



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 : science biologiques

Option : Biologie moléculaire

Thème :

Recherche d'un terrain génétique et  
susceptibilité au diabète de type 1 dans la  
région de Tébessa

Présenté par :

**BOUREZG** Chaouki

Devant le jury :

**Dr. MACHAI A B**

MCA Université De Tébessa

Président

**M<sup>elle</sup> ZIANI S**

MAA Université De Tébessa

Rapporteur

**Dr. TOUMI N**

MCB Université De Tébessa

Examineur

Date de soutenance: ...27/05/2017....

Note : 16/20 Mention : ....Très bien..



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 : science biologiques

Option : Biologie moléculaire

Thème :

Recherche d'un terrain génétique et  
susceptibilité au diabète de type 1 dans la  
région de Tébessa

Présenté par :

**BOUREZG Chaouki**

Devant le jury :

**Dr. MACHAI A B**

MCA Université De Tébessa

Président

**M<sup>elle</sup> ZIANI S**

MAA Université De Tébessa

Rapporteur

**Dr. TOUMI N**

MCB Université De Tébessa

Examineur

Date de soutenance: ...27/05/2017....

Note : 16/20 Mention : ...Très bien...

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



## ملخص

تعتبر تقنيات البيولوجيا الجزيئية هي الحل النهائي المستخدمة في الدراسات البيولوجية الدقيقة والهندسة الوراثية . بسبب مزاياها وفوائدها في مجال التعرف و دراسة تعدد الأشكال المختلفة المرتبطة بتنوع و انتشار الجينات المؤثر على داء السكري نوع الأول

وركزت الدراسة الإحصائية على عينة من 50 شخصا في منطقة تبسة، من بينهم 10 نساء و 40 رجلا. حيث حاولنا دراسة تأثير زواج الأقارب و العمر والجنس ومؤشر كتلة الجسم (IMC) على داء السكري نوع الأول . خلصنا إلى أن هناك علاقة بين ظهور داء السكري نوع الأول وهذه المعايير. و من خلال تحليل الأنساب و الشجرات العائلية للمرضى أظهرت إن صفة داء السكري نوع الأول الوراثية عبارة عن صفة وراثية متنحية نوع و ذلك على غرار النسبة المتحصل عليها خلال هذه الدراسة التي تقدر ب 26% من الحالات المدروسة.

## الكلمات المفتاح:

داء السكري نوع الأول, أنساب ، زواج الأقارب، الشجرة العائلية.

## **Abstact**

The techniques of molecular biology represent the ultimate solution used for the fine biological studies. Becauseof their advantages and benefit in browsing various polymorphisms related to susceptibility genes of the type 1diabetes.

The statistical study, examined a sample of 50 persons including 40 men and 10femmes. in the population of Tebessa -Algeria to determined the relationship or the effect of consanguinity, sex, body mass, with T1D.We concluded that T1D affects both sexes with discrimination.The pedigrees analysis to study the association of susceptibility genes with type 1 diabetes.

Keywords: the type 1diabete , heredity of type 1 diabetes , Family trees, consanguinity

## **Résumé**

Les techniques de biologie moléculaire représentent l'ultime solution utilisée pour les études biologiques fines. En raison de leurs avantages et bénéfices dans l'exploration des différents polymorphismes liés aux gènes de susceptibilité du diabète de type I

L'étude statistique, a porté sur un échantillon de 50 personnes dans la région de Tébessa dont 10 femmes et 40 hommes. L'étude de l'effet de la consanguinité, le l'âge, du sexe et de l'indice de masse corporelle(IMC) sur l'apparition de DT1. Nous a permis de conclure qu'il y a une relation entre l'apparition de DT1 et ces différents paramètres. L'analyse des pedigrees a permis de démontrer le mode de transmission autosomique récessive du diabète de type 1 dans 26% des cas étudiés.

**Mots-clés:** Diabète type 1, hérédité du diabète type 1, arbres généalogiques consanguinité.

### Remerciement

Ce mémoire est le résultat d'un travail de recherche de longue temps . En préambule, je veux adresser tous mes remerciements aux personnes avec lesquelles j'ai pu échanger et qui m'ont aidé pour la rédaction de ce mémoire.

En commençant par remercier tout d'abord Melle **ZIANI Sawssen**, directrice de recherche de ce mémoire, pour s'aide précieuse et pour le temps qu'il m'a consacré.

Merci à Monsieur Dr MACHAI Abd Elbasset, président de jury.

Merci à Madame Dr TOUMI Nassima , l examinatrice de jury et sa transmis des références d'études sur certaines de mes recherches.

Je tenais également à remercier Monsieur AGOUNE A, responsable du laboratoire de génétique à L INCC pour son aide dans mes recherches et en plus je tenais remercier aussi tous les autres employeurs de la société.les tous les docteurs et les infirmier de la maison diabétique de cherea.

Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à ma famille : Mes parents, ma petite sœur et tous mes proches et amis, qui m'ont accompagné, aidé, soutenu et encouragé tout au long de la réalisation de ce mémoire.

## Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

Après tous à mon dieu <ALLAH>

A l'exemple de ma vie que considère comme mon modèle, pour les hommes, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, à toi mon père BOUREZG Ammar .

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman GUEDRI Mbarka que j'adore.

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour, à tous mes frères et mes sœurs, je dédie ce travail dont le grand plaisir leur revient en premier lieu pour leurs conseils, aides, et encouragements. sans oublier les jouyeux de mon famille : Sami ,Sadja, loulou,dina,amdjde,anas baylassan , mouaid,ilef, Med Islam, istabrek , Med el bachir et enfin Mourad Nafee

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études supérieures, mes collègues d'étude, et son frères de cœur, toi Seyf Eddinne ABID , et les autres amis TOUMI A, GOUCEM C, MELKIA E, LAADJAL H, AOUNALLAH M et l'infirmiers HAMOUDA B ET SAMI B, KHACHBA Dj

<b>TABLEAU 1 : COMPARAISON ENTRE DT1 ET DT2 (25)</b> .....	7
<b>TABLEAU 2 LE NOMBRE DES MALADES ENREGISTRÉS AU NIVEAU DE LA WILAYA DE TÉBESSA</b> .....	9
<b>TABLEAU 3: DÉFÉRENTES TYPES CELLULAIRE DES ILOTS (46)</b> .....	13
<b>TABLEAU 4 : RISQUE DU DB1 POUR UN APPARENT DE 1<sup>ER</sup> DEGRÉ D UN SUJET DE DB1(87)</b> .....	18
<b>TABLEAU 5: GÈNES ASSOCIÉS AU DB1(65)</b> .....	19
<b>TABLEAU 6 :ESTIMATION DU RISQUE GÉNÉTIQUE DANS LE SYSTÈME HLA CLASSE II DANS LE DB1(65)</b> .....	20
<b>TABLEAU 7 : PRINCIPAUX ALLÈLES ET HAPLOTYPES [CLASSE II] DANS LE DIABÈTE TYPE 1 (5)</b> .....	21
<b>TABLEAU 8 CLASSIFICATION EN FONCTION DE LA VALEUR DE L'IMC</b> .....	32
<b>TABLEAU 9 : RÉPARTITION DES SUJETS ENQUÊTÉS PAR TRANCHE D'ÂGE</b> .....	44
<b>TABLEAU 10: RÉPARTITION DES SUJETS ENQUÊTÉS PAR PÉRIODE DE MALADE</b> .....	44
<b>TABLEAU 11: DONNÉES ANTHROPOMÉTRIQUE ET CLINIQUE</b> .....	45
<b>TABLEAU 12 QUANTIFICATION D 'ADN</b> .....	46
<b>TABLEAU 13: INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P1-</b> .....	47
<b>TABLEAU 14 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P2-</b> .....	48
<b>TABLEAU 15 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P3-</b> .....	48
<b>TABLEAU 16 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P4-</b> .....	49
<b>TABLEAU 17:: INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P5-</b> .....	50
<b>TABLEAU 18 : : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P6-</b> .....	51
<b>TABLEAU 19 : : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P7-</b> .....	52
<b>TABLEAU 20 : : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P8-</b> .....	53
<b>TABLEAU 21 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P9-</b> .....	53
<b>TABLEAU 22 : : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P10-</b> .....	54
<b>TABLEAU 23: INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P11-</b> .....	55
<b>TABLEAU 24 : : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P12-</b> .....	55
<b>TABLEAU 25 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P13-</b> .....	56
<b>TABLEAU 26 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P14-</b> .....	57
<b>TABLEAU 27 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P15-</b> .....	58
<b>TABLEAU 28 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P16-</b> .....	59
<b>TABLEAU 29 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P17-</b> .....	59
<b>TABLEAU 30 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P18-</b> .....	60
<b>TABLEAU 31 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P19-</b> .....	61
<b>TABLEAU 32 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P20-</b> .....	62
<b>TABLEAU 33 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P21-</b> .....	62
<b>TABLEAU 34 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P22-</b> .....	63
<b>TABLEAU 35 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P23-</b> .....	64
<b>TABLEAU 36 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P24-</b> .....	65
<b>TABLEAU 37 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P25-</b> .....	66
<b>TABLEAU 38: INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P26-</b> .....	66
<b>TABLEAU 39: INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P27-</b> .....	67
<b>TABLEAU 40 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P28-</b> .....	68
<b>TABLEAU 41: INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P29-</b> .....	69
<b>TABLEAU 42 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P30-</b> .....	69
<b>TABLEAU 43 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P31-</b> .....	70
<b>TABLEAU 44: INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P32-</b> .....	71
<b>TABLEAU 45: INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P33-</b> .....	71
<b>TABLEAU 46: INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P34-</b> .....	72
<b>TABLEAU 47 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P35-</b> .....	73
<b>TABLEAU 48: INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P36-</b> .....	74

<b>TABLEAU 49 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P37-</b> .....	75
<b>TABLEAU 50 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P38-</b> .....	75
<b>TABLEAU 51 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P39-</b> .....	76
<b>TABLEAU 52 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P40-</b> .....	77
<b>TABLEAU 53 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P41-</b> .....	77
<b>TABLEAU 54 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P42-</b> .....	78
<b>TABLEAU 55 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P43-</b> .....	79
<b>TABLEAU 56 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P44-</b> .....	80
<b>TABLEAU 57 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P45-</b> .....	81
<b>TABLEAU 58 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P46-</b> .....	82
<b>TABLEAU 59 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P47-</b> .....	82
<b>TABLEAU 60 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P48-</b> .....	83
<b>TABLEAU 61 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P49-</b> .....	84
<b>TABLEAU 62 : INFORMATION GÉNÉRALE DU PATIENT -P50-</b> .....	85

FIGURE 1 :PRÉVALENCE GLOBALE DU DIABÈTE PAR ÂGE ET PAR SEXE EN 2000. ....	4
FIGURE 2 : LÉONARD THOMPSON EN 1922 AVANT ET APRÈS 3 MOIS DE L'INSULINOTHÉRAPIE.....	5
FIGURE 3 LE NOMBRE DES MALADES ENREGISTRÉS AU NIVEAU DE LA WILAYA DE TÉBESSA .....	10
FIGURE 4: PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 1 .....	11
FIGURE 5 : ANATOMIE DU PANCRÉAS .....	12
FIGURE 6: STRUCTURE ANATOMIQUE, LOCALISATION PHYSIQUE ET ANATOMIE .....	14
FIGURE 7 INSULINE, CHAÎNES A ET B RÉUNIES PAR DEUX PONTS DISULFURES ET LE PEPTIDE C.....	15
FIGURE 8 : MODE D'ACTION DE L'INSULINE.....	16
FIGURE 9 : RÉGULATION D'INSULINOSÉCRÉTRICES.....	17
FIGURE 10: LOCALISATIONS ET ORGANISATION DE GÈNE HLA AU CHROMOSOME 6 .....	20
FIGURE 11 : LOCALISATION DE GÈNE IDDM2 AU CHROMOSOME 11 .....	22
FIGURE 12 : CTLA-4 SUR LE CHROMOSOME 2Q33. ....	23
FIGURE 13 : LES DIFFÉRENTS STADES DU DIABÈTE .....	25
FIGURE 14 : PROCESSUS AUTO-IMMUN PAR CD4 ET CD8.....	27
FIGURE 15 : LIEUX DE LA RÉALISATION DE L'ENQUÊTE .....	31
FIGURE 16 L'INSTITUT NATIONAL DE CRIMINALISTIQUE ET DE CRIMINOLOGIE (INCC) .....	31
FIGURE 17 LES ÉCHANTILLONS DANS TUBE UDTA .....	33
FIGURE 18 : KIT DE QIAMP.....	35
FIGURE 19 : PRÉPARATION DES ÉCHANTILLON .....	36
FIGURE 20 :PROCÉDURES DE CENTRIFUGATION ET QIAAMP DSP .....	38
FIGURE 21 MASTER MIX RÉACTIF DE PCR – RT .....	40
FIGURE 22 PCR -RT PLAQUE CONTIENT LES ECHATILLONS .....	41
FIGURE 23: L'EQUIPEMENT PCR RAPIDE EN TEMPS RÉEL 7500 .....	42
FIGURE 24: L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P1- .....	47
FIGURE 25: L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P2- .....	48
FIGURE 26 : L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P3- .....	49
FIGURE 27:L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P4- .....	49
FIGURE 28 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P5- .....	50
FIGURE 29 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P6- .....	51
FIGURE 30:L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P7- .....	52
FIGURE 31 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P8- .....	53
FIGURE 32 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P9-.....	54
FIGURE 33 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P10-.....	54
FIGURE 34 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P11- .....	55
FIGURE 35 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P12-.....	56
FIGURE 36 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P13-.....	57
FIGURE 37 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P14-.....	57
FIGURE 38 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P15-.....	58
FIGURE 39 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P16-.....	59
FIGURE 40 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P17-.....	60
FIGURE 41 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P18-.....	60
FIGURE 42 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P19-.....	61
FIGURE 43 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P20-.....	62
FIGURE 44 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P21-.....	63
FIGURE 45 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P22-.....	64
FIGURE 46 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P23-.....	64
FIGURE 47 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P24- .....	65
FIGURE 48 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P25-.....	66
FIGURE 49 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P26-.....	67
FIGURE 50 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P27-.....	67
FIGURE 51 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P28-.....	68

FIGURE 52 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P29-.....	69
FIGURE 53 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P30-.....	69
FIGURE 54 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P31-.....	70
FIGURE 55 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P32-.....	71
FIGURE 56 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P33-.....	72
FIGURE 57 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P34-.....	73
FIGURE 58:L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 - P35 -.....	73
FIGURE 59 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P36-.....	74
FIGURE 60 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P37-.....	75
FIGURE 61:L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 - P38 -.....	76
FIGURE 62 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1-P39- .....	76
FIGURE 63 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P40-.....	77
FIGURE 64 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P41-.....	78
FIGURE 65 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P42-.....	79
FIGURE 66 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P43-.....	80
FIGURE 67 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P44-.....	80
FIGURE 68 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P45-.....	81
FIGURE 69: L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P46-.....	82
FIGURE 70 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P47-.....	83
FIGURE 71 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 -P48-.....	84
FIGURE 72: L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE -P49- .....	84
FIGURE 73 :L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 –P50- .....	85

## Liste d'abréviations

CMH: Complexe Majeure Histocompatibilité

DQA/B: haplotypes Alpha/ Béta

DR3/4: haplotypes

DT1 : diabète de type 1

DT2 : diabète de type 2

EDTA : acide éthylène diamine tétraacétique.

GADA: Auto anticorps anti-acide-glutamique décarboxylase

HLA: Humaine Leucocyte Antigène

IAA: auto-anticorps anti-insuline

ICA: Anti-Cytoplasme des Îlots

IMC : indice de masse corporelle.

INCC: Institut national de criminalistique et de criminologie

IPCs: Insulin Productrice Cells

LYP: lymphoid tyrosine phosphatase

NFkB: nuclear factor-kappa B

OMS: Organisation mondiale de la santé

PAK: pancreas after kidney

PH: protecteur haplotype

PTPN22/LYP: Lymphoid protein tyrosine phosphatase

RBA: Radio Binding Analyses

RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism

SNP: Single Nucléotide Polymorphisme

T CD4+: Lymphocyte Cell Helper

TCR: T cell Receptor

Th: T helper (cell)

VNTR: Variable Number of Tandem Repeat

## **Table de matière**

**ملخص**

**ABSTRACT**

**RÉSUMÉ**

**REMERCIEMENT**

**DÉDICACE**

**LISTE D ABRÉVIATION**

**TABLE DE MATIÈRE**

**INTRODUCTION**

**RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE**

<b>1. GÉNÉRALITÉS SUR LE DIABÈTE</b>	<b>3</b>
<b>1.1. Définition générale</b>	<b>3</b>
<b>1.2. Histoire du diabète</b>	<b>4</b>
<b>1.3. Classification</b>	<b>6</b>
<b>1.3.2. Diabète de type 2</b>	<b>7</b>
<b>1.3.3. Différences entre le DT1 et le DT2</b>	<b>7</b>
<b>1.3.4. Diabète gestationnel</b>	<b>7</b>
<b>1.3.5. Diabète lié à la malnutrition</b>	<b>8</b>
<b>2. DIABÈTE DE TYPE 1</b>	<b>9</b>
<b>2.1. Définitions de diabète</b>	<b>9</b>
<b>2.2. Epidémiologie du diabète de type 1</b>	<b>9</b>
<b>3. PHYSIOPATHOLOGIE ET ÉTIOLOGIES</b>	<b>10</b>
<b>3.1. Physiologie du pancréas</b>	<b>11</b>
<b>3.1.1. Description du pancréas</b>	<b>11</b>
<b>3.1.2. Glande exocrines :</b>	<b>12</b>
<b>3.1.3. Glande endocrines :</b>	<b>13</b>

<b>3.2. L'insuline : la seule hormone hypoglycémisante</b>	<b>14</b>
<b>3.2.1. Description de l'insuline</b>	<b>14</b>
<b>3.2.2. Rôle de l'insuline</b>	<b>15</b>
<b>3.2.3. Régulation de la sécrétion d'insuline</b>	<b>16</b>
<b>3.3. Terrain génétique et susceptibilité</b>	<b>17</b>
<b>3.4. Facteurs environnementaux</b>	<b>24</b>
<b>3.5. Processus auto-immun</b>	<b>25</b>
<b>3.6. Diagnostic</b>	<b>27</b>
<b>3.6.1. Signes cliniques</b>	<b>27</b>
<b>3.6.2. Diagnostic biologique</b>	<b>28</b>
 <b>MATÉRIEL ET MÉTHODE</b>	
<b>1. ÉTAPES DE L'ÉTUDE</b>	<b>30</b>
<b>2. PRÉSENTATION DU SITE D'ÉTUDE</b>	<b>30</b>
<b>3. TYPE D'ÉTUDE- POPULATION D'ENQUÊTE</b>	<b>32</b>
<b>3.1 Type d'étude</b>	<b>32</b>
<b>3.2. Population d'enquête</b>	<b>32</b>
<b>3.3. Déroulement de l'enquête</b>	<b>32</b>
<b>3.4. Difficultés rencontrés au cours de l'enquête</b>	<b>33</b>
<b>4. QUESTIONNAIRE</b>	<b>33</b>
<b>5. PROTOCOLES DES ANALYSES</b>	<b>33</b>
<b>5.1. Le prélèvement sanguin</b>	<b>33</b>
<b>5.2. Extraction d'ADN par kit de QIAmp (QIAGEN kit )</b>	<b>34</b>
<b>5.2.1. kit de QIAmp</b>	<b>34</b>
<b>5.2.1. Principes de la procédure</b>	<b>35</b>
<b>6. PCR EN TEMPS RÉEL.</b>	<b>39</b>
<b>6.1. Principe</b>	<b>39</b>
<b>6.2. Mode opératoire.</b>	<b>39</b>
<b>6.3. préparation de gamme standard</b>	<b>40</b>
<b>6.4. Equipment 7500 PCR real time</b>	<b>41</b>

<b>7. ARBRES GENEALOGIQUES</b>	<b>42</b>
<b>8. LOGICIELS UTILISÉS</b>	<b>42</b>
<b>RÉSULTATS</b>	
<b>1. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION ÉTUDIÉE</b>	<b>44</b>
1.1. Description de la population étudiée selon l'âge	44
1.2. Description de la population étudiée selon l'ancienneté	44
1.3. Données anthropométriques	45
<b>2. RÉSULTATS DE PCR EN TEMPS RÉEL</b>	<b>46</b>
<b>3. ARBRES GÉNÉALOGIQUES</b>	<b>47</b>
3.1. L'arbre généalogique du patient P1 :	47
3.2. L'arbre généalogique de patient P2 :	48
3.3. L'arbre généalogique du patient P3 :	48
3.4. L'arbre généalogique du patient P4 :	49
3.5. L'arbre généalogique du patient P05 :	50
3.6. L'arbre généalogique du patient P06 :	51
3.7. L'arbre généalogique de patient P7 :	52
3.8. L'arbre généalogique du patient P8 :	53
3.9. L'arbre généalogique du patient P9 :	53
3.10. L'arbre généalogique du patient P10 :	54
3.11. L'arbre généalogique du patient P11 :	55
3.12. L'arbre généalogique du patient P12 :	55
3.13. L'arbre généalogique du patient P13 :	56
3.14. L'arbre généalogique du patient P14 :	57
3.15. L'arbre généalogique du patient P15 :	58
3.16. L'arbre généalogique du patient P16 :	59
3.17. L'arbre généalogique du patient P17 :	59
3.18. L'arbre généalogique du patient P18 :	60
3.19. L'arbre généalogique du patient P19 :	61
3.20. L'arbre généalogique du patient P20 :	62
3.21. L'arbre généalogique du patient P21 :	62

3.22.	L'arbre généalogique du patient P22 :	63
3.23.	L'arbre généalogique du patient P23:	64
3.24.	L'arbre généalogique du patient P24 :	65
3.25.	L'arbre généalogique du patient P25 :	66
3.26.	L'arbre généalogique du patient P26 :	66
3.27.	L'arbre généalogique du patient P27 :	67
3.28.	L'arbre généalogique du patient P28 :	68
3.29.	L'arbre généalogique du patient P29 :	69
3.30.	L'arbre généalogique du patient P30:	69
3.31.	L'arbre généalogique du patient P31 :	70
3.32.	L'arbre généalogique du patient P32 :	71
3.33.	L'arbre généalogique du patient P33 :	71
3.34.	L'arbre généalogique du patient P34 :	72
3.35.	L'arbre généalogique du patient P35 :	73
3.36.	L'arbre généalogique du patient P36 :	74
3.37.	L'arbre généalogique du patient P37 :	75
3.38.	L'arbre généalogique du patient P38 :	75
3.39.	L'arbre généalogique du patient P39 :	76
3.40.	L'arbre généalogique du patient P40:	77
3.41.	L'arbre généalogique du patient P41 :	77
3.42.	L'arbre généalogique du patient P42 :	78
3.43.	L'arbre généalogique du patient P43 :	79
3.44.	L'arbre généalogique du patient P44 :	80
3.45.	L'arbre généalogique du patient P45 :	81
3.46.	L'arbre généalogique du patient P46 :	82
3.47.	L'arbre généalogique du patient P47 :	82
3.48.	L'arbre généalogique du patient P48 :	83
3.49.	L'arbre généalogique du patient P49 :	84
3.50.	L'arbre généalogique du patient P50:	85

## DISCUSSION

1.1.	Selon les tranches d'âge	87
------	--------------------------	----

Table de matière

<b>1.2. Selon le sexe</b>	<b>87</b>
<b>1.3. Selon IMC</b>	<b>88</b>
<b>1.4. Selon la consanguinité</b>	<b>88</b>
<b>1.5. Hérité du DT1</b>	<b>88</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>91</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>93</b>
<b>ANNEXE 1</b>	<b>100</b>
<b>ANNEXE 2</b>	<b>101</b>
<b>ANNEXE3</b>	<b>102</b>
<b>ANNEXE 4</b>	<b>104</b>

## **Introduction**

Le diabète insulino-dépendant ou diabète de type 1 est une maladie chronique touchant l'enfant ou le jeune adulte, il résulte d'une destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, et aboutit à une insulinite.

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

Le premier et le principal gène se situe sur le chromosome 6 au niveau des gènes ou du système HLA de classe II qui présentent l'association la plus forte avec le diabète de type 1. Le deuxième c'est le gène de l'insuline qui est situé sur le chromosome 11 (Chr.11p15.5). Certaines autres régions de susceptibilité ont été rapportées. Ces différents loci de susceptibilité au diabète de type 1 ont été nommés d'IDDM3 à IDDM19.

L'incidence du DT1 dans différents groupes ethniques est extrêmement variable, suggérant aussi bien la proportion de déterminants génétiques que des éléments de l'environnement.

La prévalence totale, des diabétiques en Algérie est passée d'un million de personnes en 1993, à plus de 2 500 000 personnes en 2007, soit 10% de la population [OMS]. Sur les bases de données épidémiologiques, les facteurs de risque de DT1, qui ont été jusqu'à présent évoqués et étudiés, sont ethniques, géographique, socio-économiques, alimentaire, infectieux, et aussi une carence relative en vitamine D.

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

**PREMIERE PARTIE :**  
**RECHERCHE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

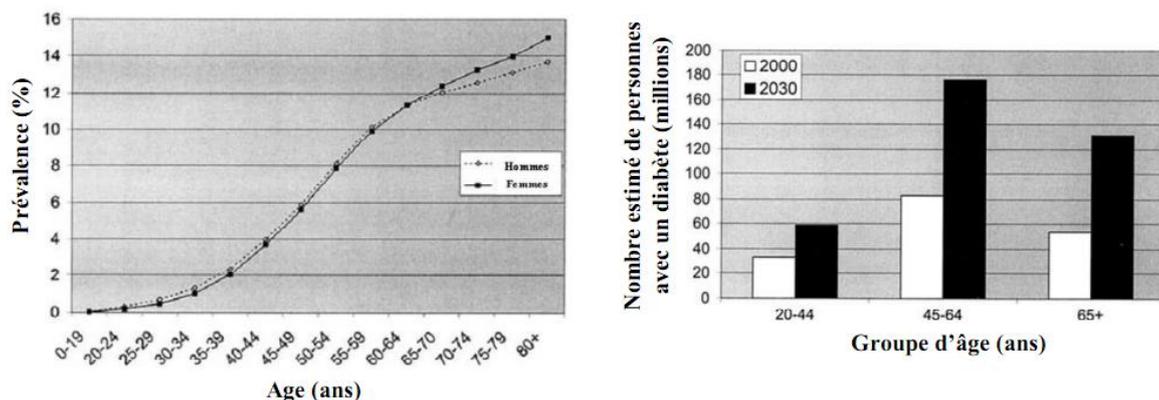
## RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

### 1. Généralités sur le diabète

#### 1.1. Définition générale

Le terme diabète, désigne de façon générale « un groupe de maladies métaboliques caractérisées par la présence d'une hyperglycémie chronique . (50) accompagnée d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, résultant d'un défaut de la sécrétion d'insuline (8). lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit, ou l'association des deux (50). Ce trouble métabolique s'accompagne de complications apparaissant à long terme. Il entraîne souvent des modifications fonctionnelles et structurales permanentes et irréversibles des cellules du corps, notamment celles du système vasculaire, conduisant au développement d'entités cliniques bien définies appelées « Complications du diabète » qui typiquement concernent l'œil, le rein, les systèmes nerveux et cardiovasculaire. En effet, ces dernières représentent l'essentiel de la gravité de cette pathologie (8) En pratique, on distingue le diabète insulino-dépendant (diabète de type 1) marqué par une carence absolue en insuline et le diabète non insulino-dépendant (diabète de type 2)( 5)

Le nombre de personnes développant un diabète augmente en raison de l'augmentation de la population, du vieillissement, de l'urbanisation et de la prévalence de l'obésité et de l'inactivité physique. En 2000, la prévalence mondiale (type-1 et type-2 confondus) était de 2,8 % et atteindrait 4,4 % en 2030 (Figure 1).(71)



**Figure 1 :Prévalence globale du diabète par âge et par sexe en 2000 et nombre estimé d'adultes qui auront le diabète dans le monde en 2030 par groupe d'âge. Traduit de Wild (89).**

## 1.2. Histoire du diabète

Le diabète occupe une place singulière dans l'histoire de la médecine. La première référence au diabète sucré est le papyrus Ebers, écrit environ 1550 ans av. J.-C.(26) A cause de ses symptômes typiques, (urine abondante et sucrée, soif et faim excessives) (78), il a pu être observé et décrit par les plus grands médecins dont Aristote, Galien, Avicenne et Paracelse. Le terme de diabète à proprement dit est attribué à Demetrios d'Apnée (275 avant J-C) (5).. Le nom de diabète mellitus remonte au 16ème ou 17ème siècle lorsque le Dr Thomas Willis la teneur sucrée de l'urine était merveilleusement sucrée comme si elle était imprégnée de miel ou de sucre.( 91).

