



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Larbi Tébessi –Tébessa-
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : de Biologie Appliquée



MEMOIRE DE MASTER

Domaine: Sciences de la nature et de la vie

Filière: sciences biologiques

Option: biochimie et biologie moléculaire

Thème:

Etude épidémiologique, clinique et thérapeutique de diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents

Présenté par:

Mlle Abdi Soumaya

Mlle Abaidia Hadjira

Devant le jury:

Dr. TOUMI Nassima	Maitre de conférences B	Université de Tébessa	Présidente
Mme. BENHAMLAOUI Khalida	Maitre assistante A	Université de Tébessa	Examinatrice
Mlle. ZIANI Sawsene	Maitre assistante A	Université de Tébessa	Encadreur

Date de soutenance: 29 /05/2016

ملخص

يعد السكري مرض من الامراض المزمنة يمكن ان يتطور دون علم المصاب به, هذا المرض يتميز بالزيادة المستمرة في معدل السكر في الدم.

السكري من نوع 1 يمس بنسبة اكثر الاطفال في وقت مبكر, و هو مرتبط بتلف في الخلايا المنتجة للأنسولين (الخلايا البنكرياسية β) بواسطة اجسام مضادة ذاتية .

يصاحب هذا النوع من المرض السكري ارتفاع في معدل السكر في الدم وهو بدوره مسؤول عن عدة مضاعفات , اذ يؤثر على الاوعية الدموية الصغيرة و الكبيرة, هذه الاضرار تسمى micro-angiopathie اذا اثرت على الاوعية الدموية الصغيرة. الاعضاء المتضررة هي العين, الكليتين و الأعصاب . Macroangiopathie تستهدف الاوعية الدموية الكبيرة.

الهدف من هذه المذكرة هو اجراء دراسة لتقييم الاجراءات الطبية و الشبه طبية لمرض السكري نوع 1 عند الاطفال و المراهقين و تحديد كيفية تطور هذا المرض عن طريق القيام بفحوصات للكشف عن مضاعفاته و وتيرة انجازها.

الدراسة الحالية شملت 120 شخص مسعف مصاب بمرض السكري نوع 1 (60 شخص مصاب حديثا بمرض السكري و 60 اخرون مصابون به من فترة) من الجنسين. تمت مقارنتهم ب : 60 شخص شاهد (سليم) من الجنسين ايضا. نسبة السكر في الدم , نسبة الكريتينين, ميكرو ألبومين, الكوليسترول, ثلاثي الغليسريد و نسبة السكر وحمض الأسيون في البول و أيضا نسبة الحديد و بعض مكونات الدم تم قياسها و مناقشتها.

من خلال النتائج المتحصل عليها يظهر ان هذه المتغيرات محتمل ان تكون لها فعالية لتحليل خصائص انتشار هذا المرض, الخصائص الطبية , و العلاجية, و خصائص تطور مرض السكري نوع 1 عند الاشخاص صغار السن.

يعتبر عدم توازن نسبة السكر في الدم خطر حقيقي لتطور هذا الداء الى أي نوع من المضاعفات المزمنة أو الحادة. ومن هنا جاءت الحاجة الى العلاج المبكر لأطفال و مراهقي السكري.

الكلمات المفتاحية: الداء السكري نوع 1 , الأنسولين, نسبة السكر في الدم, المضاعفات, اطفال, مراهقين.

Abstract

Diabetes is a silent and chronic disease that can involve without that the patient has conscience of its pathology. This pathology is characterized by a persistent increase in the rate of glucose in the blood.

The type 1 diabetes or juvenile diabetes affects children more and more early; and it is linked to a destruction of cells producing insulin (β -cells of the pancreas) by auto-antibodies.

The hyperglycemia which accompanies this form of diabetes is responsible for a multiple complications. In effect, the high quantity of glucose in the blood Damages the small and large vessels. These violations are called micro-angiopathies when they relate to the small vessels; organs are then the kidneys, eyes and nerves. The macro-angiopathies are related to the achievement of larger vessels.

The objective of our work is to conduct a study to determine the clinical effect and paraclinical of diabetes type 1 in children and adolescents and describe the evolutionary profile of diabetes from the reviews of screening complications and the frequency of their achievement.

The present study has focused on 180 hospitalized patient with diabetes of type1: 120 diabetic patients (60 DID new and 60 did former) of both sexes (girls and boys) compared to 60 control subjects (healthy) of both sexes (girls and boys). The blood glucose, creatinine, micro-albuminuria, proteinuria of 24 h, triglycerides (TG), total cholesterol, glucose manufacture, acétonurie, as well as the serum iron and some parameters of the NSFS have been measured and discussed.

Through our results it is apparent that these settings are supposed effective for analyzed the epidemiological aspects, clinical and therapeutic and the evolution of diabetes in young subjects and to estimate the degree of the complication of the disease.

The blood glucose poorly balanced in our patients is a real risk factor for the development of diabetes to no matter that they types of chronic complication or acute. Hence the need for the early care of children and adolescents with diabetes

Key words: type 1 diabetes, insulin, blood glucose, complication, children, adolescents.

Résumé

Le diabète est une maladie silencieuse et chronique qui peut évoluer sans que le patient ait conscience de sa pathologie. Cette pathologie est caractérisée par une augmentation persistante du taux de glucose dans le sang.

Le diabète de type 1 ou juvénile, touche les enfants de plus en plus tôt ; et est lié à une destruction des cellules produisant l'insuline (cellules β du pancréas) par des auto-anticorps.

L'hyperglycémie qui accompagne cette forme de diabète est quant à elle responsable des complications multiples. En effet, la forte quantité de sucre dans le sang endommage les petits et les gros vaisseaux. Ces atteintes sont appelées micro-angiopathies quand elles concernent les petits vaisseaux, les organes lésés sont alors les reins, les yeux et les nerfs. Les macro-angiopathies concernent l'atteinte de plus gros vaisseaux.

L'objectif de notre travail est de réaliser une étude pour déterminer l'effet clinique et para clinique de diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents et décrire le profil évolutif du diabète à partir les examens de dépistages des complications et la fréquence de leur réalisation.

La présente étude a porté sur 180 sujets hospitalisés atteints du diabète de type 1: 120 patients diabétiques (60 DID nouveaux et 60 DID anciens) des deux sexes (filles et garçons) comparés à 60 sujets témoins (sains) des deux sexes (filles et garçons). La glycémie, la créatinine, la micro-albuminurie, la protéinurie de 24 h, les triglycérides (TG), le cholestérol total, glucosurie, acétonurie, ainsi que le fer sérique et certains paramètres d'FNS ont été mesurés et discutés.

A travers nos résultats il est apparu que ces paramètres sont supposés efficaces pour analysé les aspects épidémiologiques, cliniques thérapeutiques et évolutifs du diabète chez les sujets jeunes et d'estimer le degré de la complication de la maladie.

La glycémie mal équilibrée chez nos patients est un facteur réel de risque pour le développement du diabète vers n'importe qu'elles types de complication chronique ou aigue. D'où la nécessité de la prise en charge précoce des enfants et adolescents diabétiques

Mots clés : Diabète de type 1, insuline, glycémie, complication, enfants, adolescents.

DEDICACES

*Avant toute chose, je tiens à remercier Dieu le tout puissant, pour m'avoir
Donner la force et la patience.*

*A mes chers parents, mon frère et mes sœurs, Mes tentes, et à ma grande
famille.*

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

*De ce travail,
Mes remerciements vont également aux
à mes chères amies spécialement
Mon binôme Soumaya*

*Sans oublier la grande famille de biologie : enseignants, étudiants,
Administrateurs, et techniciens.*

*Et à tous ceux dont la mémoire sont toujours présents dans mon
cœur.*

Merci infiniment à tous.

Et à bientôt dans autres travaux,

hadjira

Dédicace

En témoignage de mon respect et ma gratitude je dédie cet humble travail :

A ma très cher grande mère AICHA pour leur amour inestimable, leur confiance, leur soutien et pour toutes les valeurs qu'il m'ont inculqué.

A mes parents qui ont sacrifié des années de leurs vies pour que je sois là aujourd'hui.

A mes chères tantes qui m'encourager dans les moments difficiles et de vous réjouir à chaque étape franchie avec succès de ce travail,

A mon sœur et frères pour leurs complicités et leur soutien moral.

A toute mes amies surtout mon binôme qui partagée avec moi le moment difficile de ce travail

A tous ceux qui ont connu.

soumaya

Remerciements

Nous remercions tout d'abord DIEU tout puissant de nous avoir donné santé, courage et surtout patience pour réaliser ce travail.

*Nous tenons par le présent travail à témoigner notre reconnaissance envers notre encadreur **Mlle ZIANI**, Maitre assistante à l'université de Tébessa, institut de science de la nature et de la vie pour toute son aide, sa disponibilité, sa gentillesse, sa bonne humeur, ses encouragements et ses conseils dans ce projet.*

*Nous tenons également à remercier **Dr TOUMI Nassima**, Maitre de conférences à l'université de Tébessa, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury.*

*Nos remerciements s'orientent ensuite vers **Mme BENHAMLAOUI Khalida** qui nous a fait l'honneur d'avoir accepté d'examiner et juger ce travail.*

Aussi Nous remercions toute l'équipe, cadres et personnels médical de l'hôpital Khaldi abd el Aziz et Hawam Ali, Pour leur accueil chaleureux et leurs conseils pendant notre période de stage.

A tous les patients qui ont collaboré pour accomplir notre enquête avec enthousiasme et patience.

Liste des figures

Figure N°	Titre	Page
1	Anatomie du pancréas.	05
2	fonction endocrine et exocrine de pancréas	06
3	Distribution des différents types cellulaires dans un îlot de Langerhans.	07
4	structure de foie	07
5	la régulation de glycémie	08
6	Structure primaire du glucagon	09
7	Structure du proglucagon et synthèse des différents peptides dans les cellules α .	09
8	Mécanisme de sécrétion du glucagon de la cellule α	10
9	Voie de signalisation du glucagon dans la cellule hépatique.	10
10	Structure primaire de l'insuline.	11
11	Transcription et traduction de l'insuline	12
12	Mécanisme de libération de l'insuline de la cellule β	12
13	Transduction du signal par l'insuline	13
14	diabète type 1	15
15	mécanismes de destruction de la cellule β	19
16	Rétinopathie diabétique : Comparaison d'une rétine normale avec une rétine de patient diabétique souffrant d'une rétinopathie	22
17	Rétrécissement des vaisseaux suite à une artériosclérose	24
18	A: Photographie d'une pompe à insuline portable, reliée à un cathéter sous-cutané, B: Photographie d'une pompe à insuline implantable	26
19	Prévalence de diabète de type 1 en Tébessa (2010-2015)	39
20	Distribution de l'échantillon selon de sexe	40
21	Distribution de l'échantillon selon la tranche d'Age et le sexe de patient.	41
22	Répartition des patients selon l'origine géographiques	41
23	Répartition des patients selon l'Antécédentes familiaux et DID	42
24	Répartition des malades en fonction de différentes classe d'IMC	44
25	Répartition des enfants diabétiques de type 1 nouveau et anciennes fonction des complications	54
26	Répartition des adolescents diabétiques de type 1 nouveau et anciens fonction des complications	55
27	Distribution des enfants en fonction de l'équilibre Glycémique.	58
28	Distribution des adolescents fonction de l'équilibre Glycémique	58

Liste des tableaux

Tableau N°	Titre	page
1	Mode opératoire pour le dosage des glycémies	33
2	Mode opératoire pour le dosage des créatinine	33
3	Mode opératoire pour le dosage des cholestérols	34
4	Mode opératoire pour le dosage des TG	35
5	Mode opératoire pour le dosage des BD et BT	35
6	Mode opératoire pour le dosage des protéines de 24 h	36
7	Répartition des malades de DID selon la tranche d'Age et le sexe	40
8	Variation de l'IMC chez les enfants sains (témoins), des enfants diabétique de type 1 nouveau et anciens.	43
9	Variation de Température chez les enfants sains (témoins), des enfants diabétique de type 1 nouveau et anciens.	43
10	Variation de l'IMC chez les adolescents sains (témoins), les adolescents diabétique de type 1 nouveau et anciens.	44
11	Variation de Température chez les adolescents sains (témoins), les adolescents diabétique de type 1 nouveau et anciens.	44
12	Variation de HTA chez les adolescents et les enfants sains (témoins), les adolescents et les enfants diabétique de type 1 nouveau et anciens	45
13	Variation de la concentration sérique de glucose chez les enfants et les adolescents sains (témoins), les enfants et les adolescents diabétique de type 1 nouveau et ancien.	46
14	Comparaison des valeurs moyens d'Hb, HCT, VGM, Plaquettes, et la concentration sérique de Fer sérique chez les enfants témoins, les enfants diabétique de type 1 nouveau et ancien.	47
15	Comparaison des valeurs moyens d'Hb, HCT, VGM, Plaquettes, et la concentration sérique de Fer sérique chez les adolescents témoins, les adolescents diabétique de type 1 nouveau et ancien.	48
16	Variation de la concentration sérique de créatinine, , protéines de 24 h, micro albuminurie, glucosurie, acétonurie chez les enfants témoins, les enfants diabétique de type 1 nouveau et ancien.	49
17	Variation de la concentration sérique de créatinine, , protéines de 24 h, micro albuminurie, glucosurie, acétonurie chez les adolescents témoins, les adolescents diabétique de type 1 nouveau et ancien.	50
18	Variation de la concentration sérique de DT, BD chez les enfants témoins, les enfants diabétiques de type 1 nouveaux et anciens.	51
19	Variation de la concentration sérique de DT, BD chez les adolescents témoins, les adolescents diabétiques de type 1 nouveaux et anciens.	51
20	Variation de la concentration sérique du cholestérol total, des triglycérides chez les enfants sains (témoins), les enfants diabétique de type 1 nouveau et ancien.	52
21	Variation de la concentration sérique du cholestérol total, des triglycérides chez les adolescents sains (témoins), les adolescents diabétique de type 1 nouveau et ancien.	53

22	Distribution des enfants en fonction de l'utilisation de régime alimentaire.	56
23	Distribution adolescents en fonction de l'utilisation de régime alimentaire.	56
24	Distribution des enfants en fonction de mode de suivi de glycémie.	57
25	Distribution des adolescents en fonction de mode de suivi de glycémie	57
26	L'étude de corrélation entre le glucose et différentes paramètres biochimiques et hématologique chez les enfants	59
27	L'étude de corrélation entre le glucose et différentes paramètres biochimiques et hématologique chez les adolescents	59

Liste des abréviations

4-AF: amino -4-antipyrine

ADP: adénosine di-phosphates

AMPc : adénosine mono-phosphate cyclique

ARNm: acide ribonucléique messenger

ATP: adénosine triphosphates

BD : bilirubine directe

BT: bilirubine totale

bts : poules en bâtonnées

CCMH : concentration corpusculaire moyen en hémoglobine

CE : cholestérol-esterase

Chol-T: cholestérol totale

CO: cholesterol oxidase

DFG: débit de filtration glomérulaire.

DID: diabète insulino-dépendant

DID a: diabétiques anciens

DID n : diabétiques nouveaux

DNID: diabète non insulino-dépendant

DQA/B: haplotypes Alpha/ Béta

DR3/4: haplotypes3/4

DO : densité optique

DT1: diabète type 1

DNase: désoxyribonucléase.

EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique.

EPH : Etablissement Publique Hospitalière

fL: femtolitre

FNS:Numération Formule Sanguin

G3P: glycérol-3- phosphate

G6P: glucose 6 phosphate

GAD : auto-anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique

GLUT2/4 : glucose transporté

Gly: glycémie

GOD : glucose oxydase

GRPP: polypeptide lié à la glicentine

Hb : hémoglobine
HCT : hématocrite
HLA: humaine Leucocyte Antigène
HTA: hypertension Artérielle
ICA : auto-anticorps anti-cellules des îlots
IMC : indice de masse corporelle
IDDM3 : insulín-dependent diabetes mellitus
IDF: International Diabète Federation

IgM: immunoglobuline g

IRS: Insulin receptor substrate
LT4: lymphocyte T4
LT8: lymphocyte T8
LDL: low density lipoprotein.
MAPK :Mitogen-Activated Protein Kinase
MPFG : Fragment proglucagon majeur
ND : les neuropathies diabétiques
Nm : nano-mètre
OMS:Organisation Mondiale de Santé
ORL: Oto-rhino-laryngologiste
PAD : pression artérielle diastolique
PAS: pression artérielle systolique
PDK1 : Phosphodinositide 3-kinase
PI3K: Phosphoinositide 3-kinase
PKA: Protéine kinase A
PLQ : Plaquettes
POD :peroxidase
PP: Poly Peptides
RE: Réticulum endoplasmique
RD : rétinopathie diabétique
RNase: Ribonucléase
SAB: sérums abomine bovine
TG: Triglycérides
VGM : volume globulaire moyen

TIBC: Total iron-binding capacity

VLDL: lipoprotéine légère

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabètes Study

Sommaire

ملخص

Abstract

Résumé

Dédicace

Remerciements

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction	01
Chapitre 01: Synthèse bibliographique.....	03
Histoire de diabète type 1.....	04
I.Rappelle.....	05
I.1.Structure et fonction de pancréas.....	05
I.1.1.La fonction exocrine.....	05
I.1.2.La fonction endocrine du pancréas.....	05
I.2. Structure et fonction de foie	07
I.3. La glycémie et sa régulation	08
I.4. Glucagon et Insuline	09
I.4.1. Le glucagon : structure, biosynthèse, sécrétion et mécanisme d'action.....	09
I.4.2. L'insuline : structure, biosynthèse, sécrétion et mécanisme d'action....	10
II.Définition de diabète.....	14
III. Classification de diabètes.....	14
III.1. Diabète de type 2.....	14
III.2. Diabète gestationnel.....	14
III.3- Autres types de diabète.....	14
III.4- Le diabète de type 1.....	15
III.4.1- Diabète de type 1 auto-immun.....	15
III.4.2- Diabète de type 1 idiopathique.....	15
IV- épidémiologie de diabète	16
V- les facteurs de risque du diabète type 1.....	16
V.1-Les facteurs génétiques.....	16
V.2-Les facteurs environnementaux	16

V.2.1- Régime alimentaire	17
V.2.2- Les infections virales	17
V.2.3- La vitamine D	17
V.2.4- Les variations saisonnières du diabète.....	17
V.2.5- La théorie hygiéniste.....	18
V.2.6- Le stress.....	18
V.2.7- La vaccination	18
V.2.8- Autres	18
V.3. Les processus auto-immun.....	18
VI. critères de diagnostic de diabète type1.....	19
VI.1. Circonstancesdediagnostic.....	19
VI.2. Diagnosticpositif.....	20
	20
VI.3. Diagnosticdifférentiel.....	20
VII. Complications liées au diabète de type 1.....	20
VII.1. Les complications aiguës.....	20
VII.1.1. L’hyperglycémie.....	20
VII.1.2.L’hypoglycémie	21
VII.2. Les complications chroniques.....	21
VII.2.1.La micro-angiopathie diabétique.....	21
VII.2.1.1.La rétinopathie.....	22
VII.2.1.2. La néphropathie diabétique.....	22
VII.2.1.3. Les neuropathies diabétiques ND.....	23
VII.2.1.4. Le pied diabétique.....	23
VII.2.1.5. Sensibilité aux infections.....	23
VII.2.2.La macro-angiopathie.....	23
VII.2.2.1. L’athérome.....	23
VII.2.2.2. L’athérosclérose.....	23
VIII. Les thérapeutiques du diabète de type 1.....	24
VIII.1. Traitement palliatif : Insulinothérapie du diabète de type 1.....	24
VIII.1.1. Stylo à injection.....	25
VIII.1.2. Pompe à insuline.....	25

VIII.1.2.1. Pompe portable.....	25
VIII.1.2.2. Pompeimplantable.....	25
VIII.1.2.3. Poncera artificiel	26
VIII.1.2.4. Insuline inhalée.....	26
VIII.1.2.5. Insuline orale.....	27
VIII.2. Traitement curatif : Transplantation du pancréas.....	27
VIII.3. Traitements innovants du diabète de type 1:Transplantation.....	27
des îlots pancréatiques (Les îlots de Langerhans)	27
VIII.4. Régime alimentaire	28
Chapitre 02: matériels et méthodes.....	29
I. Matériel biologique	30
I.1.Objectif	30
I.2. Population et lieu d'étude	30
I.2.1. Sujets d'étude	30
I.2.2.Sujets témoins	30
I.2.3. Support des données	30
I.2.4.Etude épidémiologique.....	30
II. Méthodes	31
II.1. Prélèvement sanguin	31
II.2. Traitement des échantillons.....	31
II.3. Paramètres physiopathologiques et biochimiques	31
II.3.1. L'hypertension artérielle (HTA)	31
II.3.2. Paramètres quantifiables.....	32
II.3.1. Dosage du Glucose	32
II.3.2. Dosage de la Créatinine	33
II.3.3. Dosage du Cholestérol	34
II.3.4. Dosage des Triglycérides.....	34
II.3.5. Dosage de bilirubine total et conjuguée	35
II.3.6. Détermination de glucosurie et d'acétonurie.....	36
II.3.7. Dosage des protéinuries de 24 heures.....	36
II.3.8. Dosage des micro-albuminurie	36
II.4. Analyse statistique.....	37

Chapitre 03: Résultats.....	38
I. Epidémiologie.....	39
I.1. prévalence de diabète de type I dans le région de Tébessa.....	39
I.1.1.Nombre des malades dans la wilaya de Tébessa (2010-2015).....	39
I.2.Répartition des patients en fonction de sexe.....	40
I.3. Répartition des malades du DID selon la tranche d'Age et le sexe.....	40
I.4. Répartition des malades atteints du DID selon l'origine géographique....	41
I.5.Répartition des patients en fonction d'antécédente familiaux et DID.....	42
II. Examen physique.....	43
II.1.Répartition des malades en fonction de l'IMC et Température.....	43
II.2.Répartition des malades en fonction de différente classe d'IMC.....	44
II.3.Répartition des malades en fonction d'HTA.....	45
III. Examen de laboratoire	46
III.1. La glycémie	46
III.2.parametres hématologiques.....	47
III.2.1. chez les enfants.....	47
III.2.2. chez les adolescents.....	48
III.3. Exploration de la fonction rénale.....	49
III.3.1. chez les enfants.....	49
III.3.2. chez les adolescents	50
III.4.Exploration de fonction hépatiques.....	51
III.4. Exploration lipidique.....	52
III.4.1. chez les enfants.....	52
III.4.2. chez les adolescents	53
IV. Dépistage des complications.....	54
IV.1. Répartition des enfants diabétique de type 1 nouveaux et anciens en fonction des complications.....	54
IV.2. Répartition des adolescents diabétique de type 1 nouveaux et anciens en fonction des complications.....	55
V. Traitements.....	56
V.1. Répartition des diabétiques en fonction de mode de l'utilisation de régime alimentaire.....	56

V.1.1. chez les enfants	56
VI.1.2. Chez les adolescents	56
V.2. Répartition des malades en fonction de mode de suivi de glycémie.....	57
V.2.1.Chez les enfants	57
V.2.2.chez les adolescents.....	57
V.3. Répartition des diabétiques en fonction de l'équilibre glycémique.....	58
V.3.1. Chez les enfants.....	58
V.3.2. chez les adolescents.....	58
VI. Corrélations.....	59
VI.1. Chez les enfants	59
VI.2. chez les adolescents.....	59
Chapitre 04 : Discussion.....	62
Conclusion et perspective.....	69
Bibliographies	
Annexe	

Introduction

Introduction

La prévalence mondiale du diabète augmente à travers le monde faisant de ce dernier un problème mondial de santé publique. Maladie longtemps silencieuse, le diabète peut être à l'origine de graves complications : infarctus du myocarde, cécité, amputations... La gravité de cette maladie étant due à ses complications. Il touche les deux sexes et peut apparaître à tous les âges.

L'OMS estime qu'il y a plus de 180 millions de diabétiques dans le monde aujourd'hui et qu'il en aura plus du double en 2030 et que 1,1 million de personnes sont mort de diabète en 2005.

En Algérie, la prévalence de cette maladie est en augmentation dans les populations urbaines et rurales. L'enregistrement de 1088 diabétiques de type 1 (DT1) âgés de moins de 21 ans répertoriés dans le registre DT1 à Tébessa (Algérie) pendant 5 dernières ans (entre 2010 et 2015), montre une augmentation ininterrompue de l'incidence.

Ces données inquiétantes ont d'ailleurs incité certains auteurs à qualifier le diabète d'épidémie.

La forme la plus fréquente chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune est le diabète de type 1, d'où son appellation ancienne de «diabète juvénile», il résulte une destruction des cellules β des îlots de langerhans, et aboutit à une insulite pancréatique [84].

Le diabète de type 1 rentre dans le cadre des maladies « complexes » associant un génotype de prédisposition et un environnement prédisposant. Les facteurs de risque de cette maladie, qui ont été jusqu'à présente évoqués et étudiés, sont ethniques, géographique, socioéconomiques, alimentaire, infectieux, et aussi une carence relative en vitamine D.

Peu de facteurs génétiques et environnementaux ont déjà été identifiés. Le premier et le principale gène se situe sur le chromosome 6 au niveau des gènes ou du système HLA de classe II qui présentent l'association la plus forte avec le diabète de type [69]. Le deuxième c'est le gène de l'insuline qui est situé sur le chromosome 11, Certaines autres régions de susceptibilité ont été rapportées. Ces différents loci de susceptibilité au diabète de type1 ont été nommés d'IDDM3 à IDDM19 [56, 67].

Les patients diabétiques de type 1 sont traités actuellement avec des injections quotidiennes sous-cutanées d'insuline visant à reproduire l'insulino-sécrétion physiologique. Cependant ce schéma de traitement reste préventif d'une hyperglycémie et non curatif de la maladie. Il s'avère être un traitement lourd pour les patients, compliquant l'hygiène de vie, notamment celle des patients en bas âge et des adolescents qui sont plus vulnérables et donc plus enclins à échapper à un contrôle approprié de leur diabète [81].

