



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الأخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique

Intitulé

Diabète de type 1 chez l'enfant (à propos de 39 cas)

Présenté et soutenu par : BOULFOUS Maram

Le : 21/06/2023

MESSAOUDENE Rayene

Jury d'évaluation

Président du jury: CHELLAT Djalila (Pr- UFM Constantine).

Rapporteur: ZIDOUNE Housna (MCB- UFM Constantine).

Examineur: ZIADA Hadia (MCB- UFM Constantine).

*Année universitaire
2022-2023*

Remerciement

Nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet de fin d'études. Leurs conseils, leur soutien et leur encouragement ont été d'une valeur inestimable.

Nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude à notre encadrante **Dr ZIDOUNE Housna** pour son expertise, sa patience et son dévouement tout au long de ce processus. Ses conseils éclairés et sa volonté de partager ses connaissances ont été d'une aide précieuse et ont grandement contribué à la réussite de ce projet.

Nous tenons également à remercier chaleureusement les membres de mon jury, **Pr CHELLAT Djalila** et **Dr ZIADA Hadia** pour avoir consacré leurs temps et leurs expertises à évaluer notre travail et nous prodiguer leurs précieuses recommandations.

Un grand merci à nos professeurs et enseignants, dont les connaissances et les enseignements ont été essentiels à notre formation académique. Leur passion pour leurs domaines et leurs engagements envers leurs étudiants nous ont inspirées et motivées tout au long de cette aventure.

Nous voudrions adresser nos remerciements à tous ceux qui ont participé à notre étude en partageant leurs idées, en fournissant des ressources ou en offrant leur aide technique. Votre contribution a été inestimable et a grandement facilité la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Avec tous mes sentiments de respect, avec l'expérience de ma reconnaissance, je dédie ma remise de diplôme et ma joie

*À **mes parents** bien-aimés, qui m'ont inculqué des valeurs solides et ont toujours cru en moi. Votre amour inconditionnel et votre soutien constant m'ont donné la force de persévérer dans les moments difficiles. Vous êtes mes héros et je vous admire profondément.*

*À mes frères **Wassim, Adem et Assil** pour l'amour qu'ils me réservent.*

*À **mes grands-parents**, dont la sagesse et l'amour ont illuminé ma vie. Votre sagesse, vos récits inspirants et votre présence bienveillante ont nourri mon esprit et mon cœur. Vous êtes les gardiens de notre héritage familial et je suis honorée de vous avoir comme modèles.*

*À tous les membres de la famille **Boulfous et Kadjoudj**.*

*À mes deux chères amies, **Rayene et Rayene**. Vous êtes mes épaules sur lesquelles je peux m'appuyer en tout temps. Votre présence, votre soutien indéfectible et votre amitié sincère ont été essentiels dans la réalisation de ce projet. Merci d'avoir cru en moi et d'avoir partagé cette aventure avec moi.*

*À mon encadrante **Dr Housna ZIDOUNE**, votre expertise et votre perspicacité ont été des atouts précieux, éclairant mon chemin lorsque je me sentais perdue et me poussant à donner le meilleur de moi-même. Vous avez su trouver les mots justes pour m'inspirer et me motiver à chaque étape de ce projet.*

À tous ce qui participé à ma réussite et à tous qui m'aime

BOULFOUS MARAM

Dédicaces

Avec tous mes sentiments de respect, avec l'expérience de ma reconnaissance, je dédié ma remise de diplôme et ma joie

*A mon paradis, à la prunelle de mes yeux, au guide de ma joie et mon bonheur, ma lune et le fil d'espoir qui allume mon chemin, ma moitié, maman **Hassiba***

*A l'homme de ma vie, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, ma source de vie, d'amour et d'affection, à mon support qui est toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager, à mon prince, papa **Kamal***

*A mes princesses, mes bébés d'amour, **Maissa, Chaima, Meryam et Zineb**, elles sont toujours là pour moi avec leur appuie et leurs encouragements*

*A mes familles **MESSAOUDENE** et **BENCHOUFI**, pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire. Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués et le fruit de votre soutien infailible. Merci d'être toujours là pour moi*

*A mes chères amies **Rayane** et **Maram**, mes rayons de soleil, je vous souhaite les meilleurs des avenir, je vous aime énormément*

*A mon encadrante **Dr ZIDOUNE Housna**, pour son guide tout le long de ce travail de fin d'études*

*A mon bras droit **MTL***

MESSAOUDENE RAYENE

Table des matières

Remerciement et dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	01
Partie bibliographique	
CHAPITRE I. Pancréas	
1. Anatomie du pancréas	02
2. Physiologie du pancréas	02
2.1 Sécrétion et fonction pancréatique exocrine	03
2.1.1 Enzymes pancréatiques	03
2.1.2 Sécrétion hydro électrolytique	04
2.2 Fonction pancréatique endocrine	04
2.2.1 Insuline	04
2.2.2 Glucagon	05
2.2.3 Somatostatine	05
2.2.4 Polypeptide pancréatique (pp)	05
CHAPITRE II. Diabète	
1. Définition	06
2. Classifications et caractéristique du diabète	06
2.1 Diabète de type 1	06
2.1.1 Facteurs de risques	08
2.1.1.1 Facteurs génétiques	08
2.1.1.2 Facteurs environnementaux	08
2.1.1.3 Régime alimentaire	08
2.1.1.4 Age	09
2.1.1.5 Origine ethnique	09
2.2 Diabète de type 2	09
2.3 Diabète gestationnel	09
3 Épidémiologie	10
CHAPITRE III. Génétique de diabète de type 1	
1. Facteurs génétiques	11
1.1 Gènes de susceptibilité HLA	12
1.2 Gènes non HLA	13
1.3 Variants géniques rares associés au diabète de type 1	13
2. Implications de la recherche génétique sur le diabète de type 1	14
CHAPITRE IV. Traitement	
1. Insulinothérapie	15
2. Recherche et développement de nouveaux traitements	15
2.1 Identification de nouveaux variants géniques	15
2.2 Etude de l'épigénétique	16
2.3 Personnalisations des traitements	16
3. Prévention	16
3.1 Thérapie immuno modulatrices	16
3.2 Hygiène de vie	16

Partie pratique	
I. Patients et méthodes	17
1. Patients	17
1.1 Critères d'inclusion	17
1.2 Critères d'exclusion	17
2. Méthodes	17
2.1 Moyenne et écart type	18
II. Résultats et discussion	
1. Etude descriptive et analytique des facteurs de risque	19
1.1 Répartition selon la région	19
1.2 Répartition selon le sexe	20
1.3 Répartition selon l'âge	21
1.4 Répartition selon l'âge en fonction du sexe	22
1.5 Répartition selon les antécédents familiaux	23
1.6 Répartition selon la consanguinité	24
1.7 Répartition selon l'obésité /surpoids	25
2. Etude analytique des paramètres biochimiques	26
2.1 Répartition selon le taux de glycémie	26
2.2 Répartition selon l'Hb1Ac (hémoglobine glycosylée)	28
2.3 Répartition selon la créatinine	29
2.4 Répartition selon l'urée sanguine	30
Conclusion et perspectives	31
Références bibliographiques	
Annexes	
Résumé	

Liste des abréviations

ADA	American diabetes association
AVC	accidents vasculaires cérébraux
CD4	cluster différenciation 4
CD8	cluster différenciation 8
CMH	complexe majeur histocompatibilité
CTLA4	cytotoxic t lymphocyte-associated protein 4
DNase	désoxyribonucléase
FID	fédération internationale du diabète
HGPO	hyperglycémie provoquée par voie orale
HLA	Human leukocyte antigen
IDM	infarctus du myocarde
IFNAR1	interferon alpha/beta receptor subunit 1
IFNAR2	interferon alpha/beta receptor subunit 2
IFN-γ	interferon
IL-10	interleukin-10
IL-12	interleukin-12
IL-18	interleukin-18
IL-2	interleukin-2
IL2RA	interleukin-2 receptor alpha
IL7R	interleukin-7 receptor
INS	insulin
MIC	complexe majeur histo copatibilité class i chainrelated
OMS	organisation mondiale de la santé
PP	polypeptide pancréatique
PTPN22	protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22
R620W	variant du gène ptpn22
RNase	ribonucléase
SIDA	syndrome d'immunodéficience acquise
SNP	polymorphismes de nucléotides simples
TLR	toll-like receptors
TSH	thyroestimuline
VIP	peptide intestinal vaso actif

Liste des figures

Figure 1. Anatomie du pancréas	02
Figure 2. Pancréas endocrine	04
Figure 3. Histoire naturelle du diabète de type 1	11
Figure 4. Répartition des patients en fonction de la région	19
Figure 5. Répartition des diabétiques selon le sexe	20
Figure 6. Répartition des patients selon l'âge	21
Figure 7. Répartition des patients selon l'âge en fonction du sexe	22
Figure 8. Répartition des patients selon la consanguinité	24
Figure 9. Répartition des patients selon l'obésité	25
Figure 10. Répartition des patients en fonction de la glycémie	27
Figure 11. Répartition des patients en fonction de l'Hb1ac	28
Figure 12. Répartition des patients en fonction de la créatinine	29

Liste des tableaux

Tableau 1. Répartition des patients selon les antécédents familiaux	23
Tableau 2. Répartition des patients en fonction de l'urée sanguine	30

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie chronique qui se caractérise par une hyperglycémie (un excès de glucose dans le sang). Au cours de ces dernières années, plus de 425 millions de diabétiques ont été enregistrés dans le monde, avec une prévalence de 14,4% en Algérie dont le nombre de cas de diabète a augmenté de 80% (Amrouni, 2019).

Le diabète de type 1 est une maladie complexe et progressive qui se manifeste par la destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas, responsables de la production de plusieurs hormones, principalement l'insuline. Les signes et les symptômes de cette maladie chez l'enfant comprennent une sensation intense de soif, de fatigue, de fluctuations de poids et de mictions fréquentes (Hamel et Coll, 2016).

Chez l'enfant, cette pathologie est principalement causée par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. En effet, il existe une prédisposition génétique chez certains enfants les rendant plus susceptibles de développer le diabète de type 1, impliquant des altérations de plusieurs gènes qui influencent la réponse immunitaire, y compris les gènes *HLA (human leukocyte antigen)* ainsi que plusieurs polymorphismes comme les HLA-DQB1 et HLA-DRB1 liés à un risque accru de développer cette forme de diabète (Concannon *et al.*, 2009 ; Steck *et al.*, 2011).

En outre, certains polymorphismes spécifiques des gènes impliqués dans la régulation du métabolisme du glucose, l'auto-immunité et l'inflammation peuvent également contribuer à la prédisposition au diabète de type 1 chez les enfants et augmentent le risque de développer la pathologie (Philips *et al.*, 2012 ; Roberto, 2017).

L'objectif général de cette étude analytique et descriptive est de mettre en évidence l'étiologie du diabète de type 1 chez les enfants de l'Est algérien, recrutés au service de pédiatrie du CHU de Constantine.

Les objectifs spécifiques de cette étude sont :

- la mise en évidence de certains facteurs environnementaux et génétiques liés au diabète de type 1 chez l'enfant comme la consanguinité et la présence des antécédents familiaux ;
- l'exploration des manifestations et des complications cliniques et des mécanismes physiopathologiques de la maladie.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

PANCRÉAS

Le pancréas est un organe allongé en communication directe avec le tube digestif. Il est situé derrière l'estomac, entre la 12^{ème} vertèbre thoracique et la 3^{ème} vertèbre lombaire, et traverse les régions épigastriques, l'hypochondriaque gauche et une petite partie de la région ombilicale de l'abdomen (Slack, 1995).

1. Anatomie du pancréas

Le pancréas est une glande rose pâle de 15-20cm de long, pesant moins de 100g et étiré en haut à gauche le long de l'axe oblique en direction du hile de la rate. Cette glande est traversée sur toute sa longueur par le canal pancréatique principal de Wirsung qui déverse dans le duodénum des enzymes digestives spécifiques (Figure 1).

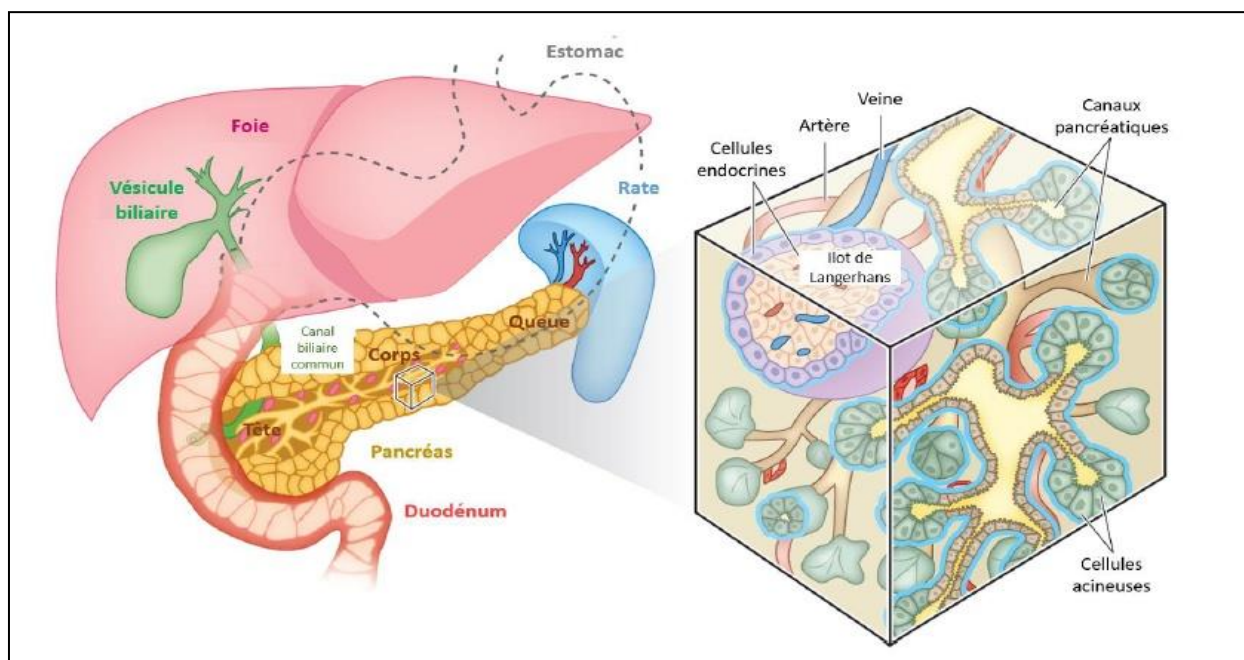


Figure 1. Anatomie du pancréas (adapté de Shih *et al.*, 2013).

Le pancréas est constitué de quatre parties : la tête, l'isthme, le corps et la queue. La hauteur de la tête est de 7 cm et celle du corps est de 4 cm avec une épaisseur moyenne de 2 cm (Bockman, 1993 ; Shih *et al.*, 2013).

