabète de type 1 (**H. Lambert, 2002**).

Chapitre2 : MATERIEL ET METHODE

This page was created using **BCL ALLPDF Converter** trial software.

To purchase, go to <http://store.bcltechnologies.com/productcart/pc/instPrd.asp?idproduct=1>

-Populations et méthodes :

1-Présentation de la zone d'étude :

La wilaya de Tlemcen est limitée géographiquement au nord par la mer Méditerranée, à l'ouest par le royaume du Maroc, au nord-est et à l'est par les wilayas de Ain-Temouchent et de Sidi Bel-Abbés, et au sud par la wilaya de Naâma (figure 1). Cette région s'étend sur une superficie de 9017 km².

La wilaya de Tlemcen (Nord ouest Algérien) se caractérise par quatre (04) grands ensembles naturels bien distincts qui peuvent être identifiés comme suit : un ensemble littoral, la plaine sublittorale, des ensembles montagneux (Monts de Tlemcen et Monts des Traras) et un ensemble des hautes plaines steppiques.

Les enquêtes ont été menées sur les populations de Tlemcen, et la ville de Maghnia (plaine sublittoral).

1-1 Données géographiques (carte 1) :

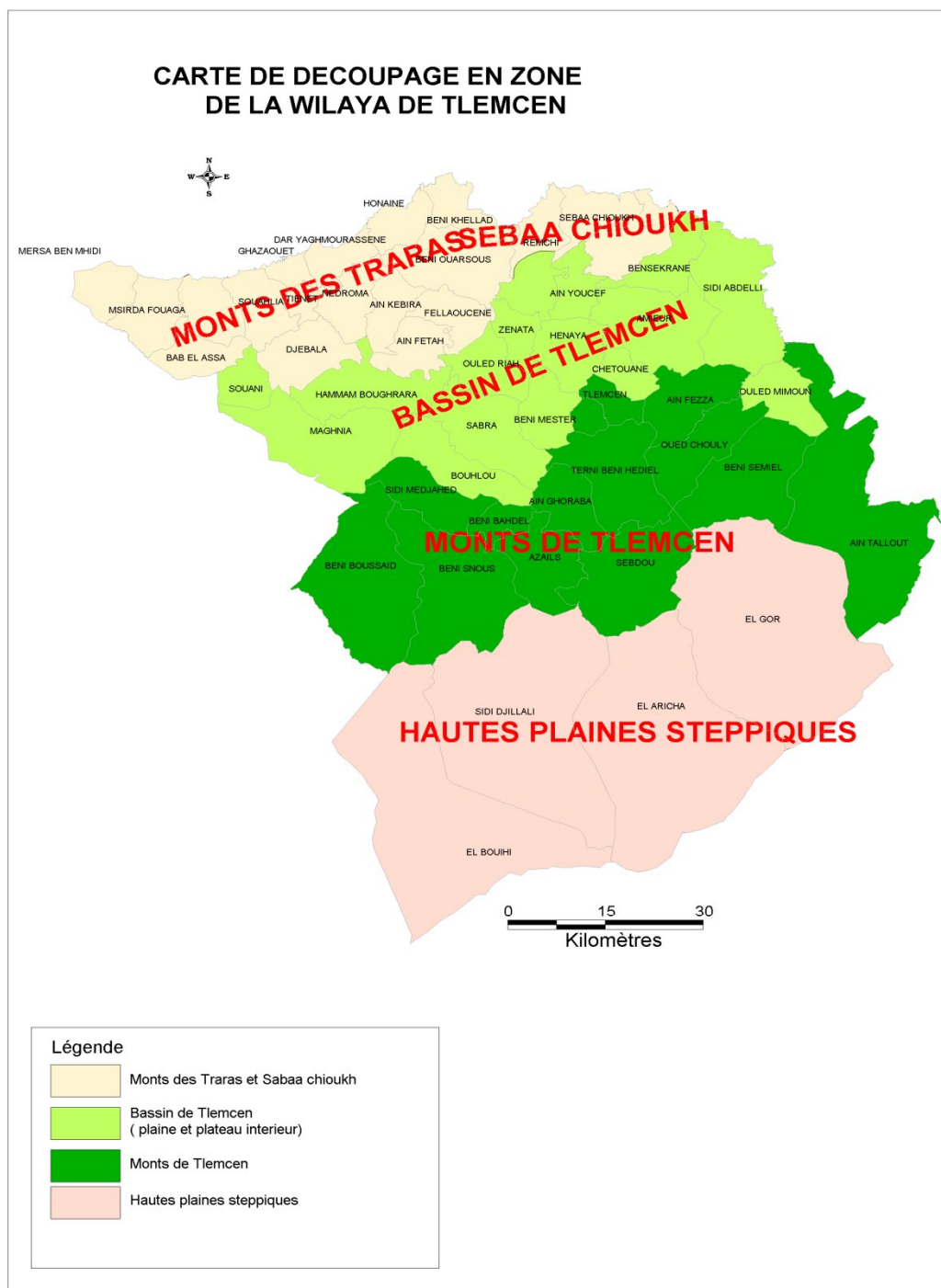


Figure 1. Situation géographique des zones d'études

2. Echantillonnage et collecte des données :

Notre étude a porté sur un échantillon de 57 sujets atteints de DT1, répartis au hasard, les enquêtes sont réalisées en 2013 au niveau du l'hôpital universitaire de Tlemcen et le centre de ben sekrran, Pour chaque sujet ont été notés : son identification, son âge, sa connaissance du diabète, son ancienneté connue dans le diabète, son poids, sa taille, ses antécédents familiaux par rapport au diabète, ses antécédents par rapport à l'allaitement (maternel, artificiel ou mixte) et les taux respectifs de la glycémie, du cholestérol (total, HDL, LDL) ,et des triglycérides, urée, la créatinine, le magnésium, le calcium, et le phosphore ,Degré de consanguinité des parents de chaque sujet diabétique ainsi que le niveau d'instruction, la situation socioprofessionnelle et le type d'habitat (maison collective ou individuelle).

