

ÉVALUATION DU RISQUE DE SURVENUE DU DIABÈTE DE TYPE 1 DANS UNE POPULATION CONSANGUINE DE L'OUEST ALGÉRIEN

M. Dali-Sahi et D. Benmansour¹

Laboratoire de valorisation des actions de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique, univ. Tlemcen, B.P. 119, 13000 Algérie

¹Laboratoire de statistiques et modélisations aléatoires, univ. Tlemcen, B.P. 119, 13000 Algérie

fdali13@yahoo.fr

(Received 8 October 2012 - Accepted 11 April 2013)

RÉSUMÉ

L'étude réalisée sur un échantillon de 1138 individus, dont 710 diabétiques de type 1, et 428 témoins a permis d'établir le profil des sujets à haut risque de diabète de type 1 dans l'ouest Algérien. Les caractères étudiés liés significativement au diabète sont l'âge, et surtout le passage du stade nourrisson (0,2 ans) au stade enfant adulte, se situant entre 2 et 21 ans (OR=23.9 ; 95% CI=8.79-65.05 ; seuil de signification $P<0.001$), le sexe ratio (OR= 1.6 ; 95% CI= 1.20-2.22, seuil de signification $P<0.002$), la consanguinité (OR= 3.4; 95% CI= 1.81 - 6.43, seuil de signification $P<0.001$), le gradient géographique (seuil de signification $P<0.001$), le type d'habitat (individuel ou collective) (OR=0.24; 95% CI=0.14-0.23 $P<0.001$), le surpoids (OR=1.7 ; 95% CI=1.12-2.58, $P=0.013$), l'urée (OR=2.27 ; 95% CI=1.08-4.78, seuil de signification $P<0.030$), et le cholestérol total (OR=1.47 ; 95% CI=1.03-2.1, seuil de signification $P<0.035$).

Mots-clés: Algérie, âge, diabète type 1, sexe ratio, consanguinité, hérédité, santé publique, modèle logistique

ABSTRACT

The study, conducted on a sample of 1138 individuals, 710 with diabetes type 1 and 428 witnesses, has established a profile of high-risk individuals of type 1 diabetes, in western Algeria. The characters studied related significantly to diabetes; the slice age and especially the transition stage of infant (0.2 years), adult child stage between 2 and 21 years (OR=23.91; 95% CI=8.79-65.05, P-value<0.001), gender (OR= 1.6; 95% CI= 1.20-2.22, P-value<0.002), consanguinity (OR= 3.4; 95% CI=1.81-6.43, P-value<0.002), the geographic gradient (P-value < 0.001, type of housing (individual or collective house) (OR=0.24; 95% CI=0.14-0.23, P-value<0.001), overweight (OR=1.7; 95% CI=1.12-2.58, P-value=0.013), urea (OR=2.27; 95% CI=1.08-4.78, P-value<0.030), and cholesterol level (OR=1.47; 95% CI=1.03-2.1, P-value<0.035).

Keywords: Algeria, type 1 diabetes, age, gender, consanguineous marriages, heredity, public health, logistic model

INTRODUCTION

Le diabète insulodépendant ou diabète de type 1 est une maladie auto-immune touchant l'enfant ou le jeune adulte. Il en résulte une destruction des cellules β des îlots de Langerhans, et aboutit à une insulite (Kukko *et al.*, 2003). C'est initialement l'observation d'une insulite, puis la mise en évidence d'auto-anticorps anti-cellules d'îlots de Langerhans qui ont mis sur la voie d'une maladie immunitaire (Palmer *et al.*, 1983). L'association du diabète à des allèles de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) particuliers est venue renforcer ce concept (Noble *et al.*, 1996).