Le diabète de l'enfant est une maladie chronique aux répercussions lourdes sur la qualité de vie de l'enfant, de sa famille, sur sa santé actuelle et future et aussi sur les professionnels de santé.

La présente étude a pour objectif d'étudier l'aspect épidémiologique, biochimique, clinique et thérapeutique de l'enfant et l'adolescent, elle comporte deux parties:

- Une partie bibliographique, consacré au diabète sucré de type I et ses complications micro et macro-vasculaires et de leur impact sur la morbidité et la mortalité, ensuite, nous avons abordés les manifestations cliniques, et enfin les traitements du diabète.
- Une partie expérimentale décrit le matériel et les méthodes utilisées lors du travail essentiellement, le dosage de quelques paramètres biochimiques : glycémie, créatinines, albumines, triglycérides, cholestérol total, protéine de 24h, micro albuminurie, bilirubine T et D, le fer sérique, glucoserie et acétonurie.

Les résultats de ces paramètres ont été discuté dans la dernière partie.

Chapitre I

Synthèse bibliographique

Histoire de diabète type 1

Le diabète est signalé dès la plus haute antiquité. Ainsi le papyrus découvert à Thèbes, daté de 1550 avant J.-C. et acheté par Hebers signale une maladie caractérisée par l'abondance anormale des urines (polyurie). Terme formé à partir du grec ; diabète signifie passer à travers, par référence à la polyurie, c.-à-d. à l'accroissement du volume urinaire émis par 24 h. sans épithète, il désigne les diabètes sucrés, c.-à-d. en relation avec une hyperglycémie. Avec une épithète, il désigne toutes autres affections. Par exemple le diabète insipide, le diabète rénale, le diabète phosphaté familial, etc [12].

Formes du diabète et approches de classification

C'est le Français Emile Lancereaux qui, en 1879, distingue, le premier, le diabète maigre (appelé encore diabète juvénile, diabète insulino-dépendant ou DID, et plus tard diabète type 1) du diabète gras (ou diabète de la maturité, diabète non insulino-dépendant ou DNID, puis diabète de type 2 selon la dénomination actuelle). A partir de la deuxième moitié du XXe siècle, les mécanismes qui conduisent aux différentes formes de la maladie commencent à être précisés. La première avancée est due à Salomon Berson et Rosalyn Yalow qui mettent au point en 1959 la méthode radio-immunologique et le dosage de l'insuline dans le plasma. Ce dosage permet alors de distinguer les diabètes où l'insuline fait complètement défaut (diabète de type 1 ou insulino-dépendant) de ceux dont la carence en insuline n'est que partielle (diabète de type 2 ou non insulino-dépendant). La compréhension du diabète de type 1 et de ses mécanismes auto-immuns progresse avec la découverte, en 1965 par Willy Gepts, de "l'insulite" : c'est-à-dire de l'infiltration par des cellules immunitaires des îlots de Langerhans à la phase de début du diabète de type 1. En 1974, furent découverts les auto-anticorps dirigés contre les cellules bêta (ou anticorps anti cellules d'îlots) par Gian Franco Botazzo du groupe de Deborah Doniach et par le groupe de James Irvine. Andrew Cudworth montre en 1976 que la prédisposition génétique au diabète de type 1 est sous la dépendance, au moins en partie, des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (système HLA) découvert par le Français Jean Dausset et qui lui valut le prix Nobel [12].

Insuline et insulinothérapie

C'est au XXème siècle que la découverte de l'insuline est faite. En août 1921, Paulesco à Bucarest fait la découverte d'une hormone pancréatique hypoglycémiant qu'il appela pancréine. Quelques mois après, en décembre 1921 à Toronto, les Canadiens Banting et Best publient aussi la découverte d'une hormone pancréatique hypoglycémiant qu'ils appelèrent insuline. C'est cette dernière dénomination qui sera utilisée par la suite et l'insuline vaudra à ses auteurs le prix Nobel en 1923. La purification et l'extraction de l'insuline à partir des extraits pancréatiques ont été rapidement réalisées par un chimiste canadien, Collip, en 1922. Le premier traitement par extraits hypoglycémiant pancréatiques a débuté le 11 janvier 1922, le premier diabétique qui en a bénéficié s'appelait Léonard Thompson [12].

I-rappelle

I.1-Structure et fonction de pancréas

Les hormones antagonistes, insuline et glucagon, sont synthétisées par le pancréas. Cet organe participe à la régulation de nombreuses fonctions biologiques. Situé en avant de l'aorte, de la veine cave et des veines rénales mais en arrière de l'estomac et du côlon transverse, il s'étend transversalement du duodénum à la rate. Il comprend quatre parties : la tête et l'isthme qui s'insèrent au niveau du duodénum, le corps et la queue qui se prolongent jusqu'à la rate. Il est vascularisé notamment par les veines splénique et mésentérique inférieure. Le pancréas est un organe particulier. Il s'agit d'une glande mixte, car elle est à la fois exocrine et endocrine (figure 1). En effet, il participe à la digestion du bol alimentaire par déversement des sucs pancréatiques, mais il sécrète aussi des hormones, comme l'insuline et le glucagon [41].

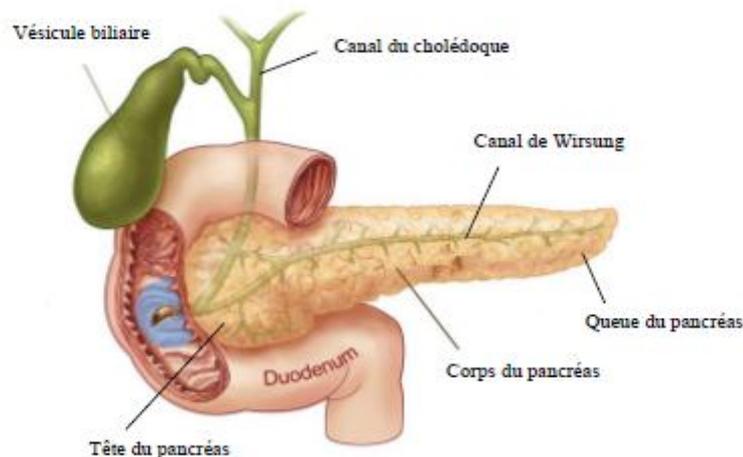


Figure I.1 : Anatomie du pancréas [41]

I.1.1-La fonction exocrine

Est représenté par 90 % des cellules du pancréas et est directement impliquée dans les processus de la digestion. Elle est constituée de canaux qui sécrètent un fluide riche en bicarbonates et d'amas de cellules glandulaires pyramidales, appelés acini. Ceux-ci contiennent des grains de zymogène (granules) renfermant des enzymes pancréatiques inactives (trypsinogène) qui seront sécrétées par exocytose dans le duodénum, par le canal de Wirsung. Le trypsinogène est l'enzyme qui va permettre d'activer des enzymes protéolytiques comme la trypsine, la chymotrypsine, la carboxypeptidase, des phospholipases (A2...), des saccharases (α -amylase) mais aussi des nucléases (RNase et DNase). Les sécrétions pancréatiques ont un pH compris entre 7,5 et 8,2 et permettent de terminer la digestion[53].

I.1.2-La fonction endocrine du pancréas

Qui représente environ 10% de la totalité du parenchyme. Elle est assurée par les îlots de Langerhans du pancréas, dispersés sur toute la masse du pancréas. Les cellules- α synthétisent le glucagon, les cellules- β l'insuline, les deux hormones de régulation de la glycémie. La somatostatine et le polypeptide pancréatique sont synthétisés respectivement par les cellules- δ et les cellules PP des îlots. La somatostatine a un rôle de régulation de la sécrétion de la vésicule biliaire, augmente la mobilité de l'intestin et inhibe la synthèse de glucagon et d'insuline. Le polypeptide pancréatique aurait quant à lui un rôle dans un mécanisme d'inhibition de la sécrétion pancréatique exocrine [53]. Dans un pancréas humain sain, il y a environ 1 million d'îlots dont la taille varie de 100 à 500 μ m contenant chacun entre 1000 et 3000 cellules [115].

Pancréas: les 2 fonctions

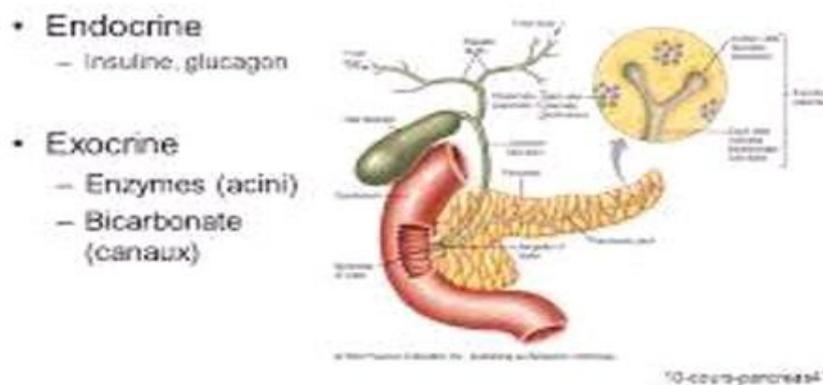


Figure I.2 : fonction endocrine et exocrine de pancréas [53].

La proportion de ces types cellulaires est variable : les cellules β représentent environ 60% de la masse pancréatique totale, tandis que les cellules α représentent 20%. Les cellules δ et PP, quant à elles, sont très minoritaires et correspondent chacune à 5% de la masse totale du pancréas. Leurs distributions au sein de l'îlot est aléatoire (figure 3) [53].

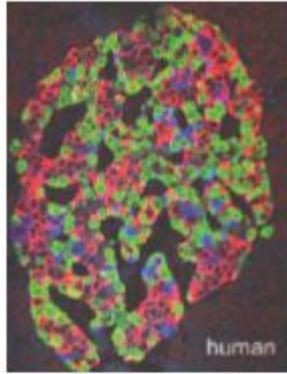


Figure I.3 : Distribution des différents types cellulaires dans un îlot de Langerhans [94]. Des observations de sections de $1\mu\text{m}$ de tissus pancréatiques immuno-marqués sont réalisées au microscope confocal. En rouge, apparaissent les cellules marquées à l'insuline, en vert, celles marquées au glucagon et en bleu celles produisant la somatostatine.

I.2- Structure et fonction de foie

Il est constitué de deux parties, le lobe gauche ($1/3$ du volume) et le lobe droit ($2/3$ du volume), séparés par le ligament falciforme [23].

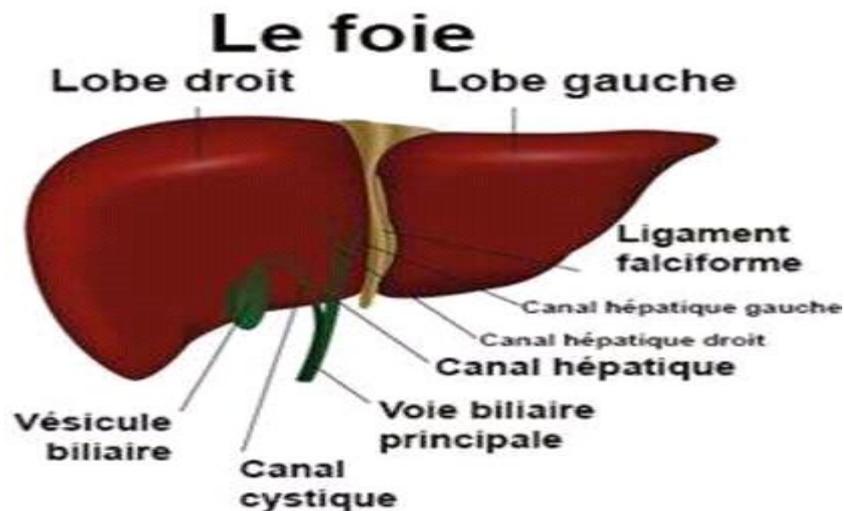


Figure I.4 : structure de foie [23].

Stockage : Le foie reçoit une grande partie du sang provenant directement du système digestif. Il est capable de stocker les nutriments et de les transformer en molécules plus complexes. Il participe au métabolisme des glucides et des lipides. Il peut donc transformer les glucides en glycogène et le stocker, pour finalement libérer progressivement du glucose dans le sang, en fonction des besoins de l'organisme. Il est le seul organe à la fois hypoglycémiant et hyperglycémiant [23]. Les acides gras aussi sont transformés en molécules lipidiques complexes (triglycérides) afin de les stocker dans les adipocytes (cellules grasses). Il synthétise ou dégrade le cholestérol qui est un précurseur d'hormone et

participe à la construction des membranes des cellules. Le foie est aussi capable de stocker des vitamines liposolubles [23].

Épuration : Le foie est également l'usine de recyclage de l'organisme : il est en charge de détoxifier le corps, en métabolisant l'alcool, les drogues, les médicaments...

Synthèse : Le foie synthétise la bile. Celle-ci est transportée via des canaux biliaires vers la vésicule biliaire, où elle est stockée. La couleur jaune de la bile provient de la bilirubine, produit de dégradation des globules rouges. C'est son relargage dans les selles qui leur donne leur couleur. Le foie synthétise aussi de nombreuses protéines impliquées notamment dans la coagulation du sang (fibrinogène) [23].

I.3- La glycémie et sa régulation

La glycémie correspond à la concentration de glucose sanguin. Son dosage peut s'effectuer grâce à différentes techniques, chimiques ou enzymatiques, sur plasma. Certains appareils miniaturisés portatifs permettent des mesures rapides de la glycémie à l'aide d'une seule goutte de sang. Chez une personne en bonne santé, la glycémie est toujours comprise entre 0.8 et 1.2 g.L⁻¹ dans le plasma sanguin. C'est l'homéostasie glycémique [25].

La glycémie est un système autorégulé :

- une augmentation de la glycémie est détectée par des capteurs des cellules β situées dans les îlots de Langerhans dans le pancréas et entraîne la sécrétion de l'insuline par ces cellules β . L'insuline est transportée dans le sang et agit sur les organes effecteurs (foie, muscles, tissus adipeux) pour augmenter le stockage du glucose, et en inhiber la libération.
- une diminution de la glycémie est détectée par des capteurs des cellules α situées dans les îlots de Langerhans dans le pancréas et entraîne la sécrétion du glucagon par ces cellules α . Le glucagon est transporté dans le sang et agit sur les organes effecteurs (foie, muscles, tissus adipeux) pour augmenter la libération du glucose, et en inhiber le stockage [25].

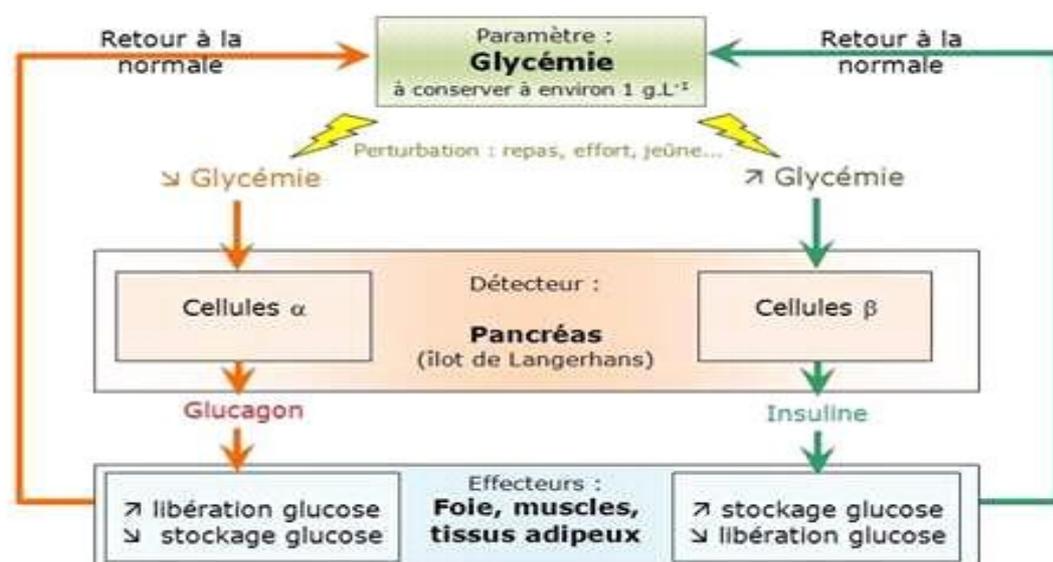


Figure I.5 : la régulation de glycémie [23]

I.4- Glucagon et Insuline

I.4.1- Le glucagon : structure, biosynthèse, sécrétion et mécanisme d'action

L'existence du glucagon est postulée pour la première fois en 1923 par Charles Kimball et John Murlin, la séquence en acides aminés du glucagon n'est connue que depuis 1950. Le glucagon est un polypeptide de faible poids moléculaire de 3,5 kDa, composé de 29 acides aminés (figure 6) [28].

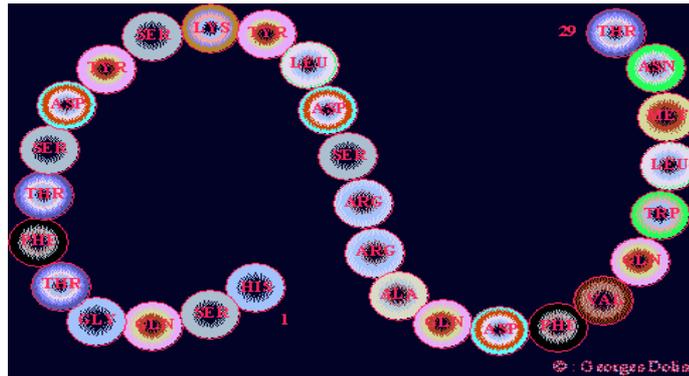


Figure I.6 : Structure primaire du glucagon [116]

La biosynthèse du glucagon débute par la transcription de son gène situé sur le chromosome 2 humain, d'une séquence de 9,4kb en un ARNm codant pour le proglucagon, un peptide de 160 acides aminés. Dans les cellules α , le proglucagon est clivé par la prohormone proconvertase 2 au niveau des 2 peptides intermédiaires (IP) pour donner trois peptides de plus petite taille (figure 7) : le polypeptide lié à la glicentine (GRPP, résidus 1-30), le glucagon (résidus 33-61) et le fragment proglucagon majeur (MPFG, résidus 72-158) [99,116].

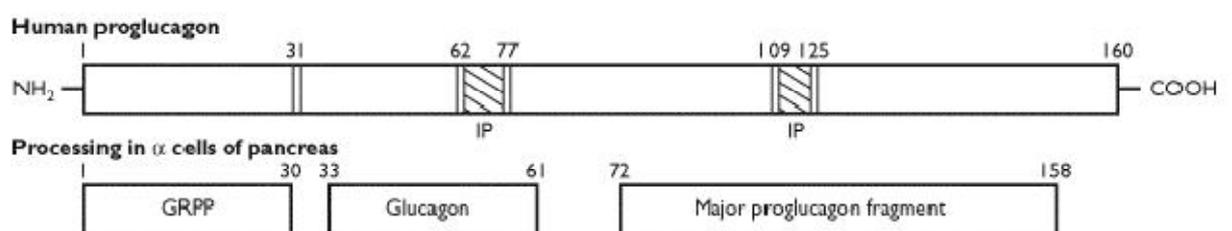


Figure I.7 : Structure du proglucagon et synthèse des différents peptides dans les cellules α [111].

Le glucagon est sécrété par les cellules α du pancréas, uniquement lorsque le taux de glucose (la glycémie) diminue de manière significative au-dessous de 0,65g/L. En effet, dans un état de normo-glycémie ou d'hyperglycémie, le glucose empêche les cellules α de sécréter du glucagon dans le sang. Mais lorsqu'il y a hypoglycémie, la sécrétion d'insuline est bloquée et l'inhibition des cellules α est levée. La libération du glucagon par les cellules α résulte d'une entrée massive de calcium dans la cellule suite à une dépolarisation membranaire (figure 8). Le mécanisme n'est pas très connu chez l'homme, mais chez la souris. Ont montré

que la libération du glucagon serait sous le contrôle des canaux potassiques de type A et des canaux sodiques de type TTX pour le maintien du potentiel de membrane [111].

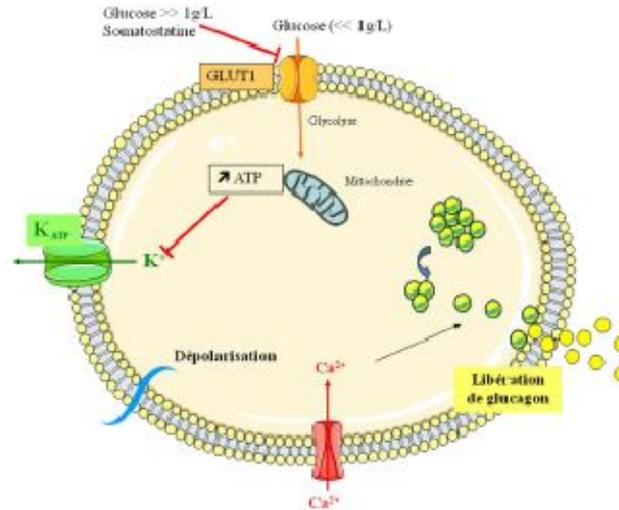


Figure I.8 : Mécanisme de sécrétion du glucagon de la cellule α [111]

L'hormone rejoint les cellules cibles du foie par les vaisseaux sanguins et se fixe sur les récepteurs spécifiques des hépatocytes. Il existe également des récepteurs au niveau rénal, cervical, adipeux et musculaire ainsi que sur les cellules β . Le glucagon se fixe sur son récepteur couplé aux protéines G. La sous-unité α de la protéine G va stimuler l'adénylatecyclase et augmenter la production intracellulaire d'AMPc, induisant une activation des protéines kinase (PKA). Cela provoque une accélération de la glycogénolyse d'où une augmentation de la [G6P] intracellulaire. Le foie va hydrolyser le G6P en glucose grâce à Glucose-6-Phosphatase. Le mécanisme entraîne une libération du glucose stocké dans le foie qui en contient environ de 50g à 100g (figure 9) [82].

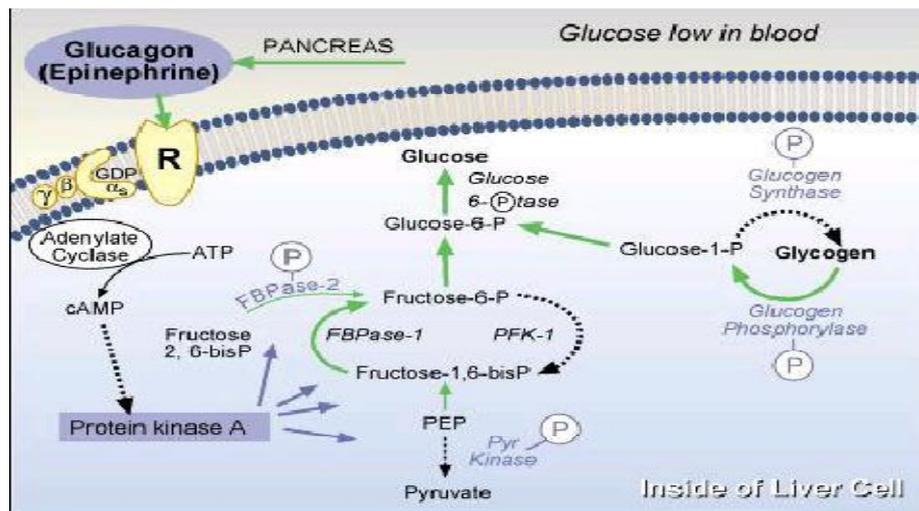


Figure I.9 : Voie de signalisation du glucagon dans la cellule hépatique [82].

Le glucagon accroît la capture des acides aminés par les hépatocytes et favorise ainsi la néogluco-génèse à partir des acides aminés. De plus, le tissu adipeux va fournir des acides gras libres nécessaires aux muscles par lipolyse et celui-ci va les utiliser pour fabriquer des corps cétoniques, autre substrat énergétique en l'absence de glucose. La glycémie est ainsi rétablie à un taux normal [82].

I.4.2- L'insuline : structure, biosynthèse, sécrétion et mécanisme d'action

Cette substance a été découverte par Frederick Grant Banting et Charles Herbert Best dans le laboratoire de John James Richard MacLeod et suite aux travaux importants de Nicolas Paulescu [74].

L'insuline est formée de 51 acides aminés, arrangés en deux chaînes polypeptidiques: une chaîne A de 21 acides aminés et une chaîne B de 30 acides aminés, qui sont reliées par deux ponts disulfures et un pont disulfure intra-chaîne dans la chaîne A (figure10) [48].