2. Physiologie de pancréas

Le pancréas est une glande amphicrine, constituée de deux tissus étroitement liés :

- le tissu exocrine, contribue à la fonction digestive en libérant le suc pancréatique riche en pro-enzymes, circulant dans le canal de Wirsung et le canal de Santorini ;

- le tissu endocrine, organisé en micro organes « îlots de Langerhans » qui sécrètent des hormones nécessaires au métabolisme cellulaire, notamment celui des glucides telles que l'insuline et le glucagon impliqués dans l'homéostasie du glucose (Buchs, 2007 ; Müller, 2016).

2.1 Sécrétion et fonction pancréatique exocrine

En raison de la présence d'un réticulum endoplasmique rugueux abondant et d'un système de stockage et de sécrétion efficace, le pancréas exocrine est considéré comme étant le tissu avec le taux de synthèse protéique le plus élevé dans tout le corps humain (Beaugerie et Sokol, 2014).

Les cellules acineuses du pancréas exocrine synthétisent et stockent des enzymes actifs, comme la lipase et l'amylase, et des enzymes inactifs comme le zymogène ou le trypsinogène (Ogami et Otsuki, 1998).

Le suc pancréatique, un liquide incolore, non visqueux, de pH neutre ou peu alcalin (selon le débit de sécrétion), est produit quotidiennement en grande quantité (environ 1,5-2,5 L). Ce liquide permet la bonne digestion de nombreux aliments grâce à sa composition riche en enzymes et tamponne le pH acide du duodénum à la sortie de l'estomac favorisant ainsi l'activité optimale des enzymes digestifs présents au niveau duodénal (Lacour et Belon, 2015).

2.1.1 Enzymes pancréatiques

La partie exocrine du pancréas, qui représente 95% de la masse totale du pancréas, est composée de cellules acineuses qui produisent et sécrètent des enzymes digestives libérées dans la lumière des acini et déversées par la suite dans des canaux excréteurs, principalement dans le canal de Wirsung qui, par l'ampoule de Vater et le sphincter d'Oddi se jette dans le duodénum (Lafitte, 2012 ; Shihet *al.*, 2013).

La sécrétion enzymatique permet de dégrader différents types de nutriments avec quatre grandes familles:

- les protéases : trypsine, chymotrypsine, élastase, kallicréine et carboxypeptidase ;
- les enzymes glycolytiques : amylase et maltase ;
- les enzymes lipolytiques : triglycérides, lipase, carboxyle ester hydrolase et phospholipase A2 ;
- les nucléases : désoxyribonucléase (DNase) et Ribonucléase (RNase) (Müller, 2016).

2.1.2 Sécrétion hydro électrolytique

Le transport des enzymes pancréatiques vers la lumière intestinale et la neutralisation de l'acidité gastrique dans le duodénum nécessitent des sécrétions inorganiques.

En effet, la sécrétion de l'eau et des ions comme le sodium, le potassium, le chlore et les bicarbonates, assurée par les cellules canalaire et régulée par la sécrétine et l'acétylcholine, contribue à une augmentation de la concentration en bicarbonates dans le suc pancréatique afin d'optimiser le pH nécessaire à l'activité enzymatique (Dufresne, 2012 ; Müller, 2016).

2.2 Fonction pancréatique endocrine

L'activité pancréatique endocrine est assurée par les îlots de Langerhans qui sont composés de 4 types cellulaires α , β , δ , ϵ et PP (polypeptide pancréatique) sécrétant le glucagon, l'insuline, la somatostatine et le polypeptide pancréatique, respectivement (Figure 2) (Ravassard *et al.*, 2011).

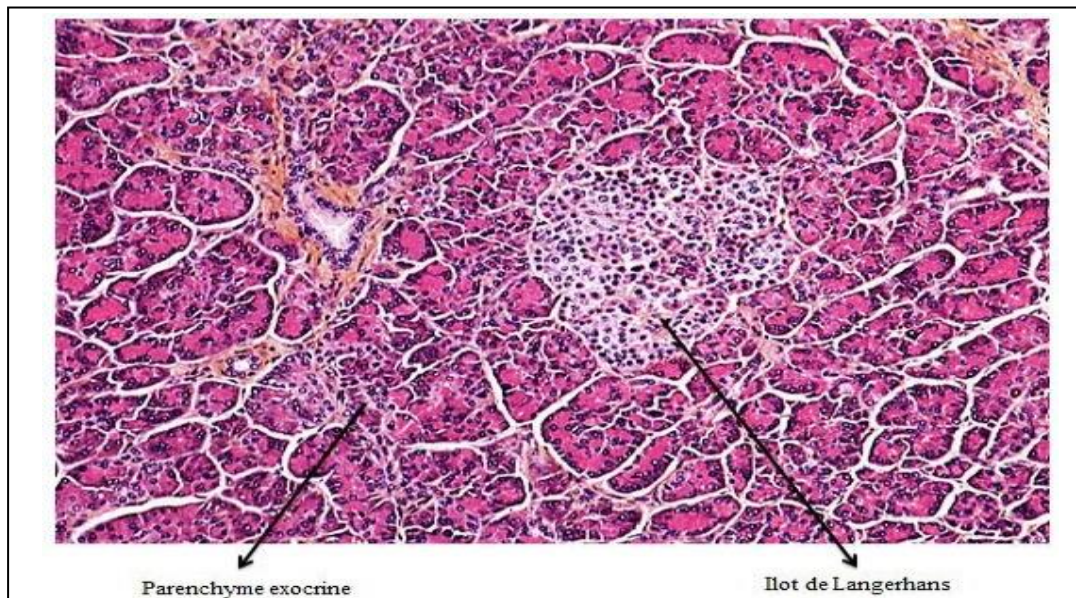


Figure 2. Pancréas endocrine (Herinet *al* ; 2015)

2.2.1 Insuline

L'insuline, sécrétée par les cellules β pancréatiques qui représentent 65-80% de l'îlot, est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme. Cette hormone est un polypeptide formé de deux chaînes : une chaîne A (acide) de 21 acides aminés et une chaîne B (basique) de 30 acides aminés, reliées entre elles par deux ponts disulfures (Ogami et Otsuki, 1998 ; Adiza, 2006 ; Lacour et Belon, 2015).

Produite initialement sous forme de pré-pro-insuline, l'insuline se caractérise par une genèse qui se déroule au niveau du réticulum endoplasmique granuleux par une peptidase qui clive

16 acides aminés à la partie N-terminale pour former la pro-insuline. Cette dernière se dirige dans des vésicules vers l'appareil de Golgi, où les ponts disulfures se forment ainsi qu'un peptide de connexion dit « peptide C » de 31 acides aminés qui relie les deux chaînes A et B entre elles. Après acidification des vésicules, des enzymes trypsiques et carboxypeptidasiques (CPA) clivent le peptide C pour donner la molécule finale, l'insuline (Adiza, 2006 ; Cano *et al.*, 2007 ; Lacour et Belon, 2015).

Par la suite, l'insuline est déversée dans la veine porte, sous forme de monomère libre avec une demi-vie courte d'environ 5 minutes pour atteindre rapidement le foie et stocker enfin le glucose. De plus, par internalisation du complexe insuline-récepteur, l'insuline est métabolisée, principalement par le foie et les reins et participe à la captation du glucose par le foie, le muscle strié squelettique et les adipocytes. Par ailleurs, l'insuline augmente l'utilisation périphérique du glucose et inhibe la production hépatique de glucose en inhibant la glycolyse et la néoglucogenèse (Beaugerie et Sokol, 2014 ; Lacour et Belon, 2015).

2.2.2 Glucagon

Le glucagon est la principale hormone hyperglycémisante, est libéré dans la circulation sanguine en réponse à la baisse de la glycémie ; elle agit en stimulant le foie pour produire du glucose (Ogami et Otsuki, 1998 ; Beaugerie et Sokol, 2014;).

2.2.3 Somatostatine

La somatostatine inhibe la sécrétion de plusieurs hormones, notamment l'hormone de croissance, l'insuline, le glucagon, la gastrine, le peptide intestinal vaso actif (VIP) et la thyroïdostimuline (TSH). La somatostatine ralentit également la sécrétion des sucs gastriques et intestinaux (Ogami et Otsuki, 1998 ; Kailey *et al.*, 2012).

2.2.4 Polypeptide pancréatique (PP)

Le PP est synthétisé suite à une prise alimentaire et inhibe particulièrement la fonction exocrine du pancréas en diminuant la synthèse des enzymes pancréatiques (Guénard, 2001).

CHAPITRE II

DIABÈTE

Le diabète est la première maladie non transmissible reconnue par les nations unies comme une menace pour la santé mondiale. Cette maladie est aussi grave que les épidémies infectieuses telles que le paludisme, la tuberculose et le SIDA (syndrome d'immuno-déficience acquise) (Karam Y, 2010).

1. Définition

Le diabète englobe les troubles des mécanismes biologiques régulant la glycémie, qui se manifeste par une hyperglycémie chronique résultant du manque de sécrétion ou d'action de l'insuline (Ekoéet *al.*, 2013 ; Menon *et al.*, 2015).

Pour définir un diabète, l'OMS (organisation mondiale de la santé) en 2006 et l'ADA (*americandiabetes association*) en 2010 ont établi les critères du taux glycémique soit par deux glycémies à jeun $\geq 1,26$ g/l (7,0 mmol/l), une glycémie $\geq 2,00$ g/l (11,1 mmol/l) à 2 heures du test HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) ou une polyurie, une polydipsie et un amaigrissement chez le sujet avec une glycémie $\geq 2,00$ g/l (Camara, 2014).

2. Classification et caractéristiques du diabète

La classification précise du diabète est importante pour guider les choix du traitement et de la gestion de la maladie. Le diabète est classé en différents types en fonction de leurs étiologies et leurs caractéristiques cliniques. Les deux principaux types de diabète sont le diabète de type 1 et le diabète de type 2 (Punthakee*etal.*, 2018).

Le diabète de type 1 est causé par une destruction auto-immune des cellules β du pancréas qui produisent l'insuline. Or, le diabète de type 2 est causé par une combinaison de résistance à l'insuline et d'insuffisance de sa production. Il existe par ailleurs, d'autres types de diabète moins courants, tels que le diabète gestationnel qui se produit pendant la grossesse, et d'autres formes génétiques ou acquises du diabète (Drouin *et al.*, 1999).

2.1 Diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui touche principalement les enfants et les jeunes adultes. Cette maladie correspond à des dommages des cellules β du pancréas, ce qui entraîne généralement un manque absolu d'insuline. Il est classé en deux types auto-immun et idiopathique, cependant, le processus auto-immun des cellules β commence quelques années avant la manifestation du diabète. Pendant cette phase de détérioration croissante, des changements immunologiques dans le sang peuvent être observés, tels que l'existence d'auto-

anticorps ou de lymphocytes activés. Avec l'augmentation de la perte de masse cellulaire, il y a aussi des problèmes métaboliques, tels qu'une perte à un stade précoce de la sécrétion d'insuline après l'injection intraveineuse de glucose qui s'accompagne plus tard par une diminution de la tolérance orale aux glucides (Mark *et al.*, 2014).

Les lymphocytes T CD8 sont principalement ciblés contre les auto-antigènes des cellules B, avec lesquels ils coexistent les lymphocytes CD4 et les macrophages. Le processus de destruction implique l'immunité à médiation cellulaire (Type 1) et peut être utilisé par les mécanismes de l'apoptose (Lauren, 2016).

Par ailleurs, le diabète est l'une des principales causes de plusieurs complications dont :

-les macro-angiopathiques diabétiques : sont définies par l'atteinte des artères qui s'aggravent quand le diabète est associé à une hypertension artérielle et une dyslipidémie. Ces pathologies peuvent se manifester par une insuffisance cardiaque, provoquant un infarctus du myocarde (IDM), une rupture des artères aortiques conduisant à des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et une artériopathie allant à une nécrose distale, qui est la cause des amputations des membres inférieurs. Ces complications mettent en jeu trois facteurs principaux : des anomalies lipidiques (en particulier des modifications quantitatives et qualitatives des lipoprotéines), des anomalies de l'hémostase (hyperactivité plaquettaire) et des modifications pariétales (épaississement de la paroi vasculaire) (Grimaldi, 2000 ; Geoffroy, 2005 ; Guerin-Dubourg, 2014).

-les micro-angiopathiques (micro vasculaires) englobant :

- la rétinopathie, une maladie touchant la rétine des sujets diabétiques, est la première cause de cécité chez les adultes dans les pays développés. En effet, les hyperglycémies fragilisent la paroi des capillaires rétiens entraînant une perméabilité vasculaire. Celle-ci est responsable d'une diffusion des éléments sanguins dans la rétine par rupture de la barrière hémato-rétinienne et d'une occlusion vasculaire à l'origine d'ischémies conduisant à une baisse de l'oxygénation de certaines zones de la rétine. En réaction, de nouveaux vaisseaux sont créés mais ceux-ci sont plus fragiles. Le phénomène s'amplifie et s'étend jusqu'au centre de la rétine (la macula), qui s'épaissit jusqu'à devenir un œdème maculaire, causant une baisse de l'acuité visuelle ;

-la néphropathie diabétique se manifeste par une albuminurie qui évolue lentement et s'aggrave avec le temps. Contrairement à la rétinopathie, la néphropathie évolue en silence,

sans aucun signe clinique jusqu'à l'apparition tardive d'une hypertension artérielle. Sur un long terme, les hyperglycémies provoquent un épaississement des membranes de filtration rénales laissant passer l'albumine dans les urines ;

-neuropathie diabétique, une atteinte des nerfs due à des hyperglycémies récurrentes qui endommagent les vaisseaux sanguins nourrissant les nerfs. Les axones subissent une démyélinisation, se manifestant par des dysfonctionnements tels que des ralentissements des messages nerveux suite aux dépôts des lipides sur les cellules de Schwann entourant les axones (Diaga, 2020 ; Bouzouagh, 2021).

2.1 Facteurs de risque

Avec une augmentation constante de l'incidence mondiale et un accroissement chez les enfants moins de 5 ans lors du diagnostic, le diabète de type 1 apparaît de plus en plus précocement, et est liée à des facteurs génétiques et à des facteurs environnementaux qui ne sont pas bien mis en évidence à ce jour (Kekreja *et al.*, 2002 ; Vialettes *et al.*, 2006).

2.1.1 Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques seront développés dans le prochain chapitre.

2.1.2 Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans l'apparition de la maladie tels que le stress qui peut avancer le développement du diabète de type 1 en stimulant la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes ou en modulant l'activité immunologique (Friedman *et al.*, 1996 ; Kekreja *et al.*, 2002).

En outre, le rôle de l'infection virale dans certaines formes du diabète de type 1 a été illustré par des études dans lesquelles des particules ont été isolées des cellules β du pancréas, dont le virus de la rubéole, le virus d'Epstein Barr et le cytomégalovirus. En revanche, il a été démontré que l'absence d'exposition à des organismes pathogènes au cours de la période d'enfance limite la maturation du système immunitaire et augmente la susceptibilité à développer des maladies auto-immunes (Friedman *et al.*, 1996 ; kekreja *et al.*, 2002 ; Vialettes *et al.*, 2006).