Durant le 18ème siècle, les médecins s'aperçurent que les patients présentant du diabète mellitus abaissaient leurs symptômes lorsqu'ils diminuaient leur consommation de sucre. Différentes diètes utilisées à cette époque permettaient de plus un amaigrissement. .( 91). En 1879, le Français Emile Lancereaux distingue, le premier, le diabète maigre (appelé encore diabète juvénile, diabète insulino-dépendant ou DID et plus tard diabète de 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). À la fin de siècle, les chercheurs se sont aperçus que c'était le pancréas qui était responsable du contrôle du sucre. Ils notèrent qu'en enlevant le pancréas des chiens, ceux -ci devenaient diabétique. Les chercheurs canadiens, Frédéric Grant Banting et Charles Herbert Best ont réussi à isoler le facteur responsable de la baisse du taux de sucre et à mettre au point une méthode de préparation des extraits pancréatiques à la fois sûre et efficace pour la production d'insulines .cette préparation fut découverte en 1921 (77). Cette

découverte a révolutionné le traitement du diabète, ainsi que la prévention de ses complications puisque jusqu'alors le diabète de type 1 était mortel pour les personnes atteintes. En effet, le 11 janvier 1922, pour la première fois, de l'insuline fut injectée à Léonard Thompson (**figure 2**) (77). À ce moment, l'insuline lui sauva la vie et depuis ce jour, des millions d'êtres humains sont traités à l'insuline pour contrôler le diabète. Ce fut une découverte très importante pour les diabétiques de type 1 qui purent survivre à l'apparition de leur 17<sup>e</sup> maladie.



**Figure 2 : léonard Thompson en 1922 avant et après 3 mois de l'insulinothérapie (77)**

Les mécanismes conduisant aux différentes formes de la maladie commencent à être précisés à partir de la deuxième moitié du 20<sup>e</sup> siècle, avec notamment la mise au point en 1959 par Salomon Berson et Rosalyn Yalow, de la méthode de radio-immunologie et le dosage de l'insuline. 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 au début du diabète de type 1. C'est en 1974 que furent découverts les auto-anticorps dirigés contre la cellule  $\beta$  par Gian Franco Botazzo du groupe de Deborah Doniach (5). En 1976, Andrew Cudworth

montre que la prédisposition génétique du diabète de type 1 est sous la dépendance, au moins en partie, des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (58).

Enfin, l'insuline est produite par génie génétique grâce aux progrès des technologies en (1978-1982). En parallèle les premières pompes à insuline sont commercialisées. Depuis, la recherche continue ses avancées technologiques dont l'objectif est toujours d'améliorer le quotidien du patient diabétique et de guérir la maladie.(site web).

### 1.3. Classification

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par un état d'hyperglycémie chronique. Cet état peut être causé par une carence en insuline ou par une insulino-résistance. Dans certains cas, les deux mécanismes peuvent coexister (91). donc Le groupe d'étude OMS a proposé une classification des diabètes en se basant sur celle établie par la NDDG (National Diabetes Data Group) et distingue 5 groupes principaux (11):

- Le diabète de type 1
- Le diabète de type 2
- Le diabète gestationnel
- Le diabète lié à la malnutrition
- Autres types spécifiques de diabètes

#### 1.3.1. Diabète de type 1

Anciennement nommé Diabète insulino-dépendant (Destruction des cellules  $\beta'$  conduisant habituellement à une carence en insuline absolue) (6).

A. D'origine immunologique

B. Idiopathique

### 1.3.2. Diabète de type 2

Se caractérise par l'association d'une sécrétion diminuée d'insuline consécutive à un dysfonctionnement des cellules  $\beta$  et une résistance à l'insuline dans les tissus hépatiques, musculaires et graisseux. Bien qu'il existe une prédisposition familiale d'origine génétique plusieurs facteurs jouent également un rôle important dans l'apparition du diabète de type II :

- l'âge
- la surcharge pondérale, en particulier l'obésité abdominale responsable de l'insulinorésistance
- la sédentarité
- les antécédents de diabète gestationnel chez la femme
- l'usage de certains médicaments (corticoïdes, interféron  $\alpha$ , thiazidiques,...)(6).

### 1.3.3. Différences entre le DT1 et le DT2

Les différences entre DT1 et DT2 sont résumées dans le tableau suivant :

	<b>Diabète de type 1</b>	<b>Diabète de type 2</b>
<b>Patient type</b>	Jeune < 20ans, maigre	> 40 ans
<b>IMC</b>	< 25 kg/m <sup>2</sup>	> 27 surcharge pondérale
<b>Présentation</b>	Début brutal, syndrome	Découverte fortuite, asymptomatique
<b>Pathologie</b>	Destruction auto-immune des cellules $\beta$ (>80%) ou idiopathique (auto-anticorps absents)	Résistance à l'insuline, Baisse de la sécrétion insulinique
<b>Cétonurie</b>	Modérée à importante	Négative à faible
<b>hérédité</b>	Faible ou absente	Hérédité familiale

**Tableau 1 : Comparaison entre DT1 et DT2 (25)**

### 1.3.4. Diabète gestationnel

Défini comme une intolérance au glucose de sévérité variable survenant ou diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse, quelque soit le terme de cette grossesse, quelque soit le traitement nécessaire et l'évolution après l'accouchement. Le diagnostic est généralement fait entre la 24 et 28ème SA (6ème mois). Les facteurs de risque de diabète gestationnel sont : l'âge maternel (> 30 ou 35 ans), le surpoids maternel avant la grossesse (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>), la prise de poids excessive pendant la grossesse, l'origine

ethnique, les antécédents familiaux de diabète, les antécédents de diabète gestationnel ou de macrosomie, les antécédents d'hypertension artérielle (5).

### **1.3.5. Diabète lié à la malnutrition**

Il a été reconnu comme tel en 1985 et pose d'énormes problèmes de santé publique, car il sévit dans des pays où plus de 70% de la population n'a pas accès à des soins médicaux décents. Cette maladie comprend au moins 2 formes : le diabète pancréatique protéino-déficient et le diabète pancréatique fibrocalculeux(64 )

### **1.3.6. Autres types spécifiques de diabètes (11) .**

- \* Défaut génétique de l'insulinosécrétion
  - Diabète MODY
  - Diabète mitochondrial
- \* Défaut génétique de l'insulinosensibilité
  - Syndrome d'insulinorésistance de type A (acanthosis)
  - Syndrome de Robson Mendenhall, léprechaunisme.
  - Diabète lipoatrophique
- \* Diabète secondaire à une pancréatopathie exocrine
  - Pancréatite aiguë, chronique, calcifiante ou non
  - Pancréatite fibrocalculeuse de malnutrition
  - Cancer du pancréas exocrine
  - Tumeurs endocrines pancréatiques et digestives
  - Mucoviscidose
- \* Diabète secondaire à une pancréatectomie totale et partielle
- \* Diabète secondaire à une endocrinopathie
  - Hypercorticisme (cushing)
  - Acromégalie

- Hyperthyroïdie
- Autres (rares) : phéochromocytome

## 2. Diabète de type 1

### 2.1. Définitions de diabète

Le diabète de type 1 (précédemment insulino-dépendant) classiquement défini comme ! une maladie auto-immune spécifique d'organe déclenchée par un ou plusieurs facteurs liés à l'environnement (72) aboutissant à la destruction, le plus souvent complète, des cellules bêta des îlots de Langerhans(44). Cet aspect auto-immun, qui résulte d'une insuffisance totale en insuline (50), est confirmée par la présence d'anticorps anti cellules d'îlots, anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase. (9). Les mécanismes du déclenchement de la maladie auto-immune ne sont pas connus mais semblent pouvoir intervenir très tôt dans la vie (42). Outre le fait qu'il existe un processus auto-immun clairement incriminé dans la pathogénie du DT1, il est aussi établi qu'une prédisposition génétique expose certains patients à cette maladie. Ce terrain de prédisposition génétique ne peut, à lui seul, expliquer la pathogénie du DT1. Ceci est démontré par l'étude de jumeaux monozygotes chez qui, dans la moitié des cas environ, 1 des 2 individus est diabétique de type 1 et l'autre pas. (44). Notons que le seuil de glycémie retenu par l'OMS de 1,40 g/l à 1,20 g/l, comme critère d'entrée dans les maladies diabétique.( 43)

### 2.2. Epidémiologie du diabète de type 1

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

**Tableau 2 Le nombre des malades enregistrés au niveau de la wilaya de Tébessa**

	2014	2015	2016	2017
Homme	2146	1890	2626	1288
Femme	2970	2201	2706	2071
Enfant	840	906	789	348
Total	7970	7012	8137	5724

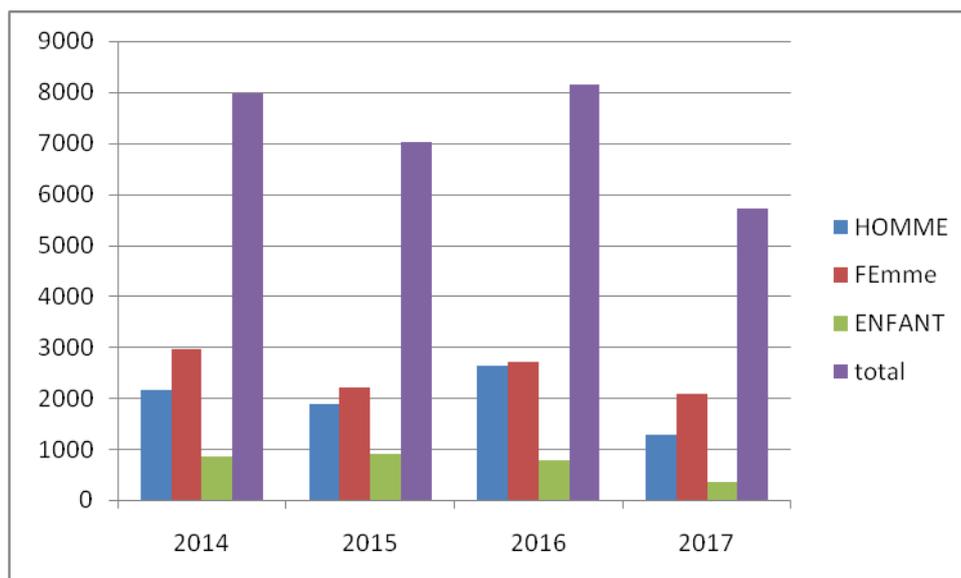


Figure 3 Le nombre des malades enregistrés au niveau de la wilaya de Tébessa

L'enregistrement de 28843 diabétiques de type 1 (DT1) répertoriés dans le registre DT1 à Tébessa (Algérie) pendant 3 dernières ans (entre 2014 et la première trimestre de 2017), montre une augmentation ininterrompue de l'incidence :

Le nombre des malades était élevé en 2016 (8137 diabétiques), Ce nombre a diminué en 2017.

### 3. Physiopathologie et étiologies

Le diabète de type 1 est dû à une destruction auto immune des cellules insulino-sécrétrices dites cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans au niveau du pancréas. Il en résulte une carence en insuline qui ne s'exprime cliniquement que lorsque 80 à 90% des cellules  $\beta$  sont détruites (73).

Cependant, il intervient sur un terrain génétique susceptible (au moins 10 gènes en cause) et souvent à la suite d'un facteur déclenchant. La destruction des cellules béta est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T helper CD4 et des lymphocytes T cytotoxiques CD8. Ce processus se déroule à bas bruit pendant plusieurs années. Au cours de cette réaction sont produits des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques. Ces auto-anticorps n'ont pas en eux même de rôle pathogène mais sont des marqueurs fiables du déroulement du processus auto immunitaire pathologique. (92)

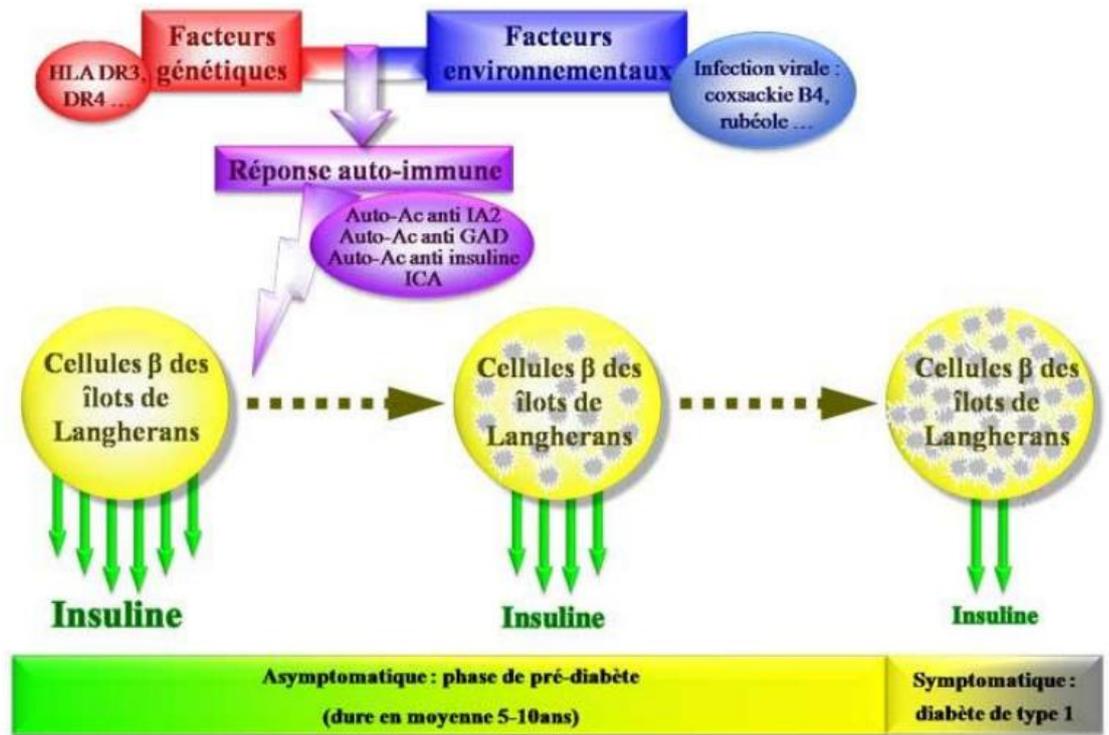


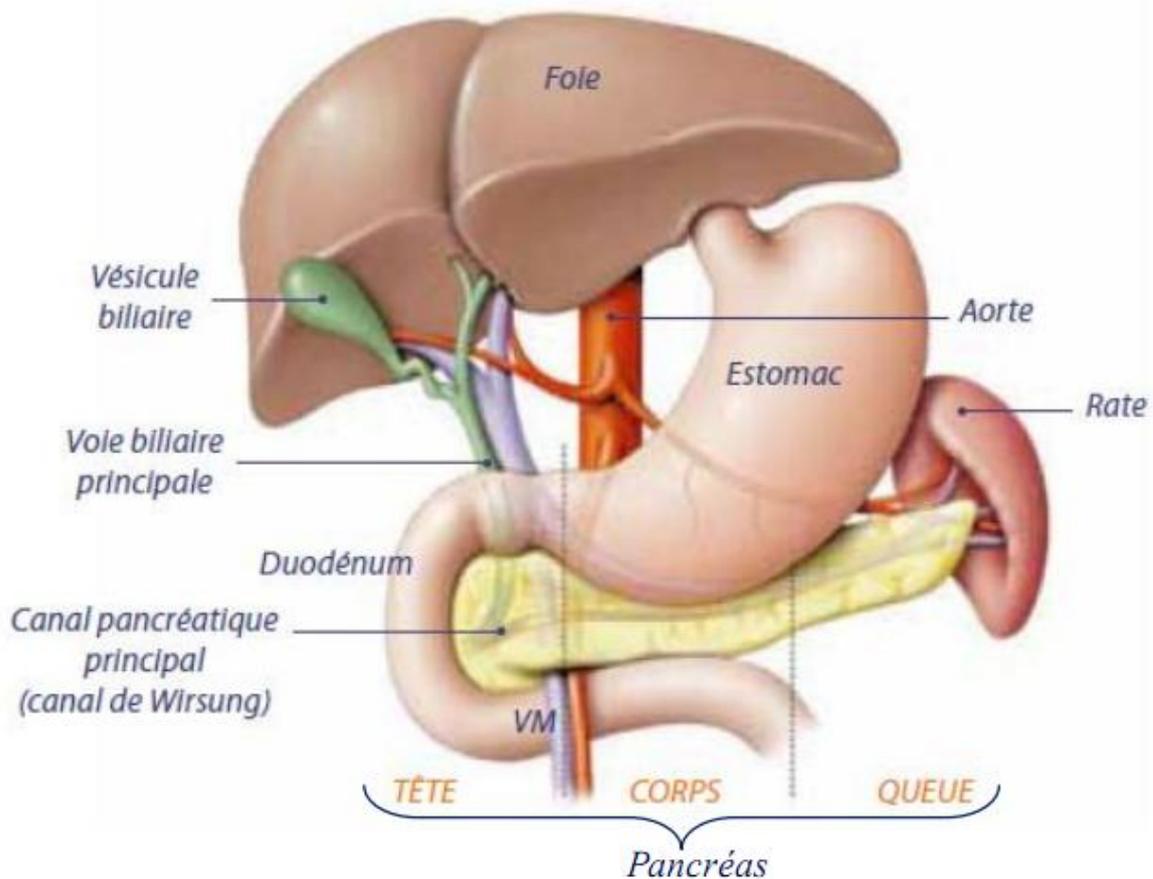
Figure 4: Physiopathologie du diabète de type 1 (40)

### 3.1. Physiologie du pancréas

#### 3.1.1. Description du pancréas

Le pancréas est un organe situé dans la cavité abdominale en arrière de l'estomac, devant et au dessus des reins (**figure 5**). Chez l'Homme, il mesure environ 15 cm de long pour une masse allant de 70 à 100 g. Le pancréas est composé de 3 parties [86]:

- la tête qui représente la partie la plus volumineuse de cet organe et qui s'insère dans le cadre du duodénum
- le corps
- la queue qui se termine au contact de la rate



**Figure 5 : Anatomie du pancréas (87)**

### 3.1.2. Glande exocrines :

Le pancréas exocrine est constitué d'une part, de sacs glandulaires ou acini, et d'autre part de canaux excréteurs ou canaux pancréatiques . De plus, à la jonction des acini et des canaux pancréatiques se situent les cellules centroacinaires .

Les cellules acinaires pancréatiques, regroupées en acini(74) qui fabriquent et libèrent le suc pancréatique (bicarbonate qui est un suc isotonique) qui circule dans le canal pancréatique jusqu'au duodénum .il contient des enzymes qui aident à digérer les matières grasses, les glucides et les protéines contenus dans les aliments. Il existe trois principales enzymes : les amylases (digèrent les hydrates de carbone), les protéases (digèrent les protéines), et les lipases (digèrent les graisses).Lorsque ces enzymes sont produites en quantité insuffisante, le bol alimentaire arrive dans le côlon sans être suffisamment dégradé, ce qui entraîne des flatulences, des diarrhées et des crampes abdominales.( 85)

### 3.1.3. Glande endocrines :

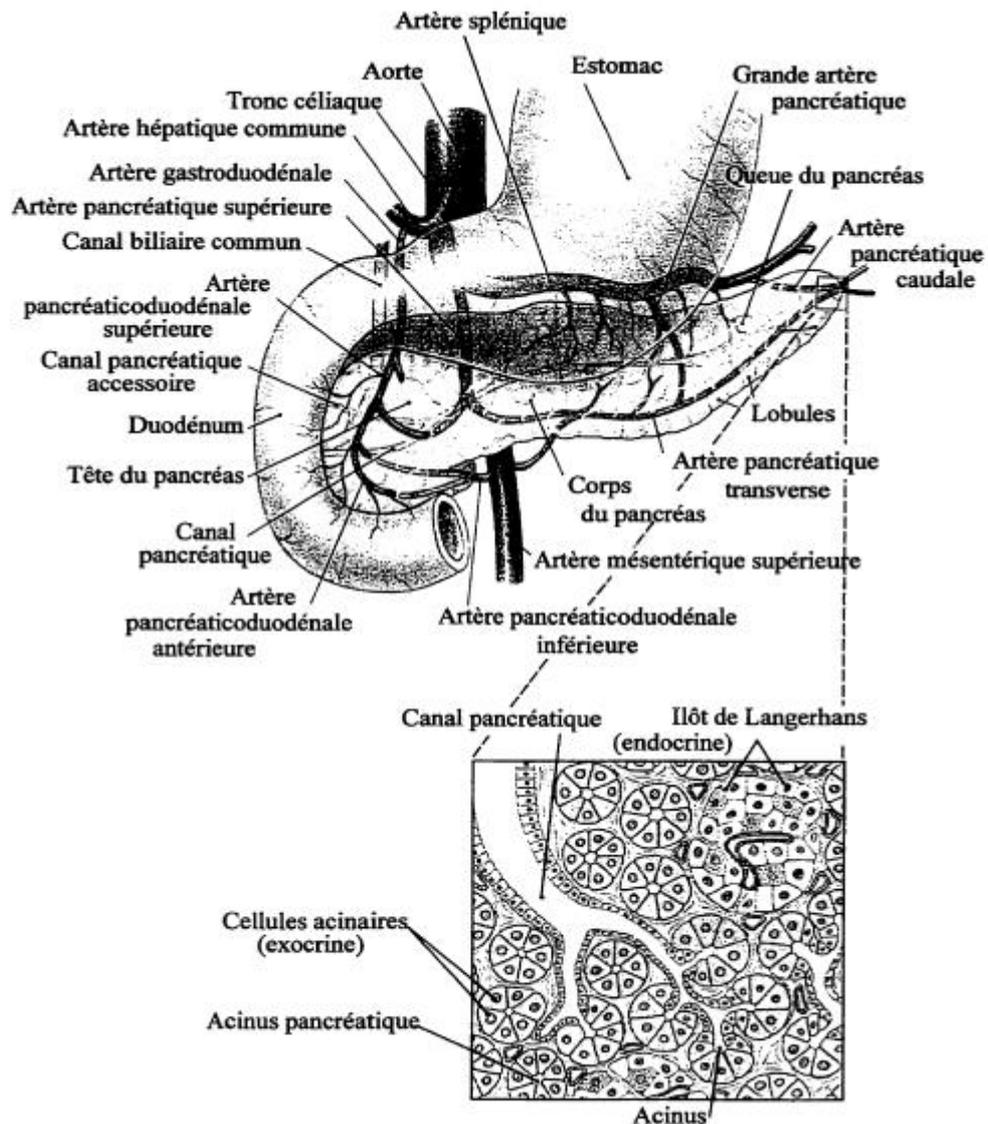
Grâce à la microscopie électronique et à l'immunohistochimie, la coloration a permis d'identifier divers types de cellules possédant chacune une organisation fonctionnelle très particulière (38) :

- les cellules B ou  $\beta$  (70 %) en position centrale sécrétant l'insuline ;
- les cellules A ou  $\alpha$  (20 %) plus volumineuses et sécrètent le glucagon. La plus grande partie se trouve en périphérie ;
- les cellules D ou  $\delta$  (10 %) responsables de la synthèse de somatostatine et contractant des connexions à la fois avec les cellules à insuline et les cellules à glucagon ;
- les cellules F ou PP (1 à 2 %) engagées en périphériques. Elles stimulent les sécrétions pancréatiques exocrines et les enzymes gastriques, et diminuent les sécrétions biliaires et la motricité intestinale.

Annexées aux canalicules pancréatiques, il existe d'autres cellules dites neuroendocrines capables de produire et de libérer différents peptides : gastrine, sérotonine, calcitonine, CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide), neurotensine, VIP (Vasoactive Intestinal Peptide), bombésine, cholécystokinine, ACTH (Adrénocorticotrophin), GHRH (Growth Hormone–Releasing Hormone) et TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone)

**Tableau 3: différentes types cellulaire des îlots (46)**

Cellules	B (ou $\beta$ )	A2 (ou $\alpha_2$ )	A1 (ou D)	PP (ou F)
dans un îlot dorsal (queue et corps)	66%	28%	4%	2%
dans un îlot ventral (tête du pancréas)	74%	20%	4,5%	1,5%

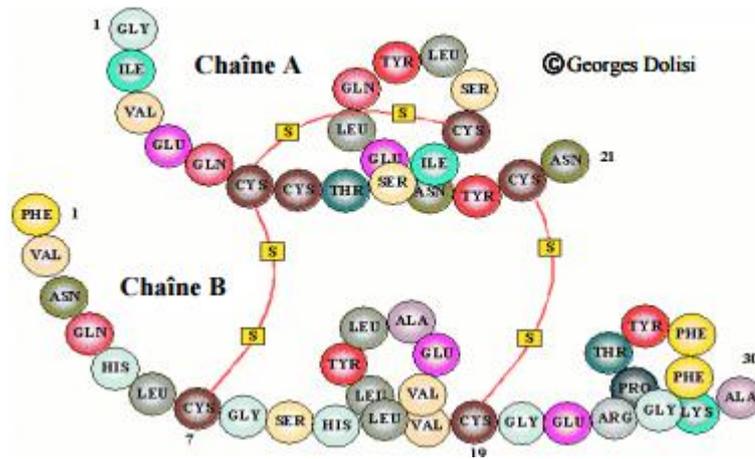


**Figure 6: Structure anatomique, localisation physique et anatomie(87)**

### 3.2. L'insuline : la seule hormone hypoglycémiante

#### 3.2.1. Description de l'insuline

L'insuline est une hormone polypeptidique formée, après élimination du peptide C par hydrolyses, de deux chaînes de 21 et 30 acides aminés, reliées par deux ponts disulfures (**Figure7**). Elle est sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots pancréatiques du pancréas et exerce un effet normoglycémiant. Elle fait partie du groupe des peptides appelés IGF (Insuline like Growth Factor) ou somatomédines. (5)



**Figure 7 Insuline, chaînes A et B réunies par deux ponts disulfures et le peptide C.(5)**

### 3.2.2. Rôle de l'insuline

L'action de l'insuline au niveau des tissus cibles se fait par l'intermédiaire de récepteurs membranaires. De fait, l'action de l'insuline au niveau des cellules du tissu adipeux, du foie, et des muscles est médiée par l'interaction entre la molécule d'insuline et les récepteurs spécifiques, comme le GLUT-4. 8 fois l'insuline liée à son récepteur, on assiste à un phénomène d'internalisation des récepteurs aboutissant à l'action même de l'insuline.( 67)

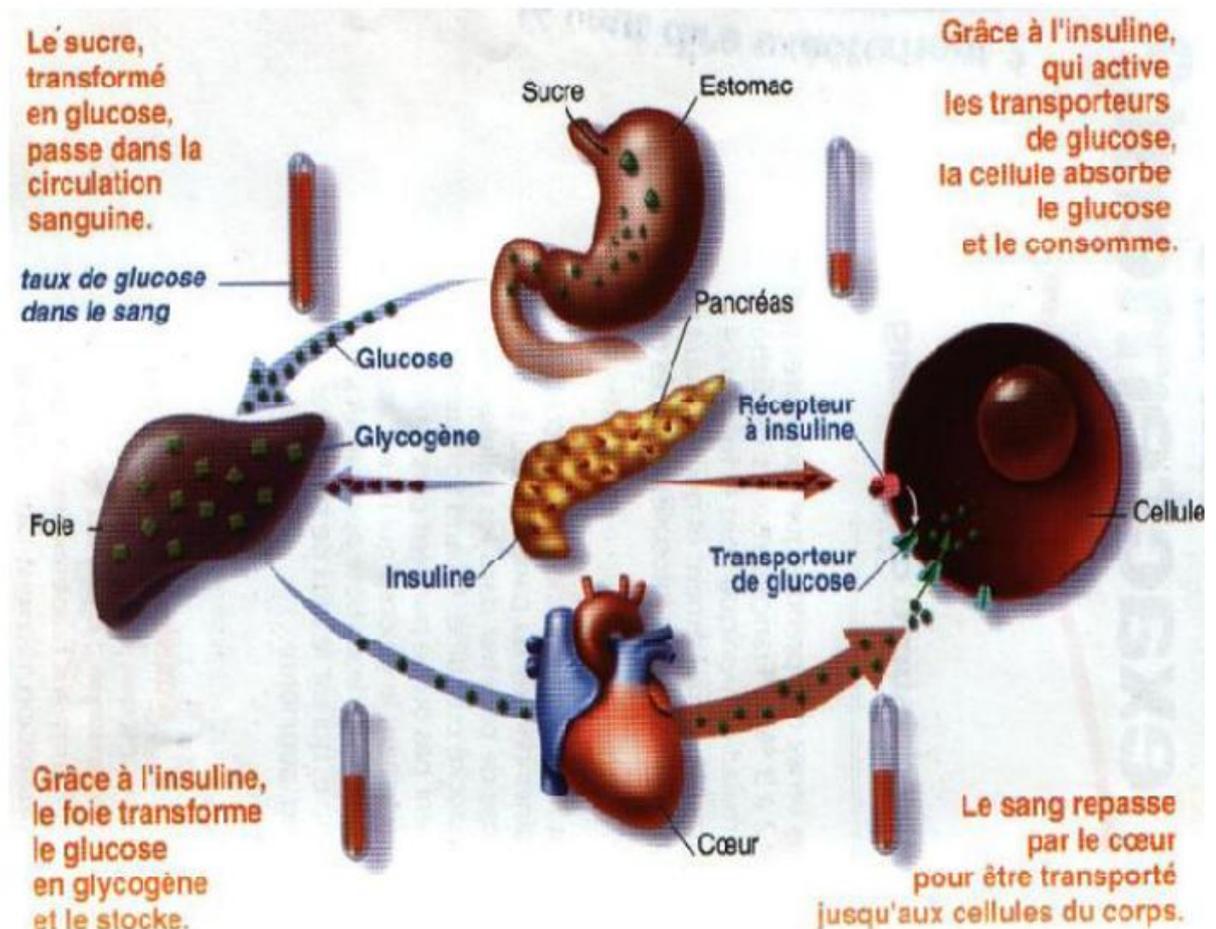


Figure 8 : Mode d'action de l'insuline (67)