En dehors de la région HLA, la région du gène de l'insuline (INS) au niveau du chromosome 11p15, joue un rôle établi dans la susceptibilité au diabète de type 1 (Bell *et al.*, 1984; Julier *et al.*, 1991; Cox *et al.*, 2001). Certaines autres régions de susceptibilité ont été rapportées (Knip & Akerblom, 1999). Ces différents *loci* de susceptibilité au diabète de type 1 ont été nommés de IDDM3 à IDDM19 (Davies *et al.*, 1994; Hashimoto *et al.*, 1994). La multiplicité des gènes de susceptibilité suggère la conjonction de facteurs multiples (The DIAMOND Project Group, 2006). Sur les bases de données épidémiologiques, les facteurs de risque de DT1, qui ont été jusqu'à présent évoqués et étudiés, sont ethniques (Casu *et al.*, 2004), climatiques (Green *et al.*, 2001), géographiques (The DIAMOND Project Group, 2006) démographiques (Pundziute-Lycka *et al.*, 2004), alimentaires (Wahlberg *et al.*, 2006) infectieux (Viskari *et al.*, 2004) et d'ordre socio-économique (Pundziute-Lycka *et al.*, 2004). Dans l'étude EURODIAB par exemple, un environnement plus froid ou un ensoleillement réduit, est associé à un risque accru de diabète de type 1, une carence relative en vitamine D également (Nejentsev *et al.*, 2004).

L'histoire naturelle du diabète de type 1 est mal connue. C'est pour cela qu'on se propose d'enrichir la base des données épidémiologiques sur le diabète de type 1 dans la population de l'ouest Algérien (Wilaya de Tlemcen). Il s'agit d'une population fragmentée en sous populations différentes suivant leurs origines ethniques lointaines, de langue et de culture arabo-musulmane. Elle est déterminée par des variables sociodémographiques particulières d'intérêt, à savoir la pratique de la consanguinité.

L'objectif de la présente étude est d'évaluer la situation de la consanguinité, de l'hérédité et des facteurs de risques liés au diabète de type 1 et ses conséquences biologiques dans la population de l'ouest Algérien, et de combler le manque encore enregistré des recherches sur ce sujet en Algérie.

ZONE D'ÉTUDE

La wilaya de Tlemcen est limitée géographiquement au nord par la mer Méditerranée, à l'ouest par le royaume du Maroc, au nord-est et à l'est par les wilayas de Ain-Temouchent et de Sidi Bel-Abbés, et au sud par la wilaya de Naâma (Figure 1). Quatre enquêtes ont été menées sur les populations de la wilaya. Une dans le milieu urbain de Tlemcen (Monts), la ville de Maghnia (plaine sublittorale), la ville de Ghazaouet (littoral) et de Sidi Djillali (hautes plaines steppiques). Cette région s'étend sur une superficie de 9017 km². La zone ciblée compte une population estimée, au 31 décembre 2008, à 342018 habitants. Elle est caractérisée par une population très jeune. 63% ont moins de 30 ans soit (214654 personnes), 43% moins de 20 ans, 16% entre 40 et 60 ans et seulement 7.53 % ont 60 ans et plus.

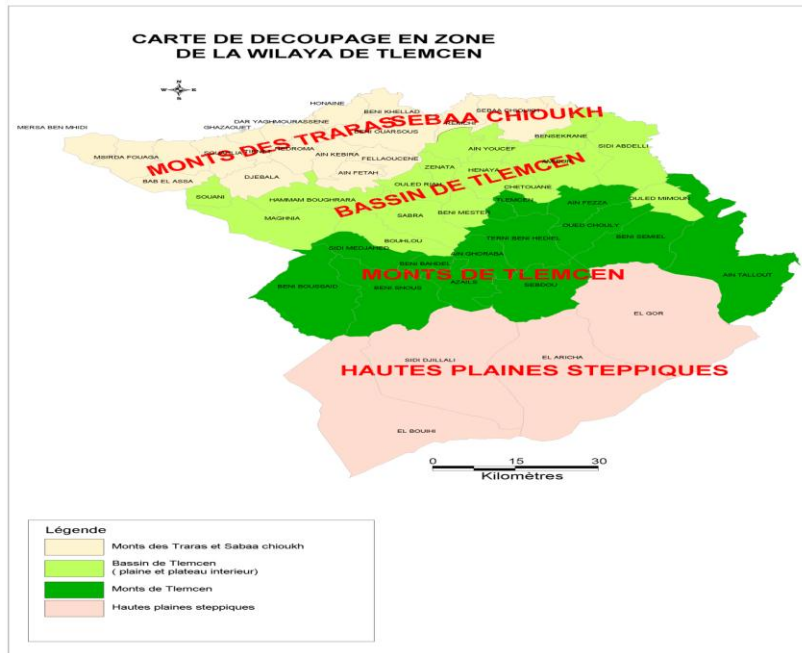


Figure 1. Situation géographique des zones d'études.