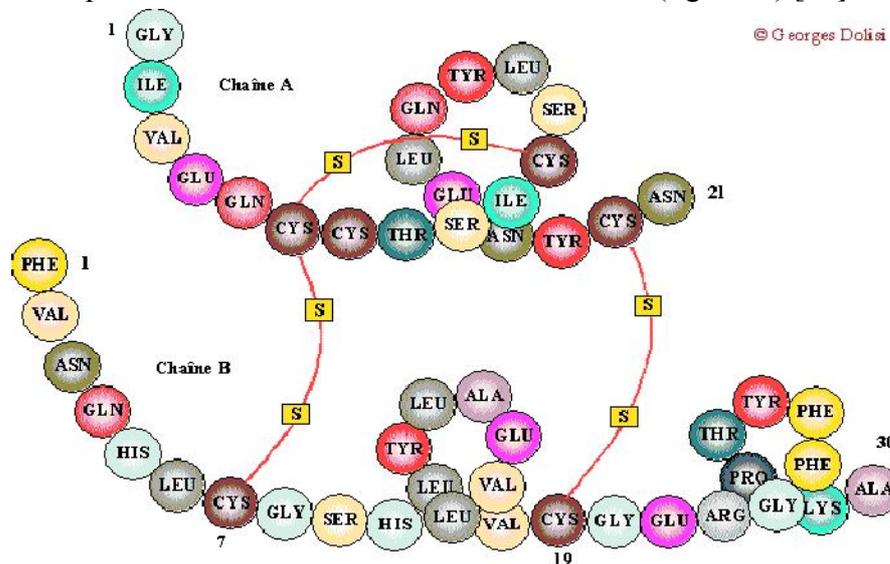


Figure I.10 : Structure primaire de l'insuline [48]

L'insuline est synthétisée dans les cellules β sous forme de pré-pro-insuline inactive. Chez l'homme, elle est codée par un gène se trouvant sur le chromosome 11. Après la transcription en ARNm du gène codant la pré-pro-insuline, l'ARNm est exporté du noyau vers le cytoplasme pour atteindre les ribosomes se trouvant à la surface du réticulum endoplasmique (RE). La traduction de la pré-pro-insuline se réalise à l'entrée du RE. La molécule subit alors un remodelage, acquiert sa structure quaternaire avec ses deux ponts disulfures et perd sa séquence signal. La pro-insuline ainsi obtenue est constituée de 86 acides aminés ayant un poids moléculaire de 9kDa. Dans l'appareil de Golgi, sous l'action d'une protéase spécifique, la pro-insuline est clivée pour donner le peptide-C (31 acides aminés ayant un poids moléculaire de 3kDa) et un peptide bicaténaire, l'insuline d'une taille finale de 51 acides aminés et de poids moléculaire de 6kDa (figure 11). Ces deux peptides sont stockés dans des granules jusqu'à sécrétion [82].

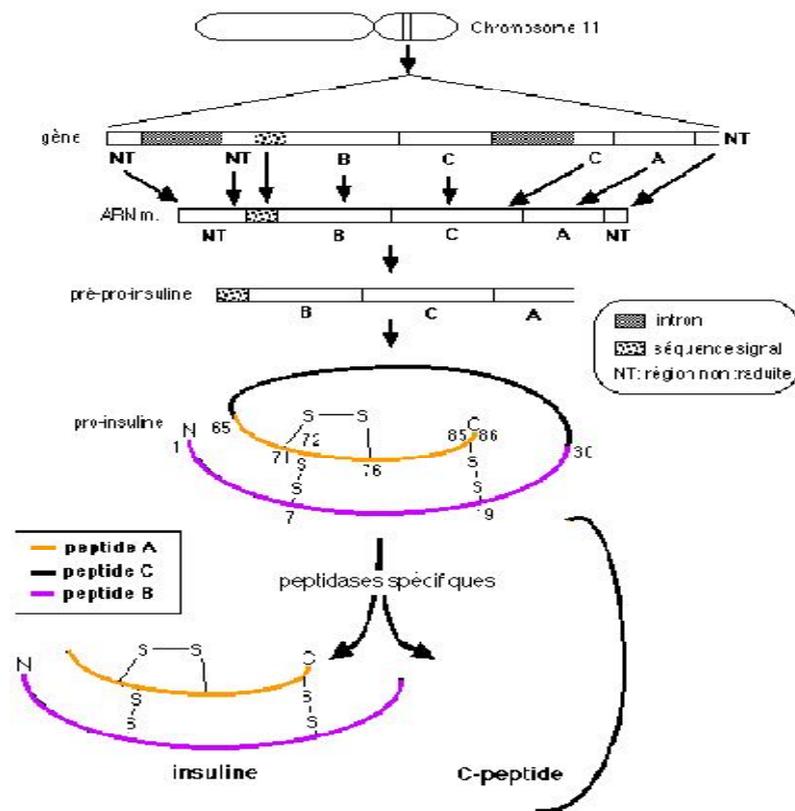


Figure I.11 : Transcription et traduction de l'insuline [82].

Le glucose circulant est en contact des cellules β via les capillaires sanguins et la lymphe interstitielle. Lorsque la concentration en glucose sanguin augmente, la cellule β importe le glucose grâce à un transporteur membranaire insulino-indépendant GLUT2, prédominant également dans le foie. Le métabolisme du glucose dans la cellule β augmente le rapport ATP/ADP ce qui induit la fermeture du canal potassique ATP dépendant et bloque la fuite d'ions potassium K^+ (figure 12) [74].

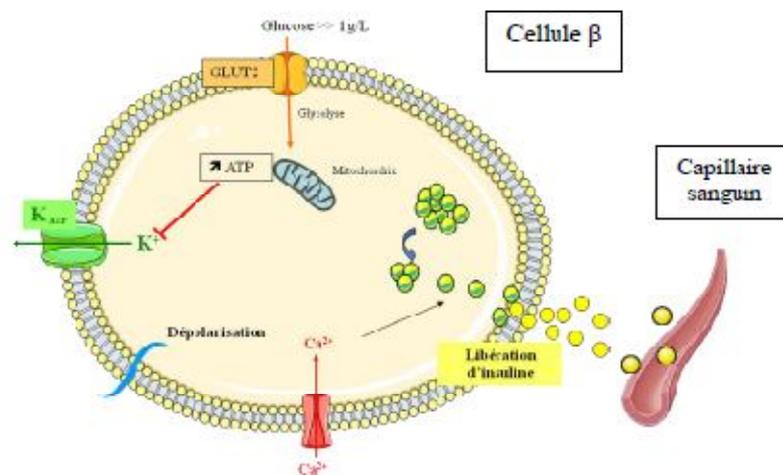


Figure I.12 : Mécanisme de libération de l'insuline de la cellule β [74].

Cela provoque une dépolarisation de la membrane de la cellule β induisant l'ouverture des canaux calciques voltage sensibles : le calcium entre dans la cellule et déclenche l'exocytose des vésicules contenant de l'insuline. Celle-ci passe dans le sang par transcytose (endocytose + exocytose) à travers l'endothélium du capillaire [111].

L'insuline libérée permet d'augmenter le captage du glucose par les adipocytes et les cellules musculaires. Ce phénomène est régulé par des mécanismes d'exocytose et d'endocytose des récepteurs GLUT4 insulino-dépendant en présence de l'hormone. Dans le foie et le muscle, le glucose est stocké sous forme de glycogène par le processus de glycogénogenèse et il est utilisé dans le cycle de la glycolyse dans les myocytes pour produire de l'énergie. De plus, au niveau du tissu adipeux, elle induit un stockage des acides gras en favorisant la lipogenèse.

La liaison de l'insuline à son récepteur IR induit son autophosphorylation sur plusieurs résidus Tyr de ses sous unité β . Plusieurs protéines dont Shc, Gab-1, le complexe APS/Cbl et les protéines IRS, se fixent sur ces résidus phosphorylés afin d'être eux-mêmes phosphorylés par le récepteur insulinaire activé. Shc recrute Grb2 et sa protéine associée Sos, ce qui active la protéine Ras associée à Raf1 pour activer les cascades de phosphorylation par la MAP kinase (MAPK) [111].

Cette cascade régule l'expression des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire et la différenciation. La cascade PI3K conduit à des modifications de l'état de phosphorylation de plusieurs enzymes dont Akt et mTOR, permettant de stimuler la synthèse de glycogène et de protéines. La cascade PI3K, via PDK1, participe également au contrôle de la translocation du transporteur de glucose GLUT4 vers la surface de la cellule et donc à l'augmentation de la vitesse d'entrée du glucose dans la cellule (figure13) [111].

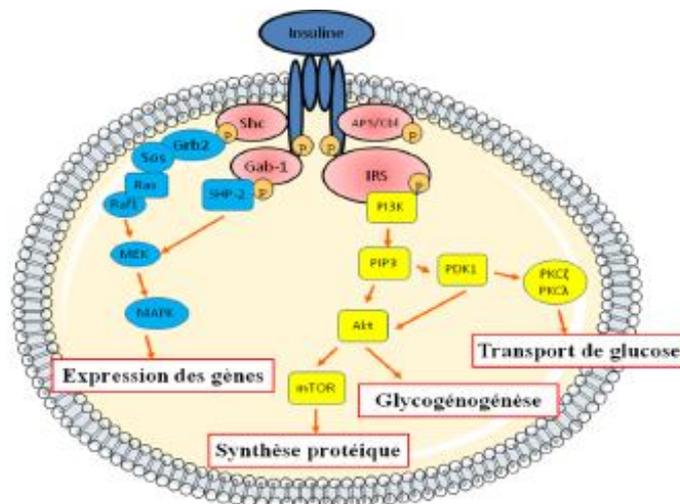


Figure I.13 : Transduction du signal par l'insuline [39]

II- Définition de diabète :

Le diabète sucré est un ensemble d'anomalies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie [43], soit une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L) à deux reprises[30];résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées[96]. Au cours de son évolution, le diabète peut engendrer de graves complications touchant le cœur, les vaisseaux, les yeux, les reins et les nerfs celles-ci sont néanmoins susceptibles d'être évitées ou tout au moins retardées par un traitement adéquat [87].

III- Classification de diabètes

III.1- Diabète de type 2

Le diabète de type 2, ou diabète non insulino-dépendant [49], est la forme la plus fréquente du diabète [1], et apparaît principalement chez les adultes [56], Le plus souvent, on retrouve une hérédité familiale de diabète non insulino-dépendant [3]. C'est une maladie très hétérogène, secondaire à une insulino-résistance associée à un déficit relatif de l'insulino-sécrétion. L'insulino-résistance résulte d'une baisse d'efficacité de l'insuline au niveau des tissus périphériques insulino-sensibles (le foie, les muscles et le tissu adipeux), entraîne une hyperglycémie qui, elle-même, provoque un hyperinsulinisme compensatoire [118].

III.2- Diabète gestationnel

Ils constituent un groupe hétérogène[49], résultent d'un état d'insulinopénie relatif entraînant des anomalies de la tolérance glucidique avec afflux de glucose de la mère vers le fœtus et hyperinsulinisme fœtal réactionnel [47], débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum [50]. Au cours de la grossesse, on observe un état d'insulino-résistance avec augmentation des besoins en insuline, surtout à partir du deuxième trimestre [47]. Cette définition englobe en fait deux entités différentes : le diabète de type 2 (DT2) préexistant non diagnostiqué et le diabète gestationnel proprement dit [49].

III.3- Autres types de diabète

Ce groupe comprend des déficits génétiques en cellules bêta ou dans l'action de l'insuline, le diabète après maladie du pancréas exocrine, le diabète associé à des endocrinopathies, ceux liés à une chirurgie ou médicamenteux, ou causés par tout autre facteur donnant des hyperglycémies [49].

III.4- Le diabète de type 1 :

Il correspond aux diabètes insulino-dépendants [49], est la conséquence d'une destruction des cellules bêta pancréatiques [2], d'où l'incapacité du pancréas à sécréter de l'insuline. C'est pourquoi le diagnostic est souvent brutal et les injections d'insuline sont vitales chez ces personnes. Cette forme de diabète survient essentiellement chez les enfants et les jeunes adultes, et se manifeste cliniquement par une hyperglycémie voire une cétose [77], probablement déclenchée par des facteurs environnementaux encore indéterminés [118]. En absence d'insuline, les trois principaux tissus cibles de l'insuline, non seulement ne prennent plus en charge les nutriments absorbés, mais libèrent plus volontiers du glucose, des acides aminés et des acides gras dans la circulation sanguine [56]. On distingue le diabète de type 1 auto-immun et le diabète de type 1 idiopathique [47].

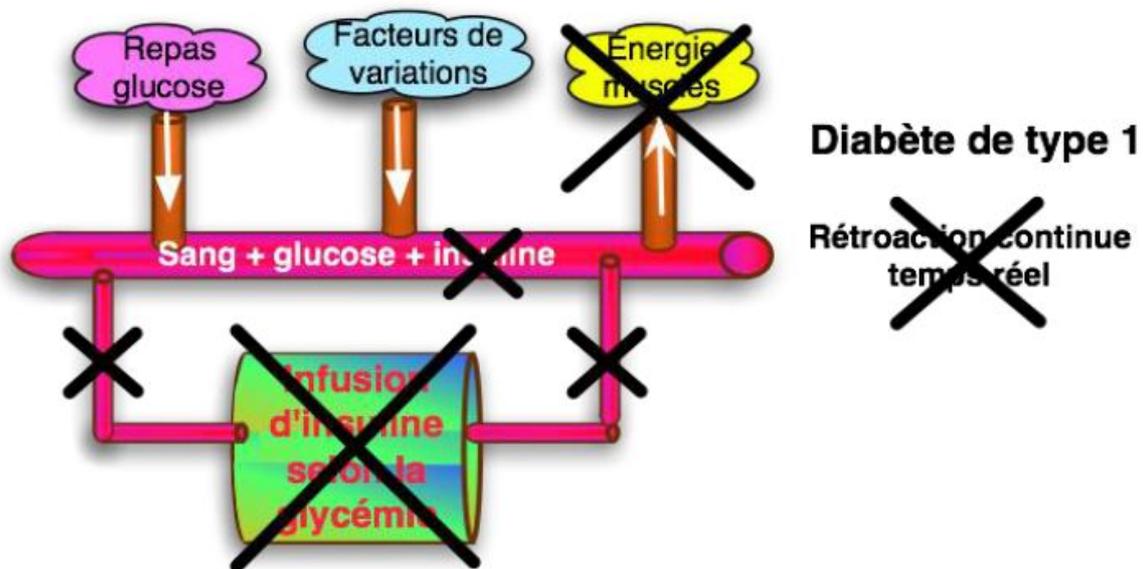


Figure I.14 : diabète type 1[47].

III.4.1- Diabète de type 1 auto-immun

Cette forme de diabète, dénommée auparavant diabète insulino-dépendant, est la conséquence d'une destruction progressive des cellules β pancréatiques par un processus auto-immun à médiation cellulaire. Ce processus survient sur un terrain génétique de susceptibilité et est associé à la présence d'auto-anticorps dirigés contre le pancréas, marqueurs du processus auto-immun sans être en eux-mêmes pathogènes [47].

III.4.2- Diabète de type 1 idiopathique

Chez certains patients présentant un diabète de type 1 typique avec nécessité vitale d'un traitement insulinaire, le sujet est caractérisé par l'absence des marqueurs d'auto-immunité anti cellules d'îlot. Ceci correspond à un faible nombre de patients présentant un diabète de type 1 et semble plus souvent retrouvé dans les populations d'origine asiatique ou africaine. Il se caractérise souvent par des besoins insulinsiques fluctuants [47].

IV- épidémiologie de diabète

Dans le monde : Le diabète est une maladie mondialement répandue, dont la prévalence est importante, Cette pandémie mondiale concerne principalement le diabète de type2 qui représente environ 80% de l'ensemble des diabétiques et le type 1 environ 15 %, les autres formes étant plus rare ou exceptionnelles [33]. La prévalence de ces types de diabète varie considérablement dans le monde car elle est liée à des facteurs génétiques et environnementaux variables [33].

A l'échelle mondiale, le nombre de patients diabétiques est en augmentation. en 2001 l'IDF (International Diabet Federation) l'estimait à 177 millions. Et de son côté, l'organisation mondiale de la santé (OMS) prévoit une population de 366 millions de diabétiques pour 2030. La prévalence augmenterait de 4,0% de personnes atteintes dans le monde en 1995 à 5,4% en 2025. Le nombre de décès attribués au diabète se situe aux alentours de quatre millions par an, soit 9% de la mortalité totale, chaque minute, de par le monde, six personnes meurent du diabète, lui-même ou à la suite de complications, l'OMS prévoit que ces décès vont augmenter de plus de 50% au cours des dix prochaines années [62]. En 2007 le chiffre des dépenses mondiales pour le traitement et la prévention du diabète et ces complications est estimé à 232 milliards de dollars américains (I.D.F., 2008).

En Algérie: le diabète de type2 occupe la quatrième place parmi les maladies non transmissibles. D'après le registre national du diabète de l'année 2005, l'incidence du diabète de type1 chez les enfants et les adolescents est de 9 pour 100 000 et quelques cas de diabète de type 2 commencent à être recensés chez les enfants [62].

V- les facteurs de risque du diabète type 1

V.1-Les facteurs génétiques

Les facteurs génétiques sont mis en cause dans environ un tiers de la susceptibilité au diabète de type1 [66]; dont la transmission héréditaire est polygénique [3]. Plus de 20 régions différentes du génome humain représentent une certaine liaison avec le diabète de type1 telles que la région codant pour le HLA sur le chromosome6p21 et la région codant pour le gène de l'insuline sur le chromosome 11p 15 (gène appelé maintenant DSID2, ou en anglais IDDM2). Les types de HLA associés au diabète varient selon les populations étudiées [65]. L'insuline ou ses précurseurs peuvent agir autant qu'auto anti-gènes de la cellule β , où le niveau de sa production déterminera l'activité de la cellule β et son expression des autres auto-antigènes [72].

V.2-Les facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux jouent un rôle très important dans l'apparition et l'expression clinique de la maladie. Il a été affirmé que le manque d'exposition à des organismes pathogènes au cours de la période d'enfance, limite la maturation du système immunitaire et augmente l'excitabilité à développer une maladie auto-immune [7].

V.2.1-Régime alimentaire

Le Sérum Albumine Bovine (SAB) est un facteur diététique qui influence le développement du diabète de type 1. En effet, les enfants nourris au lait de vache au début de leur vie ont un risque plus élevé de développer un diabète de type 1 que ceux nourris au sein [13, 14]. La SAB peut franchir la paroi intestinale du nouveau-né et faire apparaître des anticorps qui peuvent présenter des réactions croisées avec des constituants des cellules β et les léser. Divers nitrosamines, et le café ont été proposés comme facteurs potentiellement diabétogènes. Il en est de même pour diverses protéines alimentaires (le gluten par exemple) qui peuvent aussi jouer un rôle dans l'expression du diabète de type 1 [83].

V.2.2- Les infections virales

Au cours de la grossesse, les infections à entérovirus pourraient constituer un facteur de risque de diabète de type 1 chez l'enfant. Des IgM anti- entérovirus et/ou l'ARN virale doivent être recherchés au cours de premier trimestre dans le sérum des femmes enceintes. Bien que, l'ARN du virus coxsackie est détecté plus fréquemment dans le plasma des enfants présentant un diabète de type 1 [110].

L'association entre les entérovirus et le DT1 dans des études sur les animaux et l'homme ont indiqué que les virus ont été détectés plus souvent chez les enfants diabétiques que chez les enfants non diabétiques de mêmes parents sachant que les infections rétrovirales peuvent être influencées par le système HLA. Une association causale est soutenue par la séroconversion aux anticorps d'anti-îlot après que l'infection par des entérovirus ait été trouvée chez les enfants avec le génotype HLA-DQB1 [110].

V.2.3- La vitamine D

La vitamine D peut affecter les métabolismes du glucose et la fonction immunitaire. En effet, Les cellules β qui synthétisent et sécrètent l'insuline sont altérées chez les animaux déficients en vitamine D. Les cellules Monocytes dans le sang périphérique humain et les cellules T activées ont des récepteurs avec une haute affinité pour la vitamine D. Si les cellules T ne peuvent pas trouver suffisamment de vitamine D dans le sang, elles ne seront même pas mobiliser dans la réponse immunitaire Cela signifie que la cellule T doit avoir la vitamine D, si non son activité cessera [40].

V.2.4- Les variations saisonnières du diabète

Le rapport la plus de cas étant diagnostiquée pendant l'hiver et l'automne et la plus petite en été, particulièrement dans les pays avec des variations saisonnières extrêmes. Le caractère saisonnier au moment du diagnostic du DT1 suit un modèle sinusoïdal pour toutes les tranches d'âge. Le diagnostic est plus souvent fait en hiver et au début du printemps. Ce profil a été mis en rapport avec les infections virales saisonnières capables de déclencher une dernière poussée auto-immune et de précipiter la carence en insuline [40].

V.2.5- La théorie hygiéniste

L'hypothèse hygiéniste suggère une relation entre la diminution de l'incidence des maladies infectieuses et l'augmentation des maladies auto-immunes, ce qui suppose un effet protecteur des infections contre les maladies immuno-médiées [81].

V.2.6- Le stress

Le stress peut avancer le développement du diabète de type 1 en stimulant la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes, et probablement en modulant l'activité immunologique [22, 105].

V.2.7- La vaccination

Aux Etats-Unis, l'augmentation régulière du diabète de type I au cours de ces dernières décennies a suscité la mise en question du rôle éventuel des nouvelles stratégies de vaccinations de l'enfant. Sur des bases expérimentales assez limitées, certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une relation causale entre le développement d'un diabète et la vaccination contre *Haemophilus influenzae* (Hib) chez l'enfant ayant plus de deux mois. Ces hypothèses n'ont pas été confirmées dans des études cliniques récentes. En Finlande, 100 000 enfants ont été suivis pendant dix ans dans le décours d'un essai clinique d'un vaccin Hib conjugué. Il n'y a aucune augmentation du risque de diabète lorsque l'on compare les enfants recevant le vaccin à 3, 4, 6, 14 et 18 mois aux enfants ne recevant qu'une dose à 24 mois. Aucune différence n'est non plus enregistrée avec un groupe non immunisé analysé rétrospectivement... Il n'y a donc aucune indication sérieuse d'un rôle des vaccinations ni de leur timing dans l'apparition du diabète de type 1 [109].

V.2.8- Autres facteurs

Les toxiques tels que les nitrosamines, nitrites, rodenticides...et même la vaccination dans certains cas, mais qui reste encore comme hypothèse [109, 117].

V.3- Les processus auto-immun

Il a pour cible les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, où se développe une insulite avec infiltration lymphoplasmocytaire et réaction inflammatoire [8].

L'immunité cellulaire joue un rôle prépondérant, notamment par l'activation des lymphocytes T4, responsables de l'initiation de la réponse immunitaire, et par l'effet destructeur sur les cellules β des lymphocytes T8 cytotoxiques. Le rôle des auto-Ac dans la destruction des cellules β semble être secondaire [67].

Le processus auto-immun dans le diabète de type 1 s'accompagne de l'apparition d'auto-Ac : au moins un des auto-anticorps témoins circulants est détectable dans 85 % des cas [8]
Auto-anticorps anti-cellules des îlots = ICA : Ils sont très spécifiques du diabète de type I et sont détectables chez les sujets jeunes. Ils disparaissent par la suite chez la majorité des patients [3].

Auto-anticorps anti-insuline : Ils sont présents avant tout traitement par insuline, à distinguer de ceux qui apparaissent sous insulinothérapie. On les retrouve en particulier chez l'enfant et notamment chez les sujets HLA DR4 [9].

Auto-anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique : anti-GAD présents dans 85% des cas de diabète de découverte récente [67].

Auto-anticorps anti-IA2 : témoins de l'imminence de la maladie clinique [3].

Le processus auto-immun est étalé sur plusieurs années avant et après l'apparition du diabète. D'autres maladies auto-immunes sont fréquemment associées au diabète de type 1, avec présence d'auto anticorps spécifiques d'organes (15%) [8].

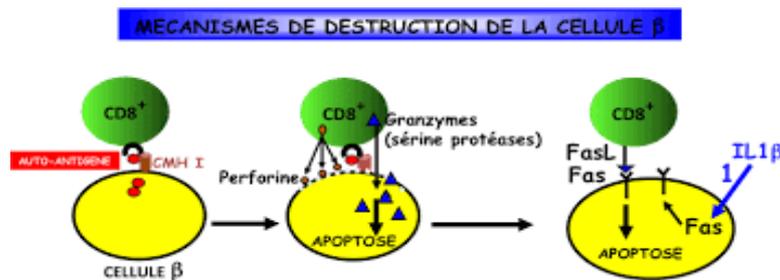


Figure I.15 : mécanismes de destruction de la cellule b [8].

VI- critères de diagnostique de diabète type1

VI.1- Circonstances de diagnostique

Forme classique : syndrome cardinal : il associe polyurie, polydipsie (deux signes d'hyperglycémie), polyphagie, amaigrissement rapide et massif, cétonurie franche (deux signes d'insulinopénie franche). A l'extrême, tableau de coma acido-cétosique (cf. cours complications métaboliques aiguës). Typiquement, c'est un début explosif, en quelques semaines [92].

Type 1 lent ou LADA : Début tardif et progressif comme un diabète de type 2, mais anticorps positifs (10% des diabétiques de type 2 seraient en fait des diabétiques de type 1 lent, selon les données de l'UKPDS) [92].

Découverte systématique d'une hyperglycémie : l'examen clinique étant normal. Le caractère insulinodépendant est alors difficile à affirmer : l'absence de surcharge pondérale et d'antécédents familiaux, le jeune âge du patient sont des éléments d'orientation [92].

Découverte d'une glycosurie chez un sujet jeune en collectivité amenant à un contrôle glycémique [92].

Toutes les situations cliniques intermédiaires entre l'hyperglycémie de découverte fortuite et l'acidocétose peuvent être à l'origine de la découverte d'un diabète de type 1 [92].

Forme particulière du diabète de type 1 non auto-immun : diabète du sujet noir d'origine africaine sub-saharienne (flatbushdiabetes). Début cétosique puis évolution vers l'insulinodépendance transitoire et rechutes sur le mode acidocétosique [92].

VI.2- Diagnostic positif

- Du diabète : - glycémie à jeun $\leq 1,26$ g/l, contrôlée à 2 reprises
Ou - glycémie 2 heures après une charge orale de 75g de glucose : ≤ 2 g/l
Ou - glycémie à n'importe quel moment de la journée : > 2 g/l. avec des symptômes [96].
- Du caractère insulino-dépendant de ce diabète : les 2 seuls signes caractéristiques de l'insulinodépendance sont un amaigrissement rapide et l'association à l'hyperglycémie d'une cétonurie importante. Le syndrome polyuro-polydipsique, la polyphagie, l'hyperglycémie ne sont pas spécifiques du diabète insulino-dépendant. La présence d'auto-anticorps est un élément en faveur du diabète de type I, mais leur absence n'élimine pas le diagnostic. Dans certains cas, seule l'évolution permet de confirmer le caractère insulino-dépendant du diabète [87].