2.1.3 Régime alimentaire

Il a été montré que des enfants nourris au lait de vache au début de leur vie ont un risque important de développer un diabète de type 1 que ceux nourris au sein. En effet, l'albumine du sérum bovin est impliquée dans le déclenchement de cette maladie, car en franchissant la

paroi intestinale du nouveau-né, des anticorps apparaissent et peuvent présenter des réactions croisées avec des constituants des cellules β et les léser. Par ailleurs, divers nitrosamines ainsi que le café ont été proposés comme étant des facteurs potentiellement diabétogènes (Stuebe, 2007 ; Williams, 2009).

2.1.4 Âge

Le diabète de type 1 peut survenir à tout âge, mais il est le plus souvent diagnostiqué chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes (Guilmin-Crépon et Reynaud, 2020).

2.1.5 Origine ethnique

Le diabète de type 1 est plus fréquent chez les personnes de race blanche. Cependant, il peut survenir chez des personnes de toutes les origines ethniques. La prévalence du diabète de type 1 varie également selon les régions géographiques, avec une incidence plus élevée dans les pays nordiques (Guilmin-Crépon et Reynaud, 2020 ; ADA, 2021).

2.2 Diabète de type 2

Anciennement appelé diabète non-insulinodépendant, le diabète de type 2 est particulièrement difficile à traiter chez les patients qui sont moins de 35 ans pour qui des phénotypes complexes nécessitent une prise en charge intensive pendant plusieurs décennies afin de minimiser le développement et la croissance des complications microvasculaires et macrovasculaires comme celles citées pour le diabète de type 1 (Beaudeau *et al.*, 2013).

L'étiologie de la maladie est complexe, dont l'obésité est le premier facteur de risque de diabète ainsi que l'âge. La maladie survient suite à une production insuffisante en insuline face à une demande accrue de l'organisme et elle est causée par une augmentation de la résistance à l'insuline des tissus cibles tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux (Drouin, 1999 ; Chatterjee *et al.*, 2017).

2.3 Diabète gestationnel

Généralement dépisté au 2^{ème} trimestre de grossesse, le diabète gestationnel est déterminé par une intolérance au glucose au cours de la gestation, il se caractérise par une hyperglycémie aux valeurs supérieures à la normale mais inférieures à celles posant le diagnostic de diabète. Les femmes ayant un diabète gestationnel ont un risque accru de complications pendant la grossesse et à l'accouchement avec d'autres risques ultérieurs de macrosomie ou de développer un diabète de type 2 chez le nouveau-né (Tenenbaum *et al.*, 2018).

3. Epidémiologie

Dans le monde, selon la fédération internationale du diabète (FID), environ 1,3 million de personnes vivant avec un diabète de type 1 en 2021. Or, l'incidence de ce diabète varie considérablement dans les quatre coins du monde. Les taux les plus élevés sont enregistrés en Europe du Nord avec 50 cas pour 100 000 habitants par année. Ces taux sont plus faibles en Asie de l'Est avec 0,5 cas pour 100 000 habitants par année (Karam Y, 2010).

En Algérie, la prévalence du diabète est estimée à environ 6,7%, avec environ 75 000 personnes vivant avec un diabète de type 1 en 2005. Selon des études publiées en 2017, le taux d'incidence est estimé à environ 5,2 pour 100 000 habitants par année, avec une prévalence plus élevée dans les zones urbaines que dans les zones rurales (Bentayeb *et al.*, 2019).

Sachant que les facteurs de risque du diabète de type 1 en Algérie comprennent la susceptibilité génétique, les infections virales et les facteurs environnementaux tels que l'exposition aux toxines et aux polluants, la gestion de cette maladie peut s'avérer difficile en raison du manque de ressources et d'accès à l'insuline ainsi que d'autres médicaments hypoglycémisants. De ce fait, il est nécessaire de renforcer la sensibilisation et l'éducation sur le diabète de type 1 dans notre pays, en particulier les professionnels de la santé et le grand public (Patterson *et al.*, 2012 ; Lamri *et al.*, 2014; Atlas, 2021).

Bien qu'en Algérie, le diabète de type 2 est beaucoup plus fréquent que le diabète de type 1 avec une prévalence de 8,2% en 2001, il est important de mener des études pour mieux comprendre la situation épidémiologique de cette maladie (Malek *et al.*, 2001 ; Danaei *et al.*, 2011).

**CHAPITRE III
GÉNÉTIQUE DE
DIABÈTE DE TYPE 1**

Bien que les facteurs environnementaux tels que les infections et le stress puissent jouer un rôle dans le développement du diabète de type 1, la génétique est également un facteur important dans l'apparition de cette pathologie (Figure 3) (Bouzouagh, 2021).

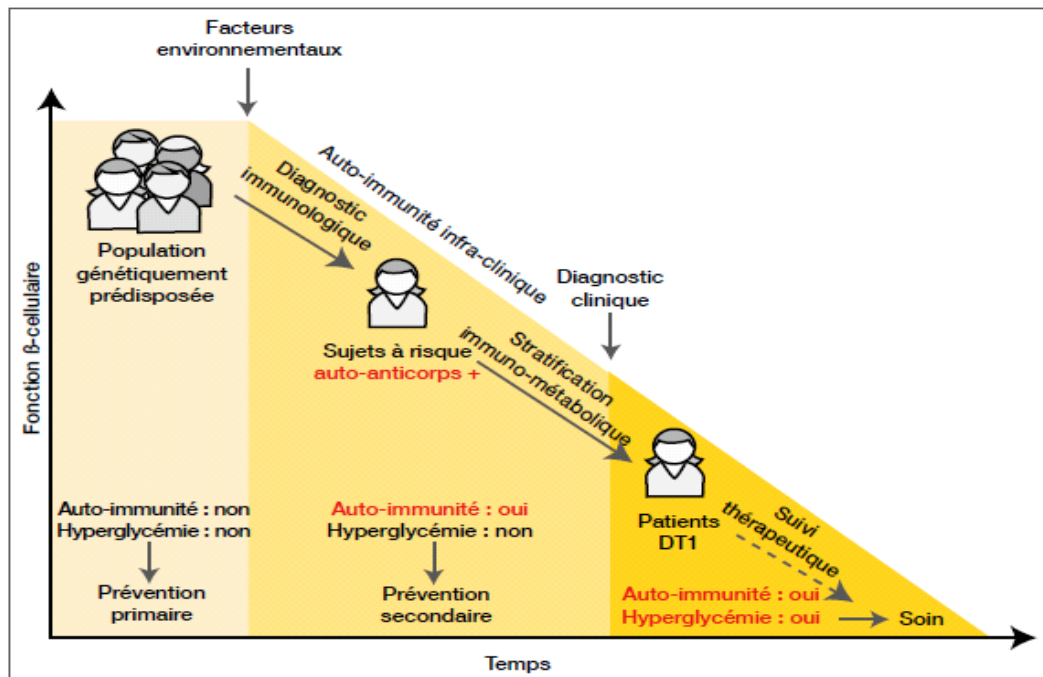


Figure 3. Histoire naturelle du diabète de type 1 (Mallone, 2017).

Des études ont montré que les antécédents familiaux de diabète de type 1 augmentent considérablement le risque de développer la maladie. Cependant, sa génétique est complexe et implique l'interaction de multiples facteurs environnementaux et des variants géniques. Par conséquent, il reste encore beaucoup à étudier sur la génétique de cette maladie et ses implications pour identifier les personnes à risque élevé, développer de nouveaux traitements et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes (Todd, 2010 ; Bouzouagh, 2021) .

1. Facteurs génétiques

Plusieurs études ont montré que l'héritabilité du diabète de type 1 est estimée à environ 50%. En effet, les personnes ayant des parents atteints de diabète de type 1 ont un risque plus élevé de développer la maladie que celles n'ayant pas d'antécédents familiaux, avec un risque chez un enfant dont un parent est atteint de la maladie est d'environ 6% par rapport à un enfant dont les parents ne sont pas atteints et qui présente un risque <1% de développer la pathologie (Gillespie *et al.*, 2004 ; Furlano *et al.*, 2008).

Dans la littérature, plusieurs gènes ont été associés au risque du diabète de type 1, dont les gènes *HLA*, qui sont situés sur le bras court du chromosome 6, près du centromère et se définissent comme étant étroitement liés à la maladie ; les gènes impliqués dans la régulation de l'auto-immunité et de l'inflammation, tels que le gène *PTPN22* (*protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22*), situé sur le chromosome 1 en position 1p13.2, et le gène *IL2RA* (*interleukin 2 receptorsubunit alpha*) localisé en 10p15.1, ainsi que des gènes intervenant dans la régulation du métabolisme du glucose, tels que le gène *INS* (*insulin*) qui est situé sur le chromosome 11p15.5. (Boitard, 2020).

Il convient de noter que la plupart des gènes associés au risque de diabète de type 1 ont une influence relativement faible sur la susceptibilité à la maladie et que ce risque est généralement déterminé par l'interaction complexe de plusieurs gènes et de facteurs environnementaux (Concannon *et al.*, 2009 ; Todd, 2010 ; Redondo *et al.*, 2018).

1.1 Gènes de susceptibilité HLA

Les gènes HLA jouent un rôle clé dans le système immunitaire et codent pour l'antigène *HLA* qui est impliqué dans la présentation des antigènes aux cellules T. Ce processus peut conduire à une réponse immunitaire contre la cellule bêta productrice d'insuline dans le pancréas, impliquant ainsi la manifestation du diabète de type 1. Les variants de certains gènes, en particulier les haplotypes *HLA-DR3* et *HLA-DR4*, qui font partie du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II ont été associés à un risque accru de cette maladie (Concannon *et al.*, 2009 ; Steck *et al.*, 2011)

Environ 90% des personnes atteintes du diabète de type 1 ont au moins un de ces haplotypes, alors qu'ils ne se trouvent que chez environ 40% de la population générale. Grâce à des tests génétiques, il a été démontré que les variants HLA sont importants pour la prédiction du risque de cette pathologie chez les personnes atteintes ou présentant des antécédents familiaux de la maladie (Todd, 2010 ; Redondo *et al.*, 2018).

Bien qu'elles soient rares, les mutations dans les gènes *HLA* peuvent avoir un impact significatif sur le risque de développer un diabète de type 1, telles que la mutation spécifique du gène *HLA-DRB1* du CMH II, appelée *HLA-DRB1*1501*. Cette dernière est associée à un risque accru de diabète de type 1 et à une progression plus rapide de la maladie dans plusieurs populations, particulièrement chez les personnes d'ascendance européenne (Concannon *et al.*, 2009 ; Van *et al.*, 2014).

1.2 Gènes non HLA

Outre que les gènes *HLA*, des variants de plusieurs autres gènes ont été associés au risque de diabète de type 1, parmi lesquels :

- les variants des gènes *MIC* (*MHC (major histocompatibility complex) class I chain-related*) situés sur le bras court du chromosome 6 (6p21.3) ;
- les variants *IFNAR1* (*interferon alpha/beta receptorsubunit 1*) et *IFNAR2* (*interferon alpha/beta receptorsubunit 2*) des gènes du récepteur de l'interféron de type 1 (*IFNAR*) retrouvé sur le chromosome 21 (21q22.1-22.2) ;
- les variants *IL-2* (*interleukin-2*), *IL-10* (*interleukin-10*), *IL-12* (*interleukin-12*), *IL-18* (*interleukin-18*) et *IFN-γ* (*interferon*) des gènes de la famille des cytokines qui sont impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire ;
- les variants des gènes de la famille des récepteurs TLR (*Toll-like*) ayant un rôle clé dans la reconnaissance des agents pathogènes et l'activation de la réponse immunitaire : *TLR2*, retrouvé sur le chromosome 4 (4p14), *TLR4* situé sur le chromosome 9 (9q33.1) et *TLR9* situé sur le chromosome 3 (3p21.3) (Concannon *et al.*, 2009 ; Bergholdt *et al.*, 2012 ; Redondo *et al.*, 2018).

1.3 Variants géniques rares associés au diabète de type 1

En plus des gènes *HLA* et *non HLA*, des études récentes ont identifiées des variants de plusieurs autres gènes associés au risque de diabète de type 1. Ces variants sont souvent très rares dans la population générale mais peuvent avoir un impact significatif sur le risque de ce type de diabète chez les individus qui y sont porteurs, notamment :

- le variant R620W du gène *PTPN22*, très courant dans le diabète de type 1 ainsi que d'autres maladies auto-immunes, telles que la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique ;
- les variants du gène *INS* codant pour l'insuline dont les plus courants sont des polymorphismes de nucléotides simples (*SNP*) situés dans la région promotrice du gène et dans le premier exon. Ces *SNP* comprennent rs689 (C/T), rs3842770 (C/T) et rs2476601 (A/G), qui ont été associés à des différences dans les niveaux d'insuline et de glucose chez les individus atteints ;

- les variants du gène *CTLA4* (*cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4*) localisé sur le chromosome 2, à la position 2q33.2 et code pour la protéine *CTLA-4* impliquée dans la régulation de la réponse immunitaire ;
- les variants du gène *IL2RA* (*interleukin-2 receptor alpha*), situé sur le chromosome 10 (10p15.1) et codant pour une sous-unité du récepteur de l'*IL-2*.
- les variants du gène *IL7R* (*interleukin-7 receptor*), retrouvé sur le chromosome 5 (5p13) et code pour le récepteur de l'interleukine 7 (*IL-7*), une cytokine impliquée dans la régulation de la réponse immunitaire (Concannon *et al.*, 2009 ; Redondo *et al.*, 2018 Fløyel *et al.*, 2020).

2. Implications de la recherche génétique sur le diabète de type 1

Les perspectives pour l'avenir de la recherche génétique sur le diabète de type 1 sont très prometteuses. Les avancées technologiques récentes, telles que le séquençage de nouvelle génération et la génomique fonctionnelle, ont permis de faciliter l'identification de nouveaux variants géniques associés au diabète de type 1 et de mieux comprendre leur rôle dans la pathogenèse de la maladie (Austin, 2018 ; Larijani *et al.*, 2019 ; Skaff *et* Klonoff, 2019)

De plus, l'analyse de l'épigénétique qui s'intéresse à l'étude des changements chimiques modifiant l'expression des gènes sans altérer la séquence d'ADN, peut aider à mieux comprendre comment ces modifications sont associées au diabète de type 1 et affectent principalement l'expression des gènes cibles (chapitre 4) (Austin, 2018 ; Skaff *et* Klonoff, 2019).

CHAPITRE IV

TRAITEMENT

Le traitement du diabète de type 1 a pour objectif de réduire et traiter les complications de la maladie et de prendre en charge les pathologies associées afin de réduire l'handicap fonctionnel et d'améliorer la qualité de vie (Blickle *et al.*, 1999).

1. Insulinothérapie

L'insulinothérapie consiste à remplacer l'insuline manquante par l'administration d'une dose quotidienne d'insuline exogène en une quantité prédéterminée en fonction de la glycémie. Les insulines peuvent être classées de différentes manières dont la vitesse à laquelle elles agissent. Les différentes insulines sont :

- **insulines à action rapide** : elles se déterminent par un effet maximale en 30 minutes, avec une demi-vie de 3 à 5 heures et sont généralement utilisées avant les repas, tout au long de la journée pour gérer les taux glycémiques ;
- **insulines à action brève** : le pic d'action varie de 90 à 120 minutes, avec une demi-vie de 6 à 8 heures. Ces insulines sont prises avant les repas. Pour éviter une hypoglycémie, la nourriture est nécessaire dans les 30 minutes suivant leur administration ;
- **insulines à action intermédiaire** : avec un effet maximal dans les 4 à 8 heures, elles aident à gérer la glycémie tout au long de la journée et sont généralement prises deux fois par jour ;
- **insulines à action prolongée** : elles sont généralement prises le soir après les repas et agissent avec une demi-vie de 12 à 24 heures (Klein, 2009 ; Selivanova *et al.*, 2018).