ÉCHANTILLONNAGE ET COLLECTE DES DONNÉES

Cette étude a porté sur un échantillon de 1138 sujets dont 710 diabétiques et 428 témoins, répartis au hasard en quatre zones d'étude. Les enquêtes sont réalisées en 2011 au niveau des différents hôpitaux, structures sanitaires et du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen. Pour chaque sujet et cas témoin ont été notés : son identification, son âge, sa connaissance du diabète, son ancienneté connue dans le diabète, son poids, sa taille, ses antécédents familiaux par rapport au diabète, ses antécédents par rapport à l'allaitement (maternel, artificiel ou mixte) et les taux respectifs de la glycémie, du cholestérol (total, HDL, LDL), des triglycérides, de l'urée et de la créatinine. On a recueilli aussi des données généalogiques (origine ethnique arabe et berbère) et culturelles portant sur les parents de chaque sujet diabétique et témoin (degré de consanguinité des parents) ainsi que le niveau d'instruction, la situation socioprofessionnelle et le type d'habitat (maison collective ou individuelle) des parents si le diabétique est âgé de 0 à 18 ans. Si ce dernier est un jeune adulte on notera son niveau d'instruction, sa situation socioprofessionnelle et son type d'habitat.

Le diagnostic a été effectué selon les critères de l'American Diabetes Association (ADA, 1997). Les recommandations en matière de diagnostic, dépistage et classification du diabète, approuvées par le NIH et par l'OMS ont été retenues, à savoir :

-Existence d'un diabète insulino-dépendant clairement établi par les spécialistes de la santé avec une glycémie supérieure ou égale à 1.26g/l.

-Nécessité d'une insulinothérapie permanente sous peine de développement d'une acidocétose immédiate. Sont inclus dans ce travail les enfants entre 0 et 14 ans.

Pour les adolescents et les jeunes adultes (15 à 35 ans), avoir débuté sa maladie, c'est à dire l'insulinothérapie –avant l'âge de 14 ans.

- La présence d'auto-anticorps GAD et antityrosine phosphatase n'a pas été recherchée en raison de son coût élevé, leur présence est en faveur du diabète de type 1, mais leur absence n'élimine pas le diagnostic.

Sélection des cas témoins

Des individus âgés de 0 à 39 ans ont été choisis, constituant ainsi la cible du diabète de type 1 pour les tranches d'âge étudiées, se présentant à la consultation pour un bilan systématique de routine. Leur statut de non diabétique est évalué par un examen physique pratiqué par le médecin généraliste. Pour cette partie de l'examen la taille et le poids sont mesurés à l'aide des méthodes standard.

Un prélèvement sanguin chez les patients à jeun est effectué par les professionnelles de la santé, pour déterminer le taux de la glycémie, du cholestérol, des triglycérides, de l'urée et de la créatinine. Le patient est invité à revenir le lendemain s'il n'est pas à jeun pour les besoins de l'enquête.

Les sujets témoins sont retenus comme tel si leur taux de glycémie est inférieur à 1,26g/l et s'ils n'avaient jamais reçu d'hypoglycémifiants.

Les sujets ne seront éligibles pour l'étude qu'après obtention de leur consentement, ou le consentement des parents s'ils sont âgés de moins de 18 ans. Ce protocole d'étude est approuvé par l'ANDRS (Comité d'Ethique de l'Agence Nationale pour le Développement de la Recherche en Santé Algérie).

Analyses statistiques

On a effectué des analyses statistiques, pour mesurer la variabilité des facteurs biologiques, une analyse de la variance à un facteur (ANOVA1), pour vérifier l'impact de l'hérédité sur l'urée, la glycémie, le cholestérol total, les triglycérides, l'urée et la créatinine, d'une part, et d'autre part des études de régressions linéaires, simples et multiples (Saporta, 2006). Une étude logistique (Nakache & Josiane, 2003) a été effectuée afin de déterminer un modèle prédictif du diabète de type 1 à l'aide des facteurs mesurés (la variable de réponse est ici notée Y, qui dénombre les sujets diabétiques de type 1 et les témoins (T), (D) étant la valeur de référence). Ces traitements numériques ont été réalisés à l'aide du logiciel Minitab.15.