### 3.2.3. Régulation de la sécrétion d'insuline

Plusieurs molécules stimulent la sécrétion de l'insuline. Le glucose représente le stimulus principal, mais certains acides aminés (arginine, leucine, lysine) ont aussi un effet stimulant direct. Il existe une sécrétion basale d'insuline en présence d'une glycémie normale. Parmi les hormones, l'acétylcholine, le glucagon, l'hormone de croissance, et des hormones gastro-intestinales et la gastrine favorisent l'insulino-sécrétion. Au contraire, l'adrénaline, la noradrénaline et la somatostatine ont un effet inhibiteur direct sur la sécrétion de l'insuline.(25)

La régulation de la glycémie est aussi assurée par le système nerveux :

- ❖ Le système sympathique : Une diminution du glucose stimule les récepteurs hormonaux et par l'intermédiaire d'un mécanisme réflexe, qui agit sur la médullosurrénale, il y a une libération de l'adrénaline qui a tendance à augmenter la sécrétion du glucagon et diminuer ainsi celle de l'insuline (stimulation adrénergique) ;

❖ Le système parasympathique : Il participe à la coordination des réponses hyper et hypoglycémiques. Il intervient à la fois par son effet insulino-sécréteur ; et à moindre degré par stimulation de sécrétion de glucagon. La sécrétion stimulée d'insuline en réponse à une charge alimentaire en glucose est en fait une sécrétion biphasique. En effet, on observe une phase précoce de sécrétion d'insuline, suivie d'une phase de sécrétion retardée si la glycémie reste élevée. Toutefois, si la glycémie reste élevée de façon prolongée ( $> 24$  heures), on observe une phase de désensibilisation réversible des cellules P du pancréas en réponse au glucose. Les molécules de glucose pénètrent dans les cellules P par diffusion passive, mais facilitée par l'existence d'un transporteur membranaire spécifique appelé GLUT-2 (glucose transporter-2). Etant donné son affinité moyenne pour le glucose, ce transporteur agit surtout durant les phases d'hyperglycémie. (51)

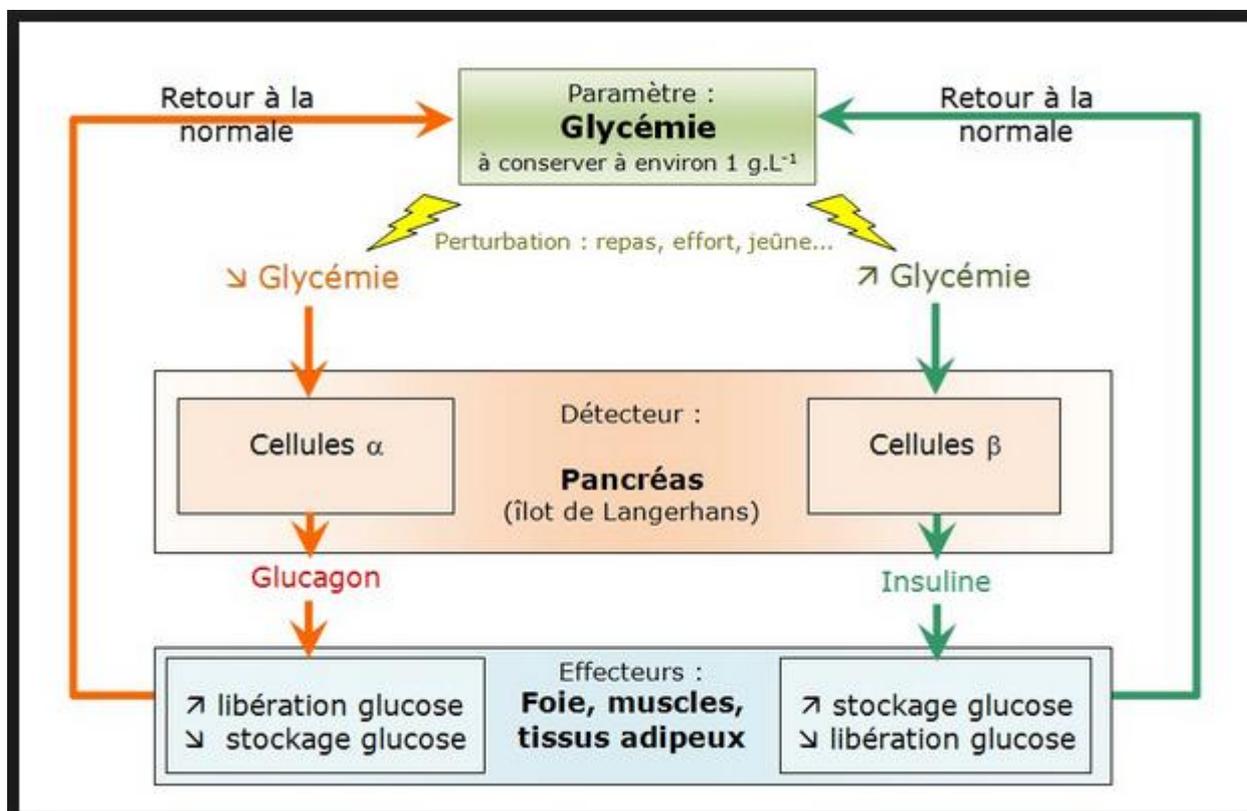


Figure 9 : régulation d'insulinosécrétrices (87)

### 3.3. Terrain génétique et susceptibilité

Plusieurs études ont montré qu'il existait une prédisposition génétique au DT1. En effet, le fait d'appartenir à la famille d'un patient diabétique de type 1 induit une prédisposition génétique pour développer un DT1. Ainsi, 6 à 10 % des malades ont des antécédents familiaux de diabète au premier degré, soit une prévalence environ vingt fois supérieure à

celle de la population générale où la prévalence est de l'ordre de 0,3%. De plus, les jumeaux homozygotes ont un taux de concordance pour le DT1 d'environ 50%, soit plus de 100 fois supérieur à la prévalence observée dans la population générale, ce qui démontre un impact majeur de la génétique **(44) (tableau 4)**. La principale région génomique contrôlant cette prédisposition familiale est celle du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui code pour les glycoprotéines HLA de classes I et II. Cette partie du génome, localisée sur le bras court du chromosome 6, joue un rôle central dans les réactions immunes **(72)**. Il existe de nombreux autres gènes de prédisposition, notamment des éléments variables du gène de l'insuline ou VNTR (variable number tandem repeat), ou encore les gènes CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) et PTPN22 (protein tyrosin phosphatase 22). **(87)**

**Tableau 4 : Risqué du DB1 pour un apparent de 1<sup>er</sup> degré d un sujet de DB1(87)**

<b>Patient diabétique</b>	<b>Risque</b>
<b>Père</b>	<b>6% ( pour l'enfant)</b>
<b>Sa mère</b>	<b>2 % ( pour l'enfant)</b>
<b>Père et sa mère</b>	<b>30 % ( pour l'enfant)</b>
<b>Son frère ou sœur</b>	<b>5% (pour le son frère ou la sœur)</b>
<b>Jumeaux monozygotes</b>	<b>33 % (pour son jumeau)</b>
<b>Deux personnes Atteintes</b>	<b>30%</b>
<b>Population générale</b>	<b>0,3 %</b>

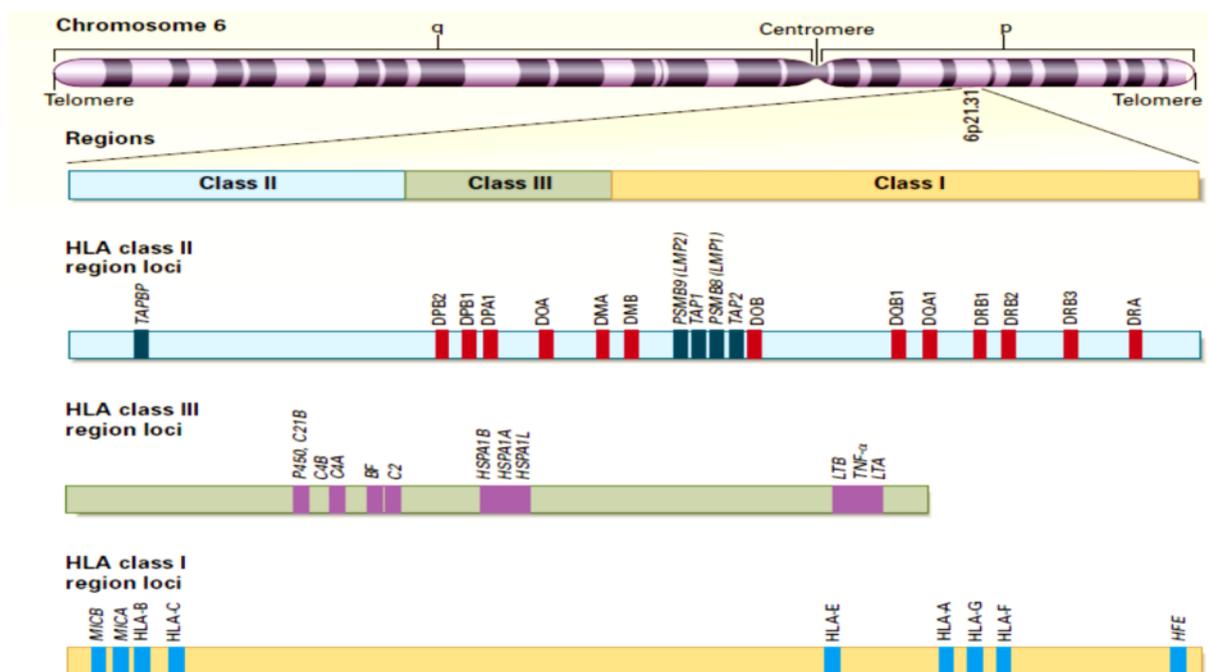
Dans le cas du diabète de type 1, ces études ont permis de mettre en évidence de nombreuses régions du génome impliquées dans la maladie. Ces régions appelées loci de susceptibilité sont désignées par l'abréviation IDDM accompagnée d'un chiffre correspondant généralement à l'ordre dans lequel ils ont été identifiés. Certains d'entre eux n'ont pas encore de rôles clairement identifiés, sans doute à cause de la faible influence qu'ils exercent de façon isolée sur le diabète. **(15) (tableau 5)**

Tableau 5: gènes associés au DB1(65)

Loci	Chromosome	Variant à haut risque	Variant à faible risque
FOXP3	Xp11.23q133	Mutations variables	
AIRE	21q22.3	Mutations variables	
HLA DR DQ	6p21.3 Région classe II	DRB1*03-DQB1*0201	DRB1*1501-DQB1*0602,
		DRB1*[4-DQB1*0302]	DRB1*0403
		DRB1*[405.DRB1*04]1	
HLA DP	6p21.3 Région classe II	DPB1*0301	DPB1*0402
ITPR3	6p21[MHC centromérique]	2296336, allèle G	Rs2296336, allèle C
HLA A	6p21.3 Région classe I	A*2402	
MICA	6p21.3 Région classe III	Différent selon les populations	MCA*A6
INS	11p15.5	Class I VNTR allele A	Classe II VNTR allele T
CTLA 4	2q33	+6230G>A CT60	
PTPN22	1p13	1858> T Arg620Trp [ génotypes TT et CT]	génotype CC
IFIH1	2q243	rs1990760, allèle A	Rs 1990760, allèle G
SUMO4	6q25	163 A > G, M55	
IL2RACD25	10p15.1	Rs3118470, allèle C	Rs3118470, allèle T

### 3.3.1. Association du diabète de type 1 avec les gènes du CMH

Plusieurs marqueurs de susceptibilité, Actuellement, seuls deux gènes de susceptibilité au DT1 sont formellement identifiés : les gènes du complexe HLA (human leucocyte antigen) de classe II et le gène de l'insuline. La région du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (IDDM1) ,située sur le bras court du chromosome 6 (6p21) (**figure 10**), expliquerait 40% de la susceptibilité génétique au diabète. Elle contient les gènes codant pour les molécules DR, DQ et DP, dont la fonction est de présenter les peptides antigéniques aux lymphocytes T CD4. L'interaction entre une cellule exprimant une molécule HLA présentatrice de l'antigène et un lymphocyte T exprimant un récepteur capable de reconnaître le complexe HLA peptide entraîne l'activation lymphocytaire T.( 65)



**Figure 10: localisations et organisation de gène HLA au chromosome 6 .( 65)**

Parmi les gènes ou du système HLA et dans le cas d'existe un antigène HLA DR3 ou DR4. Le risque relatif atteint 20 à 40 lorsque les deux antigènes DR3 et DR4 sont associés, ce qui veut dire que l'association DR3-DR4 est fréquente dans la population diabétique alors qu'elle est exceptionnelle dans la population non diabétique (**tableau 6**). Ainsi, le risque pour des son frères et sœurs peut être précisé en fonction de l'identité HLA avec le diabétique. Le risque est de 15% lorsque les son frères ou sœurs présentent les deux haplotypes HLA en commun avec le diabétique. Il n'est que de 7% lorsqu'ils n'ont qu'un seul haplotype en commun et il est inférieur à 1 % lorsque les deux haplotypes sont différents (49)

**Tableau 6 :Estimation du risque génétique dans le système HLA Classe II dans le DB1(65)**

<b>Génotypes à haut risque</b>	<b>Risque chez l'individu ayant le génotype</b>
DQB1*0302[DQ3.2]	1/63
<b>DQ3.2/DQ2 [DR3]</b>	1/25
DQB1*0302+ histoire familiale de DT1	1/10
<b>DQ3.2/DQ2 [DR3] + histoire familiale de DT1</b>	1/4

Dans le cas de l'allèle HLA-DQ, la susceptibilité à la maladie est liée à l'absence d'un résidu d'acide aspartique en position 57 de la chaîne bêta du CMH classe II (**tableau 7**). Le HLA-DQ, chez les individus à risque contient une chaîne 6 impliquée dans l'expression d'acide aminé en position 57 et responsable de l'affinité du récepteur (CMH) pour l'antigène. Les molécules DQ6 portant un résidu d'acide aspartique à cette position (Asp57+) ont un effet 4 neutre ou protecteur sur le risque de diabète alors que celles qui portent un acide aminé autre que l'acide aspartique (Asp57) prédisposent à la maladie. Cette molécule qui occupe une position stratégique au niveau de la liaison peptide-molécule HLA de classe II favoriserait ainsi la présentation de l'auto-antigène aux lymphocytes T.(5)

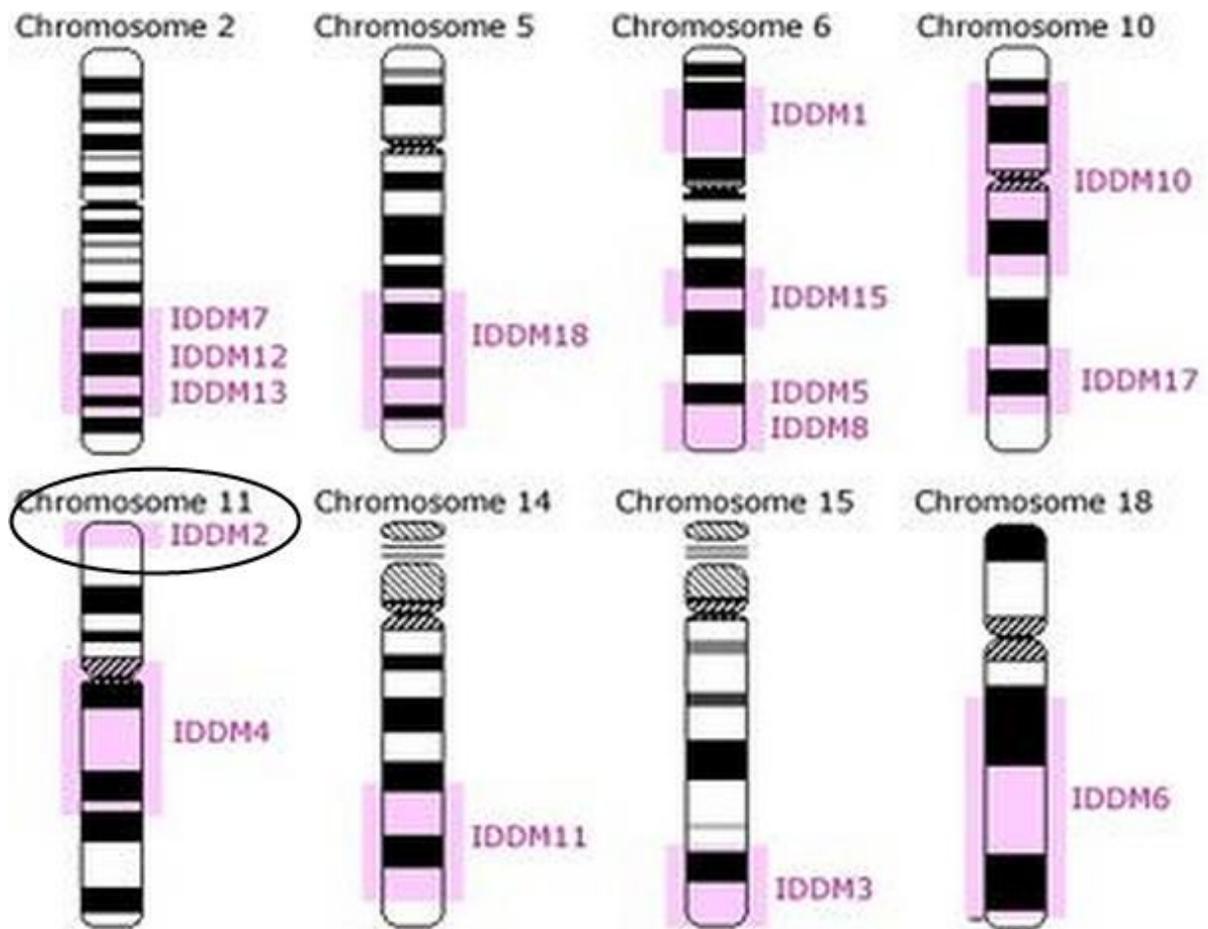
**Tableau 7 : Principaux allèles et haplotypes [classe II] dans le diabète type 1 (5)**

DRA-DRB1	DQA1	DQ B1	DQ B1 57	Risque
DR4	0301	0302	alanine	-
DR3	0501	0201	alanine	-
HLA DR [chaîne a/b]	HLA-DQ [chaîne a]	HLA-DQ [chaîne b]		

### 3.3.2. Association du diabète de type 1 aux gènes non HLA

Un deuxième variant de susceptibilité se situe dans la région du gène de l'insuline, appelé IDDM2, qui est connu sous le nom du polymorphisme 5' du gène de l'insuline (VNTR-INS) (65)

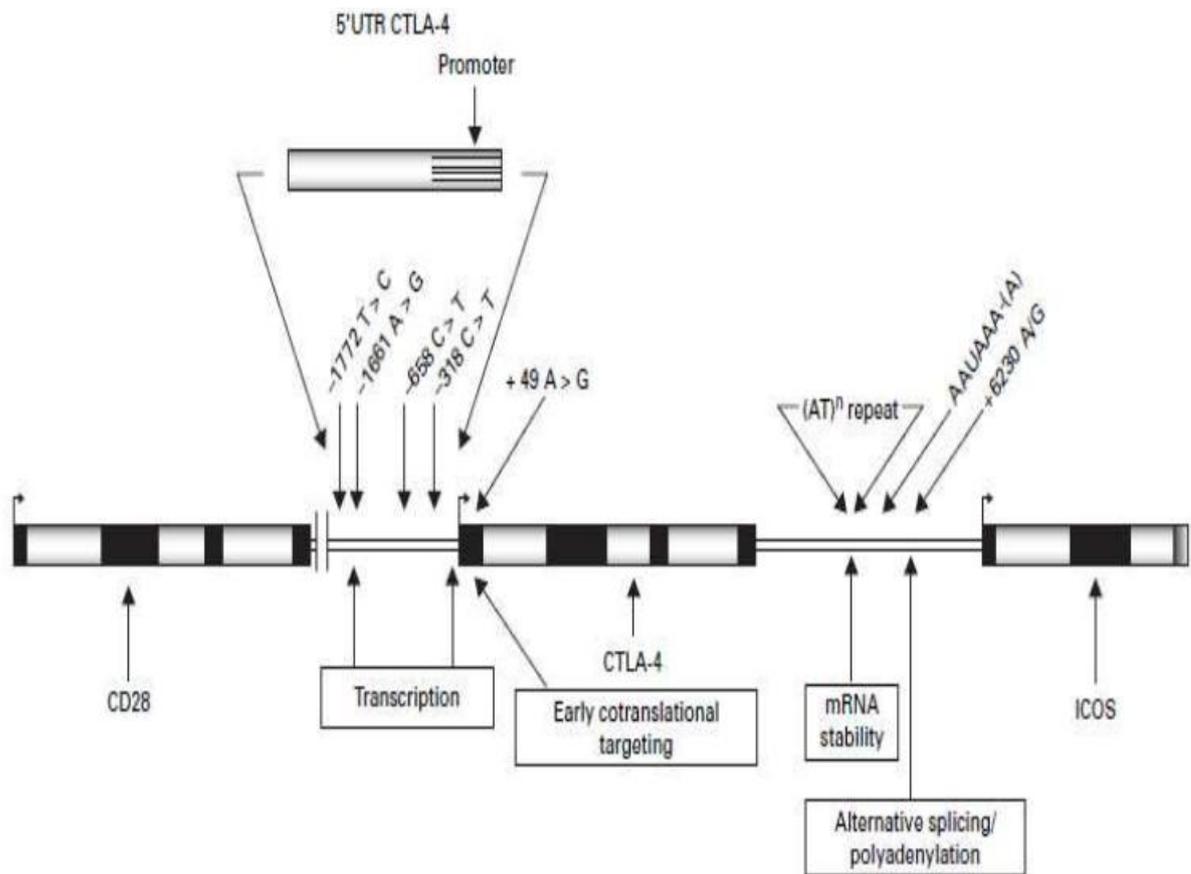
Contrairement aux gènes HLA, les variantes polymorphiques significatives ne sont pas dans la séquence et donc la structure de la protéine, mais dans la région du gène qui régule son expression. En fait il existe un polymorphisme de type «VNTR» (variable number of tandem repeats) localisé dans le promoteur du gène de l'insuline en 1p15 (IDDM2) (**figure 11**) expliquerait 10-20 % de la susceptibilité génétique à la maladie.(27)



**Figure 11 : localisation de gène IDDM2 au chromosome 11 (27)**

En amont du gène INS, représenté par une séquence d'ADN particulière qui peut être répétée entre 26 et 210 fois, en tandem. Ces variantes sont divisées en trois classes: I, < 50 répétitions; II de 50 à 200 répétitions (forme très rare chez des personnes d'origine européenne); et III, > 200. Lorsqu'ils sont présents en homozygotie, les allèles de classe I sont associés à un risque augmenté de diabète de type 1. Les allèles de classe III par contre sont protecteurs, même en hétérozygotie, ce qui suggère que la prédisposition due à ce locus est un trait récessif (45)

Le CTLA-4 est considéré comme le troisième gène de susceptibilité du DT1 et a été associé à des niveaux élevés de CTLA4 soluble et dans la régulation des cellules LT. Le gène CTLA-4 a été étudié comme un bon gène candidat pour le DT1, il est situé sur le chromosome 2(Chr.2q33), Ce chromosome contient également deux autres gènes candidats importants dans la fonction immunitaire CD28 et inductible Tcell co-stimulator( ICOS). (82)



**Figure 12 : CTLA-4 sur le chromosome 2q33.(82)**

Une étude récente japonaise a retrouvé que le diabète de type 1 était associé à la mutation CT60GG du gène CTLA4, en particulier lorsqu'elle était liée à l'haplotyp HLADR4 (54).

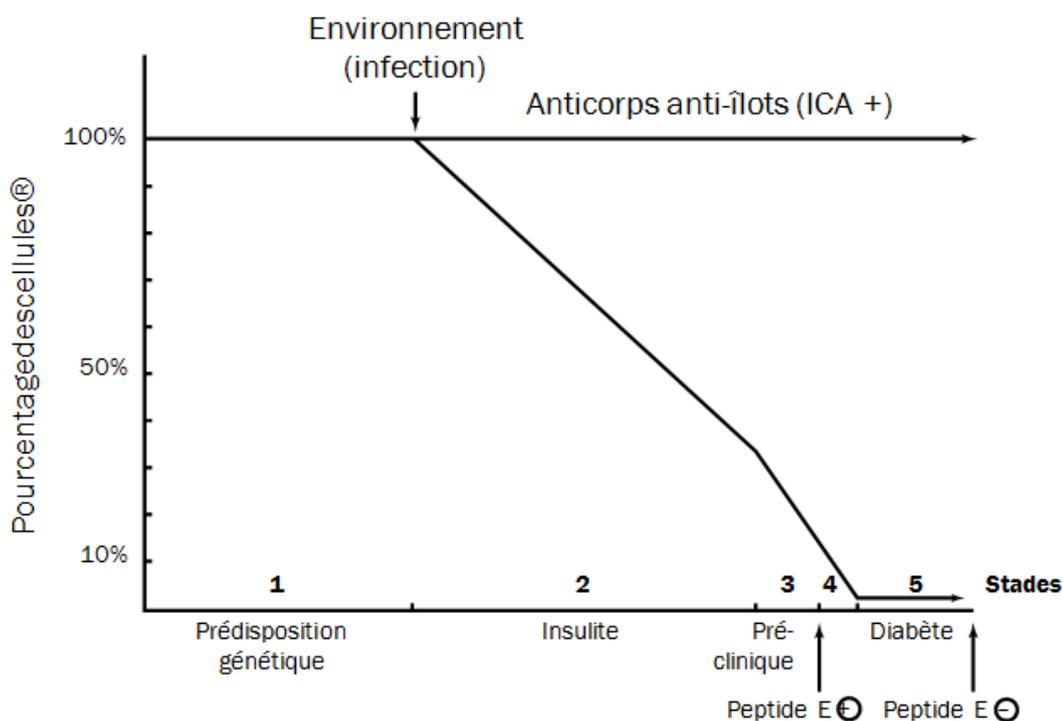
Certains de ces polymorphismes exercent une influence sur le niveau de prolifération lymphocytaire : ainsi que l'allèle G en position +49 de l'exon 1 qui est associé à un niveau élevé de prolifération alors que l'allèle A est lié à une capacité de prolifération réduite. Chapitre I -Synthèse Bibliographique L'allèle G pourrait donc être associé à une rupture de tolérance dans certaines maladies auto immunes comme le diabète de type I (9)

La majorité des études génétiques moléculaires sur le gène CTLA-4 ont porté sur les polymorphismes suivants :

- SNP CT-318 à partir du codon d'initiation ATG dans le promoteur.
- le A/G+49 dans l'exon 1.
- la répétition de dinucléotides dans le 3'-UTR. Récemment.
- un autre SNP C / T -819 dans l'intron 1 de l'exon 2 qui ont montré une association significative avec plus de diabète de type 1 que le A/G+49 et les microsatellites.