2. Recherche et développement de nouveaux traitements

Les avancées technologiques récentes, telles que le séquençage de nouvelle génération et la génomique fonctionnelle peuvent aider à mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement du diabète de type 1 telles que l'identification de variants géniques associés à l'auto-immunité pouvant conduire au développement de nouveaux traitements immuno modulateurs (Wenying *et al.*, 2020).

2.1 Identification de nouveaux variants géniques

Le séquençage de nouvelle génération permet de séquencer rapidement et à moindre coût l'ensemble du génome humain. Cela facilite l'identification de nouveaux variants géniques associés au diabète de type 1 et peut aider à mieux comprendre sa pathogenèse (Bonàs-Guarch *et al.*, 2021).

2.2 Étude de l'épigénétique

L'épigénétique est l'étude des changements chimiques modifiant l'expression des gènes sans altérer la séquence d'ADN. Les études épigénétique peuvent aider à mieux comprendre comment les variants géniques associés au diabète de type 1 affectent l'expression des gènes (Bell et Spector, 2011).

2.3 Personnalisation des traitements

La recherche génétique peut aider à personnaliser les traitements pour les diabétiques de type 1, en identifiant les variants géniques affectant la réponse au traitement. De ce fait, il serait possible de choisir le traitement le plus efficace pour chaque individu (Concannon *et al.*, 2009 ; Todd, 2010 ; Redondo *et al.*, 2018).

3. Prévention

La prévention du diabète de type 1 peut être réalisée à travers plusieurs approches.

3.1 Thérapies immuno modulatrices

Les traitements immuno modulateurs peuvent être utilisés pour retarder ou prévenir la progression de la maladie chez les personnes à risque de développer un diabète de type 1. Ces traitements peuvent être adaptés en fonction des variants géniques du patient pour améliorer leur efficacité (Orban *et al.*, 2011)

3.2 Hygiène de vie

Une éducation adéquate incluant une alimentation saine, une activité physique régulière et une réduction de stress peuvent être bénéfiques pour les personnes à risque, pour prévenir ou en retarder l'apparition du diabète de type 1 (Redondo *et al.*, 2018).

**PARTIE
PRATIQUE**

**PATIENTS
ET
MÉTHODES**

1. Patients

Cette étude rétrospective est entreprise au service de pédiatrie du centre hôpitalo-universitaire de Constantine (CHUC), pour une durée de 2 mois (Février-Mars 2023).

La compilation des données concerne 39 sujets diabétiques hospitalisés ou de consultation externe, reçus en 2019 et en 2022 et répondent à nos critères d'inclusion et d'exclusion ci-après.

- Critères d'inclusion

- Tout patient présentant le diabète type 1 des deux sexes.
- Tout patient âgé entre 3 ans et 14 ans.

-Critères d'exclusion

- Tout patient présentant un autre type de diabète (hors le diabète type 1).

A partir du dossier médical de chaque patient, une fiche de renseignements (Annexe 1) a été remplie afin d'étudier et d'analyser certains paramètres tels que l'implication de certains facteurs génétiques dans le diabète de type 1 chez l'enfant, l'examen clinique, ainsi que le mode de vie de chaque patient.

2. Méthodes

Pour l'analyse des données, toutes les informations recueillies ont été classées dans un fichier Excel, portant pour chaque patient : le numéro de dossier, le nom, le prénom, l'âge, le sexe etc.

Pour mieux comprendre les aspects spécifiques du diabète de type 1, l'analyse des données a été réalisée par le logiciel Excel en rapport aux objectifs de notre travail de recherche.

L'appréciation des paramètres retenus a été établie à travers les informations communes entre les différents dossiers.

2.1 Moyenne et écart type

Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne et l'écart type, suivant les formules ci-dessous :

$$\bar{X} = \sum ni mi / N$$

Sachant que :

\bar{X} : moyenne

mi : médiane

ni : effectif

N : effectif total

$$V = \sum (mi - \bar{X})^2 / N ; \acute{O} = \sqrt{V}$$

Sachant que :

V : variance.

\acute{O} : écart type.

**RÉSULTATS
ET
DISCUSSION**

Dans le but d'approfondir nos connaissances sur l'étiologie du diabète de type 1 chez l'enfant, nous avons réalisé, sur les dossiers médicaux de 39 sujets, une étude descriptive et analytique des critères familiaux, cliniques et biologiques des patients de l'Est algérien recrutés en 2019 et 2021 au service de pédiatrie –CHU Constantine.

1. Etude descriptive et analytique des facteurs de risque

Notre analyse vise à rechercher d'éventuelle association entre le diabète de type 1 chez l'enfant et certains facteurs de risque tels que : l'origine des patients, le sexe, l'âge, les antécédents familiaux, la consanguinité et l'obésité.

1.1 Répartition selon la région

La répartition des patients selon les régions de l'Est algérien est établie ci-dessous (Figure 4).

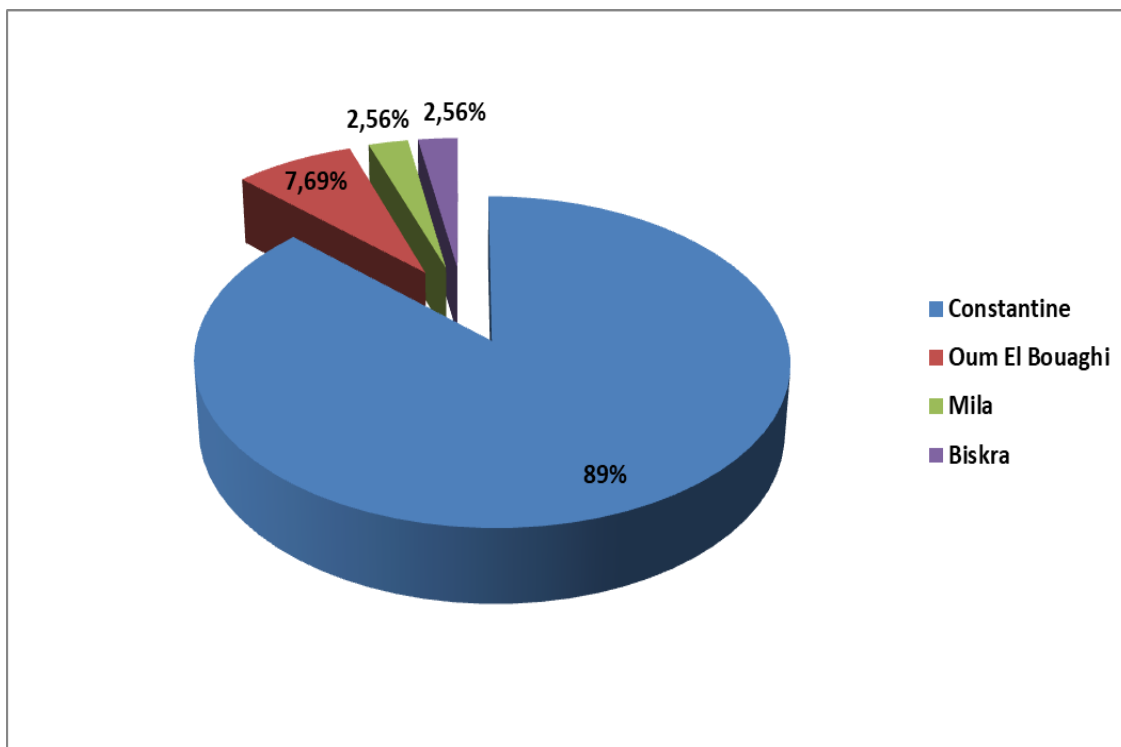


Figure 4. Répartition des patients en fonction de la région

Notre étude met en évidence une proportion élevée de cas de diabète de type 1 chez les enfants habitants la région de Constantine, soit 89% (34 cas) parmi les 39 patients de la population d'étude. Cependant, des proportions faibles sont observées dans la région d'Oum El Bouaghi avec une fréquence de 7,69% (3 cas). La fréquence de la maladie chez les enfants recrutés est encore plus faible pour chacune des régions de Mila et Biskra avec une fréquence de 2,56% (1 cas).

Les données de cette investigation soulignent l'importance d'une surveillance continue des enfants atteints de diabète de type 1 d'un côté, et des mesures préventives adaptées à chaque région de l'autre côté, afin de lutter contre l'augmentation de la prévalence de cette pathologie dans des zones spécifiques de l'Est algérien.

Ces résultats sont cohérents avec une étude antérieure menée par Achir et al. (2014) qui a également constaté une forte prévalence du diabète dans la population de Constantine. Cette concentration géographique peut être influencée par divers facteurs tels que des différences dans les habitudes alimentaires, l'environnement, les facteurs socio-économiques ou encore l'accès aux soins de santé.

1.2 Répartition selon le sexe

La répartition de la population d'étude selon le sexe est illustrée dans la figure 5.

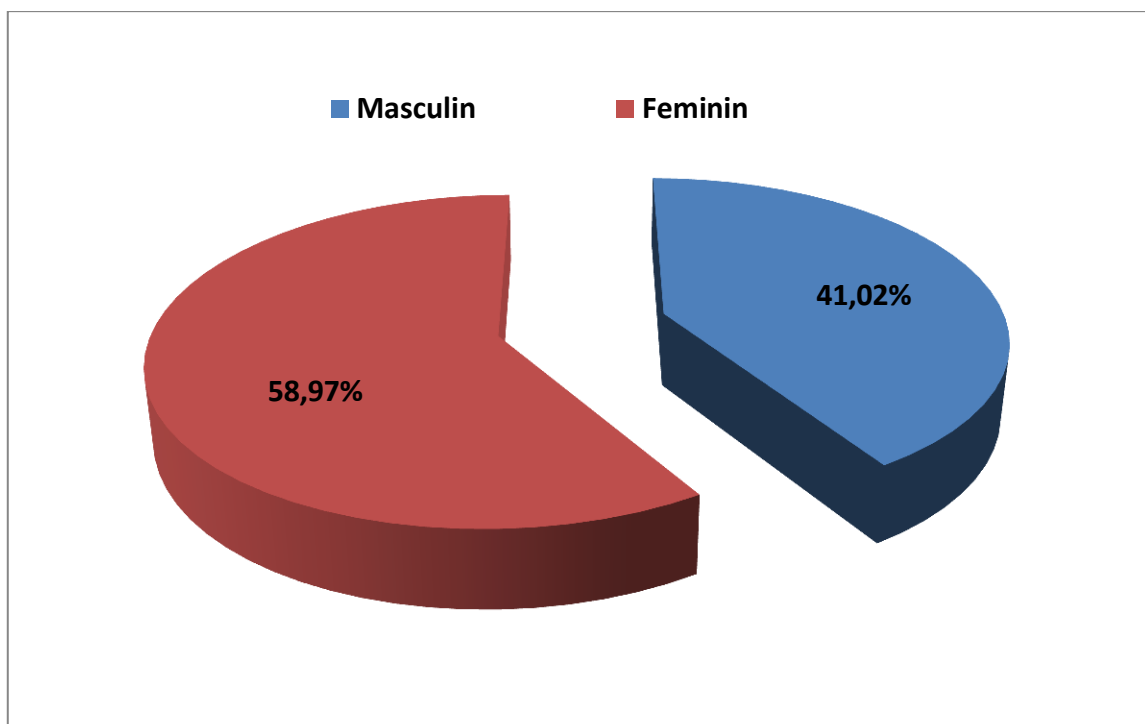


Figure 5. Répartition des diabétiques selon le sexe.

Les données présentées ci-dessus indiquent une répartition déséquilibrée des patients selon le sexe avec une prédominance féminine enregistrée à 58,97% (23 cas) de la population d'étude par rapport au sexe masculin qui est de 41,02% (16 cas).

Cette observation concernant la répartition selon le sexe des enfants atteints de diabète de type 1 est en lien avec l'étude d'une recherche menée par Harjutsalo et al. en 2016. Cette équipe a

également constaté une prévalence plus élevée du diabète de type 1 chez les filles par rapport aux garçons.

Néanmoins, dans les pays voisins les résultats de certaines études sont analogues. En Tunisie par exemple, l'équipe de Mbarki ont enregistré en 2022, 481 garçons et 960 jeunes filles présentant le diabète de type 1. Par contre Kabbali et al. (2014) au Maroc ont décrit dans une étude multicentrique que la population masculine (291 patients) est plus élevée que la population féminine (156 patients).

1.3 Répartition selon l'âge

Notre échantillon est subdivisé selon des tranches d'âge de 3 ans (Figure 6).

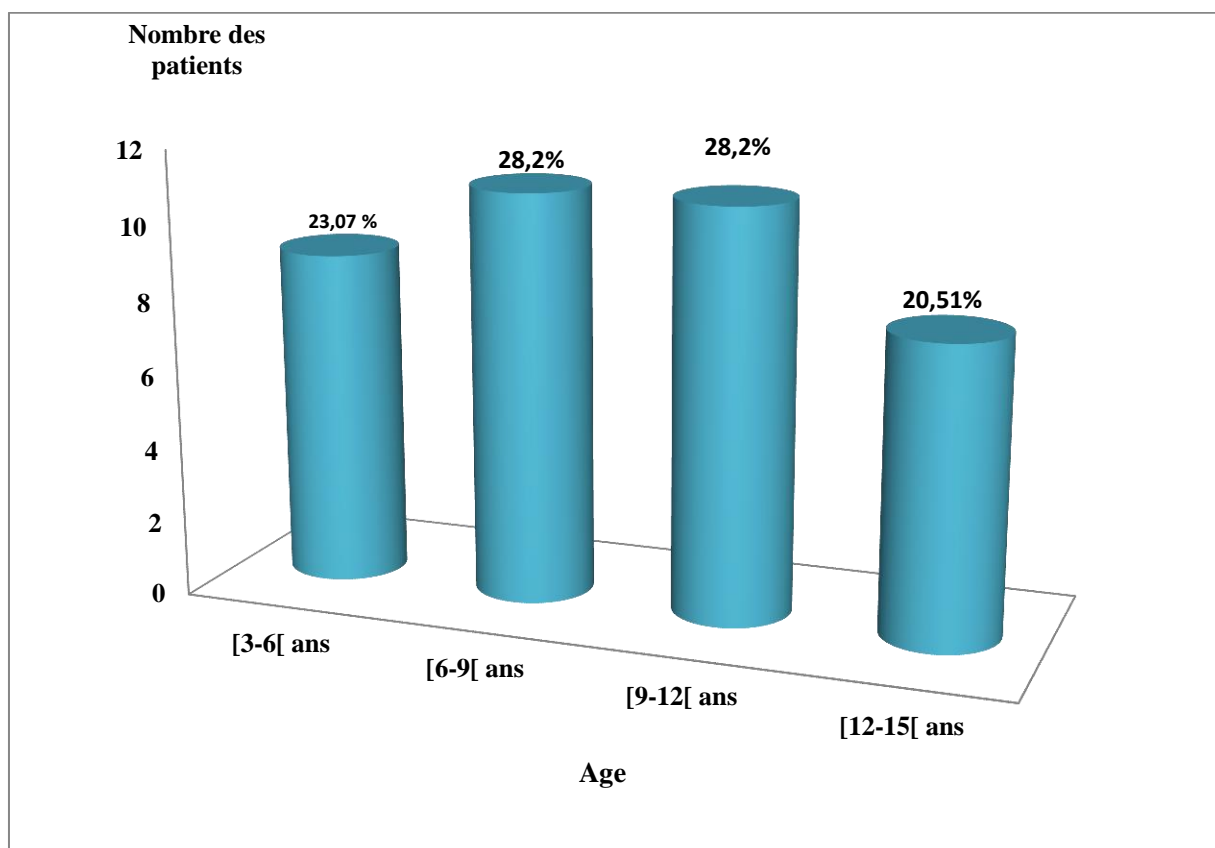


Figure 6. Répartition des patients selon l'âge.