VI.3- Diagnostic différentiel

- Hyperglycémie secondaire à une pathologie intercurrente ou d'origine iatrogène.
- Autres causes de diabète, notamment diabète "MODY" : diabète non insulino-dépendant de caractère familial, monogénique, autosomique dominant, survenant chez des sujets jeunes.
- Décompensation transitoire d'un diabète de type 2, qui peut parfois s'accompagner d'une cétonurie [92].

VII. Complications liées au diabète de type 1

VII.1. Les complications aiguës : les deux complications aiguës majeures du diabète de type 1 sont : l'hyperglycémie (ou le coma acido-cétosique) et le coma hypoglycémique [8].

VII.1.1. L'hyperglycémie

En effet, la destruction des cellules β dans le diabète de type 1 diminue et inhibe la production d'insuline et il en résulte une non pénétration du glucose dans les cellules et par conséquent une hyperglycémie [8]. De plus, celle-ci s'accompagne d'une production hépatique de glucose par processus de néoglucogenèse et de glycogénolyse. Malgré la présence de glucose, les cellules doivent trouver un autre substrat biologique pour produire de l'énergie. Elles vont alors utiliser les acides gras et les acides aminés. Ces derniers vont subir des réactions de désamination et de transamination pour pouvoir entrer dans le cycle de Krebs. En parallèle, les acides gras libres subissent le cycle de la β -oxydation pour aller dans le cycle de Krebs. Cependant, lors de la β -oxydation, il y a formation de corps cétoniques toxiques (acétone, β -hydroxypyruvate et acétoacétate) qui se comportent comme des acides dans le sang et diminuent considérablement le pH sanguin ; c'est l'acidocétose. Si celle-ci n'est pas rapidement traitée, elle peut provoquer une hypotension, une altération de la fonction myocardique, une vasodilatation cérébrale et un coma, parfois mortel [29].

De plus, l'hyperglycémie a pour conséquence le non réabsorption du glucose par le tubule rénal, ce qui entraîne une glycosurie. Elle induit également une hyper-osmolarité

extracellulaire, provoquant le passage de l'eau et du potassium de la cellule vers le compartiment extracellulaire. Les signes spécifiques de cette fuite hydrique sont la polyurie et la polydipsie. Si cette déshydratation n'est pas soignée, elle peut engendrer un coma hyperosmolaire [89].

VII.1.2.L'hypoglycémie

Les symptômes qui caractérisent l'hypoglycémie sont une faim insatiable, des tremblements et étourdissements, des troubles visuels associés à des maux de tête et à des changements de caractères, ainsi qu'une transpiration importante et une fatigue extrême [8]. Les causes d'hypoglycémies sont multiples. Dans le diabète de type 1, il s'agit d'une inadéquation entre le régime alimentaire, l'activité physique et la dose d'insuline la glycémie passe sous le seuil de 0,8g/L. Lorsque les symptômes apparaissent, il faut rapidement ingérer des glucides ayant un index glycémique élevé (haut pouvoir sucrant) comme le sucre ou la confiture. Si l'hypoglycémie apparaît pendant la période d'action d'une insuline rapide, il est recommandé d'ingérer des glucides ayant au contraire un index glycémique plus faible comme les fruits ou le pain pour remonter la glycémie [66].

Parfois, il peut se produire des hypoglycémies sévères pouvant entraîner des pertes de connaissance. Le recours à des injections intraveineuses de glucose ou de glucagon est indispensable pour rétablir la glycémie [89].

Ce type de coma est rare chez les diabétiques de type 1. Seuls 5% des comas Hyperosmolaires surviennent chez un diabétique de type 1. Ce dernier se caractérise par une déshydratation massive. La cétose absente ou discrète est corrélée à l'absence d'élévation importante des acides gras libres [66].

VII.2- Les complications chroniques

Ces complications sont liées à l'hyperglycémie chronique et aux facteurs de risques cardiovasculaires associés [51]. Elles se divisent en 2 groupes : les microangiopathies et les macro-angiopathies [33]. Elles sont nombreuses et touchent plusieurs organes, suite à une micro ou macro-angiopathie. Cependant, certains patients sont protégés malgré un mauvais contrôle glycémique [36].

VII.2.1.La micro-angiopathie diabétique

La Micro-angiopathie touche les petits vaisseaux (artérioles, veinules et capillaires de diamètre inférieur à 30 μm . Elle associe une modification structurale de la lame basale endothéliale à une augmentation de la perméabilité pariétale à l'origine de la fuite des protéines plasmatiques[46], Elle concerne indifféremment tous les tissus et organes, mais ses manifestations cliniques ne deviennent sensibles qu'au niveau des fibres nerveuses (neuropathie), des microvaisseaux rénaux (néphropathie) et rétiniens (rétinopathie)[61].

VII.2.1.1. La rétinopathie

La rétinopathie diabétique **RD** constitue la première cause de cécité dans les pays industrialisés avant l'âge de 65 ans [27].

La prévalence actuelle de la rétinopathie est de 40% après 10 ans de diabète [35]. La lésion initiale de la RD est l'épaississement de la membrane basale des capillaires rétiens suivi d'une diminution des péricytes (cellules de soutien des capillaires rétiens) et d'une diminution de nombre de cellules endothéliales, ce qui engendre une dilatation capillaire, la formation de micro-anévrysmes et une occlusion des capillaires rétiens (Figure 16) aboutit à une ischémie rétinienne . L'hypertension artérielle est un facteur aggravant majeur de la rétinopathie diabétique. La survenue de la rétinopathie est corrélée à la durée du diabète et au degré d'équilibre glycémique. Elle menace donc les patients diabétiques après quelques années d'hyperglycémie mal maîtrisée, l'hypertension artérielle est un facteur aggravant majeur de la maladie [51].

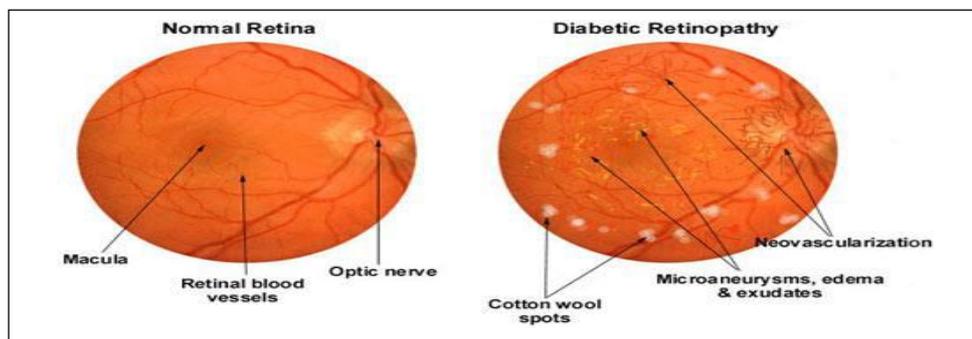


Figure I.16 : Rétinopathie diabétique : Comparaison d'une rétine normale avec une rétine de patient diabétique souffrant d'une rétinopathie [67].

VII.2.1.2. La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est une pathologie du glomérule secondaire au diabète. Environ 30% des diabétiques de type 1 présentent une néphropathie avec incidence entre les 10 et 25 années. Au-delà de la 30e année le risque de survenue chute [45]. L'activation d'un certain nombre de voies métaboliques par l'hyperglycémie chronique entraîne une vasodilatation à prédominance préglomérulaire. Il en résulte des contraintes mécaniques qui conduisent à des modifications structurelles et fonctionnelles se traduisant par l'altération de la perméabilité du filtre glomérulaire. Cliniquement une micro-albuminurie est observée [81]. La capacité de réabsorption d'albumine par le tubule est saturée et contribue à la sclérose tubulo-interstitielle à des stades avancés de néphropathie diabétique [67].

Les 5 stades de la néphropathie diabétique

Stade I : néphropathie fonctionnelle.

Stade II : lésions rénales histologiques sans traduction clinique.

Stade III : néphropathie incipiens.

Stade IV : néphropathie clinique.

Stade V : insuffisance rénale terminale [67].

VII.2.1.3. Les neuropathies diabétiques ND

La neuropathie est le nom générique donné aux affections qui touchent les nerfs. Les troubles du système nerveux se développent dans les dix premières années du diabète chez 40% à 50% des personnes diabétiques de type 1 ou 2. Cela en raison d'une mauvaise circulation sanguine (donc d'un apport en oxygène insuffisant pour les nerfs) et du taux élevé de glucose, qui altère la structure des nerfs. Le plus souvent, le sujet ressent des picotements, des pertes de sensibilité et des douleurs qui se manifestent d'abord au bout des orteils ou des doigts, puis remontent progressivement le long des membres atteints [8]. La neuropathie peut aussi toucher les nerfs qui contrôlent la digestion, la pression sanguine, le rythme cardiaque et les organes sexuels. Enfin, la prévalence de la neuropathie est importante dans certaines populations (Indiens, Nord-africains...) [36].

VII.2.1.4. Le pied diabétique

Est une des premières causes d'hospitalisation prolongée. Les lésions du pied. Cette complication résulte de 3 facteurs : la diminution de la vascularisation, la présence de lésions neurologiques à l'origine d'une diminution de la sensibilité, et la déminéralisation des os du pied [67].

VII.2.1.5. Sensibilité aux infections

Un diabète mal équilibré favorise les infections bactériennes et mycosiques qui elles-mêmes déséquilibrent le diabète en retour. La fréquence des septicémies d'origine bactérienne est plus importante chez les patients diabétiques que dans la population non diabétique. La prolifération des germes est d'une part favorisée par leur appétence pour le sucre et d'autre part, par l'affaiblissement des défenses de l'organisme (globules blancs) sous l'effet de l'hyperglycémie. Les infections rencontrées sont des infections des appareils respiratoire, urinaire et génital mais aussi des infections cutanées à staphylocoques, des mycoses et furonculoses [8].

VII.2.2. La macro-angiopathie

La macro-angiopathie est la première cause de mortalité des patients diabétiques, il l'atteinte des grosses artères $200\ \mu\text{m}$, regroupe l'ensemble des complications artérielles des territoires coronaires, cérébraux et périphériques [34].

Deux types d'atteintes peuvent survenir sur ces réseaux artériels : l'athérome d'une part, et la sclérose artérielle non athéromateuse d'autre part [62].

VII.2.2.1. L'athérome : c'est l'accumulation lente de lipides et d'éléments fibreux dans les artères de gros et de moyen calibre. Cette évolution peut aboutir à des manifestations ischémiques chroniques entrecoupées d'épisodes aigus athéro-thrombotiques [67].

VII.2.2.2. L'athérosclérose : est un athérome de l'ensemble de la paroi artérielle pure (sans athérome), non focale (Figure17) [67].

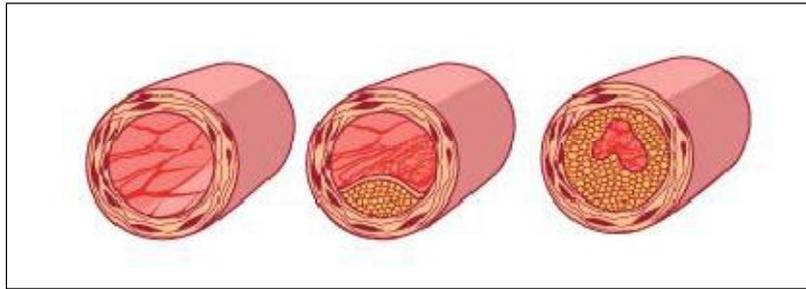


Figure I.17 : Rétrécissement des vaisseaux suite à une artériosclérose [67].

VIII. Les thérapeutiques du diabète de type 1

VIII.1. Traitement palliatif : Insulinothérapie du diabète de type 1

L'insulinothérapie est le principal traitement du diabète de type 1 [52]. Il s'agit d'un traitement substitutif par l'insuline exogène dont le but est de se rapprocher de la courbe de sécrétion physiologique d'insuline [8].

✓ **Les différents types d'insuline** : la plupart des insulines aujourd'hui disponibles sont produites par génie génétique (insertion du gène de la pro insuline humaine dans une bactérie ou une levure), ou par modification chimique de l'insuline de porc [67].

L'utilisation d'insuline de séquence humaine a permis de réduire la production par le patient, d'anticorps anti insuline par rapport à une insuline animale. Ceux-ci ne semblent pas responsables de l'apparition d'une résistance à l'insuline, mais peuvent perturber l'insulinémie par relargage de l'insuline et entraîner des hypoglycémies. Il existe quatre types d'insuline qui diffèrent par leur durée d'action après injection sous cutanée. Ces quatre types d'insuline sont tous à base d'insuline "ordinaire". C'est l'adjonction d'une quantité variable de protamine ou de zinc qui leur confère leurs propriétés pharmacocinétiques: ces complexes forment des cristaux [8]. Il existe donc:

- ⇒ **l'insuline d'action rapide** ("ordinaire") : de délai d'action de 30 min efficace 4 à 6 heures, la seule insuline utilisable par voie intraveineuse, intramusculaire, par injection sous cutanée, ou intra péritonéale à l'aide de la pompe [8].
- ⇒ **insuline d'action intermédiaire** : de délai d'action 90 min efficace 12 heures [81].
- ⇒ **insuline d'action biphasique**: Il s'agit d'un mélange en proportions variables d'insuline rapide et d'action intermédiaire [81].
- ⇒ **insuline à longue durée d'action ou insuline lente**: avec un délai d'action 2 à 3 heures et une durée d'action de 24 heures [8].

Le but du traitement est de combiner les administrations d'insuline à durée d'action différente (insuline d'action rapide, intermédiaire, lente) pour obtenir des concentrations plasmatiques proches de l'insulinémie physiologique sans toutefois multiplier le nombre d'injections [67].

L'insuline, inactive par voie buccale, s'administre par voie parentérale et habituellement par voie sous-cutanée profonde sous forme de suspension injectable. Pour cela, il existe plusieurs systèmes d'administration de l'insuline en sous cutané : les seringues, les stylos et les pompes à insuline [67].

VIII.1.1. Stylo à injection

Est un moyen simple permet d'injecter l'insuline qui est contenue dans une cartouche située à l'intérieur du stylo. Les malades s'administrent alors eux-mêmes leur insuline par voie sous-cutanée d'une façon discrète et rapide [81].

Avec ce système, les patients peuvent utiliser, en fonction de leur cinétique d'action, les différents types d'insulines. Il existe deux sortes de stylos injecteurs:

- Les stylos rechargeables, aussi appelés stylos réutilisables ou "à cartouche"
- les stylos pré-remplis d'insuline, aussi appelés stylos "jetables" puisque l'ensemble du stylo est à jeter une fois vide.

L'absorption de l'insuline est fortement affectée par le choix du site d'injection, la profondeur d'injection, la température et la vascularisation du tissu et la cinétique d'action est modifiée en fonction de la dose injectée [8].

VIII.1.2. Pompes à insuline

La pompe à insuline est un appareil de petite dimension, discret et capable de perfuser en continu des quantités régulières d'insuline. Elle améliore le contrôle de la glycémie des malades, tout en diminuant les quantités d'insuline quotidiennes nécessaires. Il existe alors 2 types de pompes à insuline: les pompes à insuline portables (externe) et les pompes implantables [81].

VIII.1.2.1. Pompe portable

Est un dispositif électronique de la taille d'un téléphone portable, qui se porte sur soi., de fonction plus proche du fonctionnement normal du pancréas, en délivrant de l'insuline de façon continue avec un minimum de variation et de variabilité d'absorption, permet un meilleur contrôle de la glycémie pour la majorité des patients et une diminution du nombre d'hypoglycémies et hyperglycémies, le patient doit prendre sa glycémie et réguler le débit d'insuline ce qui reste contraignant. Une vaste palette de calculateurs de bolus est disponible pour calculer les bolus d'insuline nécessaires [11].

VIII.1.2.2. Pompe implantable

Ce système associe une pompe en forme de disque située sous la peau et un cathéter interne situé dans l'abdomen ; l'ensemble est commandé par un boîtier externe (figure B). Le traitement par pompe implantable apporte des avantages complémentaires par rapport au traitement par pompe externe. La voie d'administration de l'insuline est intra-péritonéale au contraire de la première qui est sous-cutanée. De ce fait, l'insuline a une action plus physiologique, elle est résorbée plus rapidement et de façon régulière avec un premier passage hépatique.

Malgré la réduction significative des fluctuations glycémiques et l'amélioration de la qualité de vie des patients diabétiques de type 1, ce système nécessite un acte chirurgical

lourd. De plus, il existe des risques d'obstruction du cathéter car l'insuline peut se cristalliser induisant un défaut de perfusion [42].

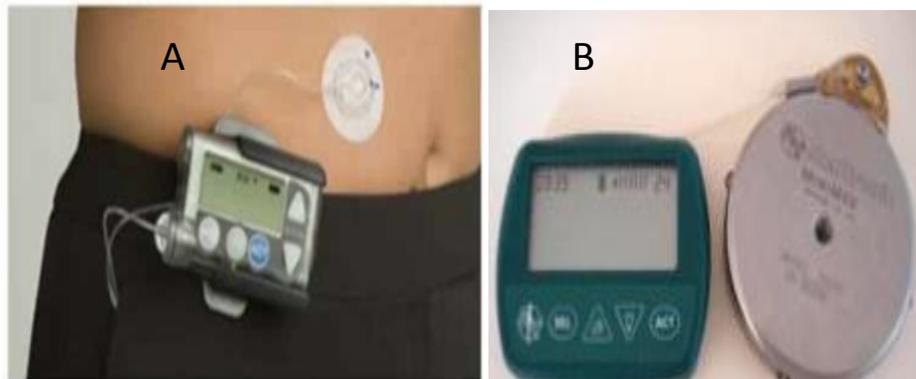


Figure I.18: A: Photographie d'une pompe à insuline portable, reliée à un cathéter sous-cutané. B: Photographie d'une pompe à insuline implantable [89].

VIII.1.2.3. Pancréas artificiel

Le pancréas artificiel est formé d'une pompe délivrant de l'insuline en continu et d'un détecteur de glucose sanguin. Le but de ce système est d'échapper à l'injection pluriquotidienne d'insuline, de réduire ou de supprimer complètement l'intervention humaine dans la prise en charge du diabète et d'obtenir un contrôle glycémique renforcé. Il est placé directement dans l'abdomen, dotée d'une pile capable de durer dix ans et un réservoir contenant l'insuline concentrée rempli tous les deux à trois mois à travers la peau grâce à une seringue [28]. Des problèmes liés à une cristallisation de l'insuline au niveau du cathéter et à la fiabilité du capteur empêchent la propagation de ce système [8].

VIII.1.2.4. Insuline inhalée

Des molécules de grande taille, comme l'insuline, peuvent difficilement être administrées par voie orale car elles sont détruites avant d'être assimilées dans le flux sanguin. Donc ce mode d'administration présente l'avantage que l'insuline se retrouve dans les poumons sous forme de millions de petites particules et peut atteindre le flux sanguin [8].

Quelques effets indésirables sont observés chez les patients présentant une fonction pulmonaire faible ou instable, comme l'asthme, l'emphysème ou la bronchite chronique, il est préférable de ne pas utiliser ce mode d'administration de l'insuline (l'hypoglycémie et la toux). De plus, l'insuline inhalée ne doit pas être utilisée chez les personnes susceptibles de présenter une hypersensibilité (allergie) à l'insuline humaine ou à l'un des autres ingrédients [8].

VIII.1.2.5. Insuline orale

Ce mode d'administration se heurte d'une part à l'acidité gastrique qui détruit l'hormone et à une mauvaise absorption intestinale de l'insuline, c'est pourquoi, des nombreuses études sont menées concernant la mise au point d'un matériau d'encapsulation de l'insuline. Par exemple, Lin YH et *al.*, viennent de publier un mode original de protection de l'insuline permettant d'augmenter son absorption digestive. Cette équipe a eu l'idée d'enrober l'insuline dans une capsule dont les parois sont constituées de chitosane (un polysaccharide biocompatible et biodégradable extrait de la carapace de la crevette) et d'acide gamma-glutamique. L'ensemble administré par voie orale, abaisse significativement la glycémie de 60% par rapport à sa valeur basale dès la 4ème heure après l'administration et durant 10 heures. De plus, l'efficacité glycémique est améliorée par la prise avant les repas, période où le pH gastrique est compris entre 2,5 et 3,7 (alors qu'il chute à 1,2 après un repas) [89].

VIII.2. Traitement curatif : Transplantation du pancréas

La greffe de pancréas chez les patients diabétiques de type 1 permet actuellement de normaliser durablement la glycémie en supprimant l'injection d'insuline, avec 82% des patients qui deviennent insulino-indépendants au bout de la première année post-greffe. Toutefois, la greffe de pancréas est limitée à des patients devant subir une immunosuppression et une intervention chirurgicale pour la transplantation d'un autre organe comme le rein. Ce n'est que dans des cas exceptionnels, lorsque tous les autres traitements ont échoué et que les hypoglycémies deviennent invalidantes, que la greffe de pancréas seule est proposée. De plus, il existe d'autres facteurs limitant la greffe de pancréas, comme les problèmes liés au recueil d'organe, les complications chirurgicales liées à la transplantation d'organe et la mise en place d'un traitement immunosuppresseur chronique.

La décision de réaliser une transplantation pancréatique ou insulaire est prise au cas par cas au centre de transplantation, par une équipe interdisciplinaire composée de diabétologues et de chirurgiens en transplantation, en concertation avec le patient [108, 11]

VIII.3. Traitements innovants du diabète de type 1: Transplantation des îlots pancréatiques (Les îlots de Langerhans)

Lors de la transplantation, les îlots de Langerhans sont injectés dans la veine porte pour qu'ils rejoignent le foie comme site d'implantation. Grâce aux améliorations des techniques d'isolement d'îlots depuis 1967, il est possible d'obtenir une quantité suffisante d'îlots de Langerhans fonctionnels pour envisager la transplantation chez l'homme. En effet, ce n'est qu'à partir de 1988, que la transplantation a connu un véritable essor avec l'équipe de Ricordi. Leur méthode semi-automatique d'isolement d'îlots a permis d'améliorer les préparations de ceux-ci. De plus, en 2000, l'équipe canadienne d'Edmonton a développé un nouveau protocole immunosuppresseur permettant d'obtenir une insulino-indépendance avec normoglycémie chez 80% des patients diabétiques de type 1 ayant reçu une transplantation d'îlots après un an de suivi [81].

Cependant cette technique se heurte à de nombreuses difficultés. En effet, comme il s'agit d'une greffe, il existe des risques de rejet qui sont accentués par la toxicité du traitement immunosuppresseur. De plus, pour une transplantation, il faut recourir à 2 voire 3 pancréas humains. Ainsi, les problèmes de disponibilité de pancréas limitent la transplantation à un faible nombre de patients [81].

VIII.4.Régime alimentaire

Le diabète insulino-dépendant (ou de type 1) se caractérise par une absence de sécrétion d'insuline. Il touche principalement des personnes de moins de 20 ans et son traitement consiste à s'injecter de l'insuline en sous-cutanée à différents moments de la journée (une injection le matin et une avant chaque repas étant la solution la plus courante). Une alimentation légèrement adaptée est nécessaire pour éviter l'apparition de complications plus ou moins graves (hypoglycémie, hyperglycémie, cécité, athérosclérose, ...). Elle se caractérise par un faible index glycémique [19].

Le diabète type 1 est une maladie liée aux aliments ingérés, on a tendance à croire que les diabétiques doivent suivre un régime spécial. Mais ce n'est pas le cas. Il n'existe pas de vrai "programme alimentaire pour diabétiques". Aucun aliment spécifique n'est interdit et être diagnostiqué diabétique ne signifie pas qu'il faudra se contenter de nourriture fade et sans intérêt tout au long de sa vie. Au contraire, le meilleur régime à suivre est riche en fruits, en légumes et en céréales complètes, avec des produits d'origine animale et sucrés en petites quantités. Ce régime est celui que nous devrions tous suivre dans le cadre d'une alimentation équilibrée [19].

Cependant, il faut faire attention à certains aspects spécifiques. Stabiliser la glycémie implique un suivi et une planification attentive. Il faut en effet comprendre dans quelle mesure différents aliments ont une influence sur la glycémie. Les glucides sont les aliments qui ont l'effet le plus important sur la glycémie, ils requièrent donc une attention toute particulière [81].

Chapitre II

Matériel et Méthodes

I- Matériel biologique

I.1. Objectif

Notre travail a pour objectif :

- ❖ Décrire les aspects épidémiologies, biochimiques, clinique et para cliniques du diabète de l'enfant et l'adolescence.
- ❖ Décrire le profil évolutif du diabète de l'enfant et l'adolescent a partir les examens de dépistages des complications et la fréquence de leur réalisation.

I.2. Population et lieu d'étude

Nous avons réalisé notre étude au niveau du service de médecine interne et de laboratoire de l'Etablissement publique hospitalière (Khaldi Abd el-Aziz tébessa et l'hôpital Haouam-Ali Morsott) wilaya de Tébessa pour la collecte des échantillons (sang et chimie des surines), Cette étude a porté sur 180 sujets des deux sexes ; filles et garçons, dont 120 diabétiques de type 1 (60 DID nouveaux et 60 DID anciens) et 60 sujets témoins (39 enfants et 21 adolescents), choisis de façon aléatoire.

I.1.1. Sujets d'étude : sont inclus tous les sujets diabétiques de type I (>21 ans) des deux sexes.

I.1.2. Sujets témoins

Sont retenus tous les sujets des deux sexes n'ayant pas de pathologies apparentes (notamment le diabète) aussi de même âge (> 21 ans).

I.2.3. Support des données

Les informations et renseignements cliniques ou biologiques ont été obtenues par l'interrogatoire des malades afin d'accomplir les questionnaires établis.