RÉSULTATS

L'analyse de la variance à un facteur contrôlé consiste à vérifier l'impact de l'hérédité sur la glycémie, le cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, les triglycérides, l'urée et la créatinine. On n'observe aucune variabilité significative de ces facteurs par rapport au facteur hérédité ($P>0.05$).

La répartition de la fréquence du diabète en classe d'âge et par région, dans l'ensemble des populations, révèle que la plus forte exposition au diabète de type 1 se situe au niveau du passage du stade nourrisson (âge < 2 ans) au stade enfants-adolescents dont l'âge varie entre 2 et 21 ans (OR=23.91; 95% CI=8,79-65,05, seuil de signification $P<0.001$). Pour le passage du stade enfants adolescents au stade jeunes adultes dont la tranche d'âge est entre 21 ans et 35 ans, le risque d'exposition au diabète de type 1 est pratiquement double (OR=1.86; 95% CI=1.25-2.75, seuil de signification $P<0.002$).

Enfin, pour le passage du stade jeunes adultes à adulte (âge >35 ans), le risque d'exposition au diabète de type 1 est de l'ordre de moitié (OR=0.57; 95% CI=0.35-0.91, seuil de signification $P<0.02$) (Tableau 1).

En ce qui concerne le sexe ratio, un enfant de sexe masculin a un risque d'exposition multiplié par 1.63 par rapport à un sujet féminin (OR=1.63; 95% CI=1.20-2.22, seuil de signification $P<0.002$). Plus de 41 pour cent d'individus (41.7%) de l'échantillon global sont consanguins.

Le niveau 0 indiquant la non consanguinité : en tenant compte de ce facteur dans le modèle logistique, on obtient au niveau 1, OR=0,67, seuil de signification $P<0.017$ (significative) et pour le niveau 2, OR= 3.42, seuil de signification $P<0.0001$ (très significative). Il est tentant de penser que l'étude de l'hérédité liée au diabète de type 1 dans cette population soit un facteur d'exposition au diabète de type 1. Bien qu'égal à 35,07%, elle reste non significative (seuil de signification $P>0.05$). De même, l'ethnicité de ces populations peut être discriminante, cependant, fait surprenant, l'origine ethnique n'est pas un facteur d'exposition au diabète de type 1 (seuil de signification $P>0.05$).

Le Tableau 1 révèle l'existence d'une disparité géographique très importante avec un seuil de signification P pratiquement égal à 0. En prenant Ghazaouet comme région de référence, cette zone semble très peu exposée au diabète de type 1. Celle de Sidi Djillali, l'est encore moins (OR=0.7). Cependant Tlemcen (OR=25,91; 95% CI=11.31-59.38, seuil de signification $P< 0.001$) et Maghnia (OR=7.65; 95% CI=3,24-18.07, seuil de signification $P=0.001$) sont des régions fortement exposées. Le gradient géographique confirme également les tranches d'âges associées.

Il est clair que beaucoup de diabétiques, 96,47%, vivent dans des maisons collectives (OR=0.24; 95% CI=0.14 -0.43, $P < 0.001$) ; le type d'habitat reste un facteur d'exposition au diabète de type 1. Quant à l'étude sur le surpoids et l'obésité estimée par un indice de masse corporel, le développement du diabète de type 1 dans ces populations apparaît dans un contexte de surpoids (OR=1.7; 95% CI=1.12-2.58, seuil de signification $P<0.013$). Il semble également que le niveau de cholestérol peut influencer la survenue du diabète de type 1 (OR=1.47; 95% CI=1.03 -2.1, seuil de signification $P<0.035$). On observe également un taux d'urée significativement élevé dans la population de patients diabétiques (OR=2.27; 95% CI=0.14-0.43, seuil de signification $P\leq 0.03$). Cependant le niveau des triglycérides, le type d'allaitement à savoir maternel, artificiel et ou mixte et la variable socioculturelle du couple, ne sont pas pour autant des facteurs d'exposition dans ces populations, au diabète de type 1. Le seuil de signification P est nettement supérieur à 0,05. Le facteur triglycéride est gardé dans le modèle prédictif final, car sa présence conforte fortement les tests d'adéquations à la réalité du terrain et on a observé, surtout une forte corrélation avec la glycémie qui établit l'existence d'un diabète insulino-dépendant (glycémie supérieure ou égale à 1.26g/l), d'où une forte corrélation avec les cas/témoins.