L'âge moyen de la population d'étude est de $8,9 \pm 1,2$ ans avec des extrêmes de 3 ans à 14 ans

La répartition des patients selon l'âge, rapportée dans la figure 6 montre que les tranches d'âge les plus représentées sont les [6-9[ans et [9-12 [ans avec un pourcentage 28,20% (11 cas), la deuxième tranche est de [3-6[ans qui représente 23,07% (9 cas) et la troisième tranche est de [12-15[ans avec pourcentage 20,51% (8 cas).

Il est important de noter que nos résultats sont basés sur une population d'étude spécifique, et les différences observées pourraient être influencées par des facteurs régionaux ou démographiques. Dans l'ensemble, notre étude confirme que le diabète de type 1 est plus fréquent chez les enfants d'âge scolaire, avec un pic d'incidence chez les enfants âgés de 6 à 9 ans et de 9 à 12 ans. Cependant, le diabète de type 1 peut se manifester chez des enfants plus jeunes, bien que dans une proportion légèrement inférieure. Ces résultats sont importants pour la surveillance et la prise en charge du diabète de type 1 chez les enfants, et soulignent l'importance d'une sensibilisation précoce et d'un dépistage adéquat.

Nos résultats convergent avec ceux de plusieurs études antérieures. Par exemple, l'étude de Patterson et al. (2012) sur l'incidence du diabète de type 1 en Europe entre 1989 et 2008 a également montré un pic d'incidence chez les enfants d'âge scolaire de 6 ans jusqu'à 11 ans. De plus, l'étude de Schoberet al.(2009) en Autriche a révélé une présence significative de cas de diabète de type 1 chez les enfants de moins de 6 ans.

Cependant, nos résultats divergent légèrement de l'étude de Pundziute-Lyckaet al. (2002) réalisée sur la population suédoise, qui a rapporté une faible incidence du diabète de type 1 chez les enfants de moins de 3 ans.

1.4 Répartition selon l'âge en fonction du sexe

La prévalence entre les 2 sexes et les différentes tranches d'âge a été rapportée ci-dessous (Figure 7).

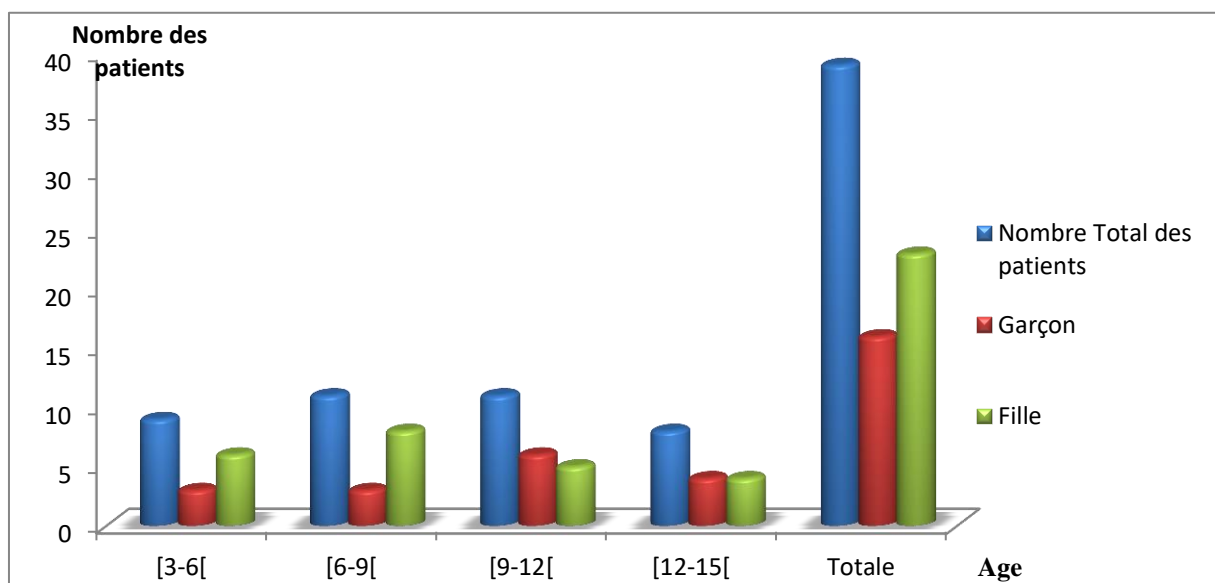


Figure 7. Répartition des patients selon l'âge en fonction du sexe.

Les résultats montrent que dans la tranche d'âge [3-6[ans, nous avons identifié 9 patients, dont 3 sont des garçons et 6 sont des filles, pour la tranche d'âge [6-9[ans, nous avons recensé 11 patients, dont 3 sont des garçons et 8 sont des filles, pour la tranche d'âge [9-12[ans, nous avons observé 11 patients, dont 6 garçons et 5 filles et dans la tranche d'âge [12-15[ans, nous avons identifié 8 patients, dont 4 sont des garçons et 4 sont des filles.

L'importance de prendre en compte l'âge et le sexe parallèlement dans l'épidémiologie du diabète de type 1 chez les enfants a été discutée dans divers travaux scientifiques. En effet, nos résultats sont en accord avec les études des Hermann (2003) et Patterson (2005) signalant une incidence plus faible de la maladie chez les très jeunes enfants d'un certain âge et d'un certain sexe. Cela peut être attribué à plusieurs facteurs tels que l'immaturité du système immunitaire et des mécanismes de régulation métabolique à cet âge, les variations dans la dynamique du système immunitaire et l'influence des facteurs hormonaux sur le risque de développer le diabète de type 1 chez les jeunes enfants.

Une autre étude menée par Harjutsalo (2006) a également rapporté une incidence légèrement plus élevée chez les filles dans la population des jeunes patients atteints de diabète de type 1. Les mécanismes sous-jacents à ces différences observées restent encore largement méconnus et nécessitent des recherches supplémentaires pour mieux comprendre les facteurs génétiques, hormonaux liés à la maladie.

1.5 Répartition selon les antécédents familiaux

La compilation des données à partir de la fiche de renseignement et des arbres généalogiques établis au cours de cette étude, nous ont permis de classer les patients selon la présence d'antécédents familiaux (Tableau 1).

Tableau 1. Répartition des patients selon les antécédents familiaux.

Antécédents familiaux	Nombre de patients
1 ^{er} degré	8
2 ^{ème} degré	16
3 ^{ème} degré	2
Aucun	13
Total	39

Parmi les 39 patients recrutés, 33,33% (13 patients) n'ont aucun antécédent familial. Or, 20,51% de la population d'étude (8 patients) déclarent avoir un antécédent familial du 1^{er} degré 41,02% (16 patients) déclarent avoir un antécédent familial du 2^{ème} degré et seulement 5,12% (2 patients) déclarent avoir un antécédent familial du 3^{ème} degré.

Nos résultats mettent en évidence l'importance de l'identification de la présence des antécédents familiaux dans le risque de développer un diabète de type 1 chez les jeunes patients. Ces observations sont largement confirmées par les données de Smith (2005), Noble (2011) et Redondo (2018) notant que les antécédents familiaux du 1^{er} degré semblent avoir un impact plus prononcé dans l'apparition de nouveaux cas de diabète de type 1, tandis que les antécédents familiaux du 2^{ème} et 3^{ème} degrés peuvent également jouer un rôle significatif dans la susceptibilité à la maladie. Par ailleurs, il convient de noter que d'autres facteurs environnementaux et génétiques peuvent participer au développement du diabète de type 1 et que des études ultérieures, plus approfondies, sont nécessaires pour mieux comprendre ces mécanismes.

1.6 Répartition selon la consanguinité

La répartition des enfants diabétiques issus de mariages consanguins est mise en évidence dans la figure ci-dessous (Figure 8).

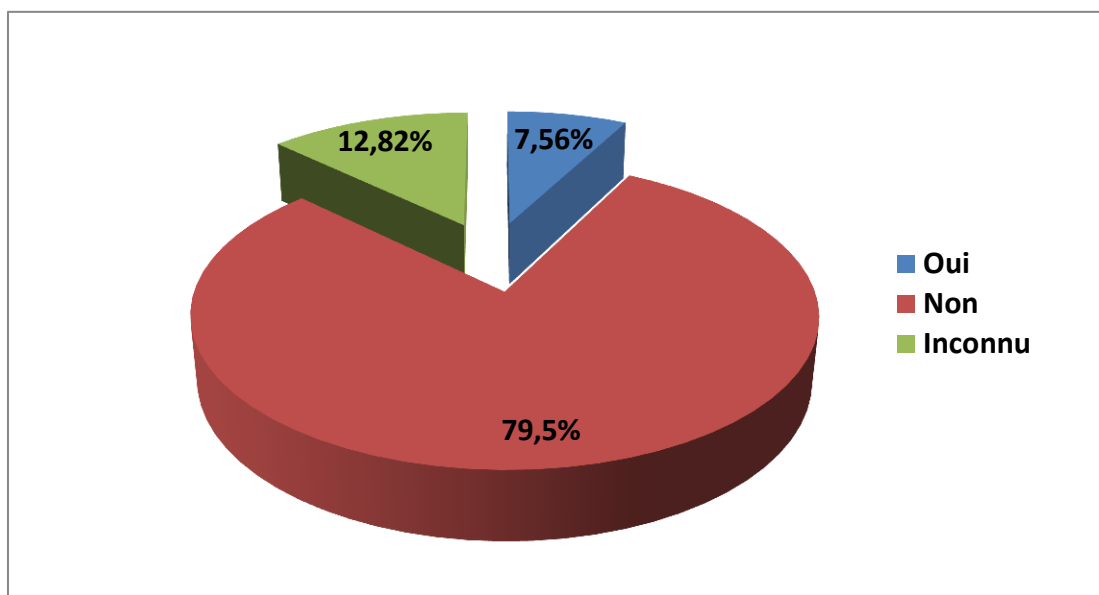


Figure 8. Répartition des patients selon la consanguinité.

Dans cette investigation, seulement 7,56% (3 cas) parmi les 39 patients recrutés ont déclaré avoir une consanguinité dans leur histoire familiale. Cependant, la grande majorité des patients, soit 79,5% (31 cas), ont indiqué qu'il n'y avait pas de consanguinité dans leur famille. Dans certains cas, soit 12,82% (5 cas), l'information sur la consanguinité est inconnue.

Ces résultats sont cohérents avec l'étude de Smith et al.(2017), dans laquelle une faible fréquence de la consanguinité chez les patients atteints de diabète de type 1 a été rapportée.

Bien que certaines recherches comme celles d'Al-Sheikh et al.(2015) et Albishi(2022) suggèrent une possible association entre la consanguinité et un risque accru de diabète de type 1, la majorité de nos patients (79,5%) n'ont pas signalé de consanguinité dans leur famille. Cela indique que d'autres facteurs peuvent jouer un rôle plus important dans le développement de la maladie. De ce fait, des études futures devraient se concentrer sur l'évaluation de ces facteurs pour améliorer la compréhension de la relation entre la consanguinité et le diabète de type 1 chez les jeunes patients dans l'Est algérien.

1.7 Répartition selon l'obésité

Afin d'évaluer la prévalence de l'excès de poids au sein de notre échantillon, la distribution des patients en fonction de leur poids est illustrée dans la figure 9.

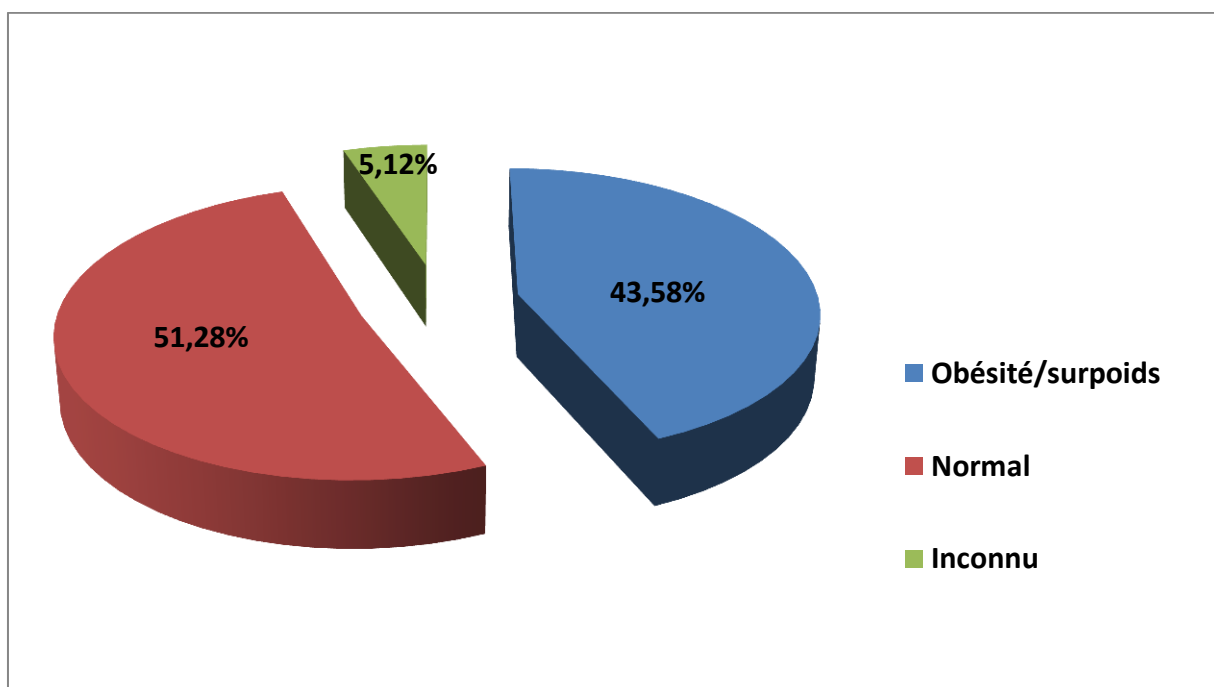


Figure 9. Répartition des patients selon l'obésité.

Les résultats obtenus indiquent que parmi les patients étudiés, 43,58% présentent un surpoids ou une obésité, 51,28% ont un poids considéré comme étant normal, tandis que le poids de 5,12 % des patients demeure inconnu.