Des analyses biochimiques et hématologiques complémentaire ont été principalement effectuées au niveau du laboratoire de biochimie de l'EPH Khaldi et Hawam pour les patients diabétiques de type I.

I.2.4. Etude épidémiologique

Ont été inclus dans l'étude, les sujets des deux sexes, âge enfants et adolescents, tous hospitalisés dans les services d'étude. L'analyse des dossiers médicaux a permis de collecter un certains nombres de données biographiques, et cliniques.

Dans un seconde temps, on a procédé à une enquête auprès des sujets concernés sous l'intervention des médecins traitants, afin de préciser l'état de santé et l'évolution de la maladie chez nos patients.

Les variables suivants ont fait l'objet d'un recueil systématique : âge, sexe, domicile et adresse, ainsi que toutes les données de la maladie : diagnostic, évolution et type de traitement biochimique standard sur sérum).

Traitements entrepris (insulinothérapie, Antidiabétiques oraux...).

II. Méthodes

II.1. Prélèvement sanguin

Les prélèvements sont effectués dans le service de médecine interne de l'Etablissement Public Hospitalière de Khaldi- Tébessa et Hawam- Morsot. Le patient doit être à jeun au repos depuis 5 à 10 minutes.

✓ Le sang prélevé de chaque patient ou sujet sain est recueilli dans deux tubes :

- Un tube héparine sur l'anticoagulant (fluorure-héparine ou l'héparine-iodacétate). Il est conseillé d'éviter de traiter les échantillons hémolysés ou contaminés pour le dosage du cholestérol total (Chol-T), des triglycérides (TG), de glycémie, de la créatinémie, de l'albuminémie, de bilirubine totale (T) et conjugué (D), et de fer sérique.

- Un tube contenant de l'EDTA pour numération formule sanguin (FNS).

✓ La récolte de protéinurie de 24 heures ou de chimie des urines sont fait dans des tubes secs.

Les analyses ont été réalisées dans le laboratoire d'analyses médicales.

II.2. Traitement des échantillons

Le sang dans les tubes héparines sont d'abord centrifugés dans une centrifugeuse de marque NF 200 Multi-Purpose Bench top à 2500 tours/ minutes pendant 5 minutes jusqu'à la séparation du sang en deux phases.

- Pour les paramètres biochimiques, la lecture des résultats des échantillons traités se fait à l'aide d'automate (spectrophotomètre) de marque : DIRUI DR-7000D

L'appareil donne directement la valeur des paramètres biochimiques sans préciser la densité optique.

- pour le paramètre hématologique (FNS), la lecture des résultats se fait à l'aide d'automate de marque mindray BC 2800.

- Pour la chimie des urines, glucoserie et acétonurie ; la lecture de résultat se fait par cochelet.

II.3. Paramètres physiopathologiques et biochimiques

II.3.1. L'hypertension artérielle (HTA)

Il est intéressant d'étudier l'hypertension artérielle (HTA) chez nos patients comme paramètre physiopathologique et marqueur présumé de la complication cardiovasculaire chez les diabétiques.

A cet effet, nous avons d'effectuer ces mesures au moment de notre étude. Ensuite nous avons comparé nos résultats avec ceux enregistrés sur les dossiers médicaux des patients, afin de confirmer le diagnostic de l'HTA.

- **Méthode de mesure (Mesure auscultatoire):** La mesure de la pression artérielle est réalisée de façon standardisée selon la méthode auscultatoire décrite par Korot koffen 1905, et celle utilisée en clinique.

Cette technique repose sur l'auscultation des bruits artériels entendus en aval d'un brassard pneumatique que l'on dégonfle progressivement. Le brassard est gonflé jusqu'à un niveau de pression supérieur à la pression systolique, ce qu'on vérifie Par la disparition du pouls radial, puis il est lentement dégonflé.

Le stéthoscope est placé immédiatement en aval du brassard, au niveau de l'artère humérale.

La pression artérielle systolique (PAS) correspond à l'apparition des bruits (phase 1). Puis les bruits se modifient en fonction de la durée pendant laquelle l'artère s'ouvre lors de chaque battement cardiaque : ils deviennent intenses et secs (phase 2), Puis plus longs et souvent accompagnés d'un souffle (phases 3), puis s'assourdisent (phase 4), Et disparaissent (phase 5). La disparition des bruits (début de la phase 5) correspond à la pression artérielle diastolique (PAD).

- **Remarque :** deux mesures au moins sont effectuées à 1-2 minutes d'intervalle. Les mesures sont répétées si les deux premières sont très différentes. La prise de tension artérielle s'effectue 3 fois pendant le séjour du patient au niveau du service.

II.3.2. Paramètres quantifiables

II.3.2.1. Dosage du Glucose (Biomagheb)

Le dosage s'effectue pour quantifier le glucose dans le sérum humain.

Principe de la méthode de dosage (Méthode enzymatique du glucose oxydase) :

En présence de glucose oxydase (GOD), le glucose en solution aqueuse est oxydé par le dioxygène dissout, en acide gluconique avec formation de peroxyde d'hydrogène selon l'équation suivante [65] :



Procédure

1. Pipeter dans des tubes à essais.
2. Bien agiter et incuber les tubes pendant 10 minutes à température ambiante (16-25°C) ou pendant 5 minutes à 37 °C.
3. Lire l'absorbance (A) de l'Etalon et de l'Echantillon contre Blanc, à 505 nm. La couleur est stable au moins 2 heures.

Tableau II.1 : mode opératoire pour le dosage des glycémies

Tubes	Blanc	Standard	sérum
Standard	-	10 µl	-
sérum	-	-	10 µl
Réactif (A)	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml

❖ **Calcul:**

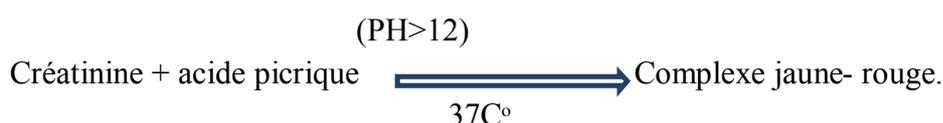
DO. Echantillon/DO. Standard

II.3.2.2. Dosage de la Créatinine (Cromatest)

Le dosage s'effectue pour quantifier la créatinine dans le sérum humain.

Principe de la méthode de dosage (Méthode colorimétrique de Jaffe)

Décrite pour la première fois en 1886. Dans une solution alcaline, la créatinine présente dans l'échantillon, réagit avec le picrate en milieu alcalin pour donner un complexe coloré; jaune- rouge.



La vitesse de formation de la coloration est proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon.

Procédure

Pipeter dans des tubes à essais :

Tableau II. 2 : mode opératoire pour le dosage des créatinines

	Blanc	Standard	sérum
Sérum	-	100 ul	-
Etalon	-	-	100ul
Réactifde travail	1ml	1ml	1ml

1. Mélanger, incuber 5 min à température ambiante.
2. Lire les DO à 510 nm contre le blanc.
3. La coloration est stable 30 minutes.

❖ **Calcul:**

A Echantillon/ A Standard× c (standard)

II.3.2.3. Dosage du Cholestérol (Cromatest)

Le dosage s'effectue pour quantifier le cholestérol-total dans le sérum humain.

Principe de la méthode de dosage (Méthode enzymatique (CHOD – PAP). Les esters de cholestérol sont hydrolysés enzymatiquement par le cholestérol estérase (CE) qui les décompose en cholestérol et en acides gras libres [100].



Le cholestérol est ensuite oxydé par le cholestérol oxydase (CO) pour former du cholesténone et peroxyde d'hydrogène (Trinder, 1969)



Le peroxyde d'hydrogène se combine avec l'acide hydroxybenzoïque (phénol) et 4-Aminoanti-pyrine pour former Quinoneimine rose (un chromophore mesuré à 500 ± 10 nm par spectrophotométrie) [100].



Tableau II.3: mode opératoire pour le dosage de cholestérols.

Tubes	Blanc	sérum	Standard
Réactif de travail	1.0 ml	1.0 ml	1.0 ml
Sérum	-	10 ul	-
standard	-	-	10 ul

1. Mélanger, incuber 5 min à température ambiante.
2. Lire les DO à 500 nm contre le blanc.
3. La coloration est stable 30 minutes.

❖ **Calcul:**

$A_{\text{Echantillon}} / A_{\text{Standard}} \times c$ (standard)

II.3.2.4. Dosage des Triglycérides (SPINREACT)

Le dosage s'effectue pour quantifier les triglycérides dans le sérum humain. Pour la réalisation du dosage, une prise de sang veineux doit être faite chez le sujet à jeun depuis au moins douze heures.

Principe de la méthode de dosage (Méthode enzymatique GPO – PAP).

Les triglycérides sont hydrolysés rapidement et complètement en glycérol et acides gras à une lipoprotéine- Lipase de microorganisme [97].



Le glycérol formé est ensuite transformé en glycérol-3- phosphate (G3P), puis oxydé en dihydroxyacétone- phosphate (DAP) avec formation d'eau oxygénée [97].



En présence de peroxydase (POD), l'eau oxygénée formée réagit avec L' amino -4-antipyrine (4-AF) et le chloro-4-phénol avec formation d'un dérivé coloré rose [97].



Procédure

Tableau II.4 : mode opératoire pour le dosage des triglycérides.

Tubes	Blanc	standard	Sérum
Réactif de travail	1.0 ml	1.0 ml	1.0 ml
Standard	-	10 ul	-
sérum	-	-	10 ul

1. Mélanger, incuber 5 min à température ambiante.
2. Lire les DO à 505 nm contre le blanc.
3. La coloration est stable 30 minutes.

❖ **Calcul:**

$$A (\text{échantillon}) - A (\text{blanc}) / A (\text{standard}) - A (\text{blanc}) \times 200$$

II.3.2.5. Dosage de bilirubine total et conjuguée (Cromatest)

Tableau II.5 : mode opératoire pour le dosage des BD et DT.

Tubes	Blanc	Blanc échantillon	Echantillon	Standard
Eau distillés	100 ul	-	-	-
Sérum	-	100 ul	100 ul	-
standard	-	-	-	100 ml
réactif total / direct	-	1ml	-	-
Réactif de travail	1ml	-	1 ml	1 ml

1. Mélanger, incuber (5 min pour bilirubine direct et 2 min pour bilirubine total) à température ambiante.
2. Lire l'absorbance de blanc échantillon à 540 nm contre l'eau distillé.
3. Lire l'absorbance de sérum à 540 nm contre le blanc.
4. La coloration est stable 60 minutes.

❖ **Calcul:**

$$A (\text{échantillon}) - A (\text{blanc}) / c (\text{étalon})$$

II.3.2.6. Détermination de glucoserie et d'acétonurie**Procédure:**

1. Trempez la bandelette urinaire dans un tube sec contient les urines de patient ou de sujet sain.
2. attendez 60 s pour la coloration de bandelette.
3. les résultats réalisent par lecture comparative.

II.3.2.7. Dosage des protéinuries de 24 heures**Principe :**

A PH = 2.5 le rouge de Pyrogallol et le molybdate réagissent avec les protéines pour former un complexe qui produit un changement de l'absorption à 600 nm. Ce changement est directement proportionnel à la concentration de protéine et quantifiable par spectrophotomètre.

Tableau II.6 : mode opératoire pour le dosage des protéines de 24 h.

	blanc	étalon	échantillon
Etalon	-	20 µl	-
Echantillon	-	-	20 µl
réactif	1 ml	1ml	1 ml

1. Mélangé, incubé 10 mn à T ambiante (20 _25 c)
2. Lire la DO à 600 nm contre le blanc.
3. La stabilité de la coloration est 30 mn.

Calcule:

$$D/E \times 2 = g/l$$

II.3.2.8. Dosage des micro-albuminuries**Principe:**

Le diagnostic de micro-albumine d'urine humaine est un test immunologique de chromatographie semi-quantitative utilisant l'or colloïdal pour la détection de micro-albumine dans l'urine humaine en basant sur l'inhibition compétitive. après avoir déposer l'échantillon sur la membrane, les urines peut dissoudre l'or colloïdal pré-revêtu d'anticorps micro-albumine mono-spécifique marqué d'or colloïdal.

S'il y a la micro-albumine dans les urines, il va réagir avec l'or colloïdal mono-anticorps marqué sur le filtre de nitrocellulose, et il n'y aura pas ou seulement une bande sur la zone de test T. Puis les composés marqués diffus colloïdale dans la région de référence R et la région de commande C réagissent avec anti-souris IgG, et une bande de couleur pourpre se développera dans les deux régions sur la membrane.

S'il n'y a pas microalbuminurie dans l'échantillon d'urine, le micro-albumine spécifique mono-anticorps de l'or colloïdal marqué réagit avec la couche de micro-albumine dans la zone R et une bande de couleur pourpre sera développée.

Procédure:

1. Insérer la bande de micro-albumine dans les urines jusqu'à la marque terminale pendant 8-10 seconds (le profondeur insérée de bandelette-teste doit être inférieure à la ligne Max).
2. Sortir la bande de micro-albumine et mettre la sur un Plat.
3. Lire les résultats après environ 5 -10 mn (non après 10 mn).
4. Les résultats varient selon la région colorée:
 - La couleur de la région T plus foncée que la région R : la micro-albumine est en valeur normale < 20 mg/L.
 - La couleur de la région T et R sont les mêmes : la micro-albumine est en valeur = 20mg/L.
 - La couleur de la région T est plus claire que la région R : la micro-albumine est en valeur entre 20-50 mg/L
 - la région T est non colorée : la micro-albumine est en valeur égale à 100 mg/L.

II.4. Analyse statistique

La saisie des données et les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel **Statistica** version **10**.

Le test **T de Student** a été utilisé pour comparer les moyennes entre les paramètres quantitatifs (IMC, glycémie, créatinine.....) chez les sujets diabétiques (DID nouveaux et anciens) et les témoins.

La comparaison de pourcentage entre les paramètres quantitatifs (l'utilisation de régime alimentaire, mode de suivi, ...) entre les diabétiques anciens et nouveaux a été réalisée par l'utilisation de **khi-deux**.

La corrélation a été utilisée pour identifier la relation entre les différents paramètres caractéristiques de DID.

Le seuil de signification a été fixé à $\alpha = 0.05$.

Chapitre III

Résultats

Notre étude s'est déroulée au service de médecine interne à l'hôpital Khaldi Abd Al Aziz et l'hôpital Haouam Ali. Cette étude a été réalisée suite à un questionnaire établi portant sur plusieurs paramètres épidémiologiques, anthropométriques, biochimique et physiopathologiques. Les sujets de cette étude sont des enfants et des adolescents atteints du diabète de type 1.

I- Epidémiologie

I.1- Prévalence de diabète de type 1 dans la région de Tébessa

I.1.1- Nombre des malades dans la wilaya de Tébessa (2010- 2015)

Le nombre des malades enregistrés au niveau de la wilaya de Tébessa est représenté dans la figure suivante :

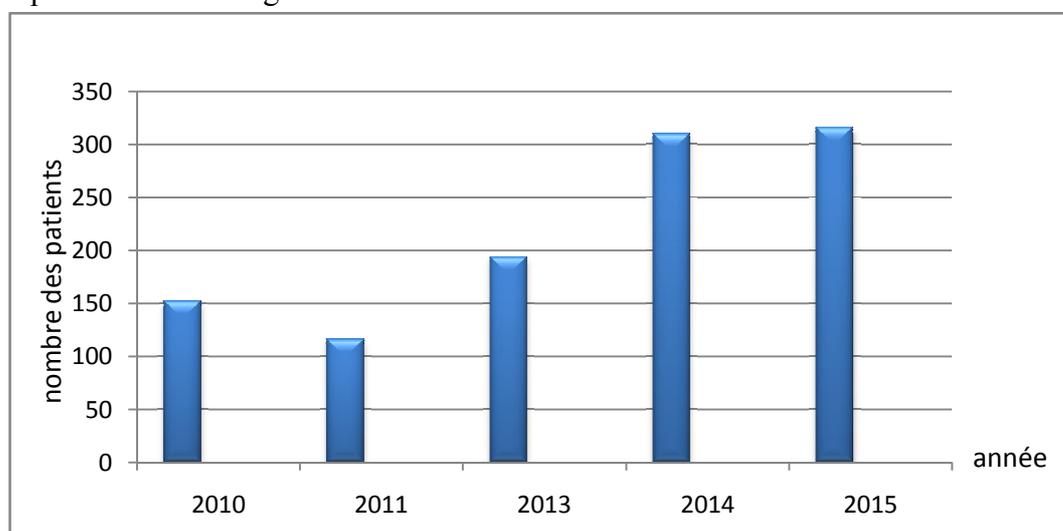


Figure III.19 : la prévalence de diabète de type 1 en Tébessa (2010-2015).

L'enregistrement de 1088 diabétiques de type 1 âgés de moins de 21 ans répertoriés dans le registre DT1 à Tébessa (Algérie) pendant 5 dernières ans (entre 2010 et 2015), montre une augmentation ininterrompue de l'incidence :

Le nombre des malades était élevé en 2010 (152 diabétiques), Ce nombre a diminué en 2011. En revanche, le nombre a remonté rapidement en 2013.

Pour les années 2014 et 2015, on a constaté une propagation importante de la maladie avec 310 et 316 cas enregistrés respectivement.

I.2- Répartition des patients en fonction de sexe

La figure III.20 représente la répartition des malades atteints du DID en fonction de leur sexe.

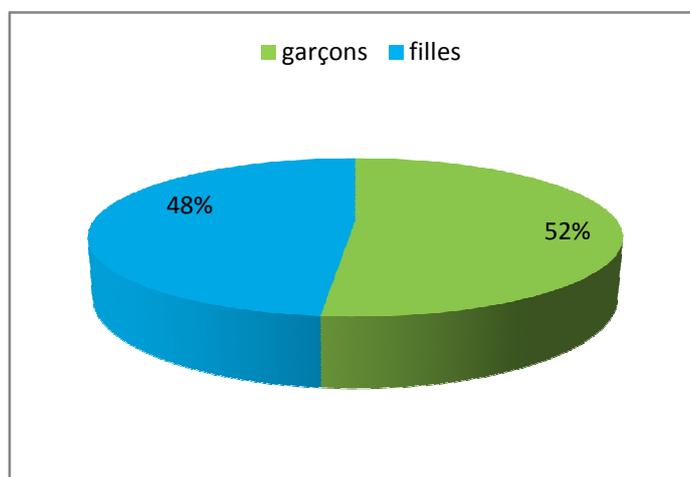


Figure III.20: Distribution de l'échantillon selon de sexe.

Les garçons représentent le pourcentage le plus élevé des malades atteints du DID par rapport les filles avec un ratio de 1.0833 en faveur des garçons.

I.3- Répartition des malades du DID selon la tranche d'Age et le sexe

Tableau III.7 : Répartition des malades du DID selon la tranche d'Age et le sexe.

Groupe	Enfants		Adolescents	
	filles	garçons	filles	garçons
Sexe	filles	garçons	filles	garçons
Nombre	38	34	20	28
Pourcentage%	31.66	28.33	16.66	23.33
Totale	72		48	
Totale %	60%		40%	
Khi-deux	0.35		0.38	
P	0.01		0.01	

La figure III.21 représente la répartition des malades atteints de DID en fonction de leur tranche d'Age et leur sexe.

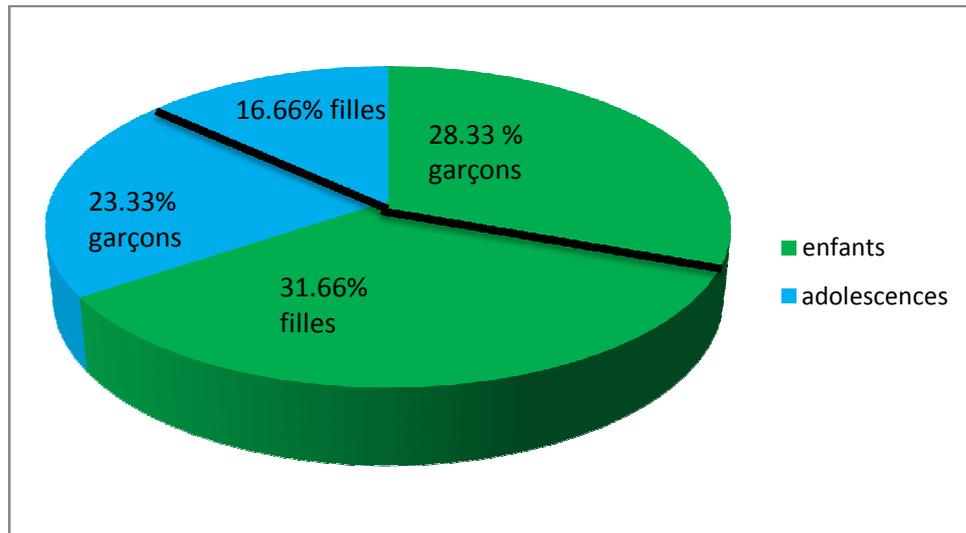


Figure III.21 : Distribution de l'échantillon selon la tranche d'Age et le sexe de patient.

Notre étude montre que le nombre d'enfants révélés diabétiques est variable selon l'âge au diagnostic, comme montrée sur la figure 20. La tranche d'âge la plus touchée concerne les enfants âgés de moins de 12 ans (31.66% filles et 28.33% garçons) par rapport aux adolescents âgés entre 13 et 21 ans (16.66%filles et 23.33 garçons) avec un ratio de 1.5 en faveur des enfants.

I.4- Répartition des malades atteints du DID selon l'origine géographique

La figure III.22 représente l'origine géographique des malades atteints du DID.

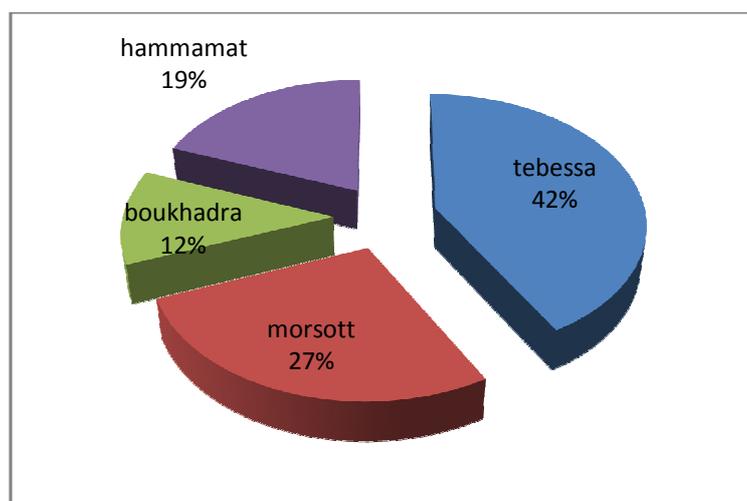


Figure III.22: Répartition des patients selon l'origine géographique.

Les malades atteints de diabète de type 1 originaires de la ville de Tébessa sont les plus nombreux avec un taux de 42 %. La proportion des enfants originaire de Boukhadra est la plus faible avec un taux de 12%.

Les diabétiques étaient majoritairement citadins. La proportion des diabétiques vivant en ville était plus importante

I.5- Antécédents familiaux et DID

La figure III.23 représente la répartition des enfants et adolescents atteints de DID selon la présence ou non des antécédents familiaux.

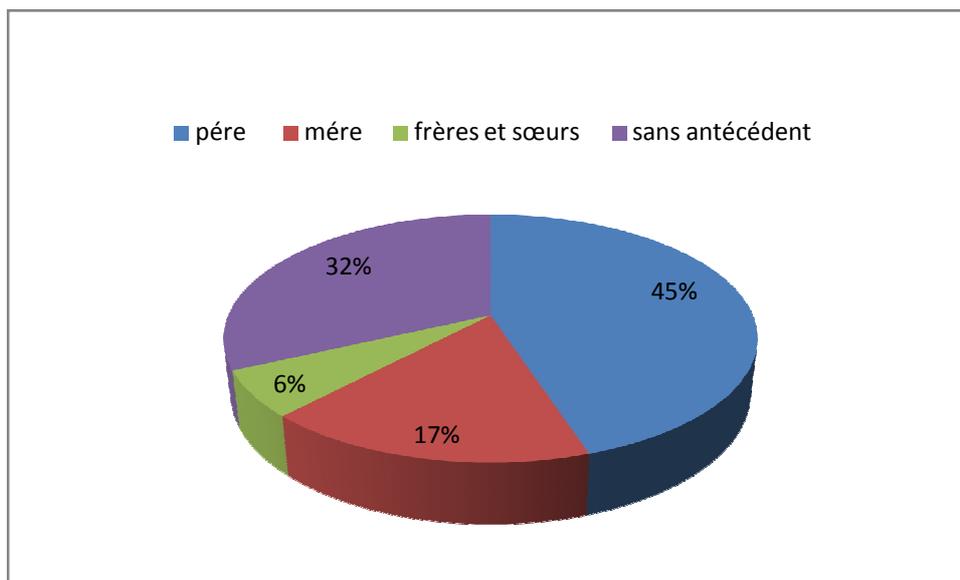


Figure III.23 : Répartition des patients selon l'antécédent familial.

- La répartition des antécédents familiaux de diabète était différente selon le degré et le lien de parenté.
- Lorsque l'un des deux parents est atteint du diabétique de type 1, le risque de transmission à la descendance est de l'ordre de 62 %, on a constaté que, si le père est diabétique le risque que son enfant le soit, est augmentée par rapport à une mère diabétique.
- Le pourcentage est plus faible, si le frère ou la sœur sont diabétiques.
- La proportion des enfants DID sans antécédents familiaux de diabète est autour de 32%.

II- Examen physique

Une étude comparative de quelques paramètres physiques, a été établie entre des individus sains (groupe témoin), des individus où le DID est nouveau (moins de 3 ans) et des individus atteints de DID où leur maladie date de plus de 3 ans (qualifiés anciens).