### 3.4. Facteurs environnementaux

Certains facteurs environnementaux semblent déclencher une réaction immunitaire anormale chez certains individus qui sont porteurs de gènes les prédisposant au diabète de type 1(31). Les suppositions se tournent dans un premiers temps vers les infections aux entérovirus. La rubéole congénitale serait alors l'exemple même du développement du diabète de type 1 induit par infection virale, bien que cette maladie soit quasiment éradiquée aujourd'hui (36). Parce que Le rôle des entérovirus comme éventuel facteur déclenchant chez l'enfant a été évoqué. Des auteurs australiens ont publié une méta-analyse dans laquelle ils ont revu 26 études incluant 4.448 participants et comportant des tests à la recherche des traces génétiques (ARN et protéines) de ces virus dans des prélèvements de sang et de matières fécales. L'analyse a porté sur des patients diabétiques, pré-diabétiques et non atteints. Les auteurs ont trouvé une «forte association entre l'infection par entérovirus et le DT1» chez les enfants ((44)). Les suppositions se tournent également vers la sous-espèce des *Coxsackie* virus, qui ont été détectés dans le sérum de patients diabétiques par rapport à des sujets sains (36).en suite, les facteurs alimentaires, les protéines du lait de vache seraient diabétogènes, ainsi que le soja et le blé ; au contraire, l'allaitement maternel protégerait. On connaît le rôle toxique de la *Streptozotocine*, utilisée en expérimentation animale, et de la lomidine, prescrite dans le traitement des pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Quant aux agents stressants physiques (accidents, interventions chirurgicales, maladies graves) ou psychiques (deuil, choc affectif), ils interviendraient uniquement en tant que facteurs de déclenchement ou révélateurs (endocrinologie et communications cellulaires). En plus il y a d'autres facteurs : Influences climatiques, stress, toxiques, la répartition géographique et carence de vitamine D. (91)



**Figure 13 : Les différents stades du diabète (86)**

### 3.5. Processus auto-immun

Le processus auto-immun se déroule insidieusement entre quelques mois à plusieurs années (5- 10ans), pendant cette phase, dite de pré-diabète, la réduction de la masse des cellules  $\beta$  n'est pas assez importante pour provoquer l'hyperglycémie ; c'est uniquement lorsque plus de 90 % des cellules  $\beta$  sont détruites que l'hyperglycémie et les symptômes apparaissent dévoilant ainsi la maladie.( 33) Au cours de cette réaction sont produits des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques. Ces auto-anticorps n'ont pas en eux même de rôle pathogène mais sont des marqueurs fiables du déroulement du processus auto-immun pathologique(5). Et à partir L'étude des modèles animaux de diabète auto-immun et les rares études histologiques humaines suggèrent que l'évolution se fait en trois phases (63) :

- Le déclenchement se caractériserait par une présentation macrophagique d'auto-antigènes pancréatiques, qu'une apoptose initiale des cellules bêta pourrait favoriser ; Donc les macrophages ou les cellules dendritiques sont les premières cellules à infiltrer les îlots de Langerhans et semblent être impliqués à un stade précoce dans la pathogenèse du diabète de type I car leur inactivation résulte dans une prévention quasi-complète du diabète dans des souris NOD. La présentation des auto-antigènes des cellules  $\beta$  par les macrophages ou cellules dendritiques aux cellules lymphocytes LT helper CD4+ en association avec les

molécules CMH-II est considérée comme l'étape initiale dans le développement du diabète auto-immun. (9)

- Le développement d'une insulite se caractérisant par une infiltration de lymphocytes CD4 et CD8 autour des îlots, avec peu ou pas de destruction de cellules bêta (« pré insulite ») et par une production de cytokines inflammatoires, interleukine 2 (IL2), interféron  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ), TNF  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) ; ((63))

- La phase terminale se caractérise par une prédominance des CD8 (cytotoxiques). La destruction de la cellule bêta est secondaire à leur apoptose. L'origine de celle-ci est probablement multifactorielle.

- Enfin et Au cours de cette réaction sont produits 5 types d'auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques. Ces auto-anticorps sont des marqueurs fiables du déroulement du processus auto-immun pathologique (50).

Ces anticorps sont:( 33)

✓ **Les anticorps anti-îlots (islet cell anti body : ICA)** : les plus fréquents chez l'enfant, ils sont présents dans 90 % des cas au moment du diagnostic clinique.

✓ **Les anticorps anti-GAD (glutamate acide décarboxylase)** : Ces anticorps sont dirigés contre une enzyme ubiquitaire responsable de la synthèse du GABA, mais qui est exprimée au niveau pancréatique. Ils sont présents très tôt dans le pré-diabète, 80 % des cas au début du diabète jusqu'à 10 ans avant le diagnostic.

✓ **Les auto-anticorps anti-insuline** : retrouvés dans 30 à 60 % des cas au moment du diagnostic (avant la mise sous insuline), ils sont plus fréquents chez l'enfant de moins de 15 ans, essentiellement chez les moins de 5 ans.

✓ **Les anticorps anti-IA2** : dirigés contre une phosphatase membranaire des cellules  $\beta$ , ils sont présents dans 38 à 51 % des cas.

✓ **Les anticorps anti Zn T-8** : nouvel anticorps retrouvé dans 60 à 80 % des cas de diabète de type 1 dirigé contre le Zn T-8 ou Slc30A8, un transporteur qui contrôle les mouvements du zinc ce qui joue sur la stabilisation de la molécule d'insuline.

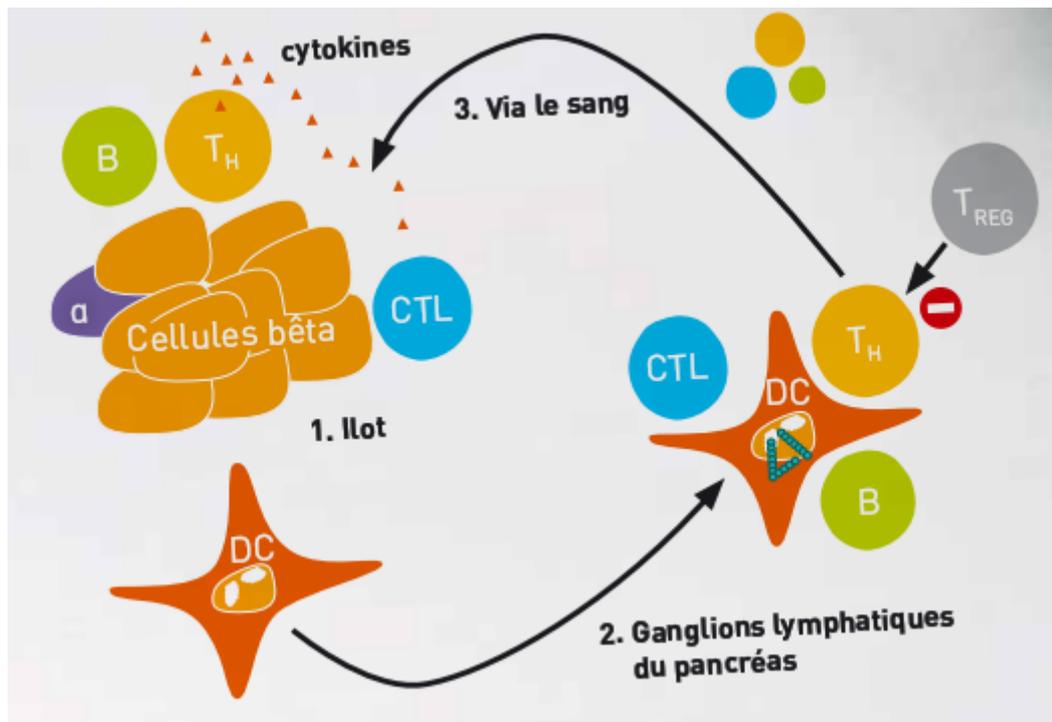


Figure 14 : Processus auto-immun par CD4 et CD8 (5)

### 3.6. Diagnostic

#### 3.6.1. Signes cliniques

Dans ce type de diabète on note un syndrome polyuro-polydipsie très important avec une asthénie et un amaigrissement intense. Des signes de cétose sont observés à savoir : l'odeur acétonique de l'haleine, des douleurs abdominales et les vomissements. Les troubles respiratoires, dyspnée à type de polypnée (dyspnée de Kussmaul). Les troubles de la conscience voir même coma qui peut révéler le diabète. (62)

- La polyurie atteint 3 à 4 litres par jour, diurne et nocturne. Elle signifie que la glycosurie est massive (une molécule de glucose entraîne 18 molécules d'eau) ;
- La polydipsie est en rapport avec une soif vive qui témoigne de la fuite hydrique;
- L'amaigrissement est lié à la fois à la fonte adipeuse et à la diminution de la masse musculaire. Il est constant, atteint plusieurs kilos par mois, s'accompagne d'une asthénie d'effort plus ou moins marquée.(63)

### 3.6.2. Diagnostic biologique

Les nouvelles recommandations de l'ADA (1998) et de l'OMS (1999) et l'ALFEDIAM reconnaissent comme critère de diabète l'existence d'un des critères suivant (30) :

#### ➤ La glycémie (40)

Selon l'OMS, le seuil de la glycémie des diabètes est de 1,26g/l (7mmol/l) à deux reprises. Le prélèvement sanguin peut se faire par du sang veineux ou capillaire. Pour la détection, on fait le dosage de la glycémie à l'aide d'une bandelette réactive ou avec un appareil lecteur et, pour la confirmation, on fait le dosage au laboratoire.

#### ➤ Les glycosuries (40)

Les sucres apparaissent dans les urines du moment où la glycémie dépasse 1,80g/l (10mmol).

#### ➤ L'acétonurie (37)

La carence en insuline contraint l'organisme à utiliser les acides gras. Les produits de dégradation qui en résulte sont les corps cétoniques, d'où l'acétonurie.

#### ➤ L'hémoglobine glyquée (37)

C'est un examen spécifique pour le diagnostic du diabète sucré pendant les trois derniers mois. L'hémoglobine A1C est le marqueur spécifique de l'équilibre glycémique. Sa valeur normale est inférieure à 6%.

#### ➤ L'hypercholestérolémie (37)

L'hypercholestérolémie porte sur les fractions LDL. Elle ne semble pas être en rapport avec l'équilibre glycémique au long cours sauf lorsqu'il existe un gros déséquilibre : HbA1C > 12%. Il existe une relation entre l'hémoglobine glyquée et le taux de triglycérides qui est augmenté.

#### ➤ Le dosage du peptide C (30)

**DEUXIEME PARTIE :**  
**PARTIE**  
**EXPERIMENTALE**

## Matériel et méthode

### 1. Étapes de l'étude

Notre travail a pour objectifs de :

- Préparer et faire un questionnaire pour l'échantillonnage les cas pour notre études
- Réaliser des arbres généalogiques et détermination chaque propriétés de chaque arbre et cas .
- Faire l'extraction d'ADN, PCR et quantification d'ADN

### 2. Présentation du site d'étude

Une enquête descriptive et analytique a été réalisée au niveau de deux structures hospitalières :

- Maison diabétique de chérai , Tébessa.
- polyclinique de bir mkademe Tébessa

Les analyses ont été effectuées aux niveaux du laboratoire suivants :

- Laboratoire d'analyse génétique aux niveaux de département de biologie à l'Institut national de criminalistique et de criminologie (INCC) Bouchaoui Alger

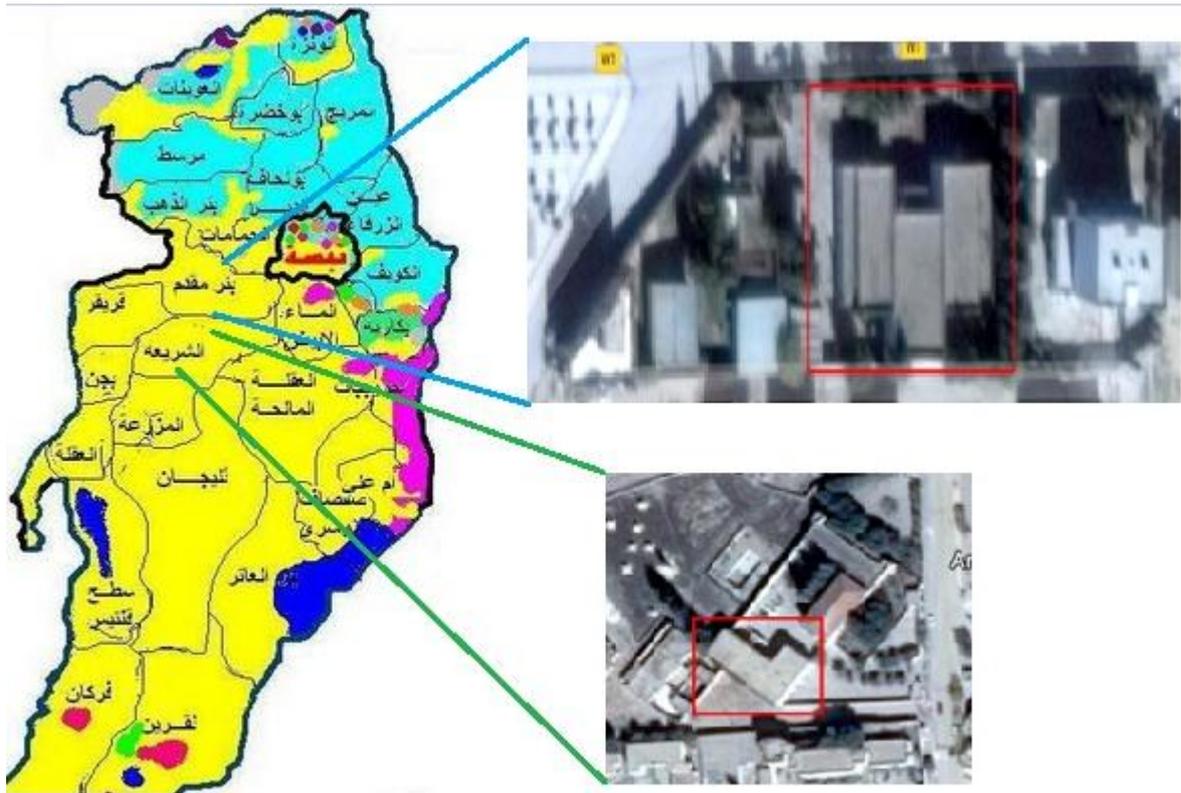


Figure 15 : Lieux de la réalisation de l'enquête



Figure 16 l'Institut national de criminalistique et de criminologie (INCC)

### 3. Type d'étude- population d'enquête

#### 3.1 Type d'étude

Notre étude est de type qualitatif et quantitatif. Elle permettra rechercher un profil génétique de diabète de type 1.

#### 3.2. Population d'enquête

Compte tenu de la diversité des informations à recueillir, nous avons considéré comme population d'étude, 50 patients diabétiques du type 1 (40 hommes et 10 femmes, âgés de 2 à 87 ans.) de la région de Tébessa.

#### 3.3. Déroulement de l'enquête

L'enquête s'est déroulée du 18/1/2017 au 15/03/2017. Après les démarches administratives pour l'obtention de l'autorisation d'accès aux établissements, nous nous sommes présentées et expliqué notre travail aux directeurs et au personnel des établissements concernés.

Chaque sujet a été interrogé durant 15 à 30 minutes. Les patients qui ont accepté d'être enquêtés ont fait l'objet d'un prélèvement de sang veineux (pour 10 patients surtout), des mesures anthropométrique (poids, taille. IMC).

IMC : est l'indicateur le plus utile des risques pour la santé associés à un poids excessif et à un poids insuffisant. C'est ce que rappelle la Haute Autorité de Santé dans un argumentaire récent. Une fois l'Indice de Masse Corporelle calculé, la valeur obtenue est exprimé en kg/m<sup>2</sup>. Il convient toutefois d'interpréter correctement cette valeur.(91)

Pour cela l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) fournit une interprétation (classification) en fonction de la valeur obtenue de l'IMC. Cette interprétation est la suivante :

**Tableau 8 classification en fonction de la valeur de l'IMC (91)**

Classification selon l'OMS	Valeur de l'IMC (en kg/m <sup>2</sup> )
Corpulence normale	18.50 - 24.99
Surpoids	≥ 25.00
Pré-obésité	25.00 - 29.99
Obésité	≥ 30.00

Durant la réalisation de ce travail, nous avons été confrontés à des difficultés dont nous citons notamment

### **3.4. Difficultés rencontrés au cours de l'enquête**

Durant la réalisation de notre travail, nous avons été confrontés à des difficultés inhérentes à toute enquête de ce type :

- Certains patients refusaient d'être interrogés.
- Les personnes âgées ne comprennent pas facilement les questions.

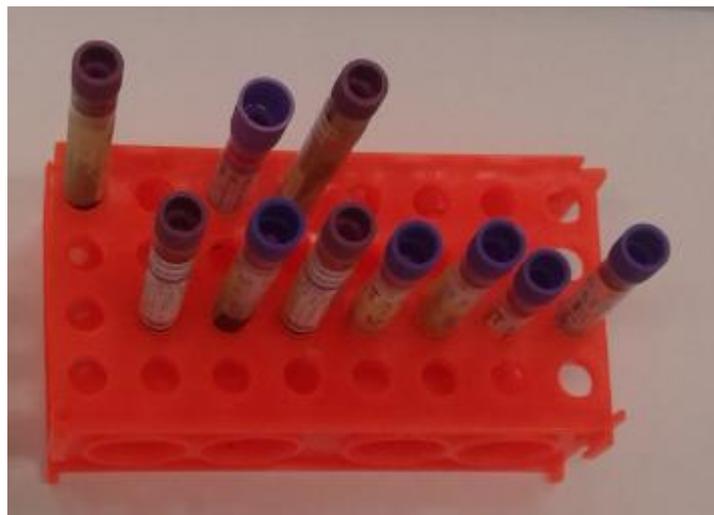
## **4. Questionnaire**

Il s'agit d'un questionnaire d'enquête par entretien. Avant chaque entretien, nous avons expliqué à chaque sujet le but de notre étude. Une fois le consentement obtenu, les sujets sont interviewés. Le questionnaire nous a permis de recueillir les données suivantes : Information générales et les mesures anthropométriques.

## **5. Protocoles des analyses**

### **5.1. Le prélèvement sanguin**

Les prélèvements ont été réalisés classiquement sur des patients, le sang veineux est récupéré sur un tube de prélèvement contenant des anticoagulants (tube à EDTA) (figurer17), selon les exigences des fiches techniques de l'extraction d'ADN à réaliser :



**Figure 17 les échantillons dans tube EDTA**

## **5.2. Extraction d ADN par kit de QIAmp (QIAGEN kit )**

### **5.2.1. kit de QIAmp**

Le kit QIAamp DSP DNA Blood Mini a recours à une technologie bien établie qui permet d'isoler et de purifier rapidement et en toute simplicité l'ADN génomique à partir de 200 µl de sang total.

Les procédures QIAamp DSP DNA Blood Mini, développées pour le traitement simultané de plusieurs échantillons de sang, permettent d'obtenir de l'ADN purifié prêt à l'emploi. Les procédures sont compatibles avec des échantillons de sang total et de sang frais ou congelé traités à l'EDTA ou au citrate. Les procédures simples de centrifugation et d'aspiration sous vide QIAamp DSP sont adaptées au traitement simultané de plusieurs échantillons.

Il n'est pas nécessaire de séparer les leucocytes au préalable. Les procédures n'impliquent pas d'extraction au phénol/chloroforme ni de précipitation par l'éthanol. De plus, l'interaction avec l'utilisateur est minime, ce qui permet de manipuler les échantillons potentiellement infectieux en toute sécurité. Les procédures sont conçues pour limiter la contamination croisée d'un échantillon à l'autre. L'ADN purifié est prêt à l'emploi pour l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) ou d'autres applications. Il peut également être conservé à une température comprise entre  $-25\text{ °C}$  et  $-15\text{ °C}$  pour une utilisation ultérieure.



**Figure 18 : kit de QIAamp**

### **5.2.1. Principes de la procédure**

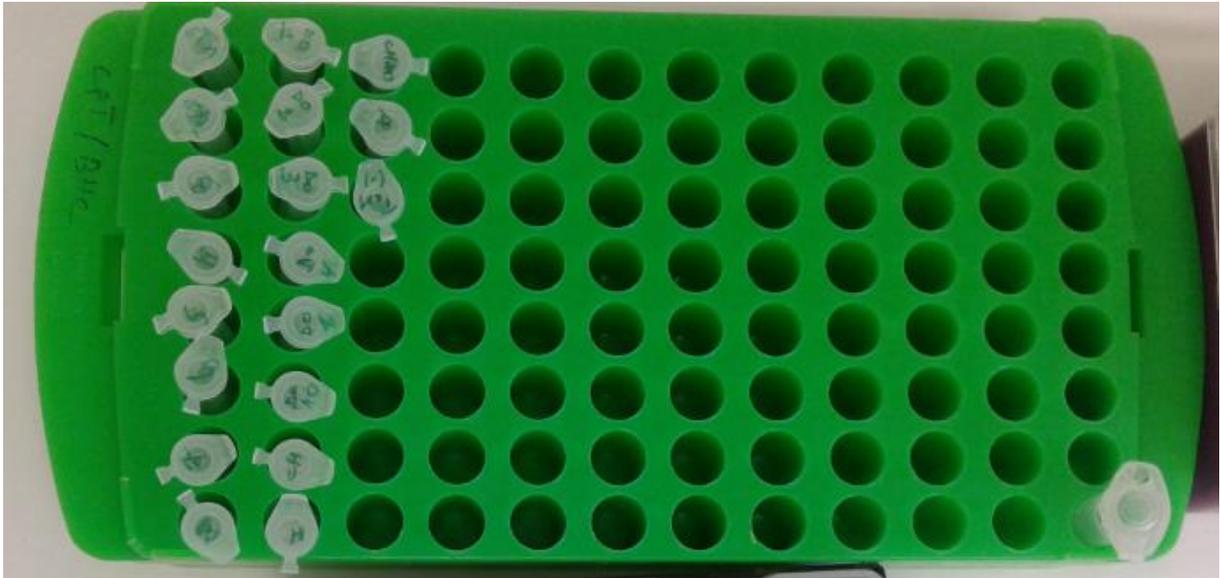
Chaque procédure QIAamp DSP DNA Blood Mini comprend 4 étapes :

- ❖ lyse des cellules dans l'échantillon de sang
- ❖ fixation de l'ADN génomique du lysat cellulaire à la membrane d'une colonne de centrifugation QIAamp Mini
- ❖ lavage de la membrane
- ❖ élution de l'ADN génomique à partir de la membrane

#### **a Lyse des cellules sanguines des échantillons :**

Une trousse d'extraction d'ADN génomique du sang (QIAamp® DNA Blood Mini Kit, QIAGEN) a été utilisée. Un volume de 20ml de protéase QIAGEN® a été pipeté dans un microtube de 1,5ml. Cette enzyme permet de scinder les protéines et elle conserve son activité en présence de différents agents comme l'EDTA. Ensuite, un volume de 200ml de

sang (provenant des différents prélèvements) a été ajouté au microtube. Le tampon AL (200ml) permettant la lyse des cellules a été ajouté à l'échantillon pour ensuite être vortexé pour une période de 15 secondes. Le tout a été incubé 10 minutes à 56°C en bain marine et, par la suite, centrifugé brièvement. De l'éthanol 100% (200~1) a été ajouté au microtube et vortexé pendant 15 secondes. **(Figure19)**



**Figure 19 : préparation des échantillon**

**b Fixation de l'ADN génomique à la membrane de la colonne de centrifugation QIAamp Mini**

Afin d'optimiser la fixation de l'ADN génomique à la membrane de la colonne de centrifugation QIAamp Mini, de l'éthanol est d'abord ajouté au lysat. Chaque lysat est ensuite transféré sur une colonne de centrifugation QIAamp Mini. L'ADN génomique est adsorbé sur la membrane de silice alors que le lysat passe à travers la membrane sous l'effet d'une dépression ou de la force centrifuge.

À la suite d'une brève centrifugation, l'échantillon a été transféré dans une colonne QIAamp et centrifugé à 8000rpm pour 1 minute. La colonne permet de recueillir l'ADN sur la membrane de gel de silice et ce, grâce à un gradient de salinité et de pH. Ainsi, seulement l'ADN adhère à la membrane donc les protéines et autres contaminants, pouvant nuire à la réaction PCR, ne sont pas retenus. Ensuite, plusieurs lavages ont été effectués avec différents tampons pour purifier l'ADN présent sur la membrane. Premièrement, suite à une première centrifugation, le tampon AWI (500ml) a été ajouté à la colonne et centrifugé à 8000rpm pour 1 minute. Ensuite, la colonne a été transférée dans un nouveau tube collecteur (pour éviter l'accumulation d'éthanol pouvant nuire à la réaction PCR). Un volume de 500ml de tampon

## METHODOLOGIE

AW2 a été ajouté à la colonne et centrifugé à 14 000 rpm pour 3 minutes. Une autre centrifugation a été effectuée à la même vitesse pour 1 minute pour s'assurer qu'il n'y ait pas de résidus.

Pour éluer l'ADN, la colonne a été transférée dans un autre microtube collecteur et 100ml de tampon AE a été ajouté. Une incubation de 5 minutes à température de la pièce a permis de bien concentrer l'ADN pour ensuite, le recueillir après une centrifugation à 8000rpm pour 1 minute. L'éluant contenant l'ADN génomique total du sang a été récolté et utilisé pour les étapes suivantes. L'ADN non utilisé a été conservé à 4°C (figure 20).



Figure 20 :Procédures de centrifugation et QIAamp DSP

## 6. PCR en temps réel.

La PCR en temps réel utilise le principe général de la PCR classique avec pour différence, une amplification mesurée tout au long de la réaction.

### 6.1. Principe

Une sonde oligonucléotidique non extensible par l'ADN polymérase, est ajoutée en même temps que les deux amorces nécessaires à l'amplification du produit. Cet oligonucléotide est complémentaire d'une séquence interne du fragment d'ADN à amplifier, située entre les deux amorces. A son extrémité 5' se trouve un fluorochrome, la FAM et à son extrémité 3', une molécule « quencher ». Lorsque le fluorochrome et le « quencher » sont proches, la fluorescence est absorbée par le « quencher ». Durant l'étape d'élongation de la PCR, il y aura séparation du fluorochrome de la sonde, suite à l'activité 5'-3' exonucléasique de la polymérase thermostable. Il en résultera alors une émission de la fluorescence car le fluorochrome s'éloignera du « quencher ».

L'intensité de la fluorescence est directement proportionnelle à la quantité d'ADN amplifiée au cours de la réaction de PCR. On peut ainsi suivre l'amplification de la séquence cible après chaque cycle.