Ces résultats sont étayés par des travaux scientifiques antérieurs qui ont mis en évidence la prévalence croissante de l'obésité dans de nombreux pays. Parmi ces travaux, une étude menée par Boitard (2017) a estimé que près de 30% de la population mondiale était en surpoids ou obèse et présente un diabète de type 1. Ces chiffres soulignent la nécessité de mettre en œuvre des stratégies de prévention et de gestion de l'obésité à l'échelle nationale et internationale.

D'une part, Dombrowski (2014) a montré que les interventions comportementales sur le mode de vie peuvent aider à maintenir un poids normal à long terme, d'autre part, une étude menée par Jeffery (2002) a mis en évidence la nécessité de mesures précises du poids corporel dans les enquêtes épidémiologiques pour surveiller l'obésité. Des mesures précises du poids corporel sont également importantes pour identifier les enfants à risque de développer un diabète de type 1 en raison de l'obésité.

2. Etude analytique des paramètres biochimiques

A partir des 39 comptes rendus, nos patients ont été classés selon quatre principaux critères biochimiques : le taux de glycémie, l'Hb1Ac, la créatinine et l'urée.

2.1 Répartition selon le taux de glycémie

La distribution des patients selon le taux de glycémie à la première consultation est démontrée dans la figure 10.

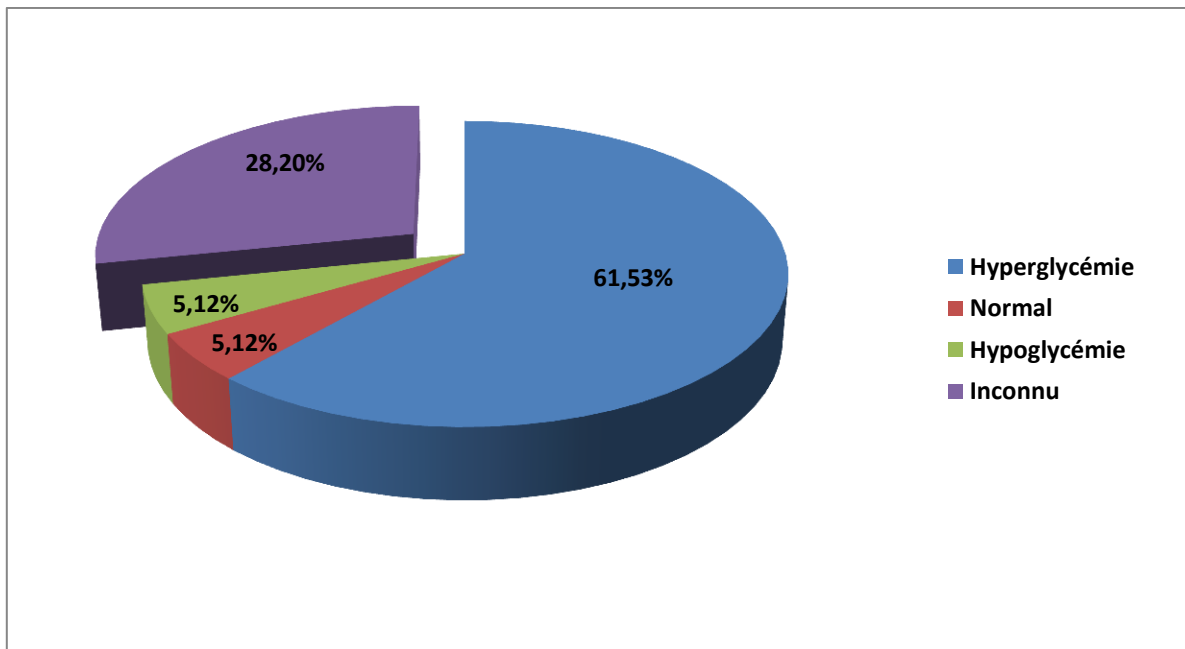


Figure 10. Répartition des patients en fonction de la glycémie.

La répartition de la population en fonction des taux glycémiques révèle des résultats significatifs. Parmi les sujets diabétiques, une proportion de 61,53% (24 patients) présente une valeur élevée de glycémie, soit $>1,05$ g/l, indiquant une hyperglycémie chez nos patients. En revanche, seulement 5,12% (2 patients) affichent une glycémie normale dans la plage de 0,8-1,05 g/l. Nous observons également une faible occurrence d'hypoglycémie, soit dans une tranche $<0,8$ g/l, qui représente également 5,12% (2 patients) de l'échantillon. Une proportion de 28.20% (11 cas) des patients présente des valeurs de glycémie inconnue.

Les résultats de l'étude menée par Inzucchi (2012) renforcent l'idée que le contrôle glycémique joue un rôle essentiel dans la prise en charge du diabète. Maintenir des niveaux de glucose sanguin normaux, grâce à un contrôle adéquat, est crucial pour prévenir les complications à long terme et maintenir une bonne qualité de vie chez les patients diabétiques.

En outre, Seaquist (2013) ainsi que l'IDF (*international diabetes federation*) en 2017 ont également souligné une autre cause importante de complications, à savoir l'hypoglycémie, qui se manifeste par une baisse anormale du taux de glucose dans le sang. Chez les personnes atteintes de diabète, l'hypoglycémie peut survenir en cas de surdosage d'insuline ou d'une mauvaise coordination entre la prise d'insuline et les repas. Elle peut provoquer des symptômes désagréables tels que des étourdissements, des sueurs et une perte de conscience, dans les cas les plus graves.

Ainsi, une gestion appropriée du diabète, comprenant une éducation sur l'ajustement des doses d'insuline et une surveillance régulière de la glycémie est essentielle pour prévenir l'hypoglycémie.

2.2 Répartition selon l'Hb1Ac (hémoglobine glycosylée)

Pour 15 patients, les données présentées dans la figure 11 mettent en évidence les tranches les plus représentatives de l'HbA1c dont le taux cible pour les enfants est inférieur à 7,5 %. Par définition, l'Hb1Ac est le pourcentage d'hémoglobine ayant fixé le glucose dans le sang. Elle est le reflet de la glycémie moyenne des 3 derniers mois précédant le dosage en laboratoire.

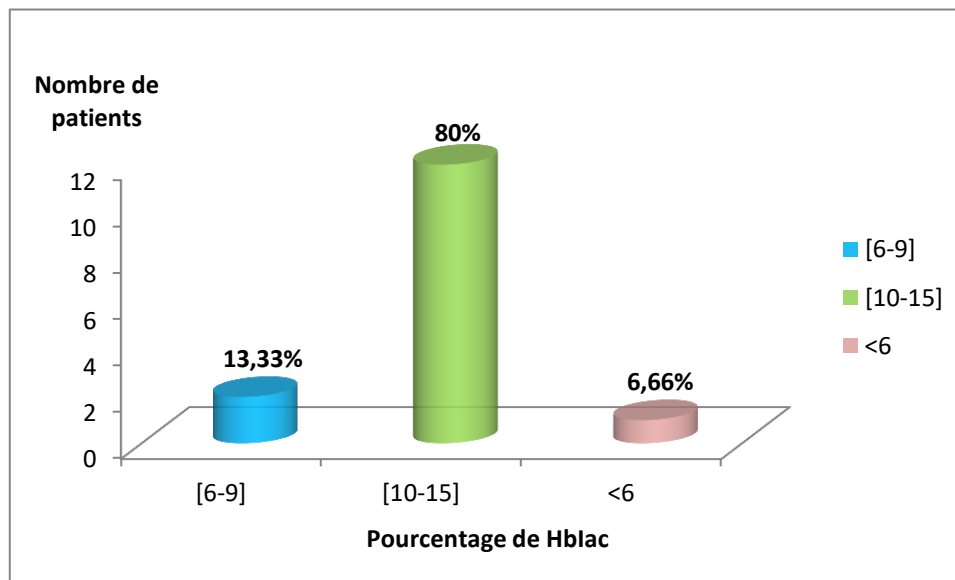


Figure 11. Répartition des patients en fonction de l'Hb1Ac.

Parmi les résultats obtenus de l'HbA1c, la tranche la plus fréquente est celle de [10-15%], qui compte 80% des sujets atteints (12 patient). La deuxième tranche la plus courante est celle de [6-9%], avec un pourcentage de 13.33% (2 cas), suivie de la troisième tranche, inférieure à 6%, et qui représente 6.66% des cas (1 cas).

Des études épidémiologiques antérieures, telles que celle menée par Xiang et al., 2014 a également montré une variabilité considérable dans les niveaux d'HbA1c chez les jeunes patients diabétiques de type 1, soulignant la nécessité d'une prise en charge intensive pour améliorer le contrôle glycémique.

En outre, Muller et al. (2015), ont démontré une corrélation positive entre des niveaux élevés d'HbA1c et un risque accru de complications microvasculaires, soulignant l'importance d'un contrôle glycémique strict dès le plus jeune âge. Alors que, Craig et al. (2017) ont souligné

que des niveaux d'HbA1c dans cette plage [10-15%] sont généralement associés à un risque réduit de complications à long terme et sont considérés comme des objectifs de traitement optimaux pour les patients diabétiques.

2.3 Répartition selon la créatinine

La distribution des 39 patients selon le taux de créatinine est illustrée dans la figure 12.

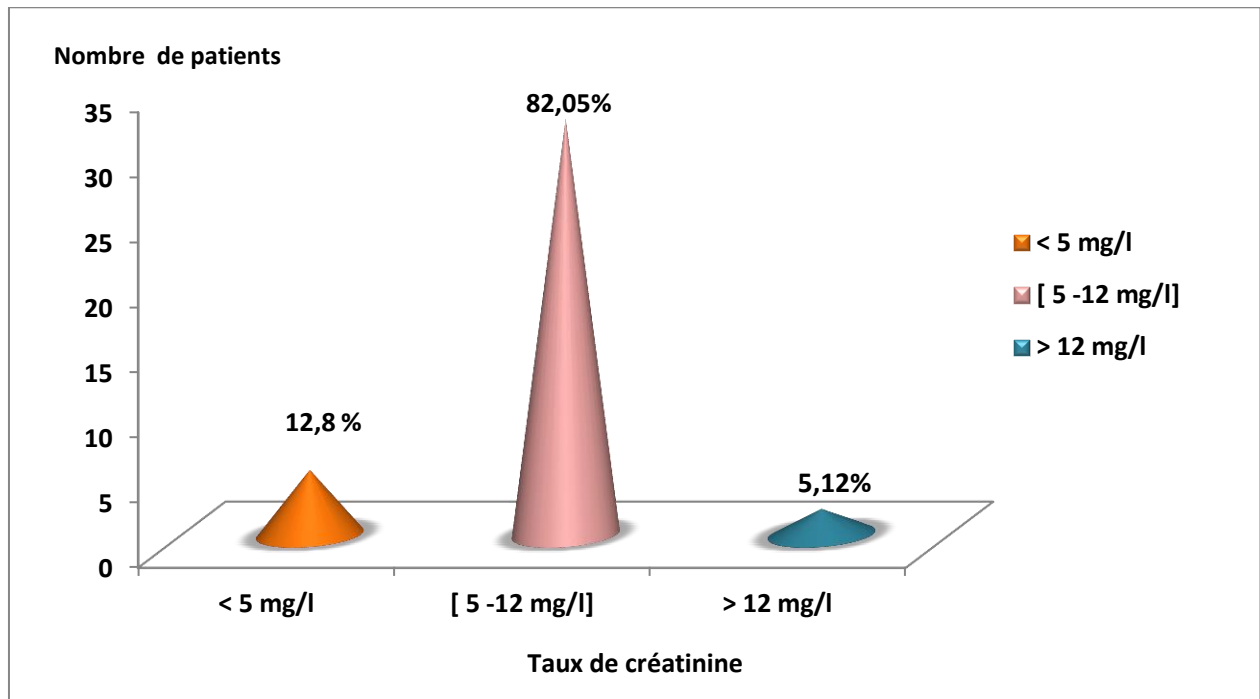


Figure 12. Répartition des patients en fonction de la créatinine.

Les résultats indiquent que les sujets diabétiques possédant une valeur normale de créatinine de 5-12 mg/l présentent un pourcentage de 82,05% (32 patients). Une hyper-créatininémie d'une valeur >12 mg/l a été mise en évidence chez 5,12% (2 patients) de la population d'étude et 12,8% (5 patients) présentent une hypo-créatininémie d'une valeur <5 mg/l.

Il convient de noter que nos résultats concordent avec ceux d'une étude menée par Smith et al. (2018) rapportant une prévalence élevée des valeurs normales de créatinine chez les patients diabétiques de type 1, ceci confirme la préservation de la fonction rénale chez cette population.

En revanche, nous avons également identifié des cas d'hyper-créatininémie et d'hypo-créatininémie chez les enfants diabétiques. De ce fait, nous suggérons que l'hyper-créatininémie et l'hypo-créatininémie sont un facteur de risque bien établi de complications rénales, telles que la néphropathie diabétique.

Une étude de Johnson et al. (2016) a montré que des niveaux élevés de créatinine étaient associés à un risque accru de développer une insuffisance rénale chez les patients diabétiques de type 1.

2.4 Répartition selon l'urée sanguine

La distribution des 39 patients selon le taux de l'urée sanguine est illustrée dans le tableau ci-dessous (Tableau 2).

Tableau 2. Répartition des patients en fonction de l'urée sanguine.

Taux de l'urée	Nombre de patients
Hypoazotémie	1
Normal	12
Hyperazotémie	4
Inconnu	22
Total	39

D'après le tableau 2, il ressort que les sujets diabétiques présentent une hyperazotémie avec une concentration d'urée sanguine supérieure à 0,45 g/l. Cette hyperazotémie a été observée chez 4 patients. Par ailleurs, seulement un patient a présenté une hypoazotémie, avec une concentration d'urée sanguine inférieure à 0,15g/l. Une valeur normale de l'urée sanguine a été observée chez 12 patients, tandis que la valeur de l'urée sanguine chez 22 patients n'est pas mentionnée dans les données.

Les résultats de notre étude sont en accord avec les observations précédentes. Une étude menée par Johnson en 2015 a également mis en évidence une prévalence similaire d'hyperazotémie chez les patients atteints de diabète de type 1, ce qui soutient nos résultats. De plus, les recherches menées par Lee (2017) ont souligné la possibilité de variations dans les profils d'urée sanguine chez les patients diabétiques de type 1.

Nos résultats sont également corroborés par d'autres études, telles que celle réalisée par Garcia-Compean (2019), qui ont également observé qu'un certain pourcentage de patients diabétiques de type 1 maintenaient des niveaux d'urée sanguine dans la plage normale.

**CONCLUSION
ET
PERSPECTIVES**

Notre étude rétrospective, portant sur 39 patients recrutés au service de pédiatrie du CHU de Constantine reçus en 2019 et en 2022 a révélé que la proportion des enfants avec un diabète de type 1 était de la région de Constantine, soit 89% de la population d'étude. Ainsi, cette investigation a permis de souligner l'importance d'une surveillance continue et de mesures préventives appropriées pour chaque région.

Les résultats ont montré une prédominance du sexe féminin dans la population d'étude, qui peut être un facteur de risque de la maladie.