. Critères diagnostiques :

Le diagnostic a été effectué selon les critères de l'American Diabètes Association (**ADA, 1997**). Les recommandations en matière de diagnostic, dépistage et classification du diabète, approuvées par le NIH et par l'OMS ont été retenues, à savoir, existence d'un insulino-dépendant clairement

Etabli avec :

- glycémie inférieure ou égale à 1.26g/l pour les personnes non diabétique ou bien témoins
- glycémie supérieure ou égale à 2g/l pour les personnes diabétiques
- glycémie-Nécessité d'une insulinothérapie permanente sous peine de développement d'une acidocétose immédiate. Sont inclus dans ce travail les enfants entre 0 et 14 ans.
- Pour les adolescents et les jeunes adultes (15 à 35 ans), avoir débuté sa maladie, c'est à dire l'insulinothérapie –avant l'âge de 14 ans.

3. Prélèvement du sang :

Les prélèvements sanguins ont été effectués chez les 57 individus (diabétiques) retenus pour notre recherche. Nous avons collecté chez chaque individu sensibilisé et consentant entre deux à quatre millilitre (2-4 ml) de sang, selon l'état de santé de

l'individu, par ponction veineuse à l'aide d'une seringue stérile. Le sang est recueilli dans des tubes contenant l'EDTA comme anticoagulant et a été conservé à -80°C.

4. Etude anthropométrique :

Pour cette partie de l'étude la taille et du poids sont mesurés à l'aide des méthodes standard. L'IMC (Indice de Masse Corporelle) est calculé comme le poids en Kilogramme (soustrait un Kilogramme pour les habiles). Divisé par la taille mesurée en mètre au carré). L'IMC du poids idéal est compris entre 18,5 et 24,9.

5. Mesures biologiques et ioniques :

La concentration plasmatique de la glycémie, cholestérol (total, HDL, LDL), le triglycéride, urée, la créatinine, et les paramètres ioniques (magnésium, calcium, et phosphore) ont été déterminées à partir d'échantillon sanguin de l'individu. Ces différents paramètres biologiques ont été mesurés on utilisant les techniques enzymatiques sur robot analyseur

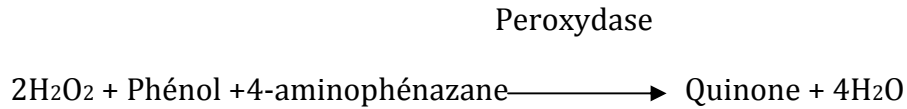
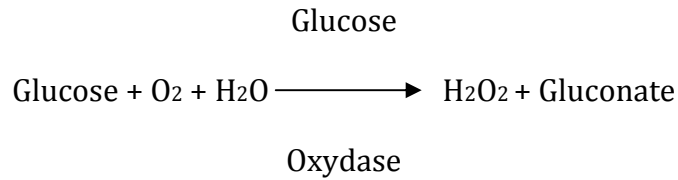
-la préparation des échantillons:

- ❖ Le sang est conservé par congélation a -80°C dans des tubes contenant de l'EDTA bien numéroté.
- ❖ Le sang à été décongelé à 37°C
- ❖ Les échantillons sont centrifugés pendant 5 min à 5000 tour/min, le sérum est resuspendu avec une micropipette de 10 ml .Le surnageant est éliminé.
- ❖ Nous avons pris 10ul de sérum, et on ajoute au sérum 1cc de R3 (R1+R2)
- ❖ Incuber à 37 °c pendant 5à 10 min
- ❖ La vérification du degré de pureté et le dosage de la glycémie, le cholestérol total, le triglycéride, et les paramètres ioniques ont été mesure des DO à 530nm au spectrophotomètre

-Dosage de la Glycémie

• Principe: [Trinder, 1969]

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



6- Analyses statistiques :

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

Quant au tableau 1 il donne une description de la population échantillonnée (diabétiques).

Tableau1 : Données cliniques de la population diabétique de type 1

Groupes d'âges	Tlemcen n=30	Maghnia n=27
0à 4 ans	2 (6,66%)	10(37,03%)
5 à 9 ans	0%	8(29,62%)
10 à 14 ans	3(10%)	8(29,62%)
15 à 19 ans	3(10%)	1(3,70%)
20à 24ans	0%	0%
25 à 29ans	0%	0%
30 à 34 ans	1(3,33%)	0%
35à39 ans	2(6,66%)	0%
40à44 ans	4(13,33%)	0%
45 à 49ans	1(3,33%)	0%
50à54ans	2(6,66%)	0%
55 à 59 ans	3(10%)	0%
60 à 64 ans	3(10%)	0%

65 à 69 ans	1(3,33%)	0%
70 ans et plus	4(13,33%)	0%

Tableau 2. Population cible pour des diabétiques de type1 par tranches d'âges

Données cliniques	Diabétiques : n = 57
Age ($\bar{X} \pm \sigma$; ans)	26,75±24,95
Ancienneté dans le diabète ($m \pm ET$; ans)
Homme (%)	47,36%
Femme (%)	52,63%
IMC ($m \pm ET$; kg/m²)	20,59±5,18
Antécédents familiaux DT1	0,22±0,42
Antécédents familiaux DID
Consanguinité	0,89±0,83

Chapitre3 : RESULTATS

This page was created using **BCL ALLPDF Converter** trial software.