### 6.2. Mode opératoire.

- Préparer un mix de PCR réaction selon le tableau ci-dessous:

Réactifs	Volume par réaction	Volume total (master mix)
Réaction mix	12.5	387.5
Primer Mix	10.5	325.5

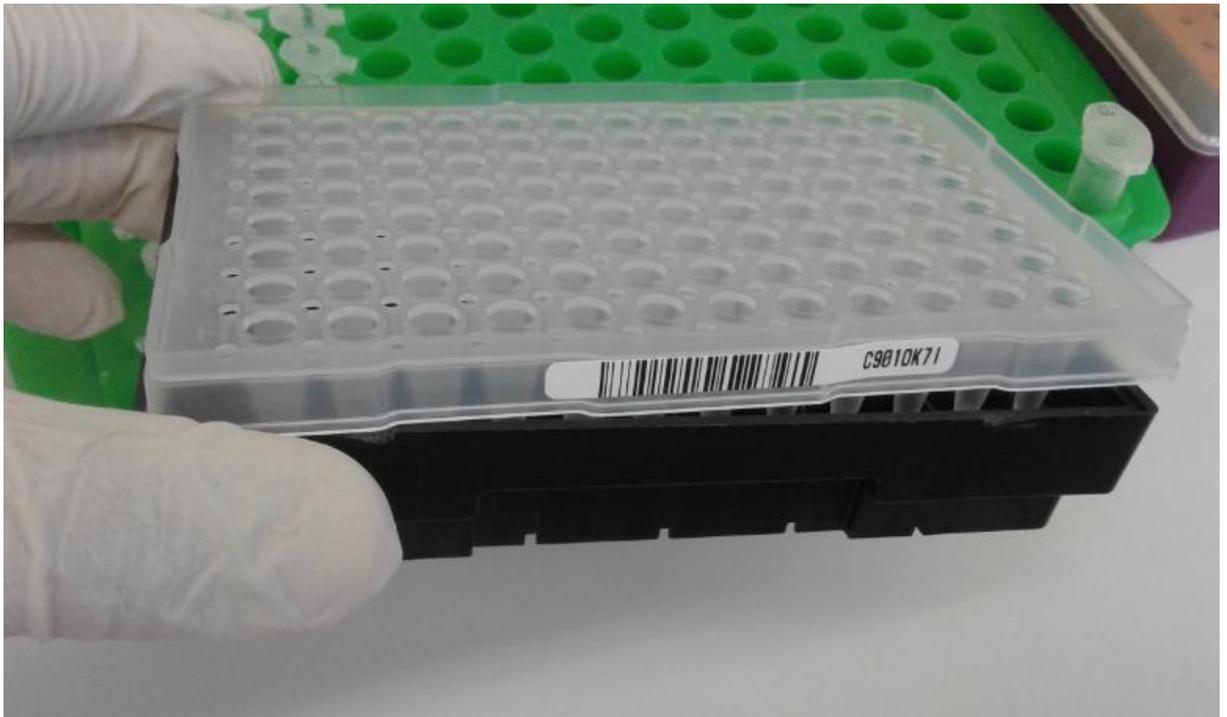


**Figure 21 master mix réactif de PCR – RT**

### **6.3. préparation de gamme standard**

- ✓ ST1: 30  $\mu$ l (Eau ultra pure ) + 10  $\mu$ l d'extractome
- ✓ ST2 à ST11: 20  $\mu$ l (Eau ultra pure ) + 10  $\mu$ l d'extractome
- ✓ Ajouter 10  $\mu$ l de solution avant à solution précédant avec l agitation par vortex
- ✓ Met les échantillons dans le support de PCR (PCR – RT PLAQUE ) et centrifuger les solutions rapide

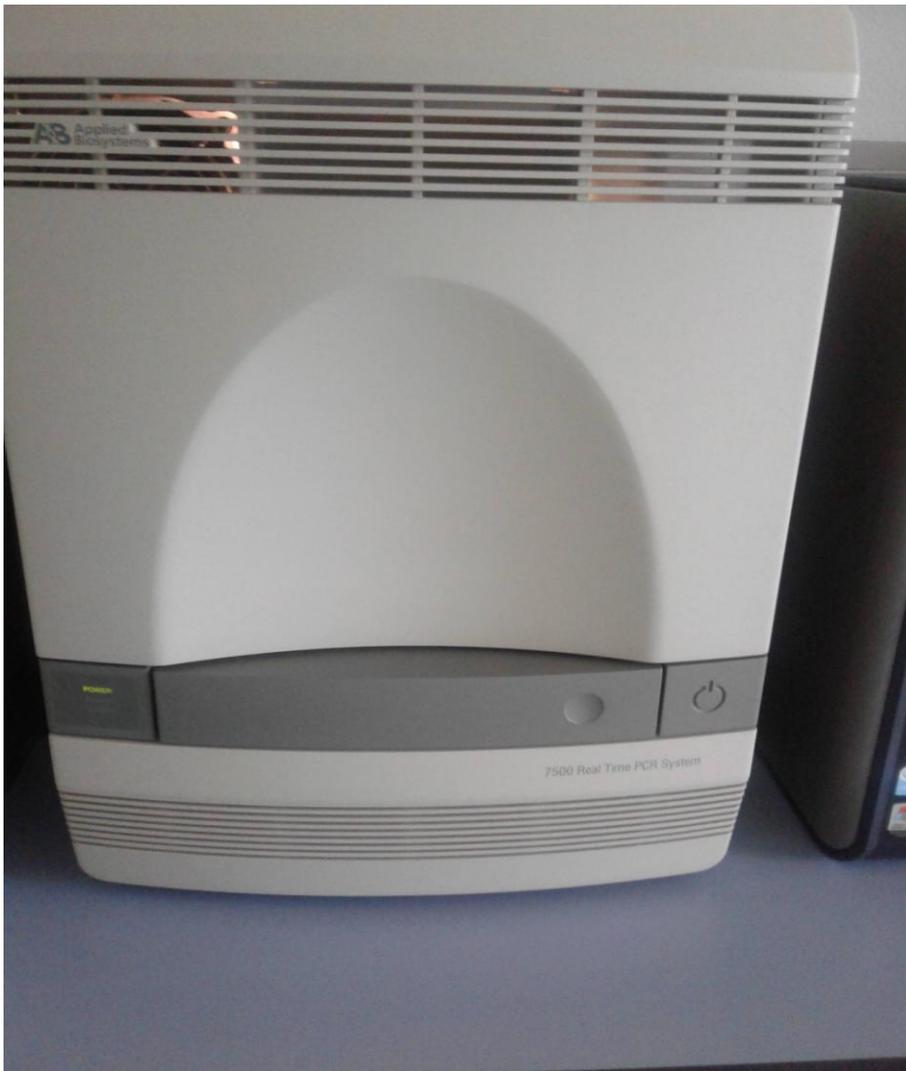
Met le support de PCR dans 1 équipement RT- PCR 7500 qui liée avec le système de bioinformatique (SDS software) pour donner les résultats de notre quantification



**Figure 22 PCR -RT plaque contient les échantillons**

#### **6.4. Equipment 7500 PCR real time**

Le système de PCR rapide en temps réel Applied Biosystems 7300/7500/7500 utilise une solution à base de fluorescence Chimies de PCR pour fournir une détection quantitative des séquences d'acide nucléique en utilisant Analyse en temps réel et détection qualitative des séquences d'acide nucléique en utilisant le point final Et l'analyse de la courbe de dissociation. La PCR en temps réel rapide Applied Biosystems 7500 Le système permet à l'utilisateur d'effectuer un cycle thermique à grande vitesse donnant des temps d'exécution pour Des applications de PCR quantitatives en temps réel (telles que la quantification relative) en moins de 40 minutes.



**Figure 23: l'équipement PCR rapide en temps réel 7500**

### **7. Arbres genealogiques**

La distribution familiale du diabète de type 1 et la présence ou non de l'aspect génétique de la maladie, chez les patients étudiés, ont été déterminés en étudiant l'arbre genealogique de la famille de chaque patient.

### **8. logiciels utilisés**

Les résultats de cette étude ont été analysés par :

- SDS software
- Genopro
- excel

**TROISIEME PARTIE :**  
**RESULTATS**

## Résultats

### 1. Caractéristiques de la population étudiée

#### 1.1. Description de la population étudiée selon l'âge

Notre étude a porté sur des individus âgés de 2 à 80ans, les 50 personnes sont diabétique de type 1 (40 hommes et 10 femmes). L'âge moyen des patients diabétique est de (27.58ans). La répartition selon les classes d'âge montre que la tranche d'âge (21-40 ans) est la plus représentée avec (46. %) chez diabétique de type 1 et la tranche d'âge 40-61 ans (08%) est la faible représentée (tableau 9).

**Tableau 9 : Répartition des sujets enquêtés par tranche d'âge**

L intervalle d âge	Nombre d individu	Pourcentage %
2-20	18	36
21-40	23	46
41-60	4	08
61-80	5	10
Total	50	100

#### 1.2. Description de la population étudiée selon l'ancienneté

La répartition selon l'ancienneté de diabète de type 1 chez les individus de notre échantillons .montre que l'intervalle (0.5-5 ans) est le plus fréquent avec un pourcentage de 50%

**Tableau 10: Répartition des sujets enquêtés par période de malade**

l'ancienneté de diabète de type 1	Nombre d individu	Pourcentage %
6mois -5ans	25	50
6-10	09	18
11-20	08	16
21-40	08	16
Total	50	100

### 1.3. Données anthropométriques

Il s'agit de patients dans la maison diabétique de cherea et bir mkadem . Nous avons inclus pour ce travail 50 patients, de manière prospective et consécutive. Le tableau(11) représente la répartition de la population étudiée atteints d'un diabète de type1, et cette population comprend 40 sujets masculins (80 %) et 10 sujets féminins (20 %).

Avec une moyenne d'âge de  $27,58 \pm 18,41$  pour la population totale, le sexe ratio(F/H) de la population d'étude est de : 0,25.

**Tableau 11: Données anthropométrique et clinique**

Données anthropométrique et clinique	Diabétiques : n=50
Age( $X \pm \sigma$ ; ans)	27.58±18.41
Ancienneté de maladie (m±ET ; ans)	10.86±11.12
Homme (%)	80
Femme (%)	20
Poids (m±ET ; kg)	60.54±18.98
Taille (m±ET ; cm)	165.32±21.6
IMC (m±ET ; kg/m <sup>2</sup> )	21.28±4.48
Antécédent familial DT1 (%)	26
Consanguinité (%)	20

## 2. Résultats de PCR en temps réel

Les résultats de la quantification d'ADN pour 10 échantillons sont représentés dans le tableau suivant :

**Tableau 12 Quantification d'ADN**

Nom d'échantillon	Concentration d'ADN calculée (ng/ul)	CT IPC (26.5-27.5)
DO1	7.94	32.34
DO2	5.11	29.38
DO3	5.08	28.82
DO4	5.68	28.62
DO5	2.55	28.46
DO6	9	29.61
DO7	4.84	28.85
DO8	4.56	29.03
DO9	2.63	25.01
DO10	3.94	24.41
Tm DO0	6.02	27.3
T m	0	*

Le contrôle positif est ajouté dans chaque échantillon lors de l'étape de lyse de l'extraction des acides nucléiques.

Un résultat IPC positif avec une valeur comprise dans l'intervalle accepté de Concentration IPC dans un échantillon permet de valider l'extraction de cet échantillon .

Qu'il soit positif ou négatif donc le rôle principal de l'IPC est de contrôler l'efficacité de l'extraction et l'absence d'inhibiteur dans les échantillons.

Pour la concentration d'ADN calculée, le tableau ci-dessus montre une variabilité dans la concentration de l'ADN de 10 échantillons. On note qu'une concentration d'ADN supérieure 6.5 ng/μl suggère la présence de mutation dans la partie codante du génome d'après l'INCC.

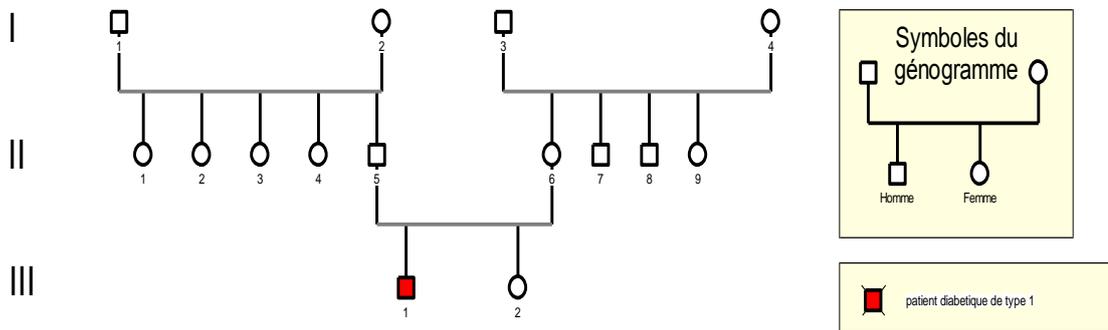
### 3. arbres généalogiques

- Les arbres généalogiques sont réalisés en utilisant le questionnaire d'enquête (Annexe 1)

#### 3.1. L'arbre généalogique du patient P1 :

**Tableau 13: information générale du patient -P1-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P1	18 ans	Homme	1 an



**Figure 24: L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P1-**

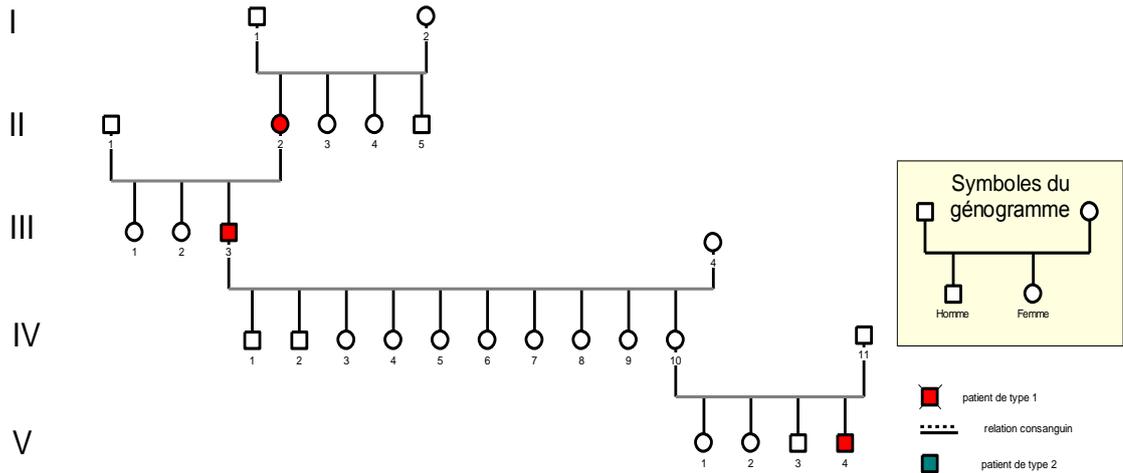
A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- L'individu III1 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l'âge 17 ans avec l'absence de l'hérédité familial
- Le pédigrée de la famille n'est pas très informatif. D'après ce qu'il représente on ne peut rien confirmer sur l'hérédité de la maladie
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend du détail des autres membres

**3.2. L arbre généalogique de patient P2 :**

**Tableau 14 : information générale du patient -P2-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P2	67 ans	Homme	39 ans



**Figure 25: L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P2-**

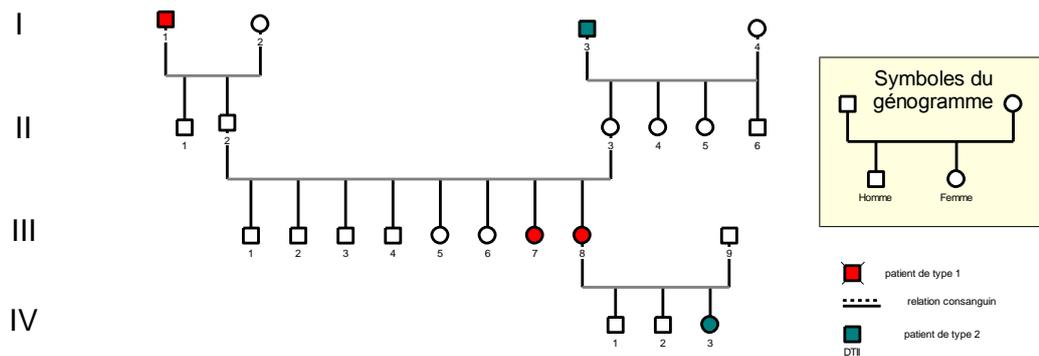
A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

- L'individu III3 est un homme malade diabétique de type 1 diagnostiqué à l'âge de 32 ans.
- sa mère et son petit-fils sont atteint de diabète de type 1
- La famille représente des cas de diabète de type 1 (3 membre (II2 ; III3 ; V4)) Il y a un saut de génération (génération IV).
- Donc on peut estimer la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.

**3.3. L'arbre généalogique du patient P3 :**

**Tableau 15 : information générale du patient -P3-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P3	28 ans	Femme	3 ans



**Figure 26 : L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P3-**

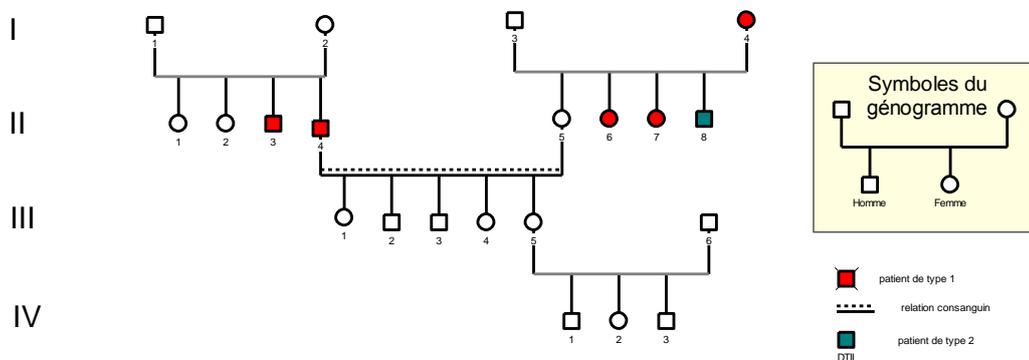
A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- L'individu III7 est une femme malade diabétique de type 1 diagnostiqué à l'âge de 25 ans.
- Sa sœur et son grand-père paternel sont aussi atteints de la même maladie
- son grand-père maternel et son neveu sont diabétiques de type 2.
- Il y a un saut de génération (génération II).
- Donc on peut estimer la forme héréditaire de la maladie dans cette famille

**3.4. L'arbre généalogique du patient P4 :**

**Tableau 16 : information générale du patient -P4-**

Code de patient	L'âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P4	75 ans	Homme	40 ans



**Figure 27: L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P4-**

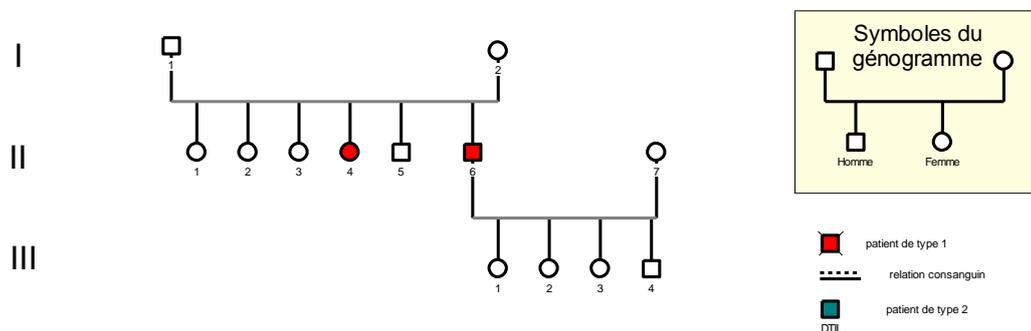
A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- L'individu II4 est un homme malade diabétique de type 1 diagnostiqué à l'âge de 35 ans.
- Son frère (II3) est diabétique de type 1.
- Sa tante (la sa mère de son épouse) et ses deux belle-sœur sont diabétique de type 1
- son beau-frère est diabétique de type 2 .
- Donc on peut estimer la forme héréditaire de la maladie dans cette famille

### 3.5. L'arbre généalogique du patient P05 :

**Tableau 17:: information générale du patient -P5-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P5	32 ans	Femme	6 ans



**Figure 28 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P5-**

A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

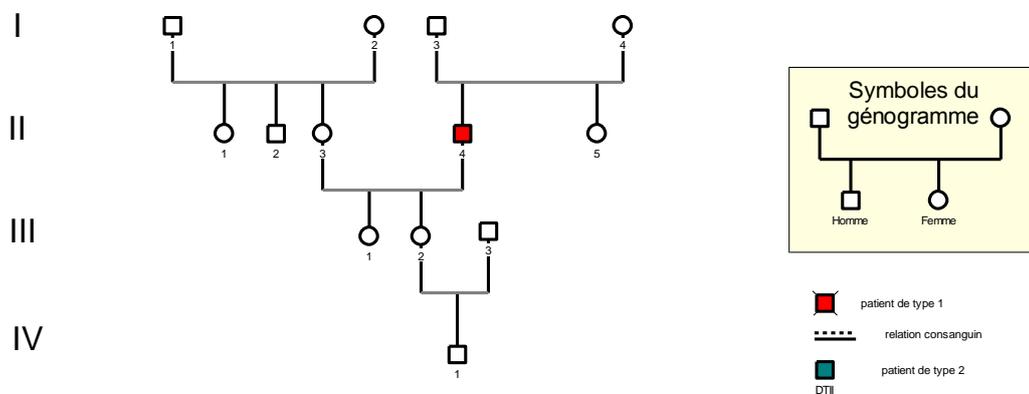
- L'individu II4 est une femme malade de diabète de type1, diagnostiqué a l âge de 26ans.
- son frère (II6) est aussi diabétique de type 1.
- Le pédigrée de la cette famille n'est pas très informatif. D après ce qu'il représente on ne peut rien conformer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.

- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.6. L'arbre généalogique du patient P06 :**

**Tableau 18 : : information générale du patient -P6-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P6	55 ans	Homme	25 ans



**Figure 29 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P6-**

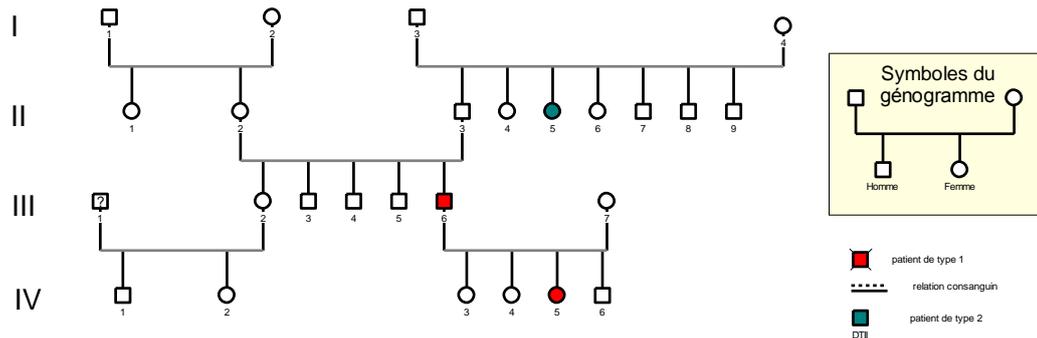
A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- L'individu II4 est un homme malade de diabète de type 1, diagnostiqué à l'âge de 55 ans.
- Le pedigree de cette famille n'est pas très informatif. D'après ce qu'il représente on ne peut rien confirmer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.7. L arbre généalogique de patient P7 :**

**Tableau 19 : : information générale du patient -P7-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P7	47 ans	Homme	17 ans



**Figure 30:L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P7-**

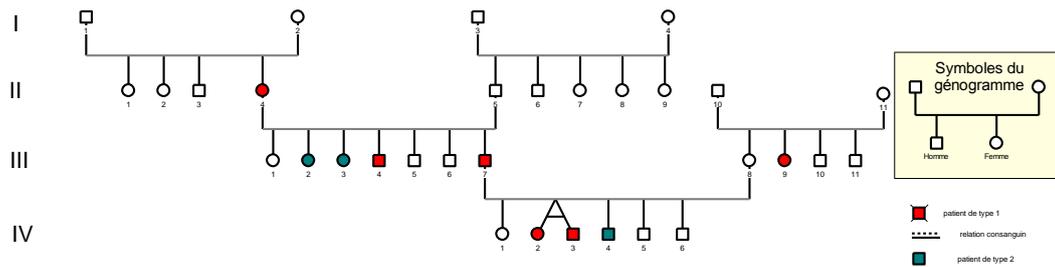
A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

- L’individu III6 est un homme malade diabétique type 1 diagnostique la maladie à l âge de 47 ans.
- Son fille (IV5) est une diabétique type 1.
- Son oncle paternel (II5) est un diabétique type 2.
- Le pédigrée de la famille n’est pas très informatif. D après ce qu’il représente on ne peut rien conformer de l’absence ou la présence l héréditaire de cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend du détail des autres membres de famille.

**3.8. L'arbre généalogique du patient P8 :**

**Tableau 20 : : information générale du patient -P8-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P8	63 ans	Homme	30 ans



**Figure 31 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P8-**

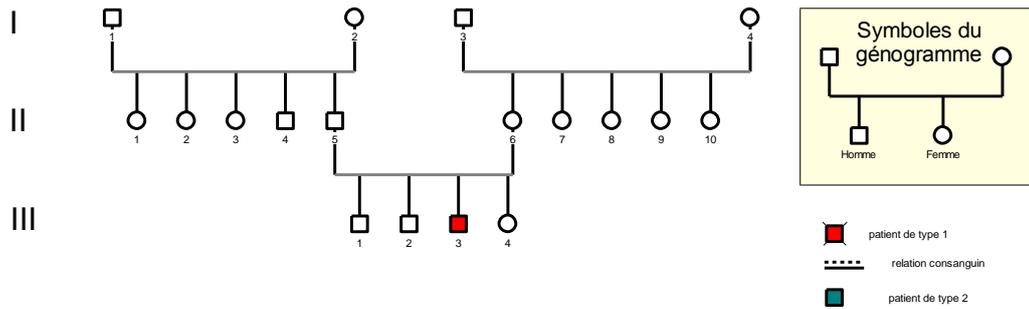
A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

- L'individu III6 est un homme malade de diabète de type1, diagnostiqué a l âge de 33 ans.
- Ses fils jumeaux (IV2 ; IV3), son frère (III4), sa mère (III4) et le frère de son épouse (II5) sont diabétiques de type 1.
- Ses deux frère (III3, III2) et ses fils (IV4) sont diabétiques de type 2
- Le pedigree très informé que l hérédité de cette maladie qui transmet par façon autosomique récessive

**3.9. L'arbre généalogique du patient P9 :**

**Tableau 21 : information générale du patient -P9-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P9	27 ans	Homme	9 ans



**Figure 32 :L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 –P9-**

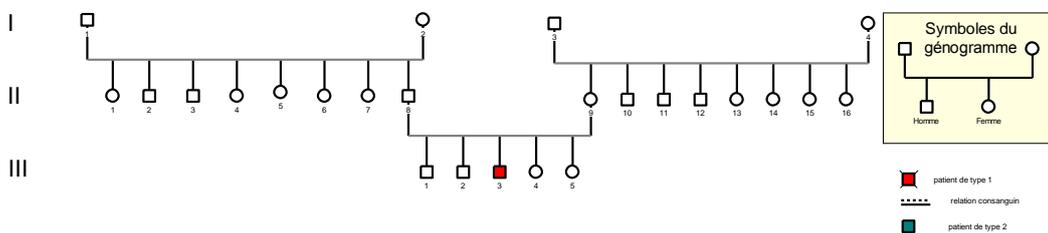
A partir de l’arbre ci- dessus on constate que :

- L’individu III3 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l’âge de 18 ans avec l’absence ou la présence de l’hérédité familial.
- Le pédigrée de la famille n’est pas très informatif. D’après ce qu’il représente on ne peut rien confirmer de l’absence ou la présence l’héréditaire de cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend du détail des autres membres de famille.

### 3.10. L’arbre généalogique du patient P10 :

**Tableau 22 : : information générale du patient -P10-**

Code de patient	L’âge	Sexe	l’ancienneté de diabète de type 1
P10	32 ans	Homme	20 ans



**Figure 33 :L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P10-**

A partir de l’arbre ci- dessus on constate que :

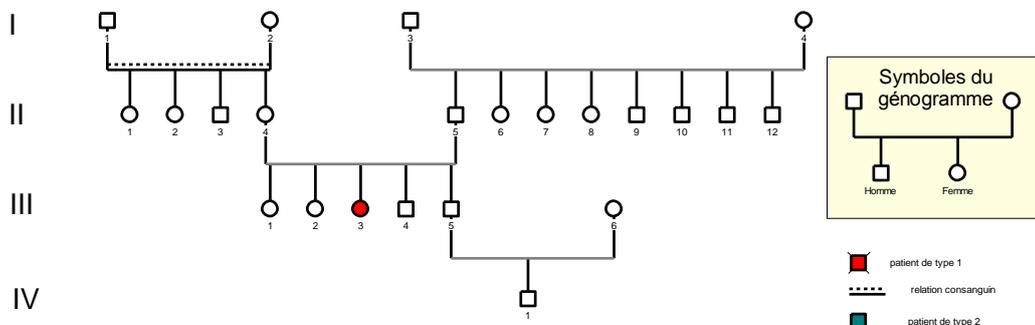
- L’individu III3 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l’âge 12 ans.
- Pas d’héréditaire familial

- Le pédigrée de la famille n'est pas très informatif. D après ce qu'il représente on ne peut rien conformer de l'absence ou la présence l'héréditaire de cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend du détaille des autres membres de famille.

**3.11. L'arbre généalogique du patient P11 :**

**Tableau 23: information générale du patient -P11-**

Code de patient	L âge	sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P11	25 ans	homme	3 ans



**Figure 34 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P11-**

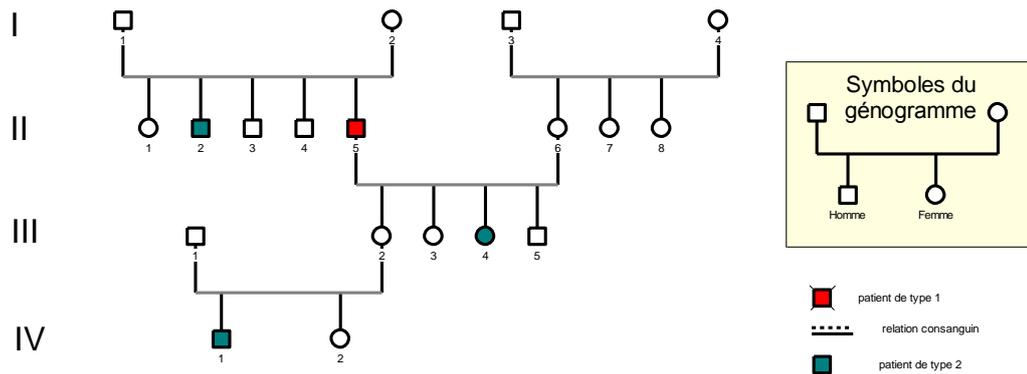
A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

- L'individu III3 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l âge de 22 ans avec l'absence de l hérédité familial.
- Le pédigrée de la famille n'est pas très informatif. D après ce qu'il représente on ne peut rien conformer de l'absence ou la présence l'héréditaire de cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend du détaille des autres membres de famille.