TABLEAU 1

Résultats de l'Étude du Modèle de Régression Logistique Simple (OR \ Bruts)

Prédicteurs	Coefficients	Z	seuil de signification P	Odds Ratios	Intervalles de confiances à 95% des OR
Constante	-5,78901	-8,26	0,000		
Gradient					
Tlemcen /Ghazaouet	3,25474	7,69	0,000	25,91	(11,31;59,38)
Maghnia/ Ghazaouet	2,03529	4,65	0,000	7,65	(3,24; 18,07)
SidiDjilali/ Ghazaouet	-0,363121	-0,61	0,545	0,7	(0,21;2,25)
Age					
Enf-ado/Nourisson	3,17424	6,22	0,000	23,91	(8,79; 65,05)
Jeune-adulte/Enf-ado	0,618391	3,08	0,002	1,86	(1,25; 2,75)
Adulte /Jeune-adulte	-0,565523	-2,33	0,020	0,57	(0,35 ;0,91)
oui/non	0,700887	3,85	0,000	2,02	(1,41;2,88)
ConSanguinité					
1/0	-0,397619	-,38	0,017	0,67	(0,48; 0,93)
2/0	1,22830	3,80	0,000	3,42	(1,81;6,43)
IMC					
CorpNormale-Surpoids /Dénutrition	0,529178	2,48	0,013	1,7	(1,12;2,58)
Sexe					
M/F	0,489944	3,13	0,002	1,63	(1,20; 2,22)
Type habitation					
M.individuelle/M.Ürée	-1,40889	-4,98	0,000	0,24	(0,14; 0,43)
Ürée					
TauxA/ TauxNormal	0,820615	2,17	0,030	2,27	(1,08 ; 4,78)
Triglycérides					
TauxA/TauxNormal	-0,248099	-1,41	0,160	0,78	(0,55 ;1,10)
Cholestérol					
TauxA/TauxNormal	0,385932	2,11	0,035	1,47	(1,03 ;2,1)

*Abréviations : OR – odds ratio; CI –intervalles de confiance

Le Tableau 1 donne l'équation $C(X) = \alpha_0 + \alpha_1 X_1 + \dots + \alpha_n X_n$, où les X_j indiquent les prédicteurs effectivement retenus dans le modèle logistique (seuil de signification $P < 0.05$), avec les coefficients α_j qui leur sont affectés. Le facteur triglycérides étant retenu avec un seuil de signification $P > 0.05$, car il contribue fortement à l'adéquation du

modèle logistique retenu. On note que si pour certaines valeurs de X_j , $C(X) > 0$, alors $P(Y=1) > 0.5$ et donc l'individu est exposé au diabète de type 1. Dans les Tableaux suivants, 2, 2-1 et 3, les résultats des tests de validation du modèle retenus sont donnés.

TABLEAU 2

Tests pour les Termes avec Plusieurs Degrés de Liberté

Terme	Khi deux	DDL	Seuil de signification P
Gradient	142,607	3	0,000
ConSanguinité	24,487	2	0,000

Le Tableau 2 donne un résumé des facteurs à plus de deux modalités, retenus effectivement dans le modèle logistique. Le DDL indiquant ici le nombre de modalités du facteur moins un. On constate que tous les tests de nullité des coefficients associés individuellement à chaque facteur, sont très significatifs ($P < 0.01$). On note aussi que le test de tous les coefficients simultanément égaux à zéro est très significatif ($P < 0.01$).