To purchase, go to <http://store.bcltechnologies.com/productcart/pc/instPrd.asp?idproduct=1>

1. Données anthropométriques :

Il s'agit de patients dans le service de pédiatrie du CHU de Tlemcen. Nous avons inclus pour ce travail 57 patients, de manière prospective et consécutive. Le tableau(1) représente la répartition de la population étudiées atteints d' un diabète de type1, et cette population comprend 30 sujets féminins (52,63%) et 27 sujets masculins (47,36%).

Avec une moyenne d'âge de $26,75 \pm 24,95$ pour la population totale, le sexe ratio (H/F) de la population d'étude est de : 0,9.

La majorité des patients sont originaires de la ville de Tlemcen avec un pourcentage de 52,63%, et le pourcentage des patients de la ville de Maghnia est de 47,36%.

La plupart des individus de la population sont consanguins 78,94% : 35.08% qui sont consanguins de premier degré, 24.56% pour le deuxième degré, et de 1.75% pour le troisième degré. Le niveau 0 indiquant la non consanguinité.

Il est tentant de penser que l'étude de l'hérédité liée au diabète de type1 dans cette population soit un facteur d'exposition au diabète de type1. Bien quelle soit égale à 22.80%.

Il est clair que beaucoup de diabétique 59,64% vivent dans des maisons collectives.et de 40,35% vivent dans des maisons individuels.

Tableau1 : Répartition de la population d'étude selon les paramètres anthropométriques et sociodémographiques :

Données	La Population d'étude
Age	26,75±24,95
Le sexe :	
Homme	27(47,36%)
femme	30(52,63%)
La région :	
Ville de Tlemcen	30(52,63%)
Ville de Maghnia	27(47,36%)
Type d'habitat :	
Individuel	23(40,35%)
collectif	34(59,64%)
Niveau d'instruction :	
Analphabète	0%
Primaire	15(26,31%)
secondaire	41(71,92%)
IMC	20,58±5,18
Consanguinité oui/non :	
0	22(38,59%)
1	20(35,08%)
2	14(24,56%)
3	1(1,75%)
Antécédent familial du diabète :	13(22,80%)

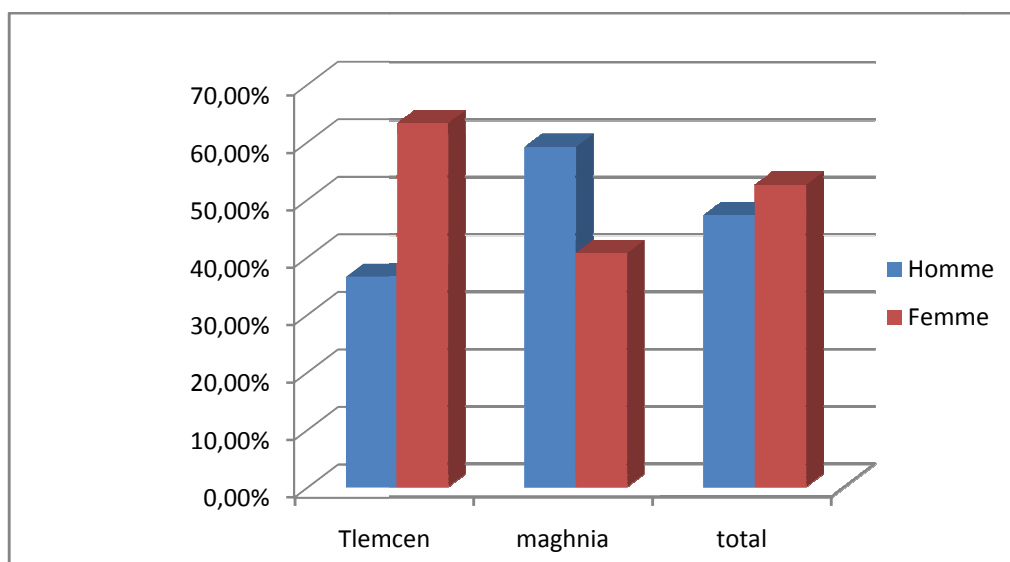


Figure1 : Répartition de la population étudiée selon le sexe et la répartition géographique

Tableau2. Répartition de la population selon l'âge et le sexe :

Age/sexe	Hommes n(%)	Femmes n(%)	total	P
0 à 4 ans	8(29,62%)	4(13,33%)	12(21,05%)	S
5 à 9 ans	3(11,11%)	5(16,66%)	8(14,03%)	S
10 à 14 ans	7(25,92%)	4(13,33%)	11(19,29%)	S
15 à 19 ans	2(7,40%)	2(6,66%)	4(7,01%)	S
20 à 24 ans	0%	0%	0%	S
25 à 29 ans	0%	0%	0%	S
30 à 34 ans	1(3,70%)	0%	0%	S
35 à 39 ans	0%	2(6,66%)	2(3,50%)	S
40 à 44 ans	1(3,70%)	3(10%)	4(7,01%)	S
45 à 49 ans	1(3,70%)	0%	1(1,75%)	S
50 à 54 ans	1(3,70%)	1(3,33%)	2(3,50%)	S
55 à 59 ans	0%	3(10%)	3(5,26%)	S
60 à 64 ans	2(7,40%)	2(6,66%)	4(7,01%)	S
65 à 69 ans	0%	1(3,33%)	1(1,75%)	S
70 ans et plus	1(3,70%)	3(10%)	4(7,01%)	S