**3.12. L'arbre généalogique du patient P12 :**

**Tableau 24 : : information générale du patient -P12-**

Code de patient	L âge	sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P12	66 ans	homme	20 ans



**Figure 35 :L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P12-**

A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

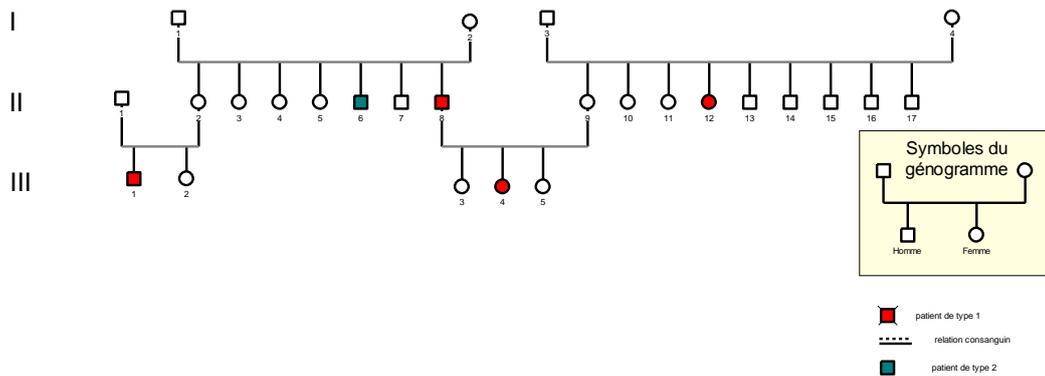
- L’individu III5 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l âge de 4 ans.
- son frère (II2), ses fils (III4) et son petit-fils(IV1) sont des diabétiques de type2
- Le pédigrée de la famille n’est pas très informatif. D’après ce qu’il représente on ne peut rien conformer de l’absence ou la présence l’héréditaire de cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend du détaille des autres membres de famille.

**3.13. L’arbre généalogique du patient P13 :**

**Tableau 25 : information générale du patient -P13-**

Code de patient	L âge	Sexe	l’ancienneté de diabète de type 1
P13	17 ans	Femme	5 ans

A partir de l arbre ci- dessus on constate que :



**Figure 36 :L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P13-**

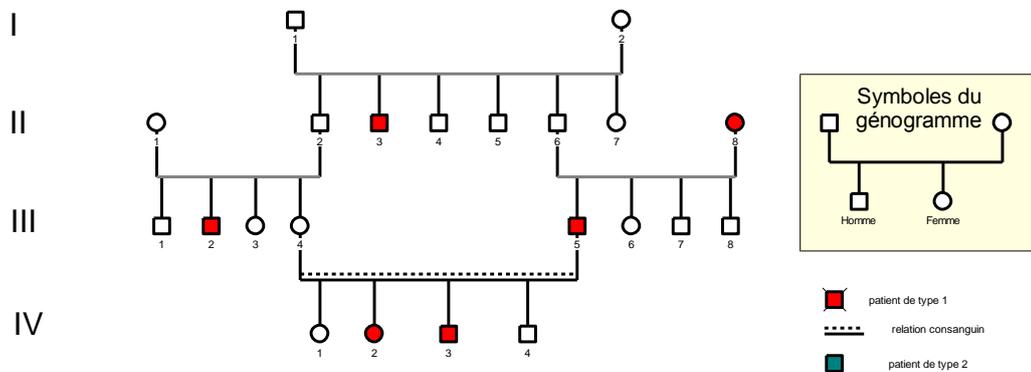
A partir de l’arbre ci- dessus on constate que :

- L’individu III4 est une femme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l’âge de 12 ans.
- son père (II8), sa tante maternel (II12) et son cousin (III1) sont des diabétiques de type1.
- son oncle (II6) est diabétique type 2.
- Le pedigree montre que l’hérédité de cette maladie dans cette famille la transmission de façon autosomique récessive

**3.14. L’arbre généalogique du patient P14:**

**Tableau 26 : information générale du patient -P14-**

Code de patient	L’âge	Sexe	l’ancienneté de diabète de type 1
P14	46 ans	Homme	10 ans



**Figure 37 :L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P14-**

A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- L'individu III5 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l'âge de 36 ans.
- sa mère (II8), son oncle (II3), son cousin (III2), son fils (IV3) et ses fille (IV2) sont diabétiques de type 1.
- Le pedigree montre que l'hérédité de cette maladie dans cette famille la transmission de façon autosomique récessive.
- En outre, on peut affirmer que sa transmission est indépendante du sexe car dans cette hypothèse, les fils seraient obligatoirement atteints puisque sa mère présenterait le génotype atteinte.

### 3.15. L'arbre généalogique du patient P15 :

Tableau 27 : information générale du patient -P15-

Code de patient	L'âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P15	3 ans	Homme	1 an

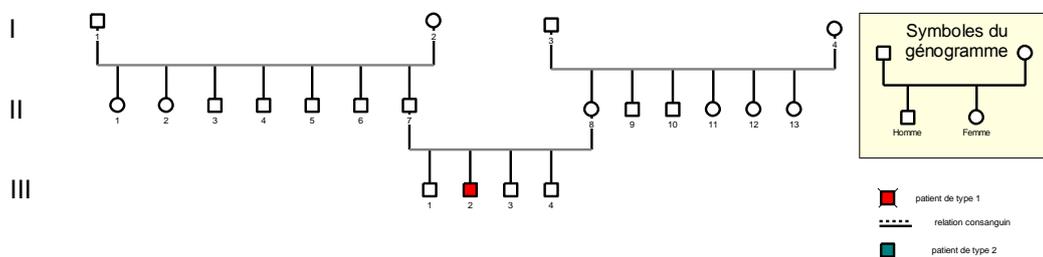


Figure 38 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P15-

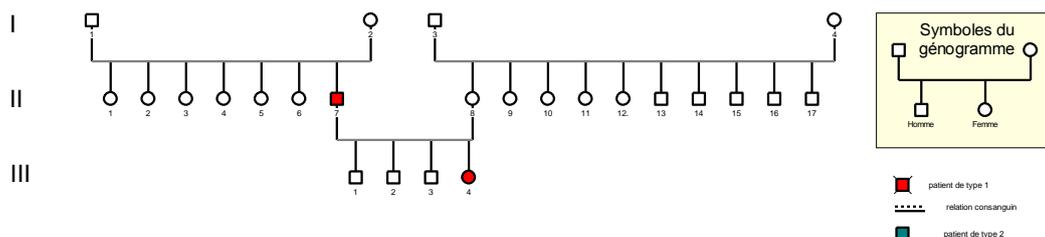
A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- L'individu III4 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l'âge 2 ans avec pas d'antécédent familial.
- Le pedigree de la famille n'est pas très informatif. D'après ce qu'il représente on ne peut rien confirmer de l'absence ou la présence l'héréditaire de cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend de la détail des autres membres de famille.

**3.16. L'arbre généalogique du patient P16 :**

**Tableau 28 : information générale du patient -P16-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P16	19 ans	Femme	3 ans



**Figure 39 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P16-**

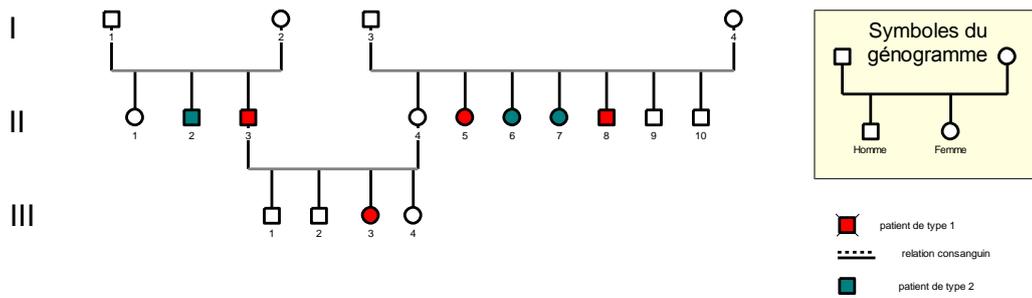
A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

- L'individu III4 est une femme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l âge 16 ans.
- Son père (II7) est diabétique type 1.
- Le pédigrée de la famille n'est pas très informatif. D après ce qu'il représente on ne peut rien conformer de l'absence ou la présence l'héréditaire de cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend du détaille des autres membres de famille.

**3.17. L arbre généalogique du patient P17 :**

**Tableau 29 : information générale du patient -P17-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P17	23 ans	Femme	10 ans



**Figure 40 :L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P17-**

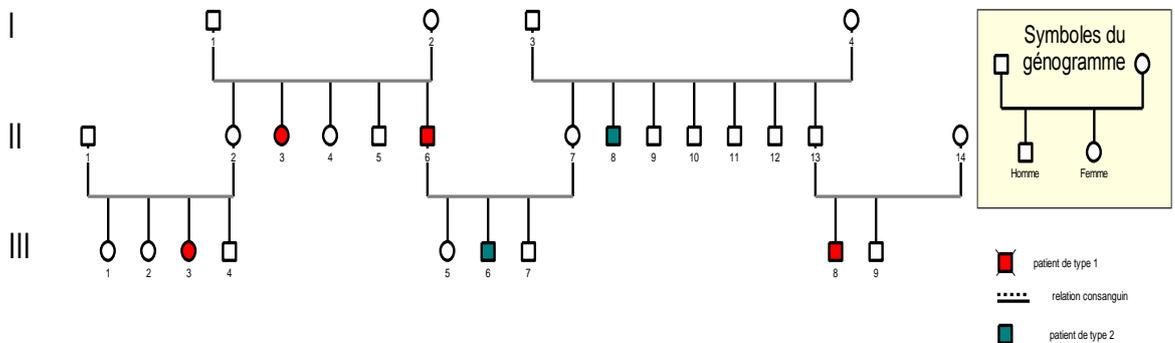
A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

- L’individu III3 est une femme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l âge de 13 ans
- Son père (II3) et son oncle paternel (II5) sont des diabétiques de type1.
- Ses tantes maternelle (II6,II7) est diabétique de type 2.
- Le pedigree montre que l hérédité de cette maladie dans cette famille la transmission de façon autosomique récessive.

**3.18. L’arbre généalogique du patient P18 :**

**Tableau 30 : information générale du patient -P18-**

Code de patient	L âge	sexe	l’ancienneté de diabète de type 1
P18	38 ans	homme	30 ans



**Figure 41 :L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P18-**

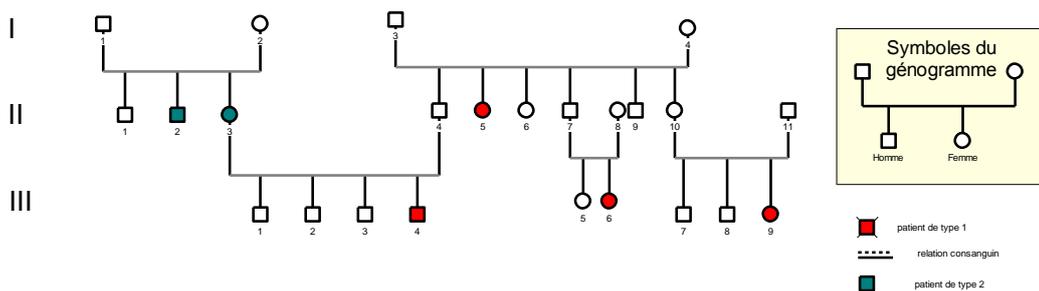
A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- L'individu III6 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l'âge de 08 ans avec son frère (II3).
- Neveu (III3) et cousin (III8) sont des diabétiques de type 1
- Son fils (III6) et frère de son épouse sont diabétiques type 2.
- Le pédigrée de cette famille n'est pas très informatif. D'après ce qu'il représente on ne peut rien confirmer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.19. L'arbre généalogique du patient P19 :**

**Tableau 31 : information générale du patient -P19-**

Code de patient	L'âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P19	20 ans	Femme	4 ans



**Figure 42 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P19-**

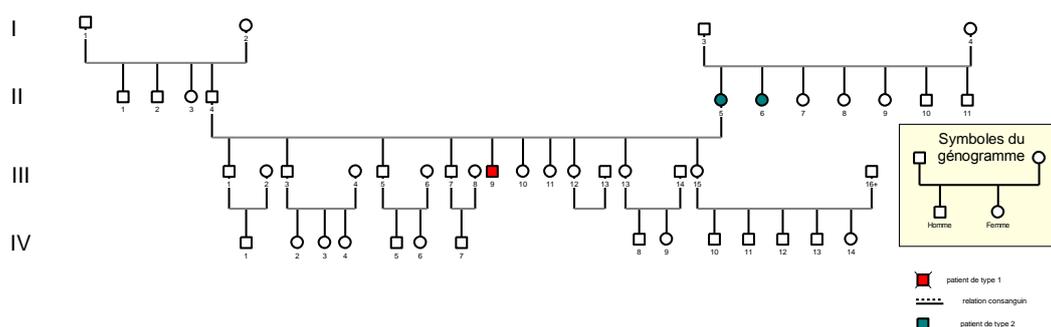
A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- L'individu II5 est une femme malade diabétique de type 1 diagnostiquée à l'âge de 16 ans.
- Son deux nièces (III6, III9) et son neveu (III4) sont atteints de diabète de type 1
- Donc on peut estimer la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.

**3.20. L'arbre généalogique du patient P20 :**

**Tableau 32 : information générale du patient -P20-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P20	24 ans	Homme	11 ans



**Figure 43 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P20-**

A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

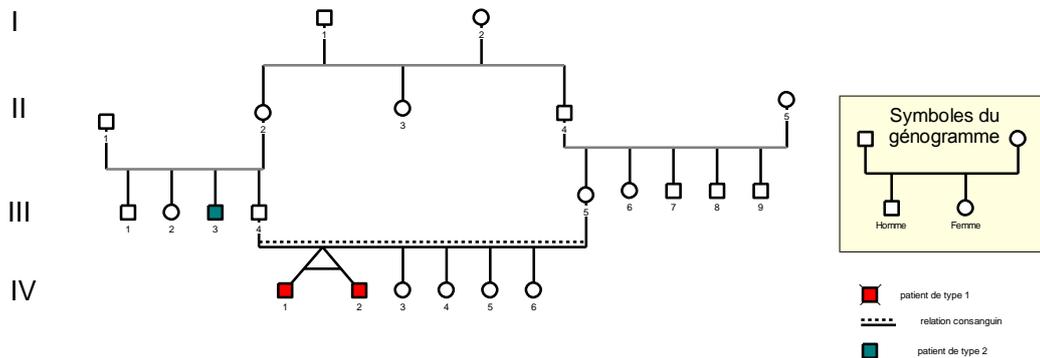
- L'individu III9 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l âge de 13 ans.
- sa mère (II5) et sa tante maternelle (II6) sont diabétiques de type 2.
- Le pédigrée de la cette famille n'est pas très informatif. D après ce qu'il représente on ne peut rien conformer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.21. L'arbre généalogique du patient P21 :**

**Tableau 33 : information générale du patient -P21-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1

P21	21 ans	Homme	5 ans
-----	--------	-------	-------



**Figure 44 :L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P21-**

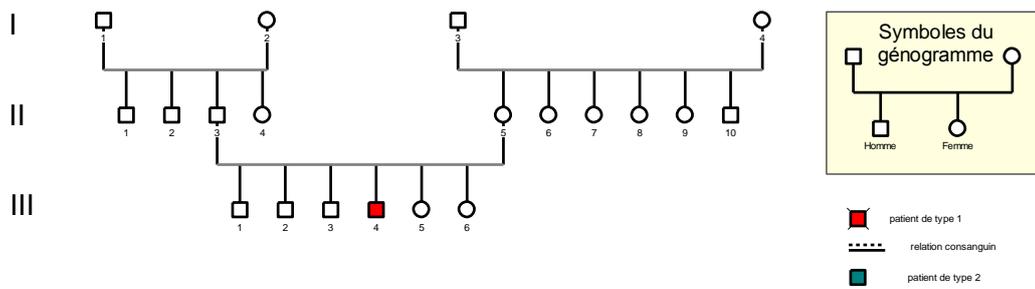
A partir de l’arbre ci- dessus on constate que :

- L’individu III1 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l’âge de 17 ans.
- Son frère jumeau est diabétiques de type 1.
- son oncle (III3) est diabétiques de type 2.
- Le pédigrée de la cette famille n’est pas très informatif. D après ce qu’il représente on ne peut rien conformer l’absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille. Malgré la présence de la maladie chez les frères jumeaux
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.22. L’arbre généalogique du patient P22 :**

**Tableau 34 : information générale du patient -P22-**

Code de patient	L âge	Sexe	l’ancienneté de diabète de type 1
P22	18 ans	Homme	5 ans



**Figure 45 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P22-**

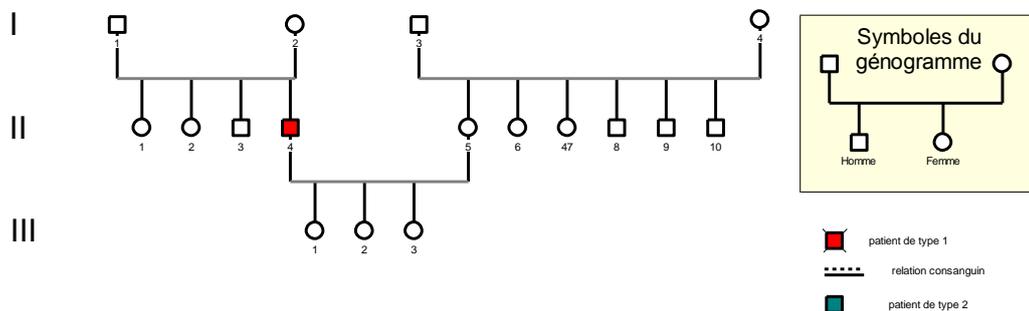
A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- L'individu III4 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l'âge de 13 ans.
- Le pedigree de cette famille n'est pas très informatif. D'après ce qu'il représente on ne peut rien confirmer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.23. L'arbre généalogique du patient P23:**

**Tableau 35 : information générale du patient -P23-**

Code de patient	L'âge	Sexe	L'ancienneté de diabète de type 1
P23	28 ans	Homme	18 ans



**Figure 46 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P23-**

A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

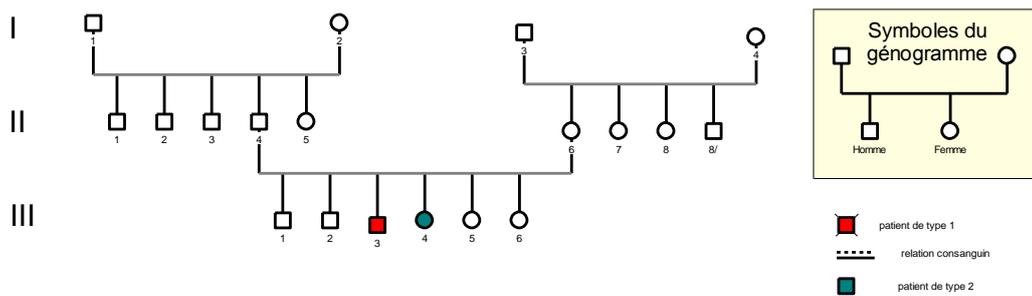
- Les individus II4 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l'âge de 17 ans.

- Le pédigrée de la cette famille n'est pas très informatif. D après ce qu'il représente on ne peut rien conformer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.24. L'arbre généalogique du patient P24 :**

**Tableau 36 : information générale du patient -P24-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P24	4 ans	Homme	6 Mois



**Figure 47 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P24-**

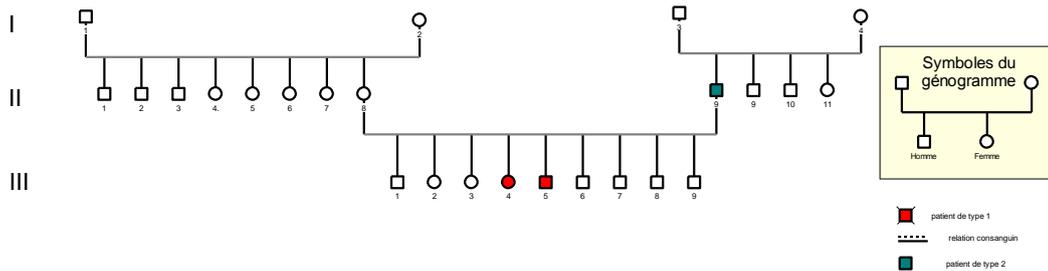
A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

- L'individu II3 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l âge 3ans et 6 mois.
- son frère (III4) est diabétique de type 1.
- Le pédigrée de la cette famille n'est pas très informatif. D après ce qu'il représente on ne peut rien conformer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.25. L'arbre généalogique du patient P25 :**

**Tableau 37 : information générale du patient -P25-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P25	12 ans	Homme	2 Ans



**Figure 48 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P25-**

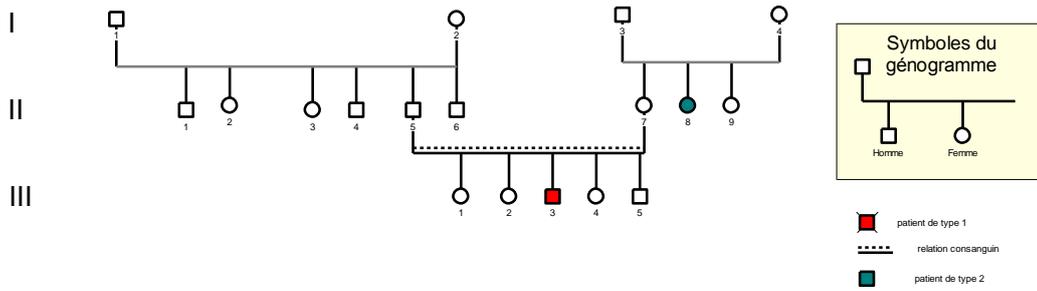
A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

- L'individu III5 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l âge de 10ans.
- Son sœur (III3) est diabétique de type 1 .
- sa mère (II9) est diabétique de type 2.
- Le pédigrée de la cette famille n'est pas très informatif. D après ce qu'il représente on ne peut rien conformer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.26. L'arbre généalogique du patient P26 :**

**Tableau 38: information générale du patient -P26-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P26	7 ans	Homme	1 an



**Figure 49 :L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P26-**

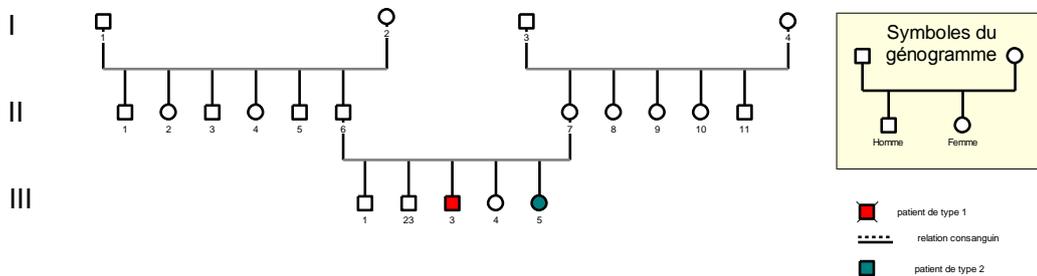
A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

- L’individu III3 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l âge 6ans .
- Son oncle (II8) est diabétique de type 2 .
- Le pédigrée de la cette famille n’est pas très informatif. D après ce qu’il représente on ne peut rien conformer l’absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.27. L’arbre généalogique du patient P27 :**

**Tableau 39: information générale du patient -P27-**

Code de patient	L âge	Sexe	l’ancienneté de diabète de type 1
P27	4 ans	Homme	1 an



**Figure 50 :L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P27-**

A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

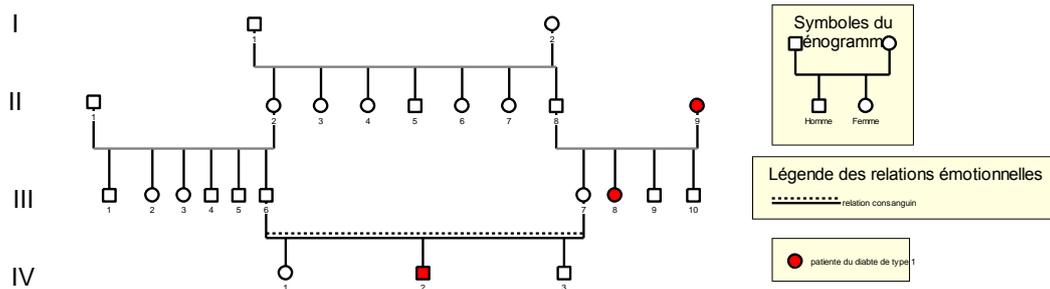
- L’individu III3 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l’âge de 3ans.

- Son sœur (III5) est diabétique de type 2.
- Le pédigrée de la cette famille n'est pas très informatif. D après ce qu'il représente on ne peut rien conformer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.28. L'arbre généalogique du patient P28 :**

**Tableau 40 : information générale du patient -P28-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P28	12 ans	Homme	6 mois



**Figure 51 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P28-**

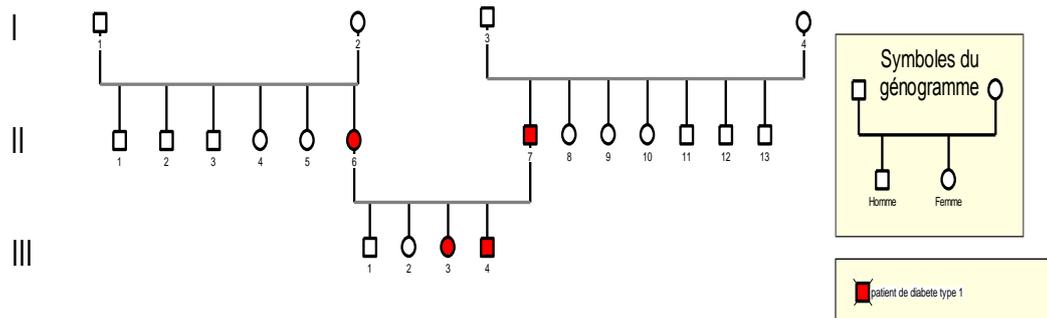
A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

- L'individu III2 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l âge de 11ans et 6 mois.
- Sa tante maternelle (III8) et sa grand- mère (II8) sont diabétiques de type 1.
- Sa mère et son petit-fils sont atteint de diabète de type 1
- Donc on peut estimer la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.

**3.29. L'arbre généalogique du patient P29 :**

**Tableau 41: information générale du patient -P29-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P29	21 ans	Homme	2 ans



**Figure 52 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P29-**

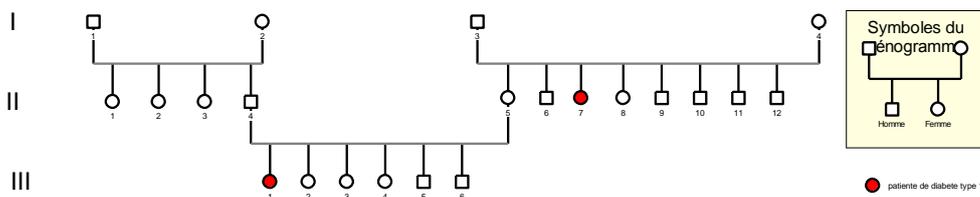
A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- L'individu (III4) est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l'âge de 19ans.
- Ses parents (II7,II6) et sœur (III3) sont diabétiques de type 1.
- Donc on peut estimer la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.