Ajustement au modèle logistique :

TABLEAU 2-1

Test d'Adéquation de l'Ajustement

Méthode	Khi deux	DDL	Seuil de signification P
Pearson	360,05	329	0,115
Déviante résiduelle	351,955	329	0,184
Hosmer-Lemeshow	9,387	8	0,311
Brown : alternative générale	1,112	2	0,573
Brown : alternative symétrique	0,452	1	0,501

Le Tableau 2-1 justifie le choix du modèle logistique (le modèle prédictif retrouve bien les résultats obtenus au niveau des échantillons). En effet aucun test d'adéquation n'est significatif ($P \gg 0.05$).

Capacités prévisionnelles du modèle logistique :

TABLEAU 3

Mesures d'Association (entre la Variable de Réponse et les Prévisions de Probabilité)

Paires	Nombre	Pourcentage	Mesures récapitulatives
Concordant	252729	82,9	D de Somers 0,66
Discordant	49909	16,4	Gamma de Goodman-Kruskal 0,67
Ex aequo	2381	0,8	Tau-a de Kendall 0,31
Total	305019	100	

Le Tableau 3 indique les capacités prévisionnelles de ce modèle. On constate un très fort pourcentage de paires concordantes (82,9%). Le D de Somers, le Gamma de Goodman-Kruskal et Tau-a de Kendall sont des résumés du Tableau des paires concordantes et discordantes. Ces mesures sont, en général, comprises entre 0 et 1, où les valeurs les plus élevées indiquent que le modèle a de meilleures capacités de prévision. Dans ce cas, les deux premières mesures valant 0,66 et 0,67 impliquent une très forte capacité de prévision. Le Tau-a de Kendall donne une capacité prévisionnelle relativement bonne.

DISCUSSION

L'étude réalisée a permis d'établir le profil des sujets à haut risque de diabète de type 1 dans la région de Tlemcen (extrême ouest Algérien). Les caractères retenus significativement liés au diabète de type 1 sont : la tranche d'âge, le sexe ratio, le gradient géographique, la consanguinité, la prise de poids, le type d'habitat et un taux de cholestérol élevé. Il semble que quelque soit le pays concerné, l'incidence du diabète augmente avec l'âge pour atteindre un pic autour de la puberté (chez les 10 à 14 ans) (Dahlquist & Mustonen, 2000).

Dans cette étude, le risque selon l'âge augmente pendant l'enfance et l'adolescence, mais on observe également une augmentation continue jusqu'à 21 ans (OR=23.91; 95% CI=8.79–65.05, seuil de signification $P < 0.0001$). 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).

En Finlande, pays où l'incidence annuelle est la plus élevée, 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).

Le diabète de type 1 varie selon les pays et les ethnies. L'incidence annuelle la plus importante est en Finlande avec 52,6/100 000/an. Selon les registres EURODIAB de 1989 à 2003, l'augmentation moyenne de l'incidence annuelle est de 3,9%. Elle est la plus élevée chez l'enfant jeune entre 0-4 ans (5,4%) et dans les pays de l'Est comme la Pologne (9,3%) (Patterson *et al.*, 2009).

L'étude du sexe ratio met en évidence une différence significative entre les garçons et les filles (sexe ratio garçon/fille=1.63). Les garçons semblent plus exposés au diabète de type 1 de la cohorte. Cette différence entre les deux sexes varie d'un groupe ethnique et d'une population à l'autre (Cucca *et al.*, 1998).

Certaines maladies ont une forte prévalence dans les descendants des unions consanguines (Sundstrom *et al.*, 1999; Rahi *et al.*, 1995; Madhavan & Narayan, 1991). Cependant on a très peu de données rapportant l'implication de la consanguinité et le diabète de type 1. Dans cette étude, le facteur consanguinité semble indéniablement présent dans la transmission du diabète de type 1.

En ce qui concerne l'hérédité, bien qu'il y ait un antécédent familial retrouvé dans plus de 34% des cas, le facteur hérédité est rejeté par le modèle. Et pourtant, la composante

héréditaire de cette maladie est indiscutable (Kahn *et al.*, 1990). Cependant, moins de 15 % des nouveaux cas de diabète de type 1 surviennent dans les familles de sujets déjà atteints (Cordell & Todd, 1995). Si ce risque est relativement faible, c'est à la fois en raison de la multiplicité des gènes en cause et de l'intervention de facteurs environnementaux (Muntoni, 1997).