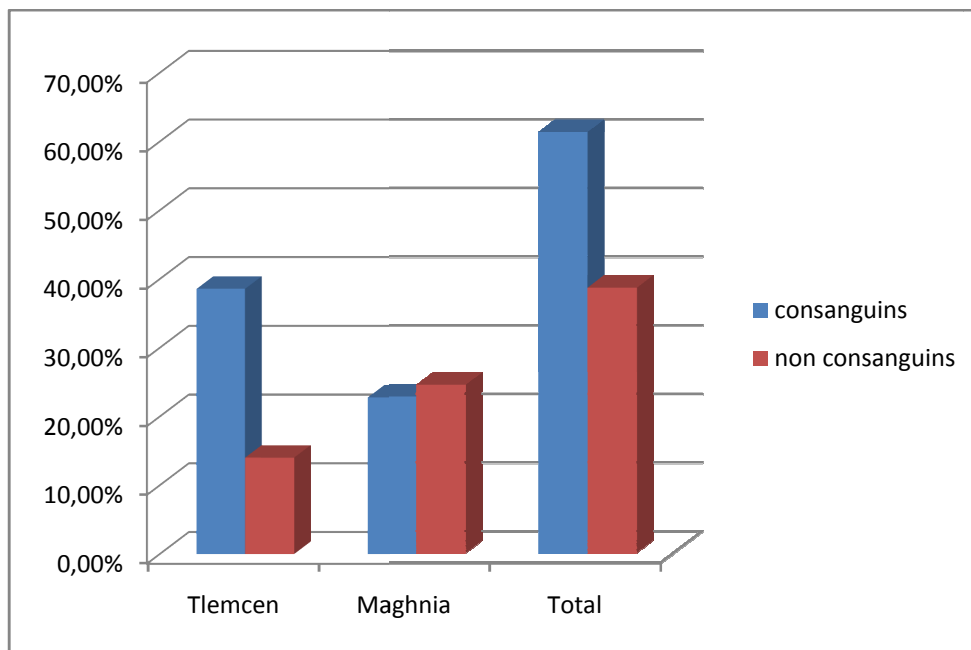


Figure2. Répartition de la population étudiée selon la consanguinité :

La figure2 présente la distribution des individus de notre population selon la Consanguinité (premier et deuxième et le troisième degré), la population de Tlemcen représentent un pourcentage élevé de la consanguinité (38,59%) et non consanguins avec un pourcentage de 14,04 %. Et pour la population de maghnia 22,80% pour les consanguins est de 24,56% pour les non consanguins.

Tableau 3. La répartition de la population d'étude selon l'indice de masse corporel(IMC) :

Le tableau 4 résume les moyennes d'IMC. La moyenne d'IMC des patients est de $20,58 \pm 5,18$. La moyenne d'IMC des femmes est de $20,31 \pm 4,82$ et pour les hommes est de $20,78 \pm 5,50$. La majorité des patients ne sont pas obèses avec un pourcentage de (3,70%)

	Homme(%)	Femme(%)	Population générale(%)	P
IMC	20,78±5,50	20,31±4,82	20,58±5,18	NS
IM<20	10(37,03%)	9(30%)	19(67,03%)	NS
IMC entre 20et 25	13(48,14%)	17(56,66%)	30(104,8%)	NS
IMC entre 25et 30	3(11,11%)	4(13,33%)	7(24,44%)	NS
IMC >30	1(3,70%)	0%	1(3,70%)	NS

- Répartition de la population étudiée selon le niveau d'instruction :

Le tableau 5 représente la répartition de la population d'étude selon le niveau d'instruction (analphabète, primaire, secondaire, et universitaire) par tranche d'âge. Pour les adultes (> 60) on note un niveau d'instruction plus élevé que les autres individus.

	Analphabète	Primaire	Secondaire	Universitaire	P
Les parents des nourrissons (<2ans)	0%	2(3,50%)	13(22,08%)	0%	NS
Enfants 5_15ans	0%	7(12,28%)	10(17,54%)	0%	NS
Jeunes adultes	0%	0%	2(3,50%)	0%	NS
Adultes	0%	6(10,52%)	16(28,07%)	0%	NS

Tableau 6. Répartition de la population étudiée selon le type d'allaitement :

Le tableau 5 montre le type de l'allaitement à savoir maternel, artificiel et ou mixte chez les nourrissons et les enfants de la population étudiée. Un pourcentage très élevé de l'allaitement artificiel chez les enfants (17,54%) même chez les nourrissons (10,52%), avec un pourcentage de 7,01% concernant les enfants et les nourrissons pour l'allaitement maternel. Pour l'allaitement mixte on trouve que chez les nourrissons le pourcentage est élevé (10,52%) par rapport aux enfants (5,26%).

L'allaitement	Nourrissons âge <2 ans	Enfants 2-15ans	total	P
Maternelle	4(7,01%)	4(7,01%)	8(14,03%)	NS
Artificiel	6(10,52%)	10(17,54%)	16(28,07%)	NS
Mixte	6(10,52%)	3(5,26%)	9(15,78%)	NS

2. Les caractéristiques biologiques de la population d'étude :

Tableau 7. Moyennes des paramètres biochimiques des patients :

	Nourrissons	Enfants	Les jeunes adultes	total	P
Glycémie (g/l)	1,54±1,31	1,96±1,31	0,88±0,24	1,71±1,28	S
Cholestérol total (g/l)	1,10±0,42	1,26±0,32	1,52±0,31	1,20±0,38	NS
Triglycéride (g/l)	1,03±0,37	1,24±0,30	1,17±0,14	1,13±0,33	NS
Urée (g/l)	0,30±0,09	0,33±0,06	0,29±0,04	0,31±0,07	NS
Créatinine	7,72±2,70	8,26±4,56	7,48±3,65	7,95±3,59	NS

(g/l)					
L'acide urique	32,67±9,29	32,75±4,96	27,65±3,74	32,36±7,27	NS

Le tableau 7 résume les analyses des paramètres biochimiques chez les patients.