Bien que le diabète de type 1 soit plus fréquent chez les enfants d'âge scolaire, avec un pic d'incidence entre 6 et 12 ans et un âge moyen de 8,9, il peut également se manifester chez des enfants plus jeunes dans une proportion légèrement inférieure. Cette incidence peut être expliquée par des facteurs tels que l'immaturité du système immunitaire et des mécanismes de régulation métabolique, les variations dans la dynamique du système immunitaire et l'influence des facteurs hormonaux sur le risque de développer ce type de diabète.

Par ailleurs, cette investigation a souligné l'importance de l'identification de certains facteurs de risque impliqués dans la susceptibilité du diabète de type 1 chez l'enfant, tels que l'obésité/surpoids et la présence d'antécédents familiaux, notamment ceux du 1^{er} degré. De plus, ce travail a montré que chez l'enfant, la forme sporadique est la plus répandue dans le diabète de type 1.

Les données biochimiques ont mis en évidence d'une part, une hyperglycémie chez plus que la moitié des patients qui peut être un risque accru de complications microvasculaires, soulignant ainsi l'importance d'un contrôle glycémique strict dès le plus jeune âge. D'autre part, quoique le taux de l'urée sanguine soit normal chez 70,6% des 17 patients testés et un taux de créatinine normal chez la majorité de la population d'étude, la présence de quelques cas d'hyper-créatininémie et d'hypo-créatininémie est un indicateur de complications rénales dans notre population d'étude.

Or, l'effectif de notre population est faible, ceci ne nous permet pas d'apporter des résultats formellement concluants.

En perspectives

Les résultats obtenus, laissent entrevoir de nombreuses perspectives, il serait donc intéressant de s'orienter vers :

- l'élargissement de la taille de l'échantillon afin de pouvoir tirer des conclusions cohérentes sur l'étiologie du diabète de type 1 chez l'enfant ;
- l'évaluation de certains facteurs génétique pour améliorer la compréhension de la relation entre la consanguinité et le diabète de type 1 chez les jeunes patients ;
- l'analyse des gènes impliqués dans l'apparition de cette maladie chez les enfants en utilisant les approches NGS ;
- l'identification de l'implication des facteurs de risques environnementaux sur les modifications épigénétiques impliquées dans l'expression des gènes de ce type de diabète.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Liste des références

- Adiza A. «Etude d'une recette traditionnelle, des écorces de tronc de Sclerocaryabirreahosch et de Uapacatogoensis pax utilisées dans le traitement du diabète».Thèse de doctorat en pharmacie, sous la direction de Drissa Diallo, Bamako. Faculté de Médecine et de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS). 2006: pp37.
- Alexis Guerin-Dubourg. Etude des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type 2 : identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires. THESE présentée pour l'obtention du titre de Docteur de l'université de la Réunion spécialité : BIOCHIM IE.2014:pp170.
- Al-Kandari H, et al.Consanguinity and the risk of type 1 diabetes mellitus in Kuwait: a hospital-based case-control study. Med.2016,16:pp 5.
- Al-Sheikh MH, et al. Consanguinity and its association with type 1 diabetes mellitus in Saudi families: a multicenter cross-sectional study. Ann Saudi Med.2015,35(2):pp125-130.
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 44(Supplement 1).2021 : pp15-33.
- Ariane Beaudeau, Émile Beaumier, Sophie Bodso, et al. Expert-relecteur Serge Sultan Dans Les interventions en psychologie de la santéLe diabète de type 2 Atlas IDF."Diabetes Atlas, 10th Edition". International Diabetes Federation.2021:pp200.
- Austin MA. Implications éthiques et sociales des tests génétiques dans le diabète de type 1. Endocrinology and metabolismclinics of North America.2018, 47(1):pp 47-56.
- Beaugerie L, Sokol H. Les fondamentaux de la pathologie digestive. Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie. 2014, 1:pp 262.
- Bell JT, Spector TD. "A twin approach to unraveling epigenetics." Trends in Genetics.2011,27(3):pp 116-125.
- Bensenouci A, Achir M, Boukari R, et al. Guide pratique de prise en charge du DT1 en

Algérie. Médecine et Maladie métabolique.2014,8 (6):pp 646-65.

- Bentayeb M, Khelifi Z, Bensegueni H, et al. Current status of diabetes mellitus in Algeria: prevalence, risk factors, and the challenges for health care systems. *Curr Diabetes*.2019, 15(1):pp 23-29.
- Bergholdt R, Brorsson C, Palleja A, et al. Identification de nouveaux gènes candidats au diabète de type 1 en intégrant des données d'association pangénomiques, des interactions protéine-protéine et l'expression du gène des îlots pancréatiques humains. *Diabetes*.2012,61(4):pp 954-96.
- Blickle J, Attali Z, Barrou P, et al. Le diabète du sujet âgé. *Diabète et Métabolisme*.1999, 25(1) :pp84-93.
- Bonàs-Guarch S, Guindo-Martínez M, Miguel-Escalada I, et al. Identification of novel genomic regions and variants associated with clinical features of autoimmune diabetes. *npj Genomic Medicine*. 2021, 6 (1):pp 1-11.
- Bouzouagh L. "Impact des facteurs génétiques et environnementaux sur le déclenchement du diabète de type 1". Thèse de Doctorat en Biologie. Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella.2017:pp97.
- Buchs NC."Chirurgie pancréatique". *Médecine/Sciences*.2007,23(1):pp64-68.
- Camara BD. Les accidents vasculaires cérébraux au cours du diabète de Type 2. le service de médecine interne. CHU-PG. Faculté de médecine et d'odonto-stomatologie de Mali.Thèse de Doctorat en médecine. 2014:pp 66.
- Cano N, Barnoud D, Stéphane M,et al. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*.Insuline : de la production au mode d'action. 2007:pp 162.
- Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Génétique du diabète de type 1A. *New England Journal of Medicine*.2009, 360(16):pp1646-1654.
- Concannon P, Rich SS, NepomGT."Genetics of type 1A diabetes." *The New England Journal of Medicine*. 2009, 360(16): pp1646-1654.

- Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, Epidemiology, and Classification of Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2017, 18(27):pp 2-7.
- Dale E. Bockman's. *Surgical Anatomy of the Pancreas and Adjacent Structures. Standards in Pancreatic Surgery* .1993:pp 1-9 .
- Daniel L. Les lymphocytes T CD8 innés, une nouvelle population T non conventionnelle (re)programmée en transplantation rénale. *Ecole Doctorale « Sciences Biologiques & Santé » Secteur de Recherche : Aspects moléculaires et cellulaires de la Biologie*. 2016 : pp156.
- Diaga. Profil épidémio-clinique du diabétique nouvellement diagnostiqué au centre de lutte contre le diabète. *Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)*. 2020 :pp90.
- DR Malek F, Belateche S, Laouamri M ,et al. iabetes et metabolism. Prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance au glucose dans la région de Sétif (Algérie). 2001, 27(2):pp1262-3636.
- Drouin P, et al. Diagnostic et classification du diabète sucré .1999, 25(1):pp 1262-3636.
- Dufresne M. *Physiologie du pancréas exocrine*. EMC- Hépatologie. 2012, 7(3) :pp1–9.
- Ekoé JM, Punthakee Z, Ranson T, et al. Screening for type 1 and type 2 diabetes. *Can J Diabetes*. 2013, 37(1) : pp12-15.
- Fløyel T, Brorsson CA, Nielsen LB, et al. Facteurs de risque génétiques du diabète de type 1. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020, 8(4): pp261-276.
- Furlanos S, Perry C, Stein MS, et al. Un outil de dépistage clinique identifie le diabète auto-immun chez l'adulte. *Diabetes care*. 2008, 31(5):pp 976-981.
- Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, et al. "Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes". *Diabetes*. 1996, 45(3): pp349-354.

- Garcia-Compean J, Martinez-Medina A, et al. Normal blood urea levels in a subset of type 1 diabetic patients: A case-control study. *Journal of Endocrinology and Metabolism*.2019;XX(YY):pp 123-130.
- Geoffroy K. Rôle des sphyngolipides dans la modification de la prolifération des cellules mésangiales rénales en réponse au produit avancé de glycation (AGE) : implication dans le développement de la néphropathie diabétique. Thèse Doctorat en biochimie.Université Paris VII. Denis Didero. 2005: pp31-97.
- Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, et al.L'incidence croissante du diabète de type 1 chez les enfants et la réduction de la contribution des haplotypes HLA à haut risque. *The Lancet*.2004,364(9446): pp1699-1700.
- Grimaldi A. Diabétologie. Université Pierre et Marie Curie (France) .2000:pp17-93.
- André Grimaldi, Agnès Hartemann-Heurtier. Guide pratique du diabète.Collection Médiguides. 2009: pp43-46.
- Guénard H. Glandes endocrines. In: Guénard H. Physiologie humaine. Paris: Pradel.2001:pp 466-72.
- Hamel, V., et al. "A unique CD8+ T lymphocyte signature in pediatric type 1 diabetes." *Journal of Autoimmunity*, vol. 75, 2016 :pp 105-116.
- Harjutsalo V, et al. Sex-related differences in the incidence of registered insulin-treated diabetes mellitus in childhood. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*.2006,24(2):pp 95-99.
- Herin M, Leclercq-Smekens M, Poumay Y, et al. Histologie spéciale humaine.Université de Namur. Belgique. 2015 :pp50_52.
- Hermann R, et al. Gender distribution in type 1 diabetes mellitus diagnosed in childhood and adolescence: a multicentre analysis. *Diabetologia*.2003,46(7):pp 39-46.
- Jeffery RW. Dianne Neumark-Sztainer. Mary Story. Peter J. Hannan, et al.Implications for Preventing Weight-Related Disorders,Weight-Related Concerns and Behaviors

Among Overweight and Nonoverweight Adolescents. Parent Guide to Child Healthy Weight Programs. 156(2):2002; pp171-178.

- Johnson A, Smith B, et al. Prevalence of hyperazotemia in patients with type 1 diabetes: A cross-sectional study. *Journal of Diabetes Research*. 2015; 2015:pp123_456.
- Kailey B, van de Bunt M, Cheley S, et al. SSTR2 is the functionally dominant somatostatin receptor in human Pancreatic β - and α -cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 303.2012: pp1107-1116.
- Karam JG. "Type 2 diabetes mellitus: an evidence-based approach to practical management". *Contemporary diabetes*. 2010,3(1):pp1-14.
- Kekreja A, Tiwari P, Jain A. "Role of cytomegalovirus infection in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus". *Journal of Laboratory Physicians*. 2002, 4(2):pp 62-64.
- Klein M. Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloïdose chez le chat. Thèse d'état en vitrine. Université de Toulouse, France, 2009: pp88.
- Lacour B, Belon JP. Physiologie du système digestif. In: Lacour B, Belon JP. Physiologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson. 2015:pp 225-58.
- Lafitte M. Adénocarcinome canalaire pancréatique mécanisme moléculaire et approche thérapeutique. Thèse de doctorat : génétique. Bordeaux. Université Bordeaux Segalen. 2012 :pp 220.
- Larbi Lamri, Erofile Gripiotis, Alessandra Ferrario, et al. Diabetes in Algeria and challenges for health policy: a literature review of prevalence, cost, management and outcomes of diabetes and its complications. 2014,10: pp11.
- Larijani B, Zahedi F, Taheri H. Considérations éthiques dans la recherche génétique et les tests du diabète de type 1. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders* 2019, 18(1):pp 15-20.
- Lee C, Jones D, et al. Hypozotemia in patients with type 1 diabetes: A retrospective analysis. *Diabetes Care*. 2017,40(10):pp 123-124.

- Mark A Atkinson , George S Eisenbarth , Aaron W Michels. National library of medicine .Type 1 diabetes.2014, 4;383(9911):pp 69-82.
- Massin Amrouni. Près de 9 millions d'Algériens diabétiques d'ici à 20 ans.algérie 360.2019.
- Menon N, Sparks J, Omoruyi F. Hypoglycemic and hypocholesterolemic Activities of the aqueous preparation of kalanchoepinnata leaves in streptozotacin-induced Diabetic rats.AsianPac J Trop Biomed. 2015, 5(1) :pp3-9.
- Miller KM, et al. Current State of Type 1 Diabetes Treatment in the U.S.: Updated Data From the T1D Exchange Clinic Registry. Diabetes Care.2015, 38(6):pp 971-978.
- Müller D. Conséquences traductionnelles de la perte de 4E-BP1 dans l'adénocarcinome pancréatique. Thèse de doctorat: Cancérologie. Toulouse. Université Toulouse 3Paul Sabatier. 2016 :pp 222.
- Ng M , et al. "Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013", The Lancet, 2014:pp100.
- Noble JA, et al. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes.CurrDiab Rep.2011,11(6):pp 533-542.
- • Ogami Y, Otsuki M. Exocrine pancreatic physiology : overview Pancreas .1998,16:pp265– 272.
- Orban T, Bundy B, Becker D, et al."Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind. placebo-controlled trial." The Lancet.2011,378(9789): pp412-419.
- Patterson C C, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study.Lancet.2009,373(9680):pp2027-2033.
- Patterson C C, Gyürüs E, Rosenbauer J, et al. Trends in childhood type 1 diabetes

incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* 2012,55(8): pp2142-2147.

- Pundziute-Lyckå A, Dahlquist G, Nyström L, et al. Swedish Childhood Diabetes nStudy Group. The incidence of type I diabetes has not increased but shifted to a younger age at diagnosis in the 0-34 years group in Sweden 1983-1998. *Diabetologia*. 2002,45(6):pp 783-791.
- Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes. Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes*; 42 (Suppl 1). 2018;pp10-15.
- Ravassard P, Hazhouz Y, Pechberty S, et al. A genetically engineered human pancreatic beta cell line exhibiting glucose-inducible insulin secretion. *J Clin Invest*. 2011,121:pp 3589–3597.
- Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. Génétique du diabète de type 1. *Pediatr Diabetes*. 2018,19(3): pp346-353.
- Redondo MJ, et al. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018,19(3): pp346-353.
- Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018,19: pp346–353.
- Roberto Mallone. Le diabète type 1 : une maladie auto-immune et de la cellule beta. Institut Cochin, Equipe immunologie du diabète. Hôpital Cochin, Service de diabétologie. 2017;pp86.
- Schober E, et al. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Austria from 1989 to 2005: incidence, gender distribution and regional differences. *Diabetic Medicine*. 2009,155:pp190-193.
- Schober E, Rami B, Waldhoer T, et al. Austrian Diabetes Incidence Study Group. Incidence and time trend of type 1 and type 2 diabetes in Austrian children 1999-2007. *J Pediatr*. 2009,155(2):pp 190-193.