Les valeurs des différents paramètres sont données en moyenne \pm Ecart type moyen. Test t de Student est utilisé pour tester la signification.

II.1- Répartition des malades en fonction de l'IMC et Température

Tableau III.8 : Variation de l'IMC chez les enfants sains (témoins) et les enfants diabétiques de type 1 nouveaux et anciens.

Groupe	Témoins	DID nouveaux	DID anciens
IMC	22.47 \pm 6.47	30.29 \pm 3.94	29.29 \pm 0.65
P		0.000	/
	/	0.01	0.39

La valeur moyenne d'IMC chez les diabétiques nouveaux ou anciens est supérieure à celle des sujets sains ($p < 0.05$), par contre la valeur moyenne d'IMC des diabétique nouveaux est proche à celle de diabétiques anciens sans différence significative avec un $p = 0.39$.

Tableau III.9 : Variation de Température chez les enfants sains (témoins) et les enfants diabétiques de type 1 nouveaux et anciens.

Groupe	Témoins	DID nouveaux	DID anciens
Température	36.66 \pm 0.47	38.22 \pm 1.01	39.33 \pm 0.65
P		0.00	/
	/	0.000	0.01

La valeur moyenne de la Température chez les diabétiques nouveaux ou anciens supérieure à celle des sujets sains ($P < 0.00$), et chez les diabétiques anciens elle est supérieure à celle des diabétiques nouveaux ($p=0.01$).

Tableau III.10 : Variation de l'IMC chez les adolescents sains (témoins), les adolescents diabétique de type 1 nouveau et anciens.

Groupe	Témoins	DID nouveaux	DID anciens
IMC	23.04 ± 3.85	30.87 ± 2.48	32.43 ± 1.70
P		0.00	/
	/	0.00	0.01

- La valeur moyenne d'IMC chez les diabétiques nouveaux ou anciens est supérieure à celle des sujets sains ($p < 0.05$).
- La différence est aussi significative entre les diabétiques anciens et ceux nouveaux.

Tableau III.11 : Variation de Température chez les adolescents sains (témoins), les adolescents diabétique de type 1 nouveau et anciens.

Groupe	Témoins	DID nouveaux	DID anciens
Température	37.0 ± 0.0	38.64 ± 0.49	39.2 ± 0.29
P		0.00	/
	/	0.00	0.01

Une différence significative a été remarquée entre la valeur moyenne de la Température chez les diabétiques nouveaux et les sujets sains ($P < 0.00$) ; aussi entre les diabétiques anciens et les diabétiques nouveaux ($P = 0.01$).

II.2- Répartition des malades en fonction de différente classe d'IMC:

La figure III.24 représente répartition des malades atteints du DID en fonction de différente classe d'IMC.

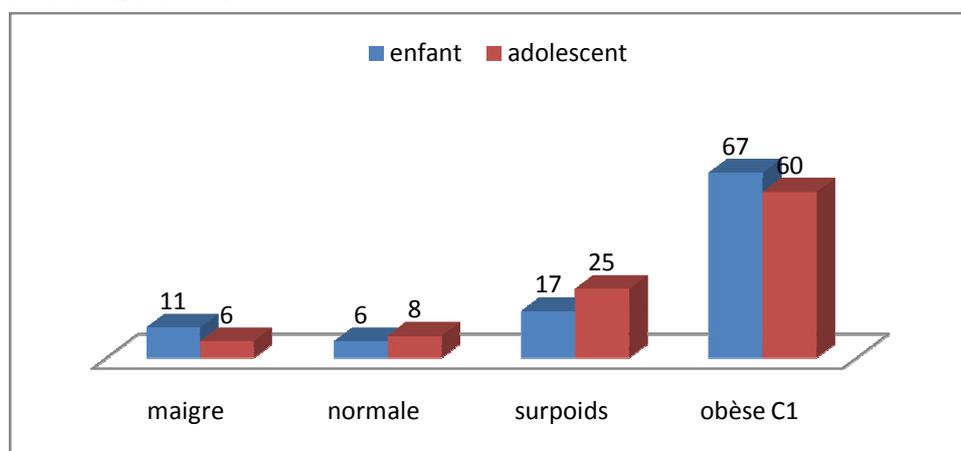


Figure III.24: Répartition des malades en fonction de différente classe d'IMC.

L'IMC varie en fonction du sexe et de l'âge. Selon la courbe de corpulence de **Tauber et al., 2008** Ici on remarque que le pourcentage des enfants maigres est supérieur à celui des adolescents, par contre les enfants avec un IMC normale sont moins que les adolescents.

Le surpoids représente le pourcentage le plus élevé chez les adolescents par rapport aux enfants.

L'obésité de classe I touche les enfants et les adolescents avec un pourcentage de 67% et 60% respectivement.

II.3- Répartition des malades en fonction d'HTA.

Tableau III.12: Variation de HTA chez les adolescents et les enfants sains (témoins), les adolescents et les enfants diabétique de type 1 nouveau et anciens

	témoin	DID nouveaux	DID anciens
Enfants %	8	10	51
X², P	0.34	- 0.01	/
		0.48	- 0.01
	/		0.49 - 0.01
Adolescents %	10	11	56
X², P	0.51	- 0.01	/
		0.36	- 0.01
	/		0.36 - 0.01

A partir du tableau III.12 on constate que le nombre des diabétiques nouveaux atteints d'une HTA (taux 10%) est supérieur à celui des témoins où le taux est de 8% (avec un $p = 0.01$), cette différence est donc significative.

Les mêmes résultats ont été trouvés chez les diabétiques anciens (taux 51%) par rapport aux témoins (pour les enfants et adolescents).

III- Examen de laboratoire

Une étude comparative de quelques paramètres biologiques, a été établie entre des individus sains (groupe témoin), des individus où le DID est nouveau (moins de 3 ans) et des individus atteints de DID où leur maladie date de plus de 3 ans (qualifiés anciens).

III.1- La glycémie

Tableau III.13 : Variation de la concentration sérique de glucose chez les enfants et les adolescents sains (témoins), les enfants et les adolescents diabétique de type 1 nouveau et ancien.

	témoin	DID nouveau	DID ancien
Glucose Enfants	(g/l) 0.82 ± 0.10	4.07 ± 0.73	4.19 ± 1.26
p		0.00	/
		0.00	
	/		0.64
Glucose Adolescents	(g/l) 0.83 ± 0.10	3.74 ± 0.92	3.34 ± 0.82
p		0.00	/
		0.00	
	/		0.14

La valeur moyenne de la glycémie chez les diabétiques nouveaux / anciens, enfants/ adolescents est supérieur à celle de témoin avec un $p = 0.00$.

Il n'existe pas une différence significative entre les valeurs moyennes de la glycémie chez les diabétiques nouveaux par rapport les anciens chez les enfants et les adolescents.

III.2- Paramètres hématologiques

III.2.1. Chez les enfants

Tableau III.14 : comparaison des valeurs moyennes d'Hb, HCT, VGM, Plaquettes, et la concentration sérique de Fer sérique chez les enfants témoins, les enfants diabétique de type 1 nouveaux et anciens.

	témoin	DID nouveaux	DID anciens
Hb (g/ dl)	13.28 ± 2.25	10.73 ± 1.67	10.32 ± 1.84
P		0.00	/
		0.01	
	/		0.45
HCT	38.11 ± 6.82	35.01 ± 5.67	30.28 ± 6.01
P		0.01	/
		0.01	
	/		0.01
VGM (fL)	82.52 ± 1.11	76.68 ± 10.50	71.79 ± 0.65
P		0.01	/
		0.00	
	/		0.11
PLQ (106/l)	196.56 ± 40.88	277.76 ± 104.51	270.0 ± 173.85
P		0.00	/
		0.00	
	/		0.83
Fer sérique (µg/dl)	71.94 ± 8.51	62.14± 18.74	50.70± 8.02
P		0.002	/
		0.00	
	/		0.04

A partir du tableau ci – dessus, on constate :

- Une différence significative entre les valeurs moyennes de Plaquettes chez les enfants diabétiques, soit diabétiques nouveaux ou anciens par rapport au groupe témoin.
La valeur moyenne des plaquettes augmente chez les diabétiques.
- Une différence significative entre les valeurs des moyennes de l' HB, HCT, VGM, et Fer sérique chez les enfants diabétiques ($p < 0.05$), soit nouveaux ou anciens par rapport au groupe témoin.
Les valeurs de l' HB, HCT, VGM, et Fer sérique diminuent chez les diabétiques
- Une diminution significative des valeurs moyennes de HCT et Fer sérique chez les enfants diabétiques anciens par rapport aux enfants diabétique nouveaux ($p < 0.05$).

- Il n'existe pas une différence significative de l'HB, VGM et plaquettes chez les enfants diabétiques nouveaux et anciens ($p > 0.05$).

III.2.2- Chez les adolescents

Tableau III.15 : comparaison des valeurs moyennes l'Hb, HCT, VGM, Plaquettes, et la concentration sérique de Fer sérique chez les adolescents témoins, les adolescents diabétiques de type 1 nouveaux et anciens.

	témoin	DID nouveaux	DID anciens
Hb (g/dl)	13.09 ± 1.16	11.45 ± 0.34	10.36 ± 1.37
P		0.01	/
		0.00	
	/		0.01
HCT	37.57 ± 3.49	34.52 ± 0.94	31.15 ± 3.10
P		0.01	/
		0.00	
	/		0.002
VGM (fL)	82.63 ± 0.64	76.57 ± 4.27	71.70 ± 0.87
P		0.00	/
		0.00	
	/		0.00
PLQ (106/l)	185.19 ± 38.96	367.28 ± 118.27	273.61 ± 110.72
P		0.00	/
		0.01	
	/		0,01
Fer sérique (µg/l)	72.03 ± 7.40	55.45 ± 4.95	51.42 ± 5.54
p		0.00	/
		0.00	
	/		0.02

A partir du tableau III.15, on constate :

- Une diminution des valeurs de moyennes de HB, HCT, VGM, et Fer sérique chez les adolescents diabétiques ($p < 0.05$), soit nouveaux ou anciens par rapport au groupe témoin.
- Une diminution des valeurs de moyennes de HB, HCT, VGM, et Fer sérique chez les diabétiques anciens par rapports aux diabétiques nouveaux.
- Une augmentation des valeurs de moyennes de Plaquettes chez les enfants diabétiques, soit nouveaux ou anciens par rapport au groupe témoin normal.

III.3- Exploration de la fonction rénale

III.3.1- chez les enfants :

Tableau III.16 : Variation de la concentration sérique de créatinine, protéines de 24 h, micro albuminurie, glucosurie, acétonurie chez les enfants témoins, les enfants diabétiques de type 1 nouveaux et anciens.

	Témoin	DID nouveaux	DID anciens
Créat (g/l)	5.72 ± 1.64	9.09 ± 2.73	8.11 ± 5.11
P		0.00	/
		0.02	
	/		0.33
Protéine de 24 h (mg/24h)	116.48 ± 24.16	150.82 ± 12.90	198.59 ± 59.08
P		0.00	/
		0.00	
	/		0.00
μ albuminurie (mg/24h)	21.59 ± 6.13	27.37 ± 4.90	36.46 ± 14.98
P		0.01	/
		0.01	
	/		0.02
Glucosurie	/	2.48 ± 0.56	1.75 ± 0.62
P	/		0.01
Acétonurie	/	1.08 ± 0.42	1.66 ± 1.37
P	/		0.04

A partir du tableau III.16 on constate que :

- La valeur moyenne de créatinine chez les enfants diabétiques (soit nouveaux ou anciens) est supérieure à celle de témoins ($p < 0.01$).
Aucune différence significative n'a été constatée entre les enfants diabétiques nouveaux et anciens ($p > 0.33$).
- Les valeurs moyennes de protéines de 24 h et de micro-albuminurie, chez les enfants diabétiques (enfants diabétiques nouveaux et anciens) sont supérieures à celles des témoins ($p < 0.05$).
Les valeurs sont aussi supérieures chez les diabétiques anciens par rapport aux nouveaux.
- Une augmentation significative de glucosurie et acétonurie chez les enfants diabétiques anciens par rapport aux enfants diabétiques nouveaux ($p < 0.05$).

III.3.2. chez les adolescents

Tableau III.17 : Variation de la concentration sérique de créatinine, protéines de 24 h, micro albuminurie, glucosurie, acétonurie chez les adolescents témoins, les adolescents diabétiques de type 1 nouveaux et anciens.

	Témoin	DID nouveaux	DID anciens
Créât (g/l)	7.60 ± 0.75	6.79 ± 2.48	32.43 ± 1.70
P		0.004	/
		0.044	
	/		0.042
Protéine de 24 h (mg/24h)	114.39 ± 17.87	165.57 ± 8.95	160.11 ± 7.48
P		0.00	/
		0.01	
	/		0.71
μ albuminurie (mg/24h)	20.28 ± 5.29	33.00 ± 2.09	28.06 ± 9.46
P		0.00	/
		0.01	
	/		0.06
Glucosurie	/	1.64 ± 0.49	1.97 ± 0.67
P	/		0.12
Acétonurie	/	1.64 ± 0.49	2.02 ± 0.62
P	/		0.05

A partir du tableau III.17, on constate :

- Une augmentation des valeurs moyennes de créatinine chez les adolescents diabétiques (soit nouveaux ou anciens) par rapport au groupe témoin.
- Les valeurs moyennes de créatinine sont aussi différentes entre les adolescents diabétiques anciens par rapport aux nouveaux ($p < 0.05$).
- Une augmentation significative de protéine de 24 h et de micro-albuminurie chez les adolescents diabétiques (DID nouveaux et anciens) par rapport au groupe témoin ($p < 0.05$).
Aucune différence significative n'a été constaté chez les diabétiques anciens par rapport aux nouveaux ($p > 0.05$).
- il n'existe pas une différence significative de glucosurie et acétonurie chez les adolescents diabétiques anciens par rapport aux adolescents diabétiques nouveaux ($p > 0.05$).

III.4- Exploration de fonction hépatique

Tableau III.18 : Variation de la concentration sérique de DT, BD chez les enfants témoins, les enfants diabétiques de type 1 nouveaux et anciens.

	Témoins	DID nouveaux	DID anciens
BT (mg/l)	5.79 ± 1.23	6.31 ± 1.37	5.91 ± 4.31
P		0.06	/
		0.87	
	/		0.55
BD (mg/l)	1.58 ± 0.78	1.64 ± 0.57	1.34 ± 0.35
P		0.66	/
		0.30	
	/		0.08

A partir du tableau III.18, on constate :

- Aucune différence significative ($p > 0.05$) de Bilirubine T et D chez les enfants diabétiques nouveaux et anciens par rapport au groupe témoin normal. et chez les diabétiques nouveaux par rapport aux anciens.

Tableau III.19 : Variation de la concentration sérique de DT, BD chez les adolescents témoins, les adolescents diabétiques de type 1 nouveaux et anciens.

	Témoins	DID nouveaux	DID anciens
BT (mg/l)	8.41 ± 14.14	5.98 ± 1.50	7.09 ± 1.84
P		0.52	/
		0.59	
	/		0.05
BD (mg/l)	1.24 ± 0.29	1.07 ± 0.59	1.93 ± 0.50
P		0.27	/
		0.00	
	/		0.01

A partir du tableau III.19, on constate :

- Aucune différence significative de Bilirubine totale n'a été constatée, chez les adolescents diabétiques nouveaux et anciens par rapport au groupe témoin. et chez les adolescents diabétiques nouveaux par rapport aux anciens ($p > 0.05$).
- Une augmentation très hautement significative ($p = 0.000$) de Bilirubine D chez les adolescents diabétiques anciens par rapport aux groupe témoin ; et aussi par rapport aux adolescents diabétiques nouveaux.

Aucune différence ($p > 0.05$) n'a été constatée entre les adolescents nouveaux par rapport au groupe témoin.

III.5- Exploration lipidique

III.5.1- Chez les enfants

Tableau III.20: Variation de la concentration sérique du cholestérol total, des triglycérides chez les enfants sains (témoins), les enfants diabétiques de type 1 nouveaux et anciens.

	Témoin	DID nouveaux	DID anciens
Cholestérol (g/l)	0.92± 0.26	1.02± 0.21	1.49 ± 0.43
p		0.00	/
		0.01	
	/		0.93
TG (g/l)	0.51 ± 0.17	0.88± 0.31	0.92± 0.6
P		0.00	/
		0.00	
	/		0.06

A partir du tableau III.20 on constate :

- Une différence significative entre les valeurs moyennes de cholestérol chez les enfants diabétiques nouveaux et anciens par rapport au groupe témoin ($p < 0.05$). le taux de cholestérol augmente chez les enfants atteints de DID. Par contre, il n'y a pas de différence significative du taux de cholestérol chez les enfants diabétiques anciens par rapport aux nouveaux ($p > 0.93$).
- Les valeurs moyennes de triglycérides sont élevées chez les enfants diabétiques nouveaux et anciens par rapport au groupe témoin ($p = 0.00$). Par contre, la différence n'est pas significative chez les enfants diabétiques anciens par rapport aux nouveaux ($p > 0.06$).

III.5.2- Chez les adolescents

Tableau III.21 : Variation de la concentration sérique du cholestérol total, des triglycérides chez les adolescents sains (témoins), les adolescents diabétiques de type 1 nouveaux et anciens.

	Témoin	DID nouveaux	DID anciens
Cholestérol (g/l)	1.16 ± 0.15	1.53 ± 0.10	1.66 ± 0.93
P		0.00	/
		0.02	
	/		0.62
TG (g/l)	0.68 ± 0.17	2.14± 0.62	2.31± 2.08
P		0.01	/
		0.00	
	/		0.77

- Les valeurs moyennes de cholestérol sont supérieures chez les adolescents diabétiques nouveaux et anciens par rapport au groupe témoin ($p < 0.05$). La différence n'est pas significative chez les adolescents diabétiques anciens par rapport aux nouveaux ($p > 0.62$).
- Les valeurs moyennes de triglycérides sont élevées chez les adolescents diabétiques nouveaux et anciens par rapport au groupe témoin ($p < 0.05$).
- Par contre, la différence n'est pas significative chez les enfants diabétiques anciens par rapport aux nouveaux ($p > 0.77$).

IV- Dépistage des complications

IV.1- Répartition des enfants diabétiques de type 1 nouveaux et anciens en fonction des complications.

Un diabète de type 1 non diagnostiqué ou mal contrôlé par les traitements peut provoquer des complications aiguës sous la forme de malaises graves. La figure III.24 représente la répartition des enfants diabétiques de type 1 nouveaux et anciens en fonction des complications associés à la maladie.

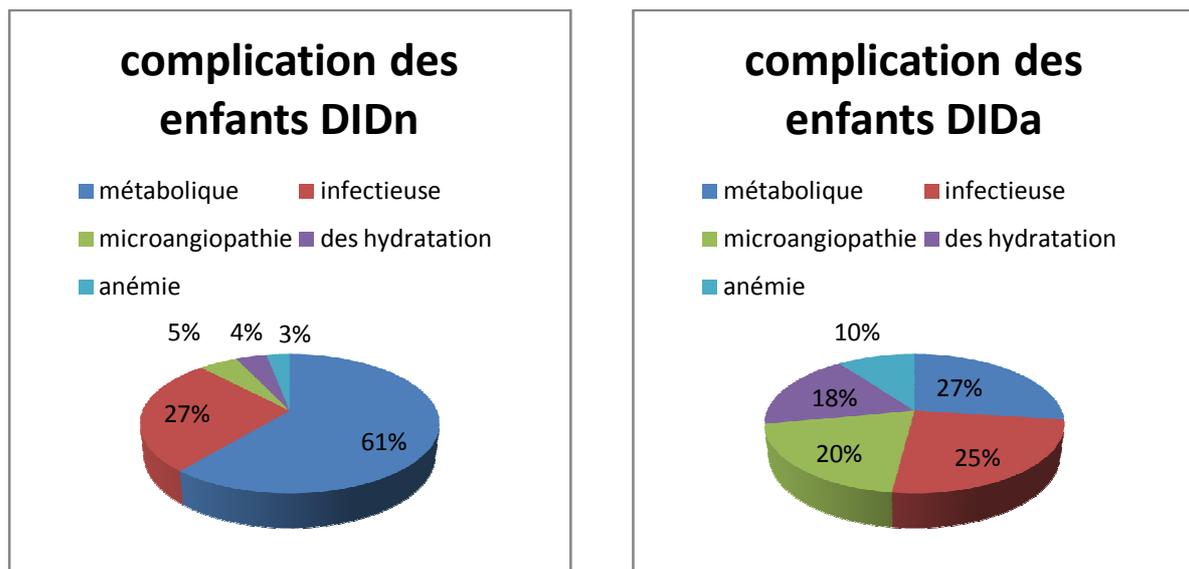


Figure III.25 : Répartition des enfants diabétiques de type 1 nouveaux et anciens en fonction des complications.

A partir des représentations graphiques ci-dessus, on constate :

- les complications métaboliques, spécifiquement l'hyperglycémie, représentent 61% chez les enfants diabétiques nouveaux par rapport aux enfants diabétiques anciens où ces complications représentent 27%.
- Les complications infectieuses viennent en deuxième position avec un taux de 27 % des enfants nouveaux diabétiques et 25% chez les anciens.
- Les complications micro-angiopathique (néphropathie, rétinopathie) sont plus développées chez les enfants diabétiques anciens (20%) que chez les nouveaux (5%).
- La déshydratation et l'anémie sont enregistrées beaucoup plus chez les enfants diabétiques anciens que les nouveaux.

IV.2- Répartition des adolescents diabétiques de type 1 nouveau et anciens en fonction des complications.

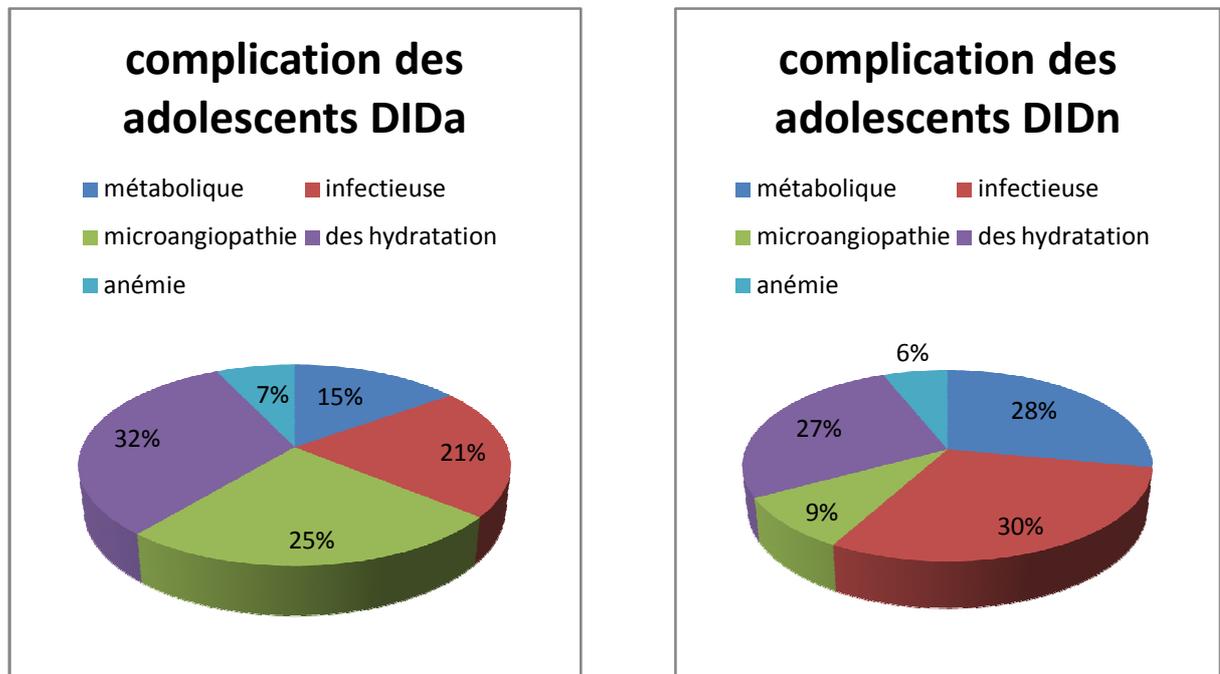


Figure III.26 : Répartition des adolescents diabétiques de type 1 nouveau et anciens en fonction des complications

A partir des représentations graphiques ci-dessus, on constate :

- les complications métaboliques, spécifiquement l'hyperglycémie, représentent 28% chez les adolescents diabétiques nouveaux par rapport aux adolescents diabétiques anciens où ces complications représentent 15%.
- Les adolescents diabétiques nouveaux ayant des complications infectieuses représentent 30%, les adolescents diabétiques anciens 21%.
- Les complications micro-angiopathiques sont plus développées chez les adolescents diabétiques anciens (25%) que chez les nouveaux (9%).
- Les cas de déshydratation ou de l'anémie sont enregistrés beaucoup plus chez les adolescents diabétiques anciens plus que les nouveaux.

V. Traitements

V.1- Répartition des diabétiques en fonction de mode de l'utilisation de régime alimentaire.

V.1.1- Chez les enfants

Tableau III.22 : Distribution des enfants en fonction de l'utilisation de régime alimentaire.

Groupe	DID n	DID a
Régime alimentaire		
oui	55%	83%
non	45%	17%
X²	0.36	0.46
P	0.01	0.01

- Les enfants diabétiques nouveaux et anciens qui utilisent le régime alimentaire sont supérieurs à ceux qui ne sont pas l'utilisés, avec une différence significative $p=0.01$.
- Le régime alimentaire est fréquemment utilisé par les diabétiques anciens par rapport les diabétiques nouveaux.

V.1.2- Chez les adolescents

Tableau III.23 : Distribution adolescents en fonction de l'utilisation de régime alimentaire.