La moyenne de la glycémie est élevée chez les nourrissons $1,54 \pm 1,31$ et chez les enfants $1,96 \pm 1,31$ que chez les jeunes adultes $0,88 \pm 0,24$.

La moyenne du cholestérol total chez les nourrissons est de $1,10 \pm 0,42$, et pour les enfants est de $1,26 \pm 0,32$, et pour les jeunes adulte la moyennes est très élevé par rapport les autres : $1,52 \pm 0,31$.

La moyenne du triglycéride chez les nourrissons est de $1,03 \pm 0,37$, et pour les enfants est de $1,24 \pm 0,30$, et pour les jeunes adultes est de $1,17 \pm 0,14$.

Pour l'urée et la créatinine, marqueurs du fonctionnement normal du rein : la moyenne de l'urée chez les nourrissons est de $0,30 \pm 0,09$, pour les enfants est de $0,33 \pm 0,06$ et pour les jeunes adultes est de $0,29 \pm 0,04$. La moyenne de la créatinine chez les nourrissons est de $7,72 \pm 2,70$. La moyenne de la créatinine chez les enfants est plus élevée que les autres $8,26 \pm 4,56$, pour les jeunes adultes : $7,48 \pm 3,65$.

La moyenne de l'acide urique chez les nourrissons : $32,67 \pm 9,29$, pour les enfants : $32,75 \pm 4,96$, et pour les jeunes adultes : $27,65 \pm 3,74$.

Tableau 8. Moyenne des paramètres ioniques des patients :

	Nourrissons	Enfants	Jeunes adultes	Total	P
Calcium nmol/l	81,35±7,41	83,08±10,32	86,5±6,36	82,48±8,63	NS
Magnésium mg/l	1,49±0,47	1,47±0,39	1,41±0,47	1,48±0,42	NS
Phosphore nmol/l	28,85±6,74	27,73±6,13	27±5,65	28,22±6,23	NS

- ❖ **les facteurs de risque de DT1, qui ont été jusqu'à présente évoqués et étudiés, sont ethniques, géographique, socio économiques, alimentaire, infectieux, et aussi une carence relative en vitamine D.**

L'objectif de la présente étude est, d'évaluer la situation de la consanguinité, de l'hérédité, et des facteurs de risque liés au diabète de type1 et ses conséquences biologiques dans les cas étudiés

La moyenne du calcium est de :

Chez les nourrissons : $81,35 \pm 7,41$

Chez les enfants : $83,08 \pm 10,32$

Chez les jeunes adultes : $86,5 \pm 6,36$

La moyenne du magnésium est de :

Chez les nourrissons : $1,49 \pm 0,47$

Chez les enfants : $1,47 \pm 0,39$

Chez les jeunes adultes : $1,48 \pm 0,42$

La moyenne du phosphore est de :

Chez les nourrissons : $28,85 \pm 6,74$

Chez les enfants : $27,73 \pm 6,13$

Chez les jeunes adultes : $27 \pm 5,65$

Chapitre 4 :DISCUSSION

This page was created using **BCL ALLPDF Converter** trial software.

To purchase, go to <http://store.bcltechnologies.com/productcart/pc/instPrd.asp?idproduct=1>

Notre étude est réalisée a permis d'établir le profil des sujets à haut risque de diabète de type1 dans la région de Tlemcen (extrême ouest Algérien).

Il semble que quelque soit le pays concerné, l'incidence du diabète augmente avec l'âge pour atteindre un pic autour de la puberté (chez les 10 à 14 ans) (**Dahlquist et al ., 2000**). L'incidence annuelle du DT1 chez les enfants de 0 à 14 ans varie selon les pays de 0.1 à37.4 par 100 000 habitants (**BALFREJ et al., 2011**).

Selon l'OMS, l'évolution des taux d'incidence sur plusieurs années montre une tendance à l'augmentation particulièrement ente 0 et 4 ans ce qui témoigne d'une interaction génétique environnement.

Dans notre étude le risque selon l'âge, augmente surtout pendant le stade enfant (p-value= 0,00).

Différentes données de la littérature (**Levy-Marchal et al., 1990, Charkaluk et al.,2002**) rapportent que les cas sont plus fréquents dans la tranche d'âge entre 2 et 14 ans.

Mais les résultats d'une étude en France faite sur 308 cas ont montré que l'incidence du DT1 était dans un âge très précoce entre 6 mois et un an (**Mauny et al.,2005**). La plus forte incidence est observée en Finlande, l'incidence du diabète de type 1 a quadruplé en 40 ans. Cette augmentation concerne particulièrement les enfants de moins de 5 ans et ne peut s'expliquer par des facteurs génétiques (**Gardner et al., 1999**).

Les taux d'incidence dans les trois classes d'âge (0-4, 5-9 et 10-14 ans) ne différaient pas entre les sexes. En revanche, l'incidence augmentait avec l'âge. Ainsi, les enfants des classes d'âge 5-9 ans et 10-14 ans avaient un risque respectivement 1,6 et 1,94 fois plus élevé que les enfants âgés de 0 à 4 ans (**Claire Lévy-Marchal et al.,1995**)

Le diabète de Type 1 est décrit, dans la majorité des populations étudiées dans le monde, comme plus fréquent chez les hommes que chez les femmes [**Aneela Naureen Hussain et al 2010**] et la cause est la prévalence des auto-anticorps insuline à l'apparition de diabète de type 1 qui est plus élevée chez les hommes que chez les femmes durant l'adolescence [**Devasenan Devendra 2004**].

Mais dans notre échantillon le pourcentage de la distribution de DT1 selon le sexe ratio est non significatif.