Évaluée par le facteur ethnique (arabe ou berbère), l'ethnicité reste non discriminante (seuil de signification $P > 0.05$) ; alors qu'elle est confirmée dans plusieurs autres études (Bodansky *et al.*, 1992; Jianguang *et al.*, 2004).

La disparité géographique est très importante en ce qui concerne le diabète de type 1, il apparaît clairement, en considérant Ghazaouet comme valeur de référence, qu'un individu habitant Tlemcen ou Maghnia a respectivement 26 à 8 fois plus de chance d'avoir le diabète de type 1. Un enfant de Sidi Djilali a par contre peu de chance d'avoir le diabète de type 1 son risque est multiplié par 0,7. Cette disparité géographique importante pourrait s'expliquer par une différence des susceptibilités génétiques vis-à-vis des facteurs environnementaux, tel que l'urbanisation rapide dans ces deux zones d'études (Tlemcen et Maghnia). Cette disparité ne fait pas l'originalité de cette étude, elle est rapportée dans plusieurs autres études (Green & Patterson, 2001; The Burden of *Diabetes Mellitus* Among US Youth, 2006). Les pays à incidence élevée sont soit européens (Finlande, Sardaigne, Royaume-Uni, Danemark), soit des pays dont la composante ethnique est majoritairement d'origine européenne (Canada, Australie) (Cooper, 2003; Borak *et al.*, 2004). Un faible statut socio-économique (qui est mesuré à l'aide du niveau de revenu, d'éducation et du statut d'emploi), et le type d'habitat sont associés au diabète de type 1, à ses complications et à ses facteurs de risque (Pundziute-Lycka *et al.*, 2004; Connolly *et al.*, 2000). Dans cette étude, le statut socio-économique n'a pas d'impact dans la survenue du diabète de type 1. Cependant le type d'habitat semble fortement influencer la survenue de ce dernier puisqu'un enfant habitant une maison collective est quatre fois plus exposé qu'un enfant habitant une maison individuelle.

Au cours des 30 dernières années, il y a eu une augmentation importante des taux d'embonpoint et d'obésité dans différentes populations y compris chez les enfants et les jeunes (Casu *et al.*, 2004; Ogden *et al.*, 2002).

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 & Patterson, 2001; Dahlquist & Mustonen, 2000; Sundstrom *et al.*, 1999). Plus la fréquence de l'obésité des enfants augmente 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 & Barrett, 2004).

Dans le cas de cette étude, le surpoids semble être un facteur de risque dans le développement du diabète de type 1. Des études similaires menées en Lituanie et en Sardaigne (Casu *et al.*, 2004; Pundziute-Lycka *et al.*, 2004) révèlent une forte association gain de poids chez l'enfant et diabète de type 1.

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

Sur la base d'une corrélation positive entre consommation de lait de vache et prévalence du diabète de type 1, un intérêt particulier a été porté au lien potentiel entre modalités d'allaitement dans la petite enfance et survenue d'un diabète de type 1. Cette association a conduit à deux hypothèses : d'une part, un allaitement maternel suffisamment long (3 à 18 mois) pourrait protéger contre la survenue ultérieure d'un diabète de type 1; d'autre part, l'introduction précoce de protéines du lait de vache, chez des sujets à risque génétique de diabète de type 1, pourrait constituer un facteur de risque. Deux méta-analyses d'études rétrospectives ont confirmé une augmentation, modeste (risque relatif de 1,5) du risque de diabète de type 1 chez les enfants non allaités par leur mère ou de façon brève (Knip & Akerblom, 1999; Harrison & Honeyman, 1999).