**3.30. L'arbre généalogique du patient P30:**

**Tableau 42 : information générale du patient -P30-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P30	22 ans	Femme	8 ans



**Figure 53 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P30-**

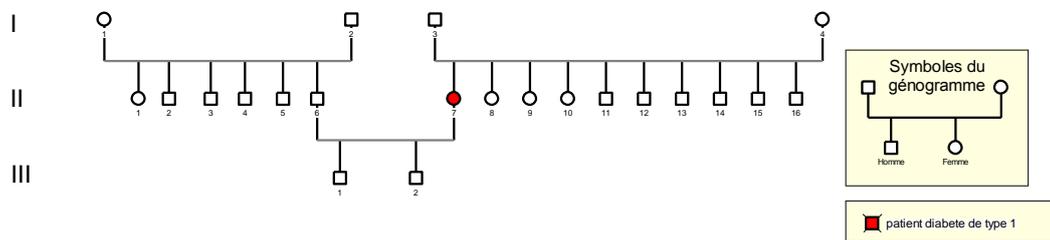
A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- L'individu III1 est une femme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l'âge de 14 ans
- Sa tante maternelle (II7) est diabétique de type 1.
- Le pédigrée de cette famille n'est pas très informatif. D'après ce qu'il représente on ne peut rien confirmer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.31. L'arbre généalogique du patient P31 :**

**Tableau 43 : information générale du patient -P31-**

Code de patient	L'âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P31	27	Femme	20 ans



**Figure 54 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P31-**

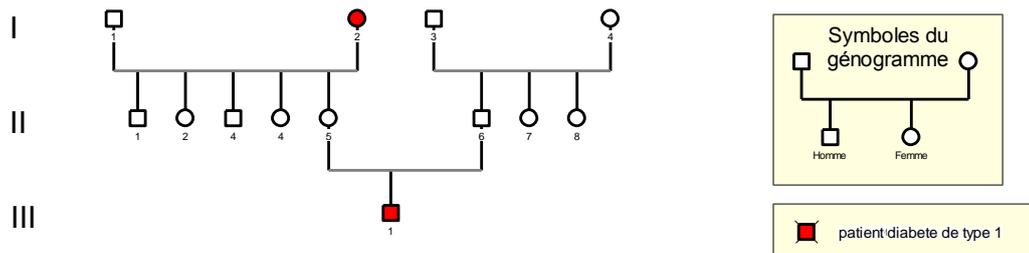
A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- L'individu II7 est une femme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l'âge de 27ans.
- Le pédigrée de cette famille n'est pas très informatif. D'après ce qu'il représente on ne peut rien confirmer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.32. L'arbre généalogique du patient P32 :**

**Tableau 44: information générale du patient -P32-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P32	24 ans	Homme	4 ans



**Figure 55 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P32-**

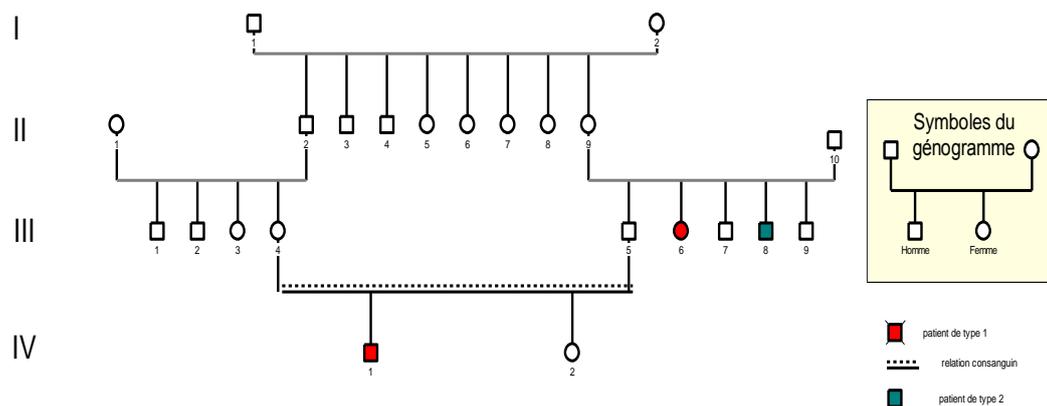
A partir de l'arbre ci- dessus on constate que :

- L'individu III1 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l'âge de 20ans.
- Sa grand- mère maternelle (I2) est diabétique type 1.
- Donc Le pédigrée de la famille n'est pas très informatif. D après ce qu'il représente on ne peut rien conformer a cause de l'absence des critères de l'hérédité et le manque de détaille sur la famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend du détaille des autres membres familial.

**3.33. L'arbre généalogique du patient P33 :**

**Tableau 45: information générale du patient -P33-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P33	20 ans	Homme	10 ans



**Figure 56 :L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P33-**

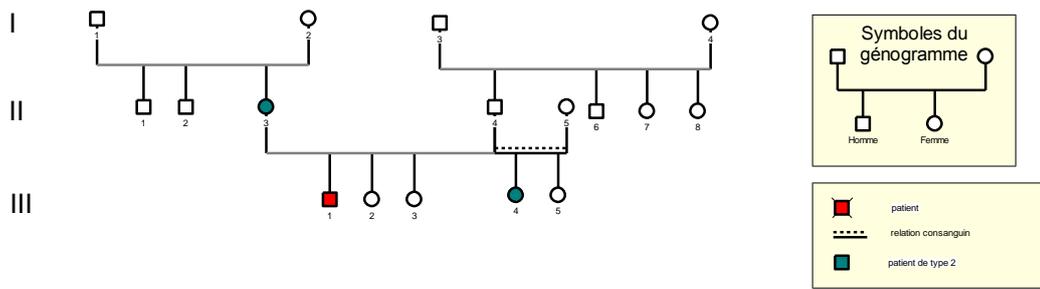
A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

- L’individu (VII)est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l âge de 10 ans.
- son oncle paternelle (III9) est diabétique de type 1.
- son tante paternelle (III6) est diabétique de type 2.
- Le pédigrée de la cette famille n’est pas très informatif. D après ce qu’il représente on ne peut rien conformer l’absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.34. L’arbre généalogique du patient P34 :**

**Tableau 46: information générale du patient –P34-**

Code de patient	L âge	Sexe	l’ancienneté de diabète de type 1
P34	15 ans	Homme	5 ans



**Figure 57 :L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P34-**

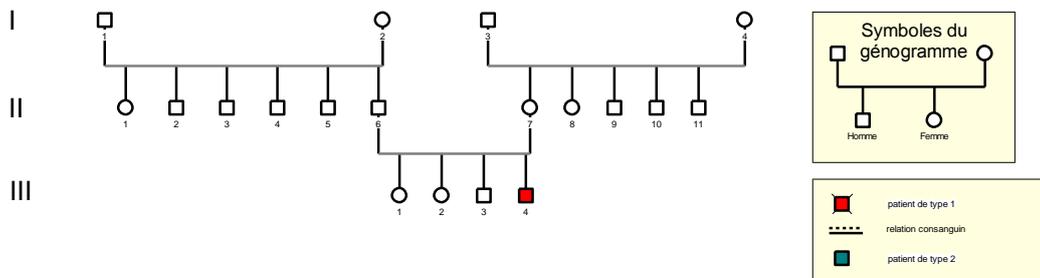
A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

- L’individu (III1) est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l âge de 10 ans .
- sa mère (II3) et demi soeur sont diabétique de type 2.
- Le pédigrée de la cette famille n’est pas très informatif. D après ce qu’il représente on ne peut rien conformer l’absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.35. L’arbre généalogique du patient P35 :**

**Tableau 47 : information générale du patient -P35-**

Code de patient	L âge	Sexe	l’ancienneté de diabète de type 1
P35	18 ans	Homme	3 ans



**Figure 58:L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 - P35 -**

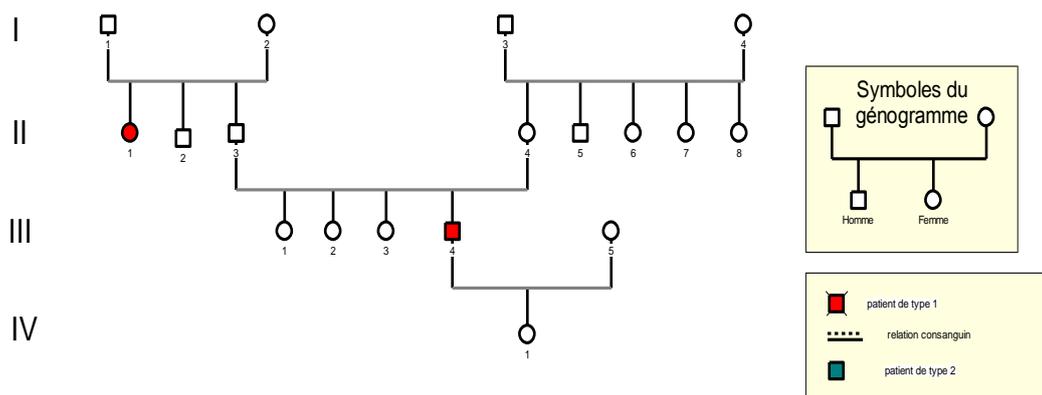
A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

- L'individu III4 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l'âge de 15 ans.
- Le pédigrée de la cette famille n'est pas très informatif. D après ce qu'il représente on ne peut rien conformer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.36. L'arbre généalogique du patient P36 :**

**Tableau 48: information générale du patient -P36-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P36	23 ans	Homme	4 ans



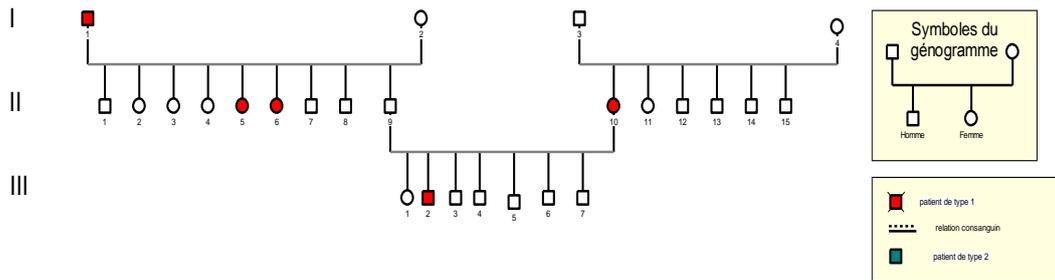
**Figure 59 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P36-**

- A partir de l arbre ci- dessus on constate que :
- L'individu III4 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l'âge 19 ans.
  - son oncle paternel (III) est diabétique de type 1.
  - Le pédigrée de la cette famille n'est pas très informatif. D après ce qu'il représente on ne peut rien conformer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
  - Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.37. L'arbre généalogique du patient P37 :**

**Tableau 49 : information générale du patient -P37-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P37	21 ans	Homme	5 ans



**Figure 60 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P37-**

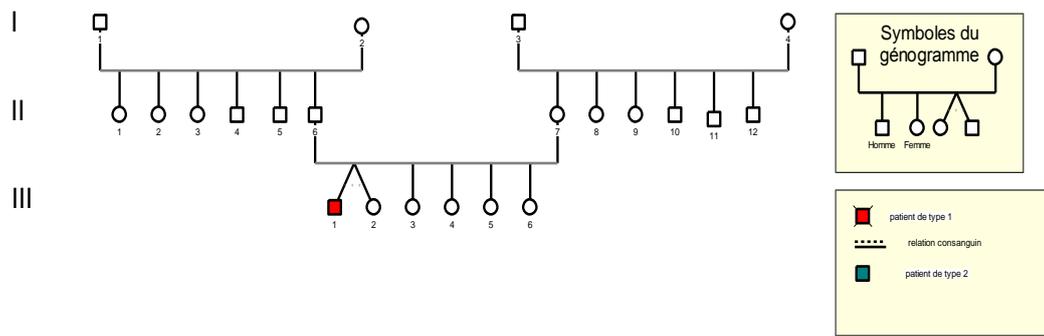
A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

- L'individu (III2) est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l âge de 19 ans.
- sa mère (III10), ses deux tantes (II5, II6) et son grand-père paternelle (I1) sont diabétiques de type 1.
- Donc on peut estimer la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.

**3.38. L'arbre généalogique du patient P38 :**

**Tableau 50 : information générale du patient -P38-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P38	7 ans	Homme	1 an



**Figure 61: L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 - P38 -**

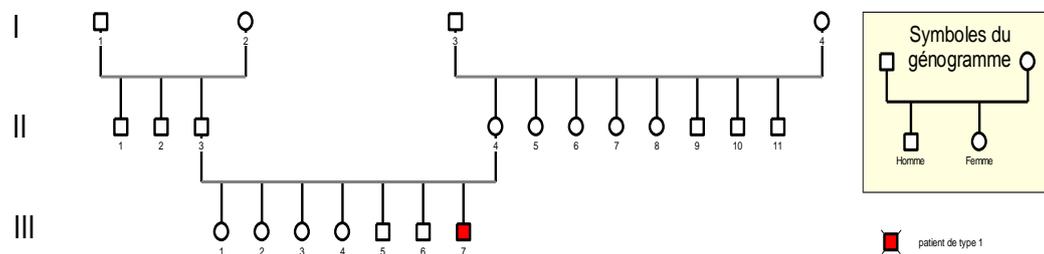
A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- L'individu III1 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l'âge de 6 ans
- Le pedigree de cette famille n'est pas très informatif. D'après ce qu'il représente on ne peut rien confirmer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.39. L'arbre généalogique du patient P39 :**

**Tableau 51 : information générale du patient -P39-**

Code de patient	L'âge	Sexe	L'ancienneté de diabète de type 1
P39	23ans	Homme	10 ans



**Figure 62 : L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1-P39-**

A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

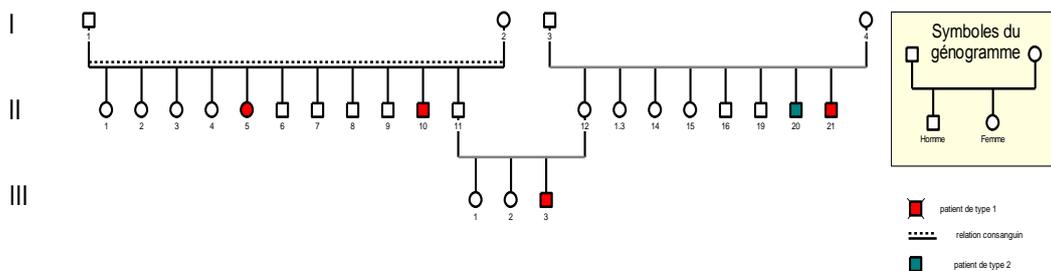
- L'individu III7 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l'âge de 13ans.

- Le pédigrée de la cette famille n'est pas très informatif. D après ce qu'il représente on ne peut rien conformer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.40. L'arbre généalogique du patient P40:**

**Tableau 52 : information générale du patient -P40-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P40	22 ans	Homme	6 ans



**Figure 63 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P40-**

A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

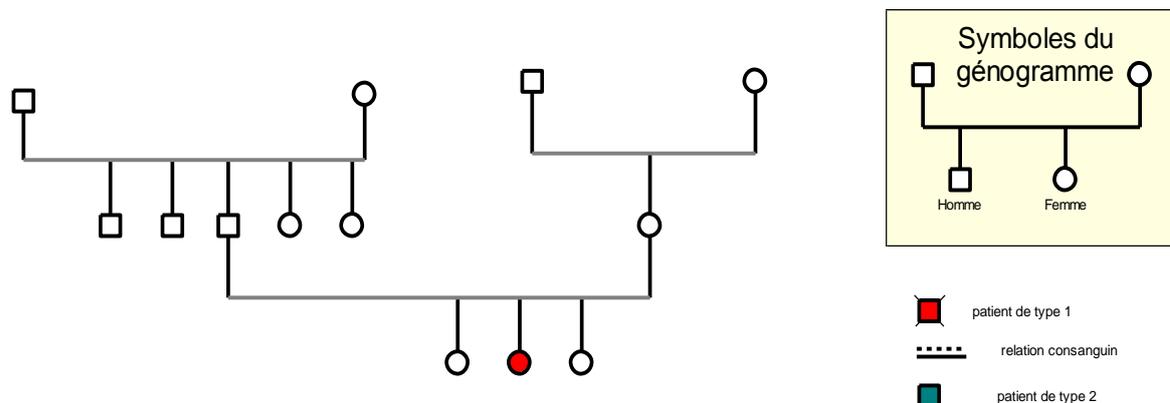
- L'individu III3 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l âge de 12ans
- son oncle (II10) et sa tante paternelle ( II5) et son oncel maternel (II21) sont diabétiques de type 1
- Son oncle(II20) est diabétique de type 2.
- Le pedigree montre que l hérédité de cette maladie dans cette famille la transmission de façon autosomique récessive. En plus il y a un mariage consanguin est l incidence peut élever que les autres familles.

**3.41. L'arbre généalogique du patient P41 :**

**Tableau 53: information générale du patient -P41-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1

P41	24 ans	Femme	5 ans
-----	--------	-------	-------



**Figure 64 :L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P41-**

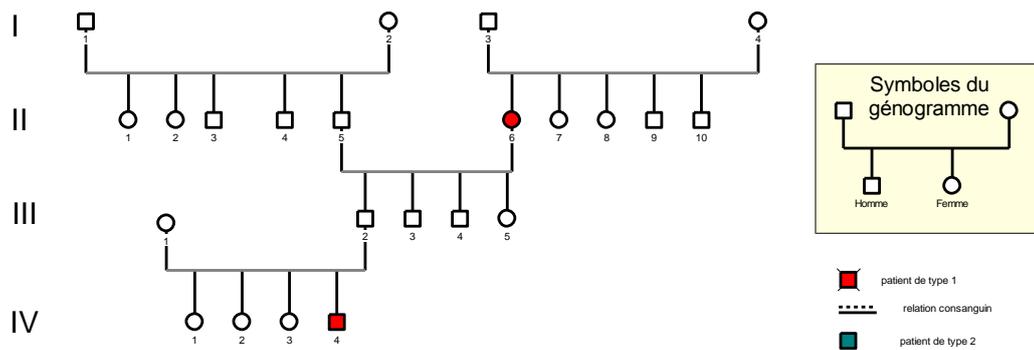
A partir de l’arbre ci- dessus on constate que :

- L’individu II 2 est une femme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l âge 19ans.
- Le pédigrée de la cette famille n’est pas très informatif. D après ce qu’il représente on ne peut rien conformer l’absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.42. L’arbre généalogique du patient P42 :**

**Tableau 54 : information générale du patient -P42-**

Code de patient	L âge	Sexe	l’ancienneté de diabète de type 1
P42	5 ans	Homme	2 ans



**Figure 65 :L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P42-**

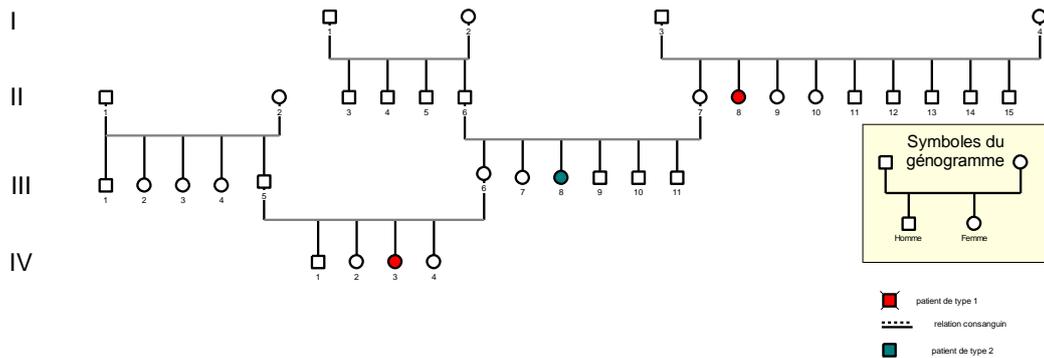
A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

- L’individu IV4 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l âge 3ans.
- Sa grand- mère paternel (II6) est diabétique de type 1.
- Le pédigrée de la cette famille n’est pas très informatif. D après ce qu’il représente on ne peut rien conformer l’absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.43. L’arbre généalogique du patient P43 :**

**Tableau 55 : information générale du patient -P43-**

Code de patient	L âge	sexe	l’ancienneté de diabète de type 1
P43	8 ans	femme	4 ans



**Figure 66 :L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P43-**

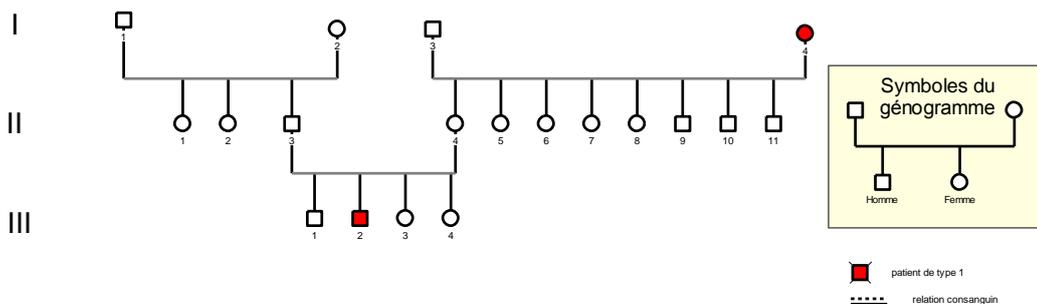
A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

- L’individu (IV3) est une femme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l âge de 4ans.
- Son frère grand-mère paternel (II8) est diabétique de type 1.
- Sa tante maternelle est diabétique de type 2.
- Le pédigrée de la cette famille n’est pas très informatif. D après ce qu’il représente on ne peut rien conformer l’absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

### 3.44. L’arbre généalogique du patient P44 :

**Tableau 56 : information générale du patient -P44-**

Code de patient	L âge	Sexe	l’ancienneté de diabète de type 1
P44	40 ans	Homme	19 ans



**Figure 67 :L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P44-**

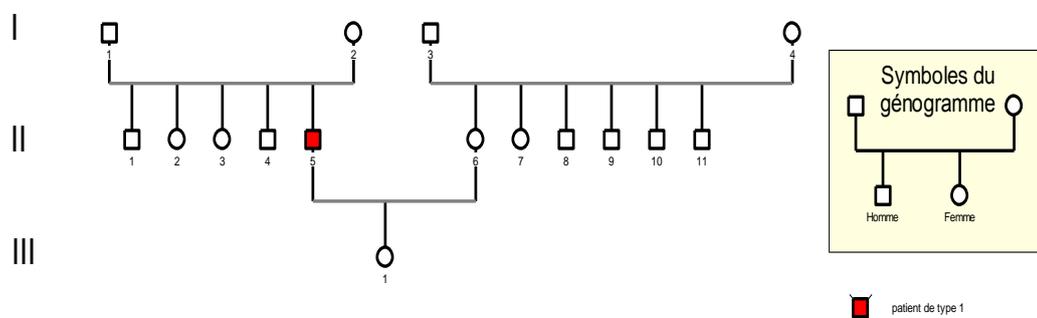
A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- L'individu III2 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l'âge de 21 ans.
- sa grand-mère est diabétique de type 1.
- Le pedigree de cette famille n'est pas très informatif. D'après ce qu'il représente on ne peut rien confirmer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

### 3.45. L'arbre généalogique du patient P45 :

**Tableau 57: information générale du patient -P45-**

Code de patient	L'âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P45	38 ans	Homme	30 ans



**Figure 68 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P45-**

A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

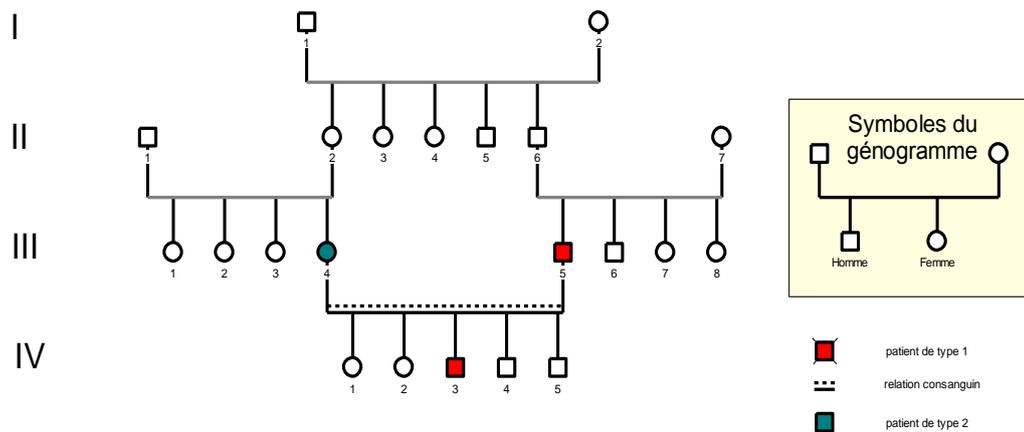
- L'individu II5 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l'âge de 8 ans sans antécédent diabétique de type 1.
- Le pedigree de cette famille n'est pas très informatif. D'après ce qu'il représente on ne peut rien confirmer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.

- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.46. L'arbre généalogique du patient P46 :**

**Tableau 58 : information générale du patient -P46-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P46	18 ans	Homme	1 an



**Figure 69: L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P46-**

A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

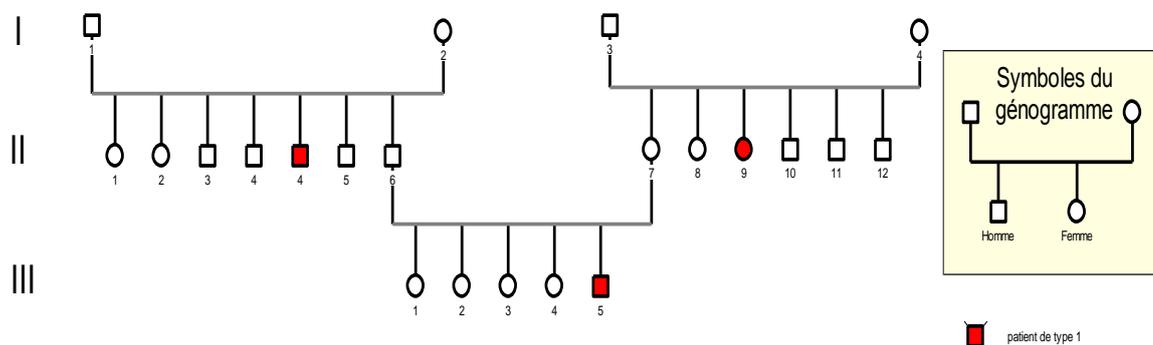
- L'individu (IV3) est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l'âge de 17ans.
- Son père (II5) est diabétique de type 1.
- Sa mère est diabétique type 2.
- Le pedigree de cette famille n'est pas très informatif. D'après ce qu'il représente on ne peut rien confirmer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.47. L'arbre généalogique du patient P47 :**

**Tableau 59: information générale du patient -P47-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1

P47	24 ans	Homme	12 ans
-----	--------	-------	--------



**Figure 70 :L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P47-**

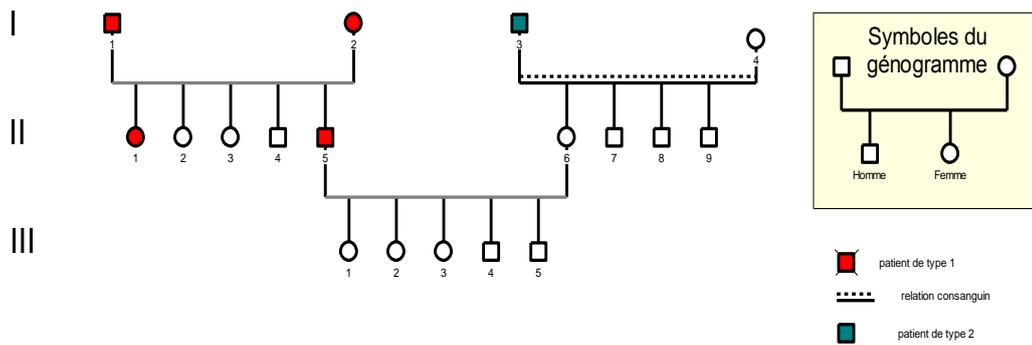
A partir de l’arbre ci- dessus on constate que :

- L’individu III5 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l’âge de 5ans.
- Le pédigrée de la cette famille n’est pas très informatif. D après ce qu’il représente on ne peut rien conformer l’absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.48. L’arbre généalogique du patient P48 :**

**Tableau 60 : information générale du patient -P48-**

Code de patient	L âge	Sexe	l’ancienneté de diabète de type 1
P48	80 ans	Homme	40 ans



**Figure 71 :L’arbre généalogique du patient diabétique de type 1 -P48-**

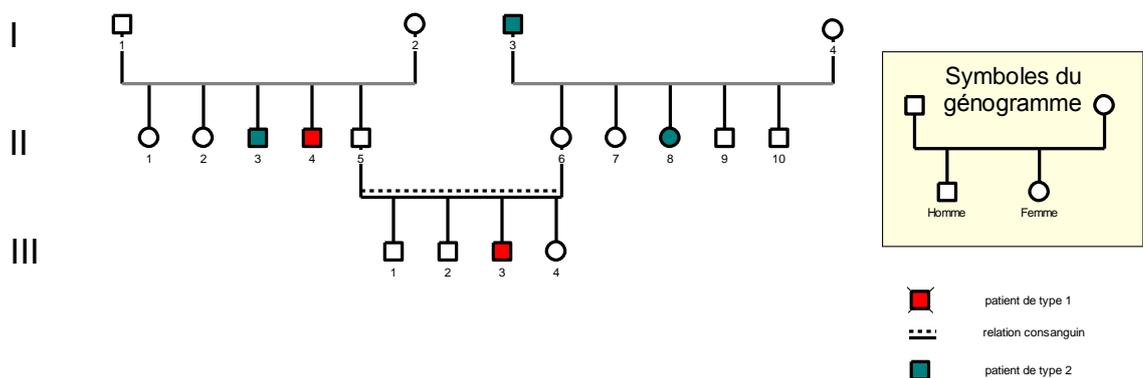
A partir de l’arbre ci- dessus on constate que :

- L’individu II5 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l’âge de 40ans.
- Ses parents (II, I2) et sœur (II5) sont diabétique de type 1.
- Donc on peut estimer la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.