Dans notre étude le facteur consanguinité semble indéniablement présent dans la transmission du diabète de type1 (p-value= 0,02). Cependant la consanguinité est présente à un taux de 38,59% dans notre population, dont 38,59 chez les diabétiques de Tlemcen et de 22,80% chez les diabétiques de Maghnia. Contrairement aux **Mouzan MI et al 2008** qui ont pu montrer que la consanguinité n'a aucun effet sur le diabète de Type 1. Dans une autre étude réalisée par [**Salah Zaoui et al 2007**] sur une population de l'ouest Algérien, il a été montré que le taux de consanguinité est élevé, 30,6 % en milieu urbain et 40,5 % en milieu rural. Cette étude laisse penser à une relation éventuelle entre diabète et consanguinité.

Les événements familiaux du diabète de type 1 ont été longtemps étudiés. Le frère d'un diabétique de type 1 a un risque de 5 à 10% de développer lui aussi la maladie. Ce risque est peut-être de 12 à 100 fois plus élevé que celui de la population générale (0.1% à 0.4%). Il a été constaté une concordance plus grande entre des jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes [**M. Alan Permutt et al 2005**]. Cependant moins de 15 % des nouveaux cas de diabète de type 1 surviennent dans les familles de sujets déjà atteints (**Cordell et al., 1995**).

Si ce risque est relativement faible, c'est à la fois en raison de la multiplicité des gènes en cause, et de l'intervention de facteurs environnementaux (**Muntoni et al., 1997**). Dans notre étude 22,80% des patients avaient des antécédents familiaux du diabète.

La majorité des patients inclus dans l'étude vivaient dans des maisons collectives 59,64%.

Les problèmes sociaux, tels que le type d'habitat ainsi que le niveau d'instruction (p-value= 0,8) ne présentent aucune signification dans l'apparition du diabète de type 1.

Un faible statut socio-économique (qui est mesuré à l'aide du niveau de revenu, d'éducation et du statut d'emploi), et le type d'habitat sont associés au diabète de type1, à ses complications et à ses facteurs de risque (**Pundziute-Lycka et al., 2004, Connolly et al., 2000**).

Des études effectuées dans le cadre du réseau Eurodiab ont montré que les taux d'incidence du DT1 en Europe étaient corrélés aux indicateurs de prospérité nationale,

habitudes de vie, et peut expliquer en partie la grande variation des taux d'incidence du diabète de type 1 (**Green et al., 2001, Dahlquist et al., 2000, R. A. Sundstrom et al., 1999**).

Plus la fréquence de l'obésité des enfants augmentent dans un pays, plus la prévalence du DT1 y augmente. Enfin, plus l'IMC d'un enfant est élevé, plus tôt se déclarera son DT1 (**Wilkin ., 2001**). Mais cette hypothèse n'est pas confirmée par les observations dans divers pays (**Betts et al., 2005, Porter et al., 2004**). Dans le cas de cette étude le surpoids semble être un facteur de risque dans le développement du diabète de type 1.

La plupart des personnes obèses ont une insulino-résistance et 5 à 10% développent un dysfonctionnement cellulaire (cellules β du pancréas) et deviennent diabétiques de type 1 [**Baum Jd et al 1975, Virtanen Sm 2000, Barbara Heude 2006, Knerr I. et al 2005**].

Dans notre étude l'IMC ne semble exercer aucun effet sur l'apparition du diabète de type 1.

On se propose aussi de vérifier l'implication de l'allaitement, du profil lipidique (qui est mesuré à l'aide du niveau du cholestérol total, et des triglycérides).

Sur la base d'une corrélation positive entre consommation de lait de vache et prévalence du diabète de type 1, un intérêt particulier a été porté au lien potentiel entre modalités d'allaitement dans la petite enfance et survenue d'un diabète de type 1. Cette association a conduit à deux hypothèses : 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. Deux méta-analyses d'études rétrospectives ont confirmé une augmentation, modeste (risque relatif de 1,5) du risque de diabète de type 1 chez les enfants non allaités par leur mère ou de façon brève (**Knip et al., 1999, Harrison et al., 1999**).

Il apparaît clairement dans cette étude que le type d'allaitement n'est pas pour autant un facteur de risque susceptible d'induire le diabète de type 1. Ces résultats correspondent beaucoup aux résultats de notre étude.

Les données concernant le profil lipidique lié au diabète de type1 sont controversées. Les facteurs de risque étudiés comprenaient des niveaux de triglycérides élevés et de HDL-cholestérol diminués (**Guimarães et al., 1998**).

Les enfants diabétiques n'ont pourtant pas un profil lipidique optimal (**Kershnar et al., 2006**). Dans notre étude le bilan lipidique (cholestérol total et le triglycéride) et ionique (calcium, magnésium, phosphore) ne sont pas significatifs ($p>0,05$).

Les dosages de l'urée et de la créatinine sont des éléments de la surveillance des enfants diabétiques. Dans notre étude la moyenne de la créatinine est plus élevée. Mais ces deux paramètres n'a aucun effet sur l'apparition du diabète de type1.

Conclusion

This page was created using **BCL ALLPDF Converter** trial software.

To purchase, go to <http://store.bcltechnologies.com/productcart/pc/instPrd.asp?idproduct=1>

Le diabète constitue une des maladies les plus répandues dans le monde et la deuxième en Algérie et ses symptômes apparaissent chez les individus longtemps après le déclenchement des causes.

En absence de données épidémiologique nationale. Les résultats de notre étude peuvent être considérés comme un point de départ pour mieux comprendre la pathogénèse du diabète de type1et d'identifier les sujets à risque. Nous pouvons conclure que l'analyse statistique de notre échantillon montre qu'il n'y a aucun effet de l'indice de masse corporelle ni l'effet du sexe, statut sociodémographiques, l'urée et le cholestérol total, et Le type d'allaitement sur le déclenchement du diabète de type 1.