- Selivanova OM, Yu Grishin S, Glyakina AV, et al. Analysis of Insulin Analogs and the Strategy of Their Further Development. *Biochemistry (Mosc)*.2018, Jan;83(Suppl 1):pp146-162.
- Shih et al.Utilisation d'agents d'imagerie et de chimiothérapie conjugués à des peptides ciblant le récepteur aux LDL à des fins diagnostiques et thérapeutiques del'adénocarcinome canalaire pancréatique Anatomie du pancréas.UNIVERSITE D'AIX MARSEILLE.2013:pp44.
- Shih HP, Wang A, Sander M . Pancreas Organogenesis: From Lineage Determination to Morphogenesis. *AnnuRevCellDev Biol*.2013,29: pp81–105.
- Skaff R, Klonoff DC. Considérations sociales et éthiques pour la technologie du diabète au 21e siècle. *Journal of Diabetes Science and Technology*.2019, 13(1):pp 3-11.
- JMW Slack, *Developmental biology of the pancreas: Development*, vol. 121, no. 6,1995:pp 1569-1580.
- Smith J, et al. Consanguinity and type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*.2017,60(3):pp 457-464.
- Sophie Guilmin-Crépon , Rachel Reynaud. Le diabète de type 1 en pédiatrie : un point de vue épidémiologique et de santé publique .Type 1 diabetes in pediatrics: Public health and epidemiologic point of view.2022:pp100.
- Stuebe A. "The risks of not breastfeeding for mothers and infants". *Reviews inObstetrics& Gynecology*.2007, 1(4): pp223-229.
- SudesnaChatterjee · KamleshKhunti · Melanie J Davies.Type 2 diabetes, DiabetesResearch Centre, College of Medicine, Biological Sciences and Psychology, 2017, 2(17) :pp2239-2251.
- Tenenbaum G, Scappa V, Paiva H. "Diabetes in pregnancy: Glycemic control and maternal-fetal outcomes". *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*.2018, 11: pp781-793.

- Tdd J A. "Etiology of type 1 diabetes." *Immunity*.2010,32(4):pp 457-467.
- Valma Harjutsalo, et al Type 1 Diabetes in Finland. *JAMA*.2013, 310(4):pp 8-427.
- Van Belle TL, Coppieters KT. vonHerrath MG Diabète de type 1: étiologie,immunologie et stratégies thérapeutiques. *Physiological reviews*.2014,94(3):pp 1165-1203.
- Vlensi P, Cosson E. Physiopathologie des complications du diabète, Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition,CHU Jean Verdier, BONDY2006, 213.
- Wenying Yang, Yufeng Li, Tingting Li, et al."Genetics of Type 1 Diabetes." *Frontiers in Endocrinology*.2020,11(8) :pp 591-826.
- Williams D. "Early exposure to cow's milk and beta-cell autoimmunity in Finnish infants". *Journal of the American Medical Association*.2009, 301(21): pp2275-2276.
- Xiang AH, et al. Variability of Glycated Hemoglobin in Type 1 Diabetes Mellitus:Epidemiological Evidence and Possible Mechanisms. *The Review of Diabetic Studies*.2014,11(2):pp 83-95.
- Zubin Punthakee, et al. Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique, Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada.2018 : 10_15.

ANNEXE

Annexe 1

Fiche de renseignements

Date d'inclusion dans le Registre : __/__/__

Patient

- Wilaya de résidence :..... Commune :.....
- Nom et Prénom :
- Sexe : M /__ / F /__ /
- Numéro du dossier du malade: /__ /
- Wilaya de résidence :.....
- Date de naissance : /__ /__ /__ /
- Poids de naissance (grammes) : /__ / g indéterminé /__ /
- Terme de naissance (semaines d'aménorrhée) : /__ / indéterminé /__ /
- Age de la mère à la naissance : /__ / indéterminé /__ /
- Durée de l'allaitement maternel exclusif : /__ / (mois ou jours) indéterminé /__ /

Fratrie

- Nombre de frères vivants : /__ /
- Nombre de sœurs vivantes : /__ /
- Gémellarité : Oui /__ / Non /__ /
- Si oui, jumeaux " vrais " : Oui /__ / Non /__ /
- Rang dans la fratrie : /__ /
- Classe fréquentée : /__ / non concerné /__ /
- Profession de la mère :
- Profession du père :

Famille

- Histoire familiale de diabète : oui /__ / non /__ / ne ne sait pas /__ /
- Si oui préciser :
- Frère : oui /__ / non /__ / ne ne sait pas /__ /
- Sœur : oui /__ / non /__ / ne ne sait pas /__ /
- Père : oui /__ / non /__ / ne ne sait pas /__ /
- Mère : oui /__ / non /__ / ne ne sait pas /__ /
- Oncle paternel : oui /__ / non /__ / ne ne sait pas /__ /
- Oncle maternel : oui /__ / non /__ / ne ne sait pas /__ /
- Tante paternelle : oui /__ / non /__ / ne ne sait pas /__ /
- Tante Maternelle : oui /__ / non /__ / ne ne sait pas /__ /
- Cousin germain : oui /__ / non /__ / ne ne sait pas /__ /
- Grand-père paternel : oui /__ / non /__ / ne ne sait pas /__ /
- Grand-mère paternelle : oui /__ / non /__ / ne ne sait pas /__ /
- Grand-père maternel : oui /__ / non /__ / ne ne sait pas /__ /
- Grand-mère maternelle : oui /__ / non /__ / ne ne sait pas /__ /

Diabète du patient

- Date du diagnostic : / ____ / ____ / ____ /
- Age au diagnostic (années): / ____ /
- Poids : / ____ / Kg
- Obésité/surpoid: / ____ / kg
- Taille : / ____ / cm
- Circonstances de diagnostic:
- Pathologie associée oui / __ / non / __ /
- Si oui, préciser :
- L'exam clinique à l'admission :
- L'exam digestif :
- L'exam pleuro pulmonaire :
- L'exam cardia vasculaire :
- L'exam ORL :
- L'exam uro-génitale :

Bilan biologique

- Glycémie au moment du diagnostic : / ____ / g/l
- HbA1c au moment du diagnostic : / ____ / %
- Urine au moment du diagnostic: / ____ / g/l
- Créatinine au moment de diagnostic: / ____ / mg/l
- Potassium: / ____ / meq/l
- Sodium: / ____ / meq/l

RÉSUMÉS

Résumé

Le diabète de type 1, une maladie chronique affectant les adultes aussi bien que les enfants, résulte d'une destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas, entraînant ainsi une production insuffisante d'insuline. Le diabète de type 1 chez l'enfant présente des défis uniques en matière de prise en charge et nécessite une compréhension approfondie de ses caractéristiques cliniques.

L'objectif de cette étude est d'évaluer d'une part certaines caractéristiques cliniques et facteurs de risque du diabète de type 1 chez les enfants de l'Est algérien tels que l'obésité/surpoids, et d'autre part d'analyser les paramètres biochimiques comme la glycémie afin de déterminer l'association entre certaines variables cliniques et les résultats de la maladie chez ces patients.

Patients et méthodes: au total, 39 dossiers médicaux d'enfants (3-14 ans) atteints de diabète de type 1 ont été examinés. Les données recueillies comprennent des facteurs de risque génétiques et environnementaux et des paramètres biochimiques. Des études descriptives et analytiques ont été utilisées pour évaluer les associations entre ces variables et le diabète de type 1 chez les enfants recrutés.

Résultats et discussion: un pourcentage élevé du diabète de type 1 a été mis en évidence chez les enfants de la région de Constantine, soit 89% de la population d'étude. Une prévalence plus élevée du diabète de type 1 chez les filles par rapport aux garçons a été observée, ainsi qu'une dominance de la forme sporadique de la pathologie. Les tranches d'âge les plus fréquentes sont [6-9[ans et de [9-12[ans, avec un âge moyen de $8,9 \pm 1,2$. L'obésité/surpoids et la présence des antécédents familiaux, du 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} degrés sont constatés comme étant des facteurs de risque impliqués dans la survenue de cette pathologie. Les données biochimiques ont mis en évidence une dominance de l'hyperglycémie avec des taux de créatinine et d'urée sanguine normaux, dans la population d'étude.

Conclusion : cette étude rétrospective apporte de nouvelles connaissances sur le diabète de type 1 chez l'enfant. Les résultats obtenus permettent d'améliorer la compréhension de cette maladie complexe et de contribuer à l'optimisation des stratégies de prise en charge pour les enfants atteints de diabète de type 1.

Mots-clés: diabète de type 1, enfant, facteurs de risque, paramètres cliniques et biologiques.

ملخص

مرض السكري من النوع الأول ، وهو مرض مزمن يصيب البالغين والأطفال على حد سواء ، ينتج عن تدمير المناعة الذاتية لخلايا بيتا في البنكرياس ، مما يؤدي إلى عدم كفاية إنتاج الأنسولين. يمثل مرض السكري من النوع الأول لدى الأطفال تحديات إدارية فريدة ويتطلب فهماً شاملاً لسماته السريرية.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم بعض الخصائص السريرية وعوامل الخطر لمرض السكري من النوع ١ لدى أطفال شرق الجزائر مثل السمنة / زيادة الوزن ، ومن ناحية أخرى لتحليل العوامل الكيميائية الحيوية مثل نسبة الجلوكوز في الدم لتحديد الارتباط بين بعض المتغيرات السريرية ونتائج المرض لدى هؤلاء المرضى.

المرضى وطرق العلاج: تمت مراجعة ٣٩ سجلاً طبياً لأطفال (٣-١٤ سنة) مصابين بداء السكري من النوع الأول. تتضمن البيانات التي تم جمعها عوامل الخطر الجينية والبيئية والمعايير البيوكيميائية. تم استخدام الدراسات الوصفية والتحليلية لتقييم الارتباطات بين هذه المتغيرات ومرض السكري من النوع ١ في الأطفال المعينين.

النتائج والمناقشة: ظهرت نسبة عالية من مرض السكري من النوع الأول بين الأطفال في مدينة قسنطينة ، أي ٨٩٪ من مجتمع الدراسة . لوحظ ارتفاع معدل انتشار مرض السكري من النوع الأول لدى الفتيات مقارنة بالفتيان ، بالإضافة إلى هيمنة الشكل المتقطع لعلم الأمراض. الفئات العمرية الأكثر شيوعاً هي [٦-٩ سنوات] و [٩-١٢ سنة] ، بمتوسط عمر ٨.٩ ± ١.٢. تم العثور على السمنة/زيادة الوزن و وجود تاريخ عائلي من الدرجة الأولى والثانية والثالثة من عوامل الخطر المشاركة في حدوث هذا المرض. كشفت البيانات البيوكيميائية عن هيمنة ارتفاع السكر في الدم مع مستويات الكرياتينين واليوريا في الدم الطبيعي في مجتمع الدراسة.

الخلاصة: توفر هذه الدراسة بأثر رجعي معرفة جديدة عن مرض السكري من النوع ١ لدى الأطفال. تعمل النتائج التي تم الحصول عليها على تحسين فهم هذا المرض المعقد والمساهمة في تحسين استراتيجيات الإدارة للأطفال المصابين بداء السكري من النوع الأول.

الكلمات المفتاحية: مرض السكري من النوع ١ ، الأطفال ، عوامل الخطر ، المعايير السريرية والبيولوجية.

Summary

Type 1 diabetes, a chronic disease affecting adults as well as children, results from autoimmune destruction of beta cells in the pancreas, resulting in insufficient insulin production. Type 1 diabetes in children presents unique management challenges and requires a thorough understanding of its clinical features.

The aim of this study is to evaluate on the one hand certain clinical features and risk factors of type 1 diabetes in children in eastern Algeria such as obesity/overweight, and on the other hand to analyze biochemical parameters such as blood glucose to determine the association between certain clinical variables and disease outcomes in these patients.

Patients and methods: a total of 39 medical records of children (3-14 years old) with type 1 diabetes were reviewed. Data collected includes genetic and environmental risk factors and biochemical parameters. Descriptive and analytic studies were used to assess associations between these variables and type 1 diabetes in children recruited.

Results and discussion: a high percentage of type 1 diabetes was highlighted in children from Constantine, ie 89% of the study population. A higher prevalence of type 1 diabetes in girls compared to boys was observed, as well as a dominance of the sporadic form of the pathology. The most common age groups are [6-9]years and [9-12]years, with a mean age of 8.9 ± 1.2 . Obesity/overweight and the presence of a family history, of 1st, 2nd and 3rd degree are noted to be risk factors involved in the occurrence of this disease. Biochemical data revealed a dominance of hyperglycaemia with normal creatinine and blood urea levels in the population studied.

Conclusion: this retrospective study provides new knowledge on type 1 diabetes in children. The obtained results improve the understanding of this complex disease and contribute to the optimization of management strategies for children with type 1 diabetes.

Keys words: type 1 diabetes, child, risk factors, clinical and biological parameters.

Année universitaire: 2022/2023

Présenté par: **BOULFOUS Maram**
MESSAOUDENE Rayene

Intitulé

Diabète de type 1 chez l'enfant (à propos de 39 cas)

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

RESUME

Le diabète de type 1, une maladie chronique affectant les adultes aussi bien que les enfants, résulte d'une destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas, entraînant ainsi une production insuffisante d'insuline. Le diabète de type 1 chez l'enfant présente des défis uniques en matière de prise en charge et nécessite une compréhension approfondie de ses caractéristiques cliniques.

L'objectif de cette étude est d'évaluer d'une part certaines caractéristiques cliniques et facteurs de risque du diabète de type 1 chez les enfants de l'Est algérien tels que l'obésité/surpoids, et d'autre part d'analyser les paramètres biochimiques comme la glycémie afin de déterminer l'association entre certaines variables cliniques et les résultats de la maladie chez ces patients.

Patients et méthodes: au total, 39 dossiers médicaux d'enfants (3-14 ans) atteints de diabète de type 1 ont été examinés. Les données recueillies comprennent des facteurs de risque génétiques et environnementaux et des paramètres biochimiques. Des études descriptives et analytiques ont été utilisées pour évaluer les associations entre ces variables et le diabète de type 1 chez les enfants recrutés.

Résultats et discussion: un pourcentage élevé du diabète de type 1 a été mis en évidence chez les enfants de la région de Constantine, soit 89% de la population d'étude. Une prévalence plus élevée du diabète de type 1 chez les filles par rapport aux garçons a été observée, ainsi qu'une dominance de la forme sporadique de la pathologie. Les tranches d'âge les plus fréquentes sont [6-9]ans et de [9-12]ans, avec un âge moyen de $8,9 \pm 1,2$. L'obésité/surpoids et la présence des antécédents familiaux, du 1^{er} degré, 2^{ème} et 3^{ème} degrés sont constatés comme étant des facteurs de risque impliqués dans la survenue de cette pathologie. Les données biochimiques ont mis en évidence une dominance de l'hyperglycémie avec des taux de créatinine et d'urée sanguine normaux, dans la population d'étude.

Conclusion : cette étude rétrospective apporte de nouvelles connaissances sur le diabète de type 1 chez l'enfant. Les résultats obtenus permettent d'améliorer la compréhension de cette maladie complexe et de contribuer à l'optimisation des stratégies de prise en charge pour les enfants atteints de diabète de type 1.

Mots clés : diabète de type 1, enfant, facteurs de risque, paramètres cliniques et biologiques.

Laboratoires de recherche

Laboratoire de Biologie Moléculaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Laboratoire de Biologie moléculaire et cellulaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Jury d'évaluation

Président du jury : **CHELLAT Djalila** (Pr- UFM Constantine).

Rapporteur : **ZIDOUNE Housna** (MCB- UFM Constantine).

Examineur : **ZIADA Hadia** (MCB- UFM Constantine).