Groupe	DID n	DID a
Régime alimentaire		
oui	64	91
Non	36	9
X²	0.40	0.53
P	0.01	0.01

- Les adolescents diabétiques nouveaux et anciens qui utilisent le régime alimentaire sont supérieurs à ceux qui ne sont pas l'utilisés, avec une différence significative $p=0.01$.
- Le régime alimentaire est fréquemment suivi par les diabétiques anciens par rapport les diabétiques nouveaux.

V.2- Répartition des malades en fonction de mode de suivi de glycémie

V.2.1- chez les enfants

Tableau III.24 : Distribution des enfants en fonction de mode de suivi de glycémie.

	DID n	DID a
Mode de suivi		
régulier	55	58
Non régulier	45	42
X²	0.36	0.37
P	0.01	0.01

- Les enfants nouveaux ou anciens qui ont suivi leur glycémie régulièrement sont supérieurs à ceux qui ne sont pas suivi, avec une différence significative p=0.01.
- Tous les diabétiques soit nouveaux ou anciens suivent leur glycémie de manière régulière.

V.2.2.chez les adolescents

Tableau III.25 : Distribution des adolescents en fonction de mode de suivi de glycémie

	DID n	DID a
Mode de suivie		
régulier	36	88
Non régulier	64	12
Khi-deux	0.40	0.52
X²	0.04	0.01

- La pluparts des adolescents diabétiques ne sont pas suivi leur glycémie régulièrement. Par contre la majorité des adolescents diabétique anciens sont suivi leur glycémie de manière régulier.
- Le mode de suivi est en augmentation avec l'ancienneté de la maladie (nouveaux 36%, anciens 88%).

V.3-Répartition des diabétiques en fonction de l'équilibre glycémique.

V.3.1- Chez les enfants

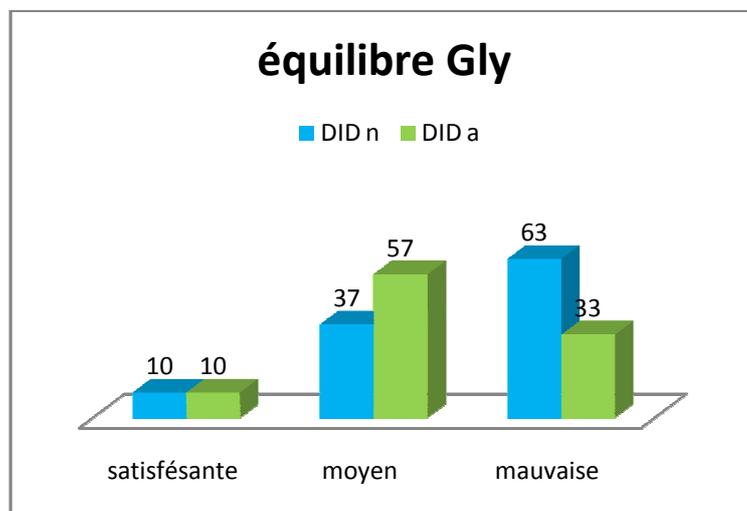


Figure 27 : Distribution des enfants en fonction de l'équilibre Glycémique.

La majorité des diabétiques nouveaux ont un équilibre glycémique mauvais (63%) par contre les anciens qui ont un équilibre glycémique moyenne (57%).

V.3.2- Chez les adolescents

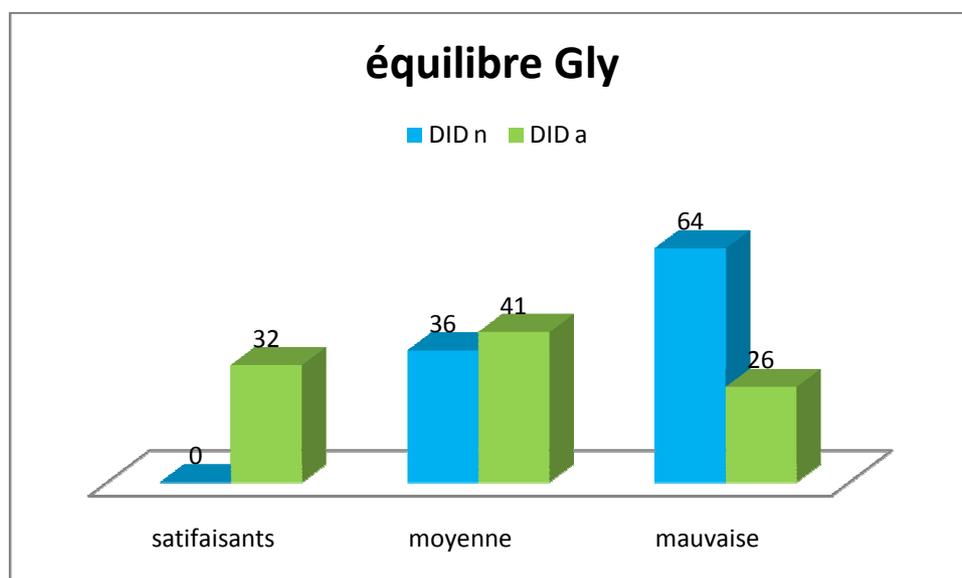


Figure 28 : Distribution des adolescents fonction de l'équilibre Glycémique.

La majorité des diabétiques nouveaux ont un équilibre glycémique mauvais (64%) par contre les anciens ont un équilibre glycémique moyenne (41%) et satisfaisant (32%).

VI- Corrélations

VI.1- Chez les enfants

Tableau III.26 : étude de corrélation entre le glucose différents paramètre biochimiques et hématologiques chez les enfants.

	témoins	P	DIDn	P	DIDa	P
Gly vs créa	0.277	0.01	0.431	0.01	0.810	0.001
Gly vs prot 24h	0.588	0.01	0.428	0.01	0.614	0.02
Gly vs micro-alb	0.626	0.01	0.380	0.02	0.590	0.04
Gly vs chol	0.58	0.001	0.310	0.01	0.513	0.01
Gly vs TG	0.187	0.001	0.565	0.02	0.589	0.03
Gly vs glu	/	/	0.726	0.00	0.953	0.00
Gly vs acét	/	/	/	/	0.959	0.00
Gly vs HB	-0.512	0.04	-0.288	0.01	-0.884	0.00
Gly vs HCT	-0.512	0.04	-0.378	0.03	-0.892	0.00
Gly vs VGM	-0.494	0.03	-0.378	0.09	-0.892	0.00
Gly vs fer sérique	-0.460	0.02	-0.289	0.025	-0.578	0.02

L'étude de corrélation entre les paramètres biochimiques et hématologiques chez les enfants diabétiques montre qu'il y a, dans les trois groupes :

- Une corrélation significativement positive entre le taux de glucose et les différents paramètres biochimiques étudiés (créa, prot 24h, micro-alb, chol T, TG, fer sérique, acétonurie, glucosurie).
- une corrélation significativement négative entre le taux de glucose et les différents paramètres hématologiques étudiés (HB, HCT, VGM).

VI.2-Chez les adolescents

Tableau III.27 : étude de corrélation entre le glucose différents paramètre biochimiques et hématologiques chez les adolescents.

	témoins	P	DIDn	P	DIDa	P
Gly vs créa	0.577	0.04	0.921	0.00	0.436	0.01
Gly vs prot 24h	0.588	0.01	0.910	0.00	0.376	0.02
Gly vs micro-alb	0.626	0.02	0.587	0.02	0.380	0.02
Gly vs chol	0.488	0.01	0.788	0.01	0.480	0.01
Gly vs TG	0.508	0.01	0.887	0.01	0.597	0.01
Gly vs glu	/	/	0.955	0.00	0.776	0.00
Gly vs acét	/	/	0.977	0.00	0.915	0.00
Gly vs HB	-0.512	0.04	-0.910	0.00	-0.389	0.03
Gly vs HCT	-0.512	0.04	-0.899	0.00	-0.345	0.04
Gly vs VGM	-0.494	0.03	-0.833	0.00	-0.918	0.00
Gly vs fer sérique	-0.460	0.02	-0.839	0.00	-0.534	0.03

L'étude de corrélation entre les paramètres biochimiques et hématologiques chez les adolescents diabétiques montre qu'il y a

- Une corrélation significativement positive entre le glucose et les différents paramètres biochimiques étudiés (créa, prot 24h, micro-alb, chol T, TG, fer sérique, acétonurie, glucosurie).
- Une corrélation significativement négative entre le glucose et les différents paramètres hématologiques étudiés (HB, HCT, VGM).

Chapitre IV

Discussion

Discussion

Selon les chiffres de la direction de santé de la wilaya de Tébessa concernant la fréquence de DID pendant la période (2010-2015), nous avons observé que le nombre des cas touchés par le DID était élevé en 2010, ce nombre a diminué en 2011. Depuis 2013, on observe que le taux est généralement en augmentation d'une année à une autre.

Nous avons également observé que la maladie touche les enfants plus que les adolescents cela a été indiquée dans l'étude de **Levy-Marchal et al en 1990** qui rapportent que le DID est plus fréquents dans la tranche d'âge entre 2 et 14 ans ; et aussi les résultats d'une étude de **Mauny et al en 2005** faite sur 308 cas ont montré que l'incidence du DT1 était dans un âge très précoce entre 6 mois et un an.

Gardner et al en 1999 montrent que l'incidence la plus observée en Finlande du diabète de type 1 concerne particulièrement les enfants de moins de 5 ans.

Selon l'OMS, l'évolution des taux d'incidence de DID sur plusieurs années montre une tendance à l'augmentation particulièrement ente 0 et 4 ans ce qui témoigne d'une interaction génétique environnement (**Mlata, 2013**)

La répartition des antécédents familiaux de diabète était différente selon le degré et le lien de parenté. Lorsque l'un des deux parents est diabétique de type 1, le risque de transmission à la descendance est de l'ordre de 62%, plus précisément 45 % si le père est diabétique, 17 % si c'est la mère. 6% si le frère et la sœur sont diabétique. La proportion des diabétiques sans antécédents familiaux de diabète est autour de 32%.

Axel Kahn en 2002 mentionne que l'un des deux parents est diabétique de type 1, le risque de transmission à la descendance est de 5 % dans le diabète de type1, plus précisément 6 % si le père est diabétique, 3 % si c'est la mère.

Louis kremp en 2005, un frère ou une sœur d'un enfant DT1, le risque de devenir diabétique est en moyenne de 3%. S'ils n'ont aucun antigène des cellules β des îlots de Langerhans en commun, il est de 1%, s'ils ont deux antigènes, il est de 20%.

M. Alan Permutt et al 2005 ont trouvé dans leurs travaux que le frère d'un diabétique de type 1 a un risque de 5 à 10% de développer lui aussi la maladie. Ce risque est peut-être de 12 à 100 fois plus élevé que celui de la population générale (0.1% à 0.4%). Ils ont aussi constaté une concordance plus grande entre des jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes

Nos résultats concernant l'étude d'IMC montrent qu'il y a une différence significative entre le témoin et un diabétique enfant ou adolescence, nouveau ou ancien (enfant nouveau 30.29 ± 3.94 , enfant ancien 29.29 ± 0.65 par rapport le témoin 22.47 ± 6.47 et adolescent nouveau 30.87 ± 2.48 , adolescent 32.43 ± 1.70 par rapport le témoin 23.04 ± 3.85).

Aussi l'IMC est en augmentation chez les diabétique anciens par rapporte les diabétiques nouveaux. Ces résultats sont similaires avec l'étude de **Benhamlaoui et Ferdi (2016)**, qui ont montré que l'IMC de diabète type 1 (31.52 ± 9.56) est supérieur de témoin (28.65 ± 7.49). Ainsi **Wilkin en 2001** mentionne que la fréquence de l'obésité des enfants augmentent dans un pays, plus la prévalence du DT1 y augmente, plus l'IMC d'un enfant est élevé, plus tôt se déclarera son DT1. Mais cette hypothèse n'est pas confirmée par **Betts et al en 2005**.

Dans notre population des malades la température est plus élevée chez un diabétique enfant ou adolescence, nouveau ou ancien par rapport le témoin et chez les enfants et les adolescences diabétique anciens par rapport les enfants et les adolescences diabétiques nouveaux.

A. Doumbia et al en 2007 citent quelque causes de la fièvre retrouvées chez les diabétiques : le paludisme représentait 28,05 % ; l'infection urinaire basse 23,17 % ; les lésions au pied 23,17 % ; l'infection bucco-dentaire 22,56 % et l'infection ORL ; 3,05 %

Nous avons constaté que le pourcentage de l'HTA chez les diabétiques nouveaux est moins que des diabétiques anciens. Cela a été expliqué par **Laboureau et al en 2002** : L'hypertension artérielle est une maladie fréquemment associée au diabète. La physiopathologie est différente selon qu'il s'agit d'un diabète de type 1 ou de type 2. Dans le diabète de type 1, l'hypertension est souvent la conséquence d'une néphropathie sous-jacente. Chez le diabétique de type 1, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion restent le traitement préconisé en première intention, du fait de leurs propriétés néphroprotectrices.

Dans nos résultats on observe une hyperglycémie presque chez tous les malades. **AUBERVAL en 2010** a expliqué l'hyper glycémie par la destruction des cellules β dans le diabète de type 1 diminue et inhibe la production d'insuline et il en résulte une non pénétration du glucose dans les cellules et par conséquent une hyperglycémie qui explique l'apparition de plusieurs symptômes surtout l'hydratation qui a un taux augment au cours l'ancienneté de la maladie. Cette étude concorde avec nos résultats ; l'hydratation a été enregistrée chez la majorité des malades.

Dans l'étude de **Bouattar et al en 2009**, il a été noté que 78,4 % des diabétiques sans complications rénales et 64,1% des insuffisances rénales ont une glycémie déséquilibrée. En revanche, il n y a pas une différence significative entre les diabétiques enfants ou adolescents nouveaux par rapport les enfants et les adolescents diabétiques ancien parce que tous les patients de notre études sont hospitaliers.

Concernant les paramètres hématologique, nous avons trouvée une différence significative entre les témoins et les diabétiques nouveaux et anciens soit enfant ou adolescences, c'est-à-dire l'anémie est plus fréquente chez les diabétiques de type 1.

Dans leur étude concernant 104 patients diabétiques, 23 femmes et 81 hommes, **K Amani et MEA Amani en 2009** ont trouvé 104 patients diabétiques présentent une anémie (92,4 % des patients ont un diabète de type 2 et 7,6 % de type 1). L'anémie est souvent retrouvée chez le diabétique, ses caractères évolutifs ne semblent pas être liés au type de diabète. Son étiologie semble être dominée par la maladie de Biermer dans le diabète de type 1 (association de maladies auto-immunes).

Nicola O'Connell en 2003 trouve dans leur étude que l'une des causes de l'anémie chez les personnes atteintes de diabète est la néphropathie. Notre résultats montre que tout les diabétiques anciens soit un enfant ou adolescents présentent des complications néphropathiques. Et nous avons trouvé une différence significative entre les diabétiques nouveaux et anciens (enfant ou adolescences), c'est-à-dire le taux de l'anémie est en augmentation avec l'évolution de la maladie.

L'étude de corrélation entre la glycémie et l'HB, HCT, VGM, fer sérique indique qu'il y a une relation négative entre ces paramètres (avec un effet > 50%). **O'Connell en 2003** expliqua que la fatigue et la léthargie sont associées au diabète, mais sont généralement dues à un mauvais contrôle glycémique (sucre). Cependant, cette fatigue peut avoir d'autres causes et parmi celles-ci l'anémie qui due par une altération de la fonction de l'érythropoïétine (une protéine qui se forme dans le rein, stimule la production des globules rouges, qui transportent l'oxygène depuis les poumons). Toutefois, sous certaines conditions, notamment la présence de diabète, la production de l'érythropoïétine est entravée ou son action est altérée. Par conséquent, le nombre de globules rouges est insuffisant, ce qui entraîne une faible concentration d'hémoglobine et l'anémie.

Chez les enfants et les adolescents diabétiques nouveaux la créatinine est toujours dans les normes physiologiques. Cela signifie selon différents études que la fonction rénale est donc préservée, ces résultats se Concordent avec ceux de **Bouattar et al en 2009** qui ont trouvé un taux de $8,2 \pm 2,1$ mg/l chez un groupe des malades similaire.

Chez les enfants et les adolescents diabétiques anciens, nous avons observé un taux moyen de créatinine supérieure à la valeur de norme physiologique, cela se traduit selon les travaux de **Bouattar et al en 2009 ; Lasaridis et Sarafidis en 2005** qui montraient clairement que le taux de la créatinine sanguine augmente dès le stade précoce de la néphropathie diabétique. **Boeri et al en 1998** montrent que l'augmentation significative des concentrations sérique de la créatinine signifie que la population des malades est exposée au risque d'insuffisance rénale qui serait due aux complications générées par le processus de macro-angiopathie. Ces anomalies de la fonction rénale chez les diabétiques sont citée par plusieurs auteurs **Molnar et al en 2000, Shichiri et al en 1999. Tsinalis et Binet en 2006** qui mentionnent que la créatinine est considérée depuis longtemps comme le meilleur marqueur endogène de la filtration glomérulaire. Cependant, la plupart des études suggèrent que la créatinine sérique a comme principal inconvénient le non diagnostic de l'insuffisance rénale

débutante (**Dussol, 2011**), et doit s'accompagner d'une estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG), pour être correctement interprété (**Weekers et Krzesinski, 2005**).

Nos résultats montrent clairement que la micro-albuminurie et la protéinurie de 24 h sont non équilibrées chez enfants et les adolescents diabétiques anciens (> 20mg/ 24h pour μ alb, >150mg/24h pour protéine de 24h) par rapport au groupe témoin ce qui était bien démontré par **Macisaac et Jerums en 2003** où il y a une évolution vers un stade plus avancé de néphropathie, caractérisé par des taux beaucoup plus élevés d'excrétion de protéine dans l'urine (protéinurie de 24 h)

Chez le diabétique de type 1, La détection de la micro-albuminurie est principalement utilisée pour évaluer la glomérulopathie du diabétique de type 1, ce qui a été prouvé par **Chevenne et Fonfrède en 2001**.

Fauvel et lavill, 2006 ont indiqué que la modification de la filtration glomérulaire entraîne une excrétion urinaire d'albumine, qui témoigne une atteinte rénale.

Combe et al en 2004 ; Knebelmann B, 2006 ont montré qu'une acidose métabolique responsable de l'utilisation des acides aminés, est suite à une perte rénale des protéines, plus précisément, en cas d'atteinte du fonctionnement du rein ou du système vasculaire présent à l'intérieur des reins, le filtre laisse passer l'albumine dans les urines, d'abord en petite quantité (micro-albuminurie) puis, si rien n'est fait, en plus grosse quantité de protéinurie.

Quand la quantité de micro- albuminurie et la protéine de 24h ne dépasse pas la norme physiologique, des infections urinaires apparaissent avec des proportions égales chez les diabétiques nouveaux.

Dans la présente étude, le glucose est significativement corrélé avec les créatinines, la protéine de 24h et la micro-albuminurie (avec un effet < 50%). L'étude de **Raccah en 2004** montre que l'hyperglycémie entraîne précocement une vasodilatation rénale favorisant l'augmentation du débit de filtration glomérulaire. L'élévation de la pression capillaire glomérulaire interagit avec les effets de la glycation et induit des modifications glomérulaires notamment la prolifération mésangiale avec l'accumulation de la matrice extracellulaire et l'épaississement de la membrane basale ce qui contribue à l'apparition de micro et macroalbuminurie (protéinurie).

Autre étude de **Baalbaki en 2012** suggère que l'hyperglycémie chronique se caractérise par l'apparition retardée de lésions caractéristiques dont les conséquences se manifestent au niveau de la rétine, des glomérules rénaux et des nerfs périphériques.

De plus, **Nathalie en 2010** indique que l'hyperglycémie a pour conséquence la non réabsorption du glucose par le tubule rénal, ce qui entraîne une glycosurie et ce dernier s'accompagne de l'acidocétose (acétonurie) qui apparaît lors de la β -oxydation

des acides gras libre par formation de corps cétoniques toxiques (acétone, β -hydroxypyruvate et acétoacétate) qui se comportent comme des acides dans le sang et diminue considérablement le pH sanguin.

Pour les taux de bilirubine total et conjugué notre échantillon présente une différence significative par rapport aux témoins, mais ne dépassant pas les normes physiologiques.

Quand les fonctions hépatiques sont normale la bilirubine est totalement transformé dans le foie en bilirubine conjugué, trois mécanismes y interviennent : captation hépatocytaire, glycuo-conjugaison et excrétion biliaire (**Go et al, 2004**)

Dans notre étude, on a trouvé une augmentation significative de la concentration sérique du Cholestérol total chez les enfants et les adolescents diabétiques nouveaux ou anciens par rapport aux témoins ($p < 0.05$).

Hiramatsu et al en 1985 montrent que l'hypercholestérolémie est due à l'altération de son métabolisme à cause de la glycation de la lipoprotéine B riche en cholestérol.

Nos résultats concordent avec l'étude de **Grankvist et al en 1981** qui ont montré que l'augmentation significative de la cholestérolémie, de la triglycéridémie est associée au mauvais contrôle métabolique des diabétiques. Plusieurs études ont montrés les mêmes résultats : **Khochtali et al en 2009, El Latifi et al en 2011**

Oulahiane et al en 2011 affirment que la mesure de la concentration des triglycérides sanguins est importante dans le diagnostic et le suivi de l'hyperlipidémie, facteur de risque vasculaire notamment chez les diabétiques. Dans notre étude nous notons une augmentation significative des triglycérides sériques chez les enfants et les adolescents diabétiques (nouveaux et anciens) par rapport aux témoins ($p < 0.05$). **Adeli K et al en 2001** expliquent cette hypertriglycéridémie d'une part, par l'augmentation de la production hépatique des VLDL et d'autre part, par la réduction du catabolisme des VLDL par diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase.

Kershner et al en 2006 ont montré que les enfants diabétiques n'ont pas un profil lipidique optimal.

Tolenen et al en 2009 ; Gourdi en 2001 montrent que le triglycéridémie n'est plus des marqueurs de risque indépendants, du fait que les niveaux de triglycérides augmentent également en fonction de la gravité de l'atteinte rénale, dont le caractère athérogène peut être accentué par le déclin du DFG une augmentation des triglycérides. L'hypertriglycéridémie serait en rapport avec une accumulation des VLDL et IDL, due à une diminution des activités lipolytiques de la lipoprotéine lipase et de la lipase hépatique (**Jamoussiet al., 2005**).

L'hyperglycémie favorise l'augmentation de triglycérides et de cholestérol total ce qui contribue à l'apparition des complications micro-angiopathiques notamment l'athérosclérose (avec un effet $< 40\%$), ces résultat concordent avec les travaux de **Sachon et al en 1998** qui affirment que le bon équilibre glycémique est un objectif

probablement plus strict pour la prévention de la microangiopathie (moins de 1,20 g/L avant les repas, moins de 1,40 g/L 2 heures après les repas).

En ce qui concerne le régime alimentaire, nous avons constaté que presque tous les patients utilisent un régime alimentaire précis, **Margarét et al en 2008** indiquent que si les doses d'insuline sont bien adaptées à la teneur en glucides des repas, le patient a plus de liberté et le contrôle de la glycémie est meilleur mais il n'est pas nécessaire d'utiliser de rapports insuline/glucides. Il faut aussi tenir compte de l'effet des protéines et des graisses sur l'absorption du glucose. La thérapie nutritionnelle doit être individualisée (selon les besoins nutritionnels de l'enfant ses habitudes alimentaires, son mode de vie, ses capacités et son intérêt) et doit permettre une croissance et un développement normaux sans nuire au contrôle glycémique. La thérapie nutritionnelle doit être évaluée régulièrement, soit au moins une fois par année.)

Un contrôle régulier et permanent de la glycémie, de la tension artérielle, du régime alimentaire ainsi qu'une prise en charge thérapeutique adéquate est une solution pour mieux vivre avec le diabète (**roudwan salah azzedin, 2011**).

Conclusion

Conclusion

Le travail que nous avons entrepris a permis de préciser nos connaissances sur certains aspects épidémiologiques, biochimiques et physiopathologiques du diabète de type 1.

On a trouvé aussi que le diabète insulino-dépendant est plus développé chez les adolescents avec une ancienneté de la maladie que chez les enfants. L'équilibre du diabète est bien souvent plus difficile à la puberté, à la fois pour des raisons psychosociales (période d'affirmation de soi avec début de la prise en charge du diabète par le patient lui-même alors qu'elle était auparavant assurée par les parents, oppositions, conduites à risque...), mais également pour des raisons physiologiques propres à cette période de transition. L'explication physiopathologique avancée est avant tout hormonale aurait un rôle accélérateur des complications.

Nous pouvons conclure que les causes exactes de l'apparition du diabète de type 1 chez les enfants plus que chez les adolescents demeurent inconnues. Des facteurs environnementaux et géniques pourraient être impliqués. Cependant l'alimentation est une cause importante de DID chez les enfants lorsque le sérum albumine a été impliquée dans le déclenchement de cette maladie chez les enfants se nourrissant au lait de vache au début de leur vie.

Aussi certains vaccins déclenche le diabète chez les enfants ayant 2 moins.

La connaissance précise du diabète de l'enfant et de l'adolescent en Algérie et notamment à Tébessa nécessite encore des études en particulier sur l'épidémiologie avec un dépistage systématique qui permettra de déterminer sa fréquence réelle.

Bibliographie

Références Bibliographiques

[1] **A. Fagot-Campagna, I. Romon, S. Fosse, C. Roudier**, Institut de veille sanitaire, Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France, Maladies chroniques et traumatismes, 2011.

[2] **A. Fontbonne, D. Simon**. Épidémiologie du diabète, Endocrinologie-Nutrition, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 2001, 10-366-B-10, 9 p.

[3] **A. Grimaldi**, Questions d'internat, Diabétologie, Faculté de médecine Pierre Marie Curie, Paris, France, 2000, pp15-19.