En effet la littérature mentionne que les causes exactes de l'apparition du diabète de type 1 demeurent inconnues. Des facteurs environnementaux pourraient être impliqués. Cependant certains gènes de susceptibilité ont été décrits. Ces derniers diffèrent d'une population à une autre.

Références bibliographiques

- 1- Appleman Lj, Berezovskaya A, Grass I, Boussiotis Va.:CD28 Costimulation Mediates T cell expansion via IL-2-Independent and Il-2-dependent regulation of cell cycle progression. J Immunol 2000; 164: 144-51.
- 2- Aloulou H, Kammoun T, Ben Ayed M, Masmoudi H, Hachicha M. Association diabète de type 1 et maladie coeliaque chez l'enfant. Journal de pédiatrie et de puériculture 2008 ; 21 : 37-43.
- 3- Axel Kahn, généticien, interviewé par Futura Sciences, 2002
- 4- Betts P, Mulligan J, Ward P, Smith B, Wilkin T.. Increasing body weight predicts the earlier onset of insulin-dependant diabetes in childhood:Testing the "accelerator hypothesis". Diabet Med, 2005; 22:144-51.
- 5- Bhalla Ak, Amento Ep, Clemens Tl, Holick Mf, Krane Sm. :Specific High-Affinity Receptors For 1,25-Dihydroxyvitamin D3 In Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Presence In Monocytes and Induction In T Lymphocytes Following activation. J Clin Endocrinol Metab. 1983; 57(6):1308-1310.
- 6- Bernard weill, Frédéric bateaux, , immunologie et reactions inflammatoire,p.90: 39-1000: 2003; bruxelles.
- 7- Cordell HJ, Todd JA.. Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. Trends Genet,1995; 11 : 499-504
- 8- Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE, Reed PW, Gough SCL, Jenkins SC, Palmer SM, Balfour KM, Rowe BR, Farrall M,Barnett AH, Bain SC, Todd JA. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. Nature. 1994; 371: 130-136
- 9- D. Dubois-Laforgue : Unité de diabétologie adulte, Service d'immunologie clinique, Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris et Inserm U. 342, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France

10- Dahlquist G, Mustonen L.. Analysis of 20 years of prospective registration of childhood onset diabetes time trends and birth cohort effects. Swedish Childhood Diabetes Study. *Acta Paediatr*,2000 ; 89(10):1231-7

11- Devasenan Devendra, Edwin Liu, and George S Eisenbarth: Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ* 2004;328;750-754)

12- Elad Goldberga and Ilan Kraus: *Autoimmunity Reviews* Volume 8, Issue 8, July 2009, Pages 682-686

13- Gabriel perlemuter, Nelly Hernandez, Morin, 2002, *endocrinologie, diabétologie, nutrition*, p.155,paris.

14- Guy Gorochou, Thomas papo,2000, *immunologie*,p.191-192, paris.

15- Gardner SG, Gale EAM, Williams AJK,Gillespie KM, Lawrence KE, Bottazzo GF,Bingley PJ. Progression to diabetes in relatives with islet autoantibodies. Is it inevitable ? *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 2049-54.

16- Green A, Patterson CC.2001. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia*, 44 Suppl 3:B3-8.

17- Hashimoto L, Habita C, Beressi JP, Delepine M, Besse C, Cambon-Thomsen A, Deschamps I, Rotter JI, Djoulah S, James MR, et al. Genetic mapping of a susceptibility locus for insulin-dependent diabetes mellitus on chromosome 11q. *Nature*. 1994;371(6493):161-4.

18- J. Timsit : Unité de diabétologie adulte, Service d'immunologie clinique, Hôpital Necker, Paris, France ,*octobre 2000*.

19- Kukko M, Kimpimaki T, Kupila A, Korhonen S, Kulmala P, Savola K, Simell T, Keskinen P, Ilonen J, Simell O, Knip M. 2003.Signs of beta-cell autoimmunity and hla-defined diabetes susceptibility in the finnish population: The sib cohort from the type 1 diabetes prediction and prevention study. *Diabetologia*, 46:65-70.

- 20- Knip M, Akerblom HK.. Environmental factors in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1999;107 (suppl. 3): S93-100.
- 21- Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*2005, 54 Suppl 2:S125-36
- 22- Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G, Palla SL, Petitti DB, Pettitt DJ, Marcovina S, Dolan LM, Hamman RF, Liese AD, Pihoker C,Rodriguez BL.. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study. *JPediatr*, 2006; 149:314-9.
- 23- Luppi P, Alexander A, Bertera S, Noonan K, Trucco M.: The same HLA-DQ alleles determine either susceptibility or resistance to different coxsackievirus-mediated autoimmune diseases. *J Biol Regul Homeost Agents*. 1999;13:14–26.
- 24- Levy-Marchal C, Papoz L, deBeaufort C, Doutreix J, Froment V, Voirin J, Collignon A, Garros B, Schleret Y, Czernichow P. 1990. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in France in 1988. *Diabetologia*, 33:465-9.
- 25- Louis kremp, collectif, wolters kuluwer,puériculture et pédiatrie,2005; p.586, france.
- 26-Mein Ca, Esposito L, Dunn Mg, et al: A Search for Type 1 Diabetes Susceptibility, Genes in Families from the United Kingdom. *nat Genet* 1998; 19:297-300.
- 27- Mathieu C, Laureys J, et al: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Prevents Insulitis In nod Mice. *Diabetes*. 1992; 41(11):1491–1495
- 28- Mauny F, Grandmottet M, Lestradet C, Guitard J, Crenn D, Floret N, Olivier-Koehret M, Viel JF. 2005.Increasing trend of childhood type 1diabetes in Franche-Comte (France): Analysis of age and period effects from 1980 to 1998. *Eur J Epidemiol*, 20:325-9.
- 29- M. Alan Permutt, Jonathon Wasson, and Nancy Cox: Genetic epidemiology of diabetes . *J Clin Invest*. 2005;115(6):1431–1439