Il apparaît clairement dans cette étude que le type d'allaitement n'est pas pour autant un facteur de risque susceptible d'induire le diabète de type 1 dans ces populations. Bien qu'un intérêt particulier ait été porté au lien potentiel entre modalités d'allaitement dans la petite enfance et survenue d'un diabète de type 1, les données concernant le profil lipidique lié au diabète de type 1 sont controversées. Les facteurs de risque étudiés comprenaient des niveaux de triglycérides élevés et de HDL-cholestérol diminués (Guimarães *et al.*, 1998). Les enfants diabétiques n'ont pourtant pas un profil lipidique optimal (Kershner *et al.*, 2006). Les enfants de cette étude ont des niveaux élevés de cholestérol. Ce dernier peut être dû au fait que la moyenne de la glycémie est très élevée dans cette cohorte ($3.40\text{g/l} \pm 1.5$), et que l'équilibre glycémique influence fortement le profil lipidique des enfants diabétiques de type 1.

La néphropathie diabétique fait partie des complications les plus fréquentes et les plus redoutables du diabète et fait craindre l'évolution vers une insuffisance rénale chronique (Orchard *et al.*, 2003). Les dosages de l'urée et de la créatinine sont des éléments de la surveillance des enfants diabétiques. Dans cette étude, la moyenne de l'urée est secondaire à l'hyperglycémie enregistrée dans cette population.

CONCLUSION

En l'absence de données épidémiologique nationales, les résultats de cette étude peuvent être considérés comme un point de départ pour mieux comprendre la pathogenèse du diabète de type 1 et d'identifier les sujets à risque. Le modèle de prédiction retient les facteurs liés significativement à la maladie à savoir : le sexe ratio, la tranche d'âge la consanguinité, le gradient géographique, le surpoids, l'urée et le cholestérol total. Le type d'allaitement et la composante ethnique sont rejetés par le modèle prédictif.

RÉFÉRENCES

- American Diabetes Association 1997. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 28(1): S4-S34.
- Bell, G.I., Horita, S., Karam, J.H. 1984. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent *diabetes mellitus*. *Diabetes*, 33(2): 176-183.

- Betts, P., Mulligan, J., Ward, P., Smith, B., Wilkin, T. 2005. Increasing body weight predicts the earlier onset of insulin-dependant diabetes in childhood: testing the "accelerator hypothesis". *Diabet. Med.*, 22: 144-151.
- Bodansky, H.J., Staines, A., Stephenson, C., Haigh, D., Cartwright, R. 1992. Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin-dependent diabetes in a transmigratory population. *BMJ*, 304(6833): 1020-1022.
- Borak, J., Fiellin, M., Chemerynski, S. 2004. Who is Hispanic? implications for epidemiologic research in the United States. *Epidemiol.*, 15: 240-244.
- Casu, A., Pascutto, C., Bernardinelli, L., Songini, M. 2004. Type 1 diabetes among Sardinian children is increasing: The Sardinian diabetes register for children aged 0-14 years (1989-1999). *Diabetes Care*, 27: 1623-1629.
- Charkaluk, M.L., Czernichow, P., Levy-Marchal, C. 2002. Incidence data of childhood-onset type 1 diabetes in France during 1988-1997: the case for a shift toward younger age at onset. *Pediatr. Res.*, 52: 859-862.
- Cox, N.J., Wapelhorst, B., Morrison, V.A., Johnson, L., Pinchuk, L., Spielman, R.S., Todd, J.A. Concanon, P. 2001. Seven regions of the genome show evidence of linkage to type 1 diabetes in a consensus analysis of 767 multiplex families. *Am. J. Hum. Genet.*, 69: 820-830.
- Connolly, V., Unwin, N., Sherriff, P., Bilous, R., Kelly, W. 2000. Diabetes prevalence and socioeconomic status: a population based study showing increased prevalence of type 2 diabetes mellitus in deprived areas. *J. Epidemiol. Community Health*, 54: 173-177.
- Cooper, R.S. 2003. Race, genes, and health: new wine in old bottles? *Int. J. Epidemiol.*, 32: 23-25.
- Cordell, H.J., Todd, J.A. 1995. Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends Genet.*, 11: 499-504.
- Cucca, F., Goy, J.V., Kawaguchi, Y. 1998. A male-female bias in type 1 diabetes and linkage to chromosome Xp in MHC HLA-DR3-positive patients. *Nat. Genet.*, 19: 301-302.
- Davies, J.L., Kawaguchi, Y., Bennett, S.T., Copeman, J.