**3.49. L’arbre généalogique du patient P49 :**

**Tableau 61 : information générale du patient -P49-**

Code de patient	L’âge	Sexe	l’ancienneté de diabète de type 1
P49	22 ans	Homme	7 ans



**Figure 72: L’arbre généalogique du patient diabétique de type -P49-**

A partir de l’arbre ci- dessus on constate que :

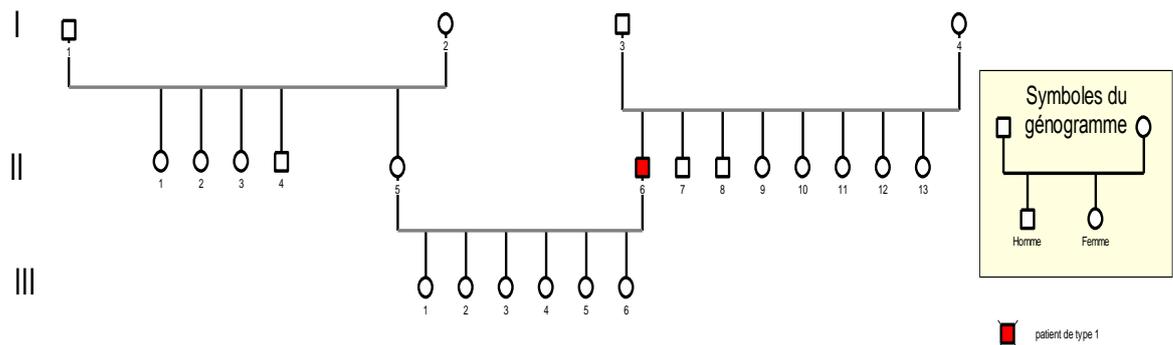
- L’individu III3 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l’âge 15ans.
- Son oncle paternel (II4) est diabétique de type 1.

- Son oncle paternel (II3) est diabétique de type 2.
- Son grand-père maternel (I3) est diabétique de type 2
- Le pédigrée de la cette famille n'est pas très informatif. D après ce qu'il représente on ne peut rien conformer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**3.50. L'arbre généalogique du patient P50:**

**Tableau 62: information générale du patient -P50-**

Code de patient	L âge	Sexe	l'ancienneté de diabète de type 1
P50	46 ans	Homme	23 ans



**Figure 73 :L'arbre généalogique du patient diabétique de type 1 –P50-**

A partir de l arbre ci- dessus on constate que :

- L'individu II6 est un homme malade de diabète type 1 diagnostiqué à l âge 23ans.
- Le pédigrée de la cette famille n'est pas très informatif. D après ce qu'il représente on ne peut rien conformer l'absence ou la présence de la forme héréditaire de la maladie dans cette famille.
- Ce cas peut être un diabète sporadique comme il peut être familial. Tout dépend des détails des autres membres de la famille.

**QUATRIEME PARTIE :**  
**DISCUSSION**

## Discussion

Nous venons de présenter l'ensemble des résultats concernant l'enquête que nous avons réalisé par l'évaluation et le traitement les informations des 50 patients diabétique (40 hommes et 10 femmes), qui ont de 27.58ans. On a trouvé plusieurs des données qui sont reparties selon des différents critères. Pour d'établir susceptibilité un terrain génétique de diabète de type1 dans la région de Tébessa.

### 1.1. Selon les tranches d'âge

Dans notre étude le risque selon l'âge, augmente surtout pendant le stade d'adolescence (21-40ans) .Différentes données de la littérature (**Levy-Marchal et al., 1990, Charkaluk et al.,2002**) rapportent que les cas sont plus fréquents dans la tranche d'âge entre 2 et 14 ans. Mais les résultats d'une étude en France faite sur 308 cas ont montré que l'incidence du DT1 était dans un âge très précoce entre 6 mois et un an (**Mauny et al.,2005**).La plus forte incidence est observée en Finlande, l'incidence du diabète de type 1 a quadruplé en 40 ans. Cette augmentation concerne particulièrement les enfants de moins de 5 ans et ne peut s'expliquer par des facteurs génétiques (**Gardner et al., 1999**).

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

### 1.2. Selon le sexe

Dans notre étude, le pourcentage de la distribution de DT1 selon le sexe ratio est significatif entre hommes et femmes (80% hommes, 20% femmes avec un ratio (F/H) de 0.25).

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

### 1.3. Selon IMC

Dans notre étude l'IMC ne semble exercer aucun effet sur l'apparition du diabète de type 1 (la moyenne et l'écart-type de IMC sont égaux à  $21.28 \pm 4.48$ ).

Des études effectuées dans le cadre du réseau Eurodiab ont montré que les taux d'incidence du DT1 en Europe étaient corrélés aux indicateurs de prospérité nationale, habitudes de vie, et peut expliquer en partie la grande variation des taux d'incidence du diabète de type 1 (**Green et al., 2001, Dahlquist et al., 2000, R. A. Sundstrom et al., 1999**). Plus la fréquence de l'obésité des enfants augmentent dans un pays, plus la prévalence du DT1 y augmente. Enfin, plus l'IMC d'un enfant est élevé, plus tôt se déclarera son DT1 (**Wilkin ., 2001**). Mais cette hypothèse n'est pas confirmée par les observations dans divers pays (**Betts et al., 2005, Porter et al., 2004**). Dans le cas de cette étude le surpoids semble être un facteur de risque dans le développement du diabète de type 1.

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

### 1.4. Selon la consanguinité

Dans notre étude le facteur consanguinité semble indéniablement présent dans la transmission du diabète de type 1. La consanguinité est présente à un taux de 20% dans notre échantillon. Contrairement aux **Mouzan MI et al 2008** qui ont pu montrer que la consanguinité n'a aucun effet sur le diabète de Type 1.

Dans une autre étude réalisée par [**Salah Zaoui et al 2007**] sur une population de l'ouest Algérien, il a été montré que le taux de consanguinité est élevé, 30,6 % en milieu urbain. Cette étude laisse penser à une relation éventuelle entre diabète et consanguinité

### 1.5. Hérité du DT1

**J-C. Philips et R.P. Radermecker ,2012** montrent que le DT1 est une affection dont l'expression clinique est hétérogène. Ceci concerne la grande variabilité de l'âge de survenue, son association éventuelle à d'autres affections auto-immunes et son caractère familial ou, beaucoup plus souvent, sporadique (90 % des cas). Aussi **Danièle Dubois-Laforgue et José Timsit., 2000** donne le même résultats que le DT1 possède un association éventuelle à d'autres affections auto-immunes spécifiques d'organe, et son caractère familial ou beaucoup plus souvent sporadique (90% des cas). Les facteurs qui déterminent cette hétérogénéité ne sont pas connus.

Le pourcentage de notre étude pour le diabète de type 1 comme une maladie sporadique est 74% très proche que les résultats précédant.

D'après **El Mouzan M , .al 2010** le diabète de type 1 est maladie autosomique récessive. Dans notre étude, nous avons trouvés 11 patients (22% de population étudié) où on suppose un mode de transmission de la maladie dans leurs familles de façon autosomique récessive.

Dans cette étude, il y a deux cas où on prévoit l'hypothèse que la forme polygénique pour le diabète de type 1. L'étude de **Danièle Dubois-Laforgue et José Timsit., 2000** montrent que le diabète de type 1 est une maladie polygénique avec un locus majeur situé dans la région HLA de classe II (gènes DR et DQ)

**D. Chevenne D et Porquet, 1999** montrent que le cas pathologies polygéniques, consiste à rechercher une liaison génétique entre la maladie et les marqueurs polymorphes des gènes majeurs.

# **CONCLUSION**

## Conclusion

Le diabète constitue une des maladies les plus répandues dans le monde et la deuxième en Algérie et ses symptômes apparaissent chez les individus longtemps après le déclenchement des causes. Cet aspect de la maladie entraîne une détérioration rapide de la santé des patients et la nécessité de l'administration de l'insuline.

Les études effectuées sur le plan moléculaire tentent de trouver des gènes de susceptibilité à cette maladie ce qui permettra un diagnostic et une identification précoce des individus à risque. Nous avons réalisé notre étude sur un échantillon de 50 personnes dont 10 femmes et 40 hommes.

Nous pouvons conclure que l'analyse statistique de notre échantillon montre qu'il 'y a un effet de l'âge, du sexe et de la consanguinité sur l'apparition du diabète de type 1.

Par contre, l'indice de masse corporelle n'a pas d'effet sur l'apparition de la maladie.

La littérature mentionne que les causes exactes de l'apparition du diabète de type 1 demeurent inconnues. Des facteurs environnementaux pourraient être impliqués à cause l'analyse d'hérédité du diabète de type 1 donne que la plupart des individus sont atteints sporadiquement.

Cependant certains gènes de susceptibilité ont été décrits. Ces derniers diffèrent d'une population à une autre, par exemple dans notre étude y a des cas qui supposent la forme polygénique de diabète de type 1 et d'autres cas où on suppose la transmission de diabète de façon autosomique récessive.

On conclut aussi que le taux de diabète de type 1 héréditaire dans notre échantillon est très élevés par rapport aux autres études puisque nous avons trouvés un pourcentage de 26% mais la plus part des études montrent que le pourcentage est 10%.

# REFERENCE

## **Bibliographie**

- 1. A Benabdallah, (2012).** Thèse De Doctorat. 78 . Université De Sherbrooke.
- 2. A Green, C Patterson,(2001).** Diabetologia, 44 Suppl 3:B3-8.
- 3. A Langlois,.** «Pour L'obtention Du Grade De Doctorat.» Vol. 231. Université Louis Pasteur Starsburg1, 2008.
- 4. A Stephanie. RU Amiel, 2011,** Fédération Internationale du Diabète, Vol 56 • N°2
- 5. A, Françoise. 2015.** These De Doctorat. S.L., Universite De Bordeaux U.F.R. Des Sciences Pharmaceutiques : 135, 2015.
- 6. A, Grimaldi. 2000.** Diabetologie. S.L., Université Pierre Et Marie Curie : 142, 2000. 5
- 7. A, Jouffrey. 2009.** These de doctorat , Universite Joseph Fourier Faculte De Pharmacie De Grenoble : 134, 2009. 6
- 8. A, Langlois. 2008.** These De Doctorat ., Université Louis Pasteur Strasbourg I Ecole Doctorale Des Sciences De La Vie Et De La Santé : 231, 2008. 7
- 9. A, Mesmoudi. 2014.** These De Magistre ., Université Abou Bekrbelkaid Tlemcen Faculté Des Sciences De La Nature .Vie .Terre Et Univers : 67, 2014.8
- 10. A, Saleh.M. 2010.** These De Doctorat ., Universite Abou Bekr Belkaïd Tlemcen Département D'ecologie Et Environnement : 80, 2010. 9
- 11. B LAVERDET, 2013,** THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE, UNIVERSITE DE LIMOGES,102 96
- 12. B Lebailly. (2015).** Thèse De Doctorat . Université Pierre Et Marie Curie.186 53
- 13. B, Agharbi. 2008** thèse Presntée Pour L'obtention Du Titre Doctorat En Medecine.Universite Sidi Mohammed Ben Abdellah Faculte De Medecine Pharmacie : 155, 2008. 11
- 14. B, Ahmed. 2012.** These De Magistaire. Université De Sherbrooke Cannada : S.N., 2012. P. 78. 12
- 15. B, Benzerdjeb. 2014.** Memoire De Fin D'etude Pour L'obtention Du Diplome De Docteur En Medecine Dentaire. S.L., Universite Abou Bekr Belkaïd Faculte De Medecine : 138, 2014. 13

16. **B, Jean. 2000.** Endocrinologie Et Communications Cellulaires. S.L. : 578, 2000.
17. **B, Lebailly. 2015.** Thèse De Doctorat. Parisvi France, Université Pierre Et Marie Curie, Parisvi.France : S.N., 2015. P. 186 15.
18. **Betty, L. 2013.** Thèse Pour Le Diplôme D'état De Docteur En Pharmacie. Université De Limoges : S.N., 2013. Vol. 102.
19. **C Levy-Marchal, L Papoz, C Debeaufort, J Doutreix, V Froment, J Voirin, A Collignon, B Garros, Y Schleret, P Czernichow.** 1990,Diabetologia, 33:465-9
20. **C, Billami B Wahiba.** «E These Pour L Obetinire Service De : Chirurgie A .» Vol. 114. Université Abou Bekr Belkaid Algerie,2013.
21. **B Chahid El Hocine,. 2011.** These De Doctorat .
22. **D Devasenan, L Edwin And S George.** Bmj 2004;328;750-754 22.
23. **D Dubois. (2000).** Médecine/Sciences. 1045-50 . 2000.
24. **D Ghanem,.( 2013).** These De Doctorat . Université Pierre Et Marie Curie. 97.
25. **D Grimaldi. (2000).** These De Doctorat. Université Pierre Et Marie Curie. 35
26. **D Kistler (2012).** Supplément Du Bulletin Des Médecins Suisses. No 51/52 .
27. **D. Chevenne, D. Pourqet,** 1999, Critères Diagnostiques Du Diabète, 427-35
28. **E Elomaa,.( 1995).** Médecine/Sciences. 1042-3 .
29. **E PREVOST,2015,** these pour le diplome d'etat de docteur en pharmacie, université de lille 2 france , 195
30. **E, Benammar, H Chatouani. 2009.** Thesede Doctorat ., Université Joseph Fourier. 25 Faculte De Pharmacie De Grenoble : 207, 2009.
31. **E, Jouzier. 2007.** Diabète Et Philtélie Bull.Soc Pharm. Bordeaux. S.L. : 146,159,178, 2007.
32. **F Mauny, M Grandmottet, C Lestradet, J Guitard, D Crenn, N Floret, M Olivier-Koehret, Jf Viel.** 2005. Eur J Epidemiol, 20:325-9.
33. **F, Medjdoub A, Benderbal.I. 2014.** These De Doctorat , Université Abou Bekr Belkaïd Faculte De Medecine : 138, 2014.

- 34. G Dahlquist, L Mustonen.** Acta Paediatr,2000;89(10):1231-7
- 35. G Mchel 2009** Thesede Docteur En Midecine . Nante France : Universite De Nante, Vol. 60.
- 36. G Saily. (1998).** Haut Comité De La Santé Publique. 61 .
- 37. G, Ouahida.B. 2013.** These De Doctorat , Universite Pierre Et Marie Curie Faculte De Medecine Pierre Et Marie Curie : 97, 2013.
- 38. H, Mamina. 2003.** These De Doctorat .Universite D'antananarivo Faculte De Medecine : 91, 2003.37
- 39. H, Romli. 2016.** These De Doctorat., Universite Mohammed V Rabat Faculte De Medecine Et De Pharmacie De Rabat : 288, 2016.
- 40. H, Youssef. 2015 .**These De Doctorat., Universite Sidi Mohammed Ben Abdellah Faculte De Medecine Et De Pharmacie : 112, 2015.
- 41. I BENACHENHOU ,**2016,mémoire de master 2 , UNIVERSITE DE TLEMCEN-ABOUBEKR BELKAID telemcene, 45
- 42. J Foucaud.** Livret D'education Thérapeutique ; Clinique Bouchard Un Etablissemant Du Groupe Vitalia. S.L. : 155.
- 43. J Timisit,, And D Dubois-Laforgue.,** (2000). Médecine/Sciences, 16, 1045-1050 42.
- 44. J, Saily, G, Errieau. 1998.** Diabète Prévention, Dispositifs De Soins Et Éducation Du Patient. S.L. : 61, 1998.
- 45. J-C. Philips Et R.P. Radermecker ,**2012, Rev Med Liège; 67 : 5-6 : 319-325
- 46. K Jörg., 2001.** S.L. : Association Suisse D'assurances, 2001, Vol. 32;52.
- 47. L Dombrowski.,** «These Pour L'obtention Doctorat .» Vol. 300. Université Laval Qubec, 2001.
- 48. L, Allan. 2008.** Îlots Pancréatiques Au Cours De La Transplantation: Approche Génétique Ou Pharmacologique? S.L. : 231.
- 49. L, BAALBAKI. 2012.** These De Doctorat, Université Joseph Faculté De Pharmacie De Grenoble : 133, 2012.

- 50. L, Dombrowski. 2001.** These De Doctorat. Université Joseph Faculté De Pharmacie De Grenoble. : 300.
- 51. M El Mouzan, A Al Salloum, A Al Herbish, M Qurachi, A Al Omar.** Annals Of Saudi Medicine. 2008;28(3):169-73.
- 52. M Flavio,. (2013).** Infirmière Spécialisée En Diabétologie. 188 . Filière Soins Infirmiers.
- 53. M Ibtihel ,. (2015).** Thèse De Doctorat. . Universite Abou Bekr,Telimcen . 138
- 54. M Knip, R Veijola, Sm Virtanen, H Hyoty, O Vaarala, Hk Akerblom.** Diabetes2005, 54 Suppl 2:S125-36.
- 55. M Knip, R Veijola, Sm Virtanen, H Hyoty, O Vaarala, Hk Akerblom.** Diabetes2005, 54 Suppl 2:S125-36
- 56. M Soumia,., (2013).** Thèse De Doctorat. 53 . Universite Abou Bekr Belkaïd-Tlemcen.
- 57. M, Darrason. 2014.** These De Docteur En Philosophe ., Ersité Paris 1 Panthéon Sorbonne Ecole Doctorale De Philosophie :
- 58. M, Mohamed. 2011.** These De Docteur, Université De Bamako Faculte De Medecine, De Pharmacie Et D'odonto Stomatologie : 96
- 59. M.Mariko, (2011).** These De Doctorat. Universit2 De Bamako. 96
- 60. H Mamina,., 2003.** Thèse De Doctorat En Médecine. Universite D'antananarivo Madagascar 2003. Vol 91.
- 61. T Moussa. 2005.** These Pour Obtenir Le Grade De Docteur En Chirurgie Dentaire. S.L. : Universite Cheikh Anta Diop De Dakar, 2005. Vol. 104.
- 62. N Chaalel. (2013).** Thèse De Doctorat. 304 . Universite D'oran. 20
- 63. N Hervé.** livret prévention diabétologie .edition1 . Clinique BOUCHARD.28
- 64. N, Nyomba , R,Bouillo Et W, Okttolonda.** Diabète Sucré. S.L. : 653-661.
- 65. N, Sakina. 2012.** Thèse De Doctorat. Universite D Oron Algirie 2012. P. 309.
- 66. P Betts, J Mulligan, P Ward, B Smith, T Wilkin.** Diabet Med,2005;22:144-51 .
- 67. P Freychet. 1988** «Médecine/ Sciences ;,» Vol. 70-1. 1988.

- 68. P Guhmann., (2013).** Thse De Doctorat. 231 . Universite De Strasbourg. 36
- 69. P, Freychet. 1988.** Medcine Et Science .. 2, 1988.
- 70. P, Guhmann. 2013.** These De Doctorat ., Science De La Vie Et De La Santé  
Spécialité : Aspect Moléculaire Et Cellulaire De La Biologie : 231.
- 71. R Hajar. 2016**«Pour L'obtention Du Doctorat En Pharmacie.». Universite Mohammed  
V Rabat, 228.
- 72. R Zineb., (2016).** Université Abou-Belkaid Tlemcen. 48. **R, Colas. 2010.** These  
Doctorat ., Universite De Lyon Institut National Des Sciences Appliquees De Lyon :  
192, 2010.
- 73. R, Michel. 2001.** Médecine Nucléaire.. . 25 - N°2 .
- 74. R, Zineb. 2015.** These De Doctorat. Université Abou-Bakr Belkaid Tlemcen  
Département De Biologie : 48, 2015.
- 75. S Huber., (1990).** Thèse De Doctorat. . Universite De Bordeaux U.F.R. Des Sciences  
Pharmaceutiques.135
- 76. S IDELMAN., J VERDETTI. (2000)** : Endocrinologie et communications cellulaires.Ed.  
Grenoble Sciences. 584 p. ISBN : 2-86833-476-0. 95
- 77. S Josselin,2009.** «These Pour L Obtenir Grade De Docteur.». Universtie De Starsburg,  
211.
- 78. S Zaoui,C Biemont, K Meguenni.2007.** Cahiers D'études Et De Recherches  
Francophones / Santé . Volume 17, Numéro 1, 15-21.
- 79. S, Josseline. 2009.** These De Magister, Université De Strasbourg Bilogie Du  
Développement : 211, 2009.
- 80. S, Niar. 2013.** Thèse Pour L Obtination De Docteur En Madcine., Universte D Oron  
Faculte De Medcine : 304, 2013.
- 81. S, Teruya , F,Manna. 2013.** Dessine-Moi Ton Diabète Mémoire Pour L'obtention Du  
Titre De Brchelor Of Science Hes-So En Soins Infirmiers. Haute École De Santé -  
Genève.. : 188, 2013.
- 82. Sg Gardner, Eam Gale, Ajk Williams, Km Gillespie, Ke Lawrence, Gf Bottazzo,  
Pj Bingley .** Diabetes Care 1999 ; 22 : 2049-54.

- 83. Sg Gardner, Eam Gale, Ajk Williams, Km Gillespie, Ke Lawrence, Gf Bottazzo, Pj Bingley .** Diabetes Care 1999 ; 22 : 2049-54.
- 84. Tj Wilkin.**2001 , Diabetologia, 44:914-22.
- 85. V 1khalil, L Lepage, F Degos, 1Caliben, J deschamps, Hors. 1995.** S.L. : Medicine Science , 1995, Vol. 7;290.
- 86. W, Billami, Ch,Benbouziane. 2014.** Thèse Pour L Obtination De Docteur En Madcine., Université Abou Bekr Belkaid Faculté De Médecine : 114, 2014.
- 87. Wild S, Roglic G, Greene A, et al (2004).** Diabetes Care, 27: 1047-1053.
- 88. Y HDIDOU ,2015,** Thèse pour l'obtention du doctorat en medecine. universite sidi mohammed ben abdellah ,fes.112
- 89. Y, Hddou. 2015.** Thèse Pour L Obtination De Docteur En Madcine., Universite Sidi Mohammed Ben Abdellah Faculte De Medecine Et De Pharmacie Fes : 101, 2015.
- 90. Site web :** [www.google.com](http://www.google.com)
- 91. Site web:** [www.calculersonimc.fr](http://www.calculersonimc.fr)





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 : Biologie appliquée



MEMOIRE DE MASTER

## Questionnaire d'enquête

### *I-Information générale*

- *Nom:*
- *Age:*
- *Domicile:*
- *Prénom:*
- *Sexe:*
- *Date de découverte*  
*de - diabète:*
- *Mode de découverte:*

### *II-Antécédentes familiales*

- *Père :*
- *frère :*
- *oncle :*
- *mère :*
- *sœur :*
- *tante :*
- *Mariage consanguin :*

### *III- L'examin physique*

- *Poids en Kg :*
- *Taille en cm:*
- *IMC :*



## **Annexe3**

### ***Consentement fronsique***

#### **Titre de projet :**

Recherche d'un terrain génétique de susceptibilité au diabète type 1 de la région de Tébessa

#### **But de projet :**

- **L extraction d ADN des échantillons**
- **Quantification l ADN des échantillons**
- **Séparation par l électrophorèse**

#### **Résumé du projet**

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune correspondant a la destruction progressive des cellules B des ilots de Langerhans, qui normalement synthétisent l insuline, aboutissant à une carence absolue en insuline. Ce cadre induit le diabète si de type 1 lent, dont l évolution vers l insolunopenoe complète est très étalée dans le temps.

La survenue d un diabète se type 1 nécessite : des facteurs génétiques prédisposant des facteurs déclenchant et le développement de processus auto-immun

L existences d un terrain génétique de susceptibilité au diabète de type 1 est démontrée. le déterminisme de la maladie est polygénique des études du génome ont permis de localiser des régions génétique impliquées dans la susceptibilité au diabète de type 1. Mais pas encore d identifier les gènes.

#### **Echantillonnage**

- ✓ Prélèvement de sang (4ml) de patient : P30
- ✓ Prélèvement de sang (4ml) de patient : P4
- ✓ Prélèvement de sang (4ml) de patient : P26
- ✓ Prélèvement de sang (4ml) de patient : P18
- ✓ Prélèvement de sang (4ml) de patient : P21

- ✓ Prélèvement de sang (4ml) de patient : P13
- ✓ Prélèvement de sang (4ml) de patient : P19
- ✓ Prélèvement de sang (4ml) de patient : P24
- ✓ Prélèvement de sang (4ml) de patient : p9
- ✓ Prélèvement de sang (4ml) de patient : p33

## **Consentent**

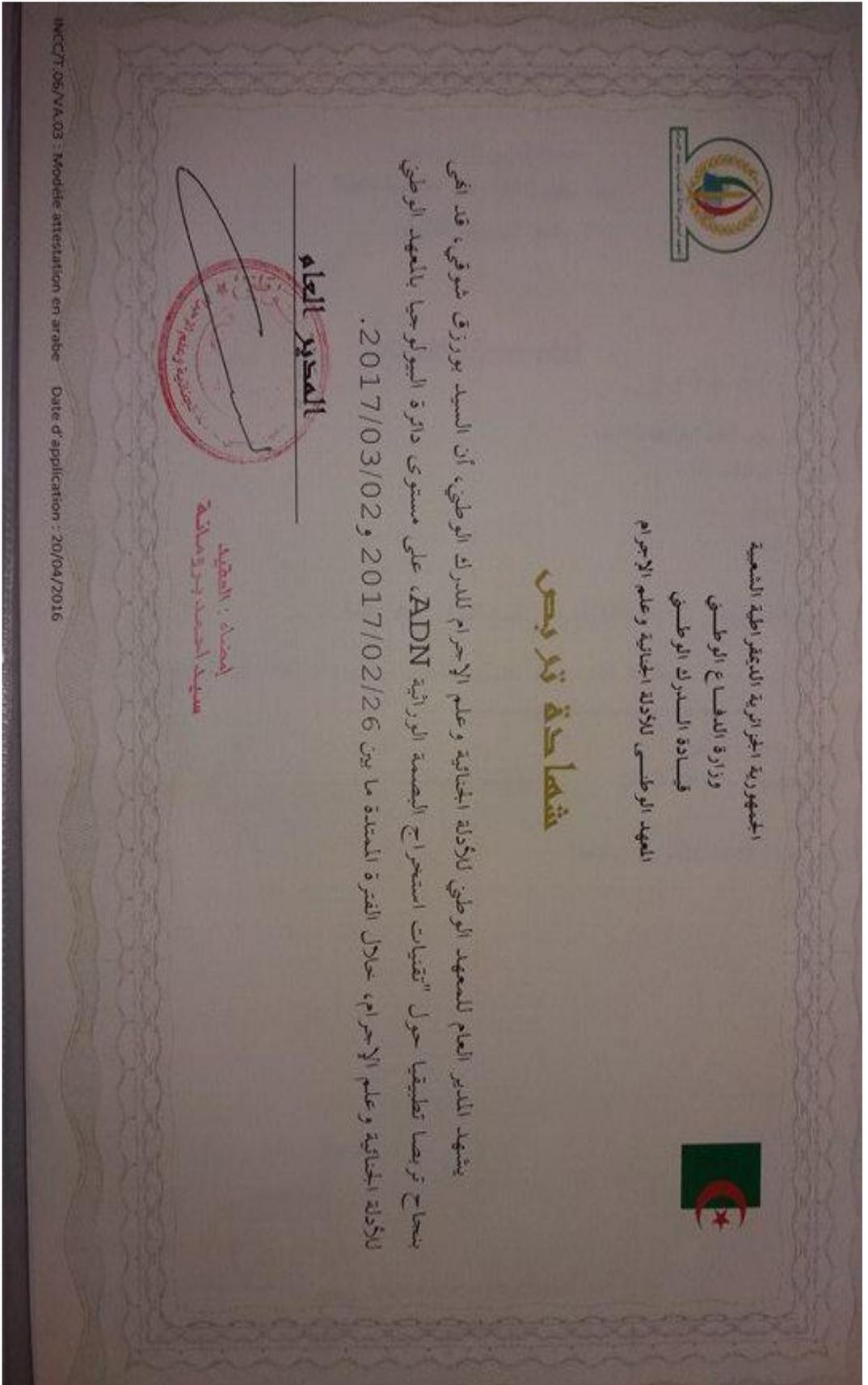
Je soussigne Mr BOUREZG Chaouki, étudiant à l'université de Tébessa en cycle MASTER II, du département de biologie de la faculté de science exacte et science de la nature et de la vie, que les échantillons qui sont au nombre de 10 et qui concernent les susnommées, ont été prélevés dans des milieux hospitaliers et dans des bonnes conditions avec l'accord préalable des intéressés, pour que ces prélèvements seront utilisés à des fins de recherche scientifique qui consistent en la réalisation des opérations ayant trait au profil génétique desdites échantillons, dans le cadre de mon projet de fin des études supra présenté.

Nom : BOUREZG Chaouki

Date : 26/02/2017

Signature ;

## Annexe 4



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

جامعة الشيخ العربي التبسي

كلية العلوم الحقيقية وعلوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا التطبيقية

تاريخ: 2017/06/13

الموضوع: استعراض بالتحصيل

أنا المصطفى + استغفر الطالب يورزقا شوقية أعلمكم بأنني قد

لتحصيل جميع التحصيلات المطلوبة من قبل اللجنة

المناقشة المذكورة المصنوعة.

Recherche d'un Terrain génétique et Susceptibilité au diabète  
de type 1 dans la région de Tébessa.

وهذا من أجل الحصول على شهادة ماجستير 2 تخصص: بيولوجيا

حديثة

الطالب: يورزقا شوقية

رئيس اللجنة:

المصنوع

المقرر: Ziani S

ZIANI