- 30- Muntoni S, Muntoni S. 1997. Genetic versus environmental factors in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 349: 1626.
- 31- Micheline beaudry,Sylvie,2006, biologie de l'allaitement, p.303: 216-39.
- 32- Minna Woo,M.D,FRCPC,PH.D, 2004, nouveaux avancements dans le diabète de type1,v:4.3
- 33- Nistico L et al: The CTLA-4 gene region of Chromosome. *Hum. Mol. Genet.* (1996) 5 (7): 1075-1080.
- 34- Ozbek Mv,julier C,2010, NicolinoM,faculté de médecine Denis- Diderot,Paris,France, NOV4,5:29
- 35- Pundziute-Lycka A, Dahlquist G, Urbonaite B, Zalinkevicius R. Time trend of childhood type 1 diabetes incidence in Lithuania and Sweden,1983-2000. *Acta Paediatr* 2004;93:1519-24.
- 36- Rich, Surmin: Blockade of Insulin-Like Growth Factor I- estimated proliferation of Human osteosarcoma Cells; 1990. *J. Natl. Cancer Inst.* 82:1349-1353.
- 37- Redondo MJ, Eisenbarth GS. Genetic control of autoimmunity in type 1 diabetes and associated disorders. *Diabetologia* 2002; 45: 605-22
- 38- Salah Zaoui,Christian Biemont, Kaoual Meguenni. : Approche Epidémiologique du Diabète en Milieu Urbain et Rural dans la Région de Tlemcen (Ouest Algérien) .2007 Cahiers d'études et de recherches francophones / Santé . Volume 17, Numéro 1, 15-21.
- 39- Tony Merriman, Ueda H, Howson JMM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA-4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003; 423: 506-11.
- 40- The Eurodiab Substudy 2 Study Group.: Vitamin D Supplement in Early Childhood And Risk For Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus. *Diabetologia.* 1999; 42(1):51-54.
- 41- Y. Park, G.S. Eisenbarth, S. Taylor, D. Leroith, J. Olefsky (Eds.), Lippincott Williams &

Wilkins, Philadelphia, Pa,: Diabetes Mellitus A Fundamantal and Clinical Text, Second ed., Pp. 347-362,2000.

42- Wilkin TJ. 2001. The accelerator hypothesis: Weight gain as the missing link between type 1 and type 2 diabetes. Diabetologia, 44:914-22.

43- Site web : www.carabinsnicois.fr

Annexe

QUESTIONNAIRE :

1-Nom :

2-Prénom :

3-Age :..... ans.

4-votre poids : Kg.

5-votre taille : cm.

6-sexe : - Femme

- Mal

7-Consanguinité :

1^{er} degré

2^{eme} degré

3^{éme} degré

absence

8-si le patient est un enfant :

❖ Le poids a la naissance :

❖ Le type d'allaitement :

Maternelle

Artificielle

mixte

❖ La durée de l'allaitement :.....

9-Antécédent familiaux de diabète type1 ou type2:

❖ Le diabète de type 1 :

10-Si Antécédent personnels de maladies :.....

11-la date de découverte de la maladie :.....

-Paramètre socio-économique :

1-niveau d'instruction :

Analphabète

primaire

lycée

université

2-localité :

MI

MC

3-nombre d'enfant :.....

4-nombre de chambre :.....

-Les marqueurs biologiques :

- ❖ Dosage de la glycémie :.....
- ❖ Bilan ionique :.....
- ❖ Bilan lipidique:.....

RESUME :

L'étude réalisée sur un échantillon de 57 individus, dont 30 femmes et 27 hommes atteints du diabète de type 1, a permis d'établir le profil des sujets à haut risque de diabète de type 1 dans l'extrême ouest algérien. Les caractéristiques étudiées liées significativement au diabète sont l'âge surtout au stade enfant, et la consanguinité, pour les autres paramètres tels que biochimique, ionique, type d'allaitement, surpoids, et les caractéristiques sociodémographiques ne sont pas liées significativement au diabète de type 1.

Mots clés : ouest Algérien, âge, diabète type 1, sexe ratio, consanguinité, hérédité

ABSTRACT:

The study conducted on a sample of 57 individuals, including 30 women and 27 men are living with type 1 diabetes, helped to establish a high profile topic risk of type 1 diabetes in the extreme west of Algeria. The characters are studying significantly related to diabetes are especially at child age stage, and inbreeding, for other parameters such as biochemical, ionic, type of feeding, overweight, and sociodemographic characteristics are not significantly associated with type diabetes 1.

Keywords: western Algerian, age, type 1 diabetes, sex ratio, inbreeding, heredity

الخلاصة :

الدراسة التي أجريت على عينة من 57 شخصا، من بينهم 30 امرأة و 27 رجلا يعانون من مرض السكري نوع 1 ساعدت على تحديد الأشخاص الذين لديهم نسبة عالية للإصابة بمرض السكري من النوع 1 في أقصى غرب الجزائر. الخصائص المدروسة والتي لها اثر مباشر في مرض السكري هي السن وخصوصا في مرحلة الطفولة، زواج الأقارب الخصائص الأخرى مثل الكيمياء الحيوية، والأيونية، نوع الرضاعة، زيادة الوزن، والاجتماعية والديموغرافية لا ترتبط بشكل كبير مع مرض السكري من النوع 1.

كلمات البحث: الغرب الجزائري، العمر، مرض السكري نوع 1، الجنس، زواج الأقارب والوراثة