[4] **A. Hiramatsu, K. Bierman, E.L. Chait**, Metabolism of low density lipoprotein from patients with diabetic hypertriglyceridemia by culture of human skin fibroblasts. Diabetes, 1985, Vol34 : 8-14.

[5] **A. Kahn**, généticien, interviewé par Futura Sciences, 2002.

[6] **A.K. Kershner, SR. Daniels, G. Imperatore, SL. Palla, DB. Petitti, DJ. Pettitt, S. Marcovina, LM. Dolan, RF. Hamman, AD. Liese, C. Pihoker, BL. Rodriguez**, Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes, The Search for diabetes in youth study. JPediatr, 2006; 149:314-9.

[7] **A. Kukreja, N. K. Maclaren**, NKT Cells and Type-1 diabetes and the "Hygiene Hypothesis" to explain the rising incidence rates diabetes, Technology & Therapeutics, (2002), 4(3): 323- 33.

[8] **A. Langlois**, Thèse de 3ème cycle, Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation, approche génétique ou pharmacologique ?, Université Louis Pasteur. Strasbourg, France, 2008.

[9] **A.N. Lasaridis, P.A. Sarafidis**, Néphropathie diabétique et traitement antihypertenseur : quelles sont les leçons des essais cliniques ? , EMC- Néphrologie, 2005, 2: 182-93.

[10] **A. Oulahiane, N. Elhadad, Z. Elmazouni, H. Iraqui, et al**, Dyslipidémie et risque cardio-vasculaire chez les diabétiques de type 2, Diabetes & Metabolism, 2011, vol.37.Iss.1: p, A78.

[11] **A. Philipp-Gerbera, D.B. Zimmermann, G.A. Spinassam**, Diabète sucré de type 1 – nouveaux développements dans l'insulinothérapie intensifiée, Affoltern am Albis, Forum Med, 2013, 13(23):443–447.

- [12] **A. Salah Laouer**, Le diabète dans l'histoire, dossier diabète, vivre et comprendre le diabète de type 2, Ed., ellipses mars 2003, pp 1.
- [13] **A. Stuebe**, Allaitement et diabète; bienfaits et besoins spécifiques, Diabètes Voice, 2007, Vol.52. No.1 : 26-29.
- [14] **B.D. Williams**, Can cows milk increase your diabetic risk ?, Top external factor that can cause diabetes, **2009**, www.ezinearticles.com. Mai. 2011.
- [15] **B. Doumas** , Albumine Clin. Chim Acta, 1971, 31, 87.
- [16] **B. Dussol**, Différents stades de l'insuffisance rénale chronique, recommandations. Immuno analyse et biologie spécialisée, 2011, 26 : 55-59.
- [17] **B. Dussol**, Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale ; Immuno-analyse et biologie spécialisée, 2011, 26 : 6-12 .
- [18] **B. D. Williams**, Can cow's milk increase your diabetic risk?, Top external factor that can cause diabetes, 2009. www.ezinearticles.com, Mai 2011.
- [19] **B.Guillaume**, utilisation rationnelle des nouveaux analogue de l'insuline dans le traitement du diabète de type 1 chez les enfants et adolscents : experince personnel, 2015.
- [20] **B. Knebelmann**, Micro albuminurie : définitions et intérêt, Place du rapport micro albuminurie/créatinémie, Biotribune, 2006, No 18 : 12-14.
- [21] **B. Jacotot, B. campillo**, Nutrition humaine. Ed., masson paris, 2003, pp 233-234.
- [22] **B. Vialettes, C. Atlan, D. Conte, D. Raccah, G. Simonin**, Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte, Complications, Endocrinologie nutrition, Faculté de médecine de Marseille, 2006,1-45.
- [23] **C. Boudon**, Physiologie humaine, pradel, France, 2009, pp 348-357.
- [24] **C. Combe, B. Vendrely, K. Moreau, C. Lasseur, A. Aparicio**, Métabolisme protéique et insuffisante rénale chronique, EMC –Néphrologie, 2004, 1 : 2 -15.
- [25] **C. Lebreton et M. leconte**, Diabétologie endocrinologie, ed., marketing S.A. ,2011, pp 85-88.

- [26] **C. Levy-Marchal, L. Papoz, C. deBeaufort, J. Doutreix, V. Froment, J. Voirin, A. Collignon, B. Garros, Y. Schleret, P. Czernichow**, Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus, France, 1988, *Diabetologia*, 33 :465-9.
- [27] **C. Obelli, B. Staelsetal**, *Diabetes Care*, Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète, 2012, doi: 10.2337/dc12-0660.
- [28] **C.P. Kimball and JR. Murlin**, Aqueous extracts of pancreas. III. Some precipitation reactions of insulin. *J. Biol. Chem*, 1923, 58(1):337-346.
- [29] **C.Sachon, A.Grimaldi, A.Heurtier**, Complications du diabète, *Encyclopédie Pratique de Médecine*, 1998, 3-0850, pp 7.
- [30] **C.Sachon, P.Cornet, A.Grimaldi**, Diagnostic du diabète, *AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 1999, 3-0800, pp4.
- [31] **D. Daneman**, Type 1 diabètes. *Lancet*, 2006, 367(9513):847-58.
- [32] **D. Boeri, L.E. Derchi, C. Martinoli, G. Simoni, L. Sampietro, D. Storace, L. Ponte, C. Calvi, T. Bouattar, S. Ahid, S. Benasila, M. Mattous, H. Rhoo, et al.**, Les facteurs de progression de la néphropathie diabétique : prise en charge et évolution. *Néphropathie etThérapeutique*, 2009, 5 :181-87.
- [33] **D. Chevenne, M. Fonfrède**: Actualité sur les marqueurs biologiques du diabète. *Immunoanal. Biol.*, 2001, Spec. 16 : 215-229.
- [34] **D. Chevenne, M. Fonfrède**, Actualité sur les marqueurs biologiques du diabète. *Immunoanal. Biol.*, 2004, Spec. 16 : 215-229.
- [35] **D. Grassi, C. Lippi, S. Necozione, G. Desideri, C. Ferri**, Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. *Am. J. Clin. Nutr*, 2005, 81(3):611-4.
- [36] **D. Raccach**, Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré, Elsevier SAS. *EMC-Endocrinologie*, 2004, 1: 29–42.
- [37] **D.S. Fong, LP. Aiello, FL. Ferris, R. Klein**, Diabetic retinopathy, *Diabetes Care*, 2004, 27(10):2540-53.
- [38] **D. Tsinalis, I. Binet**, Appréciation de la fonction rénale, Créatinémie, Urée, et filtration glomérulaire. *Forum. Med*, 2006, 6 : 414-19.

[39] **D. Voet, JG. Voet**, Biochimie, 2ème édition. , Edition De Boeck, France, 2005, pp 626-707.

[40] **E. Hyppönen, E. Läärä, A. Reunanen, MR, Järvelin, SM. Virtanen**, Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: abirth-cohortstudy. Lancet, 2001, 358(9292):1500-3.

[41] **E. P. Reaven, and G. M .Reaven**, Structure and function changes in the endocrine pancreas of aging rats with reference to the modulating effects of exercise and caloric restriction. J Clin Invest, Jul, 1981, 68(1): 75–84.

[42] **E. Renard, P. Schaepelynck-Bélicar**, Implantable insulin pumps, A position statement about their clinical use, Diabetes Metab, 2007, 33(2):158-66.

[43] **F. Galtier**, Le diabète gestationnel; Définitions, épidémiologie, facteurs de risqueEMC, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2010, 39, S144–S170.

[44] **F. Mauny, M .Grandmottet, C. Lestradet, J. Guitard, D. Crenn, N. Floret, M. Olivier-Koehret, JF. Viel**, Increasing trend of childhood type 1diabetes in Franche-Comte , analysis of age and period effects from 1980 to 1998. EUR. J. Epidemiol, 2005, 20:325-9.

[45] **F.Collart**, Insuffisance rénale, protéinurie et néphropathie diabétique, Bruxel, 2003, Rev. Med, 4 : 257-62.

[46]**F. Duron, A. Heurtier**, Complications du diabète en dehors des accidents métaboliques aigus. Faculté de Médecine, Pierre et Marie Curie, 2010, Paris, France. www.chusa.jussieu.fr. Avril.2005.

[47]**F. Tournant, A. Heurtier, F. Bosquet, A. Grimaldi**, Classification du diabète sucré, Critères diagnostiques et dépistage, Endocrinologie-Nutrition, Encycl. Méd. Chir, Elsevier, Paris, 1998,10-366-A-10.

[48]**G. Wilcox**, Insulin and InsulinResistance, Clin BiochemRev. May, 2005; 26(2): 19–39.

[49] **I. Jordan, P. Audra, G. Putet**, Nouveau-nés de mère diabétique, EMC, Elsevier Masson SAS, Pédiatrie, Paris, 2007, 4-002-S-50.

[50] **I. Khochtali, W. Dabbabi, W. Zoukar, O.M. Kacem, S. Mahjoub**, Profil métabolique chez une population de diabétiques de type 1 à propos de 100 cas, Elsevier Masson SAS, Diabetes Metab, 2009, 35 : A29-A89.pp259.

[51] **I.M. Stratton, E.M. Kohner, S.J. Aldington, R.C. Turner et al**, Risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes, *Diabetologia*.2001, 44: 713-22.

[52] **Inconnu**, Gestion de la glycémie, Activité physique et diabète, Principes de base, Le soin des pieds : une étape vers une meilleure santé, Rester en santé avec le diabète, Lignes directrices de pratique clinique 2013 de l'Association canadienne du diabète, diabètes, 2014 ca 1-800 BANTING.

[53] **I.Quesada, E. Tudurí, C. Ripoll, A. Nadal**, Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *J. Endocrinol*, 2008, 199(1):5-19.

[54] **J. Banyou-Bredent, V.Szmidt-Adjide**, Cardiovascular risk factors associated with diabetes in an Indian community of Guadeloupe, a case control study, *Diabètes Metab*, 1990, 25(5):393–8.

[55] **J.L. Davies, Y. Kawaguchi, S.T. Bennett, J.B.Copeman, H.J.Cordell, L.E. Pritchard, P.W. Reed, S.C.L.Gough, S.C. Jenkins, S.M. Palmer, K.M. Balfour, B.R. Rowe, M.Farrall, A.H. Barnett, S.C. Bain, J.A. Todd**, A genome-widesearch for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature*. 1994; 371: 130-136.

[56] **J. Leroy**, Diabète sucré, Elsevier, Encyclopédie vétérinaire Endocrinologie, Paris, 1999,0900.

[57] **J.-P. Fauvel, M. Laville**, Protéinurie, Elsevier SAS, Néphrologie & Thérapeutique, 2006, 2 : 32-40.

[58] **k. Abla benhamlaoui et N. Ferdi**, diabetes and mitabolic disorders, a study among population of adults in tebessa (cité of Eastern algeria), 2016, *J diab met diso* 1 :100106.

[59] **K. Adeli, C.Taghibiglou , SC. Van Iderstine , GF. Lewis**, Mechanisms of hepatic very, low-density lipoprotein overproduction in insulin resistance. *Trends Cardiovascular Med*, 2001, 11(5):170- 6.

[60] **K. Amani, M.E.A. Amani**, Anémie chez le diabétique : quelles particularités ? 2009, DM35-S1-1262-3636-101019-200901072.

[61] **K. Bouziane, M. Touhami**, Aspects cliniques et génétiques du diabète de type 1 chez l'enfant de l'ouest Algérien, 3éme congrès Maghrébin d'endocrinologie diabétologie Alger, 2006, Vol. 53, No, 2 : 19-21.

[62] **K. Geoffrey**, Thèse de 3eme cycle, Rôle des sphyngo lipides dans la modification de la prolifération des cellules mésangiales rénales en réponse au produit avancés de glycation (AGE) : implication dans le développement de la néphropathie diabétique, Paris, 2005.

[63] **K.Grankvist, SL.Muklund, IB.Taljed**, catalase and glutathione peroxidase in mousse pancreatic islet b-cells and other tissues in the mousse, *Biochem*, 1981, J;199:393–8.

[64] **K. Jamoussi, F. Ayedi, N. Abida, K. Kamoun, et al**, Profil lipidique dans l'insuffisance rénale chronique au state d'hémodialyse, *Pathologie Biologie*, 2005, 53: 217-20.

[65] **L.A. Kaplan, A Kaplan, C.V. Mosby, St Louis et al**, *Glucose, Clin, Chem the Toronto, Princeton*, 1984; 1032-1036.

[66] **L.Arfa, A. Abid, R. Kéfi, S. Nouira**, Base génétique du diabète. XI éme congrès de la Société Tunisienne de médecine interne, 2008, www.stmi.org.tn, Janvier 2011

[67] **L. Baalbaki**, Les traitements innovants du diabète de type 1 : focus sur la greffe des ilots de Langerhans : son historique, son optimisation et ses ders réglementaires, *Pharmaceutical sciences*, 2012. p 15-16 et 25-25.

[68] **L.D. Dubois**, Progrès physiopathologiques dans le diabète de type1, *Revue du praticien*, 2010, Vol.60 :165-69.

[69] **L. Hashimoto, C. Habita, J.P. Beressi, M. Delepine, C. Besse, A. Cambon-Thomsen, I. Deschamps, J.I. Rotter, S. Djoulah, M.R. James, et al**. Genetic mapping of asusceptibility locus for insulin-dependent diabetes mellitus on chromosome 11q *Nature*. 1994;371(6493):161-4.

[70] **L.j. Appleman, A. Berezovskaya, I. Grass, V. Boussiotis**, CD28 Costimulation Mediates T cell expansion via IL-2-Independent and Il-2-dependent regulation of cell cycle progression. *J Immunol*, 2000; 164: 144–51.

[71] **L. kremp**, collectif, wolters kuluwer, puériculture et pédiatrie, france, 2005, p.586.

[72] **L. Margarét, M.D Lawson, P. Daniéle, W. Dianne**, le diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents, 2008, 32 suppliment 1.

[73] **L. Perlemuter, G. Collin de l'Hortet, J.L. Sélam**, Diabète et maladies métaboliques, 2003. www.books.google.fr. Avril .2010.

[74] **L. Rosenfeld**, Insulin: discovery and controversy, *Clin Chem*, 2002, 48(12):2270-88.

[75] **L. Weekers, J.M. Krzenski**, La néphropathie diabétique, *Rev. Med*, 2005, Liège.60 (5-6) :479-86.

[76] **M. Alan Permutt, J. Wasson, and N. Cox**, Genetic epidemiology of diabetes, *J Clin Invest*. 2005;115(6):1431–1439.

[77] **Maugendre, S. Bardet, V. Rohmer, H. Stetieh, M. Marre, J.M. limal, B. Charbonnel, P. Sai, H. Allannic, L. gofedi**, Dépistage des sujets à risque de diabète de type 1, *Rev Med Interne*, 1993, 14 : 25-31.

[78] **M. Carneiro, C. Dumont**, Maladie de Biermer chez une adolescente diabétique. *Archive de Pédiatrie*, 2009, Vol.16 (4): 357-59.

[79] **M. Delhaye, J.J.Robert, G.Vila**, Diabète insulino-dépendant et troubles des conduites alimentaires : quels progrès ?, Fédération de pédiatrie, CHU Necker-Enfants Malades, Paris, France, 2002.

[80] **M. frénot et E. Vierling.**, Biochimie des aliments diététiques du sujet bien portant. 2^{eme} ed, 2001, page 243-250.

[81] **M. Hachacha, C. ben slama**, Consensus tunisien de la prise en charge de diabète de types 1 de l'enfant, adolescents et de l'adults, Tunis, 2011, pp16.

[82] **M. Karaca, C. Magnan**, Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique, doi, 2013, 10.1016/S1155- (13)58044-9.

[83] **M. Knip, S. Virtanen, K. Seppa, J.Llonen**, Dietary Intervention in Infancy and Later Signs of Beta-Cell Auto-immunity, 2010, *N.Engl J Med*; 363:1900-8.

[84] **M. Kukko, T. Kimpimaki, A. Kupila, S.Korhonen, P. Kulmala, K. Savola, T. Simell, P. Keskinen, J. Ilonen, O. Simell, M. Knip.**Signs of beta-cell autoimmunity and hla-dq2 diabetes susceptibility in the finnish population: The sib cohort from the type 1diabetesprediction and prevention study. *Diabetologia*, 2003, 46:65-70.

[85]**M. Molnar, I. Wittmann, J. Nagy**, Prevalence, course and risk factors of diabetic nephropathy in type-2 diabetes mellitus, *Med Sci.Monit*, 2000, 6(5):929–36.

[86] **M. Repetto, C. Robaudo, M. Maiello**, Intrarenal arteriosclerosis and impairment of kidney function in NIDDM subjects, *Diabetologia*, 1998, 41(1):121–4.

[87] **M. Rodier**, Définition et classification du diabète, Médecine Nucléaire, Imagerie fonctionnelle et métabolique, Endocrinologie, 2001, vol.25 - n°2- vol.25 - n°2.

[88] **M. Shichiri, Y. Hirata**, Serum uric acid level and fractional excretion of urate in fluid and electrolyte disturbances, 1999, Rinsho Byori, 47(5): 417–23.

[89] **N. Aubervall**, Thèse de 3eme cycle, Prévention du stress oxydant dans le diabète et ses complications par des antioxydants d'origine naturelle, Physiologie et biologie des organismes-populations-interactions, l'Université de Strasbourg, 2010.

[90] **N. Masseboeuf**, recommandations de bonnes pratiques alimentaires du diabétique de type 2, diététicienne ghpitié-salpêtrière, paris, 2003, vol 12.

[91] **N. O'Connell**, L'anémie : une complication silencieuse du diabète, diabètes Voice. Août 2003, Volume 48.

[92] **N.Ouhoumane**, thèse de 3eme cycle, impact du diabète sur la mortalité à la suite d'une hospitalisation pour un premier infarctus aigu du myocarde au Québec, département de médecine sociale et préventive faculté de médecine université Laval, Québec, 2010.

[93] **N.Talonen, C.Forsblom, L.Thom, J.Waden, et al**, Lipid abnormalities predict progression of renal disease in patients with type 1 diabetes, Diabétologie, 2009, 52-25-30.

[94] **O. Cabrera, DM. Berman, NS. Kenyon, C. Ricordi, PO. Berggren, A. Caicedo**, The unique cyto architecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. , 2006, 103(7):2334-9.

[95] **P. Betts, J. Mulligan, P. Ward, B. Smith, T. Wilkin**, Increasing body weight predicts theear lieronset of insulin-dependant diabetes in childhood : Testing the "accelerat orhypothesis". Diabet Med, 2005; 22:144-51.

[96] **P. Drouin, J.F. Blicke, B. Charbonnel, E. Eschwege, P.J.Guillausseau, P.F. Plouin, J.M .Daninos, N. Balarac, J.P. Sauvanet**, Diagnostic et classification du diabète sucre les nouveaux critères, ALFEDIAM. Diabètes&Métabolisme (Paris), 1999, 25 : 72-83.

[97] **P. Fossati, I. Principe**, Triglycérides. Clin.Chem, 1982, 28, 2077.

[98] **P. Gourdi**, Diabète de type 2 et insuffisance rénale : une situation à hautrisque cardiovasculaire, Médecine des maladies métaboliques, 2011, vol.05, pp31-37.

[99] **P.J. Lefebvre**, Glucagon and its family revisited, *Diabète Care*, 1995, 18:715-730.

[100] **P. Trinder**, *Ann, Clin, Biochem*, 1969. 6, 24.

[101] **R. El Latifi, G. El Mghari, N. El Ansari**, Le profil lipidique chez la diabétique ménopausée, *Diabète & Métabolites*, Elsevier Masson SAS, SFD, 2011, P176, 37, A36-A108.

[102] **R. Mcisaac, G. Jerums**, Gestion de la néphropathie diabétique, *Diabetes voice*, 2003, Vol.48: 15-18.

[103] **R. R. Wolfe, E. R. Nadel, J .H. Shaw, L .A .Stephenson, and M. H. Wolfe**, Role of changes in insulin and glucagon in glucose homeostasis in exercise. *J Clin Invest*, 1986 Mar; 77(3): 900–907.

[104] **R. Salah Azzedine**, Etude de quelques paramètres biologiques et physiologiques de la Néphropathie Diabétique, Mémoire de Magister en Biologie et Physiopathologie Cellulaire, Département de Biologie Animale, Université Mentouri Constantine, 2011.

[105] **R. Surmin**: Blockade of Insulin-Like Growth Factor I– estimated proliferation of Human osteosa croma-Cells; 1990. *J. Natl. Cancer Inst.* 82:1349-1353.

[106] **S. Friedman, G. Villa, M. Christine**, Diabète insulino-dépendant, stress et troubles Psychiatrique, *Encycl, Med, Chir, EMC, Psychiatrie*, 1996, 37-665 : A10.

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

[108] **S. Lablanche, S. Borot, O. Thaunat, F. Bayle, L. Badet, C. Thivolet, A. Wojtusciszyn, L. Frimat, L. Kessler, A. Penfornis, C. Brault, C. Colin, D. Bosco, T. Berney, P.-Y. Benhamou**, Résultats métaboliques et fonctionnels à 5 ans de la transplantation d'îlots de Langerhans au sein du réseau, Hôpitaux universitaires de Genève, Genève, Suisse, *Diabète – Bordeaux 2015*, A3.008. slablanche@chu-grenoble.fr

[109] **S.L. Johanston, P.J.M. Openshaw**, The protective effect of childhood infections, 2001, *BMJ*. Vol.322 (7283): 376-77.

[110] **S. MLATA**, description du diabète de type 1 dans une population de l'extrême ouest algérien, Diplôme de Master en Biologie et Santé. Université Aboubekr Belkaïd-Tlemcen, Algérie, 2013.

[111] **S.O. Göpel, T. Kanno, S. Barg, XG. Weng, J. Gromada & P. Rorsman.**, Régulation of glucagon release in mouse β -cells by KATP channels and inactivation of TTX-sensitive Na⁺ channels. *J Physiol*, 2000, 528(Pt 3):509-20.

[112] **S. Laboureaux-Soares Barbosa, B. Bouhanick, M. Marre, Bichat-Claude Bernard**, Hypertension artérielle du diabétique, Paris, France, 2002 [11-301-P-10], 75018.

[113] **T. Bouattar, S. Ahid, S. Benasila, M. Mattous, H. Rhoo et al.**, Les facteurs de progression de la néphropathie diabétique : prise en charge et évolution, *Néphropathie et Thérapeutique*, 2009, 5 :181-87.

[114] **T.J. Wilkin**, The accelerator hypothesis: Weight gain as the missing link between type 1 and type 2 diabetes. *Diabètoлогия*, 2001, 44:914-22.

[115] **W. Ganong**, *Physiologie médicales*, 2^e éd, de Boeck. Paris, 2005, page 313.

[116] **Y. Rouillé, S. Martin, D.F. Steiner**, Differential processing of pro-glucagon by the subtilisin-like pro-hormone convertases PC2 and PC3 to generate either glucagon or glucagon-like peptide. *J. Biol. Chem*, 1995, 270:26488-26496.

[117] **Z. Boudera**, Le diabète de type 1 chez l'enfant, généralités diagnostic et traitement, 5^e ème Cours régional de FMC, Diabète et maladies métaboliques, Sétif, Algérie, 2008.

[118] **Z. Vichova, B. Delannoy, J.M. Robert, J.J. Lehot T. Quadiri**, Sujet à risque diabétique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine buccale, 2009, 28-855-M-10.

Annexes

Annexe 1 : Fiche technique des patients de DID

I. Informations générales :	
1- Nom:	
2- Prénom:	
3- Age:	
4- Sexe:	
5- Domicile:	
1- Date de découverte de diabète:	
2- Mode de découverte:	
3- Antécédentes familiales:	
- Père: <input type="checkbox"/>	
- Mère: <input type="checkbox"/>	
- Frères ou sœurs: <input type="checkbox"/>	
4- Durée d'apparition de symptôme avant la découverte:	
II. L'examen physique	
III.1. Etat générale:	
- Poids en Kg:	
- Taille en cm:	
- IMC :	
- Température:	
III.2. Appareil cardiovasculaire:	
- Tension artériel	
- debout	
- couchés	
- Les poules en battement / mn	
III.3. Lésions:	
- Trouble de vision:	
- Oui <input type="checkbox"/>	
- Non <input type="checkbox"/>	
- Autres lésions:	
III.4. Examen ORL:	
III.5. Thyroïde (glande) :	
III.6. La peau :	
- Des hydratations :	
- Oui <input type="checkbox"/>	
- Non <input type="checkbox"/>	
- Des infections :	
III. Examen de laboratoire	
1- Glycémie :	
2- Acétonurie :	

3- Glucosurie :
4- Créatinémie :
5- Protéinurie de 24 h :
6- Micro albuminurie :
7- Formule sanguin :
8- Lippidémie :
9- Cholestérolémie :
10- Bilirubine - Total : - conjugué :
11- Fer sérique :
IV. Traitements
1- Régime :
2- Insulinothérapie :
3- Antidiabétique oraux :
V. Evolution
1- Durée d'évolution du diabète après ça découvert :
1- Complication : - Métabolique : - Infectieuse : - Dégénérative : - Autre :
2- Décès : - Oui <input type="checkbox"/> - Non <input type="checkbox"/>
3- Cause de décès :
4- Equilibre glycémique : - Satisfaisant : <input type="checkbox"/> - Moyen : <input type="checkbox"/> - Mauvaise : <input type="checkbox"/>
5- Mode de suivi : - Régulier : <input type="checkbox"/> - Non régulier : <input type="checkbox"/>

Annexe 2 : L'IMC varie en fonction du sexe et de l'âge, selon la courbe de corpulence de M. Tauber, B. Jouret, G. Diene, Obésité de l'enfant (et de l'adulte*), 2008, vol 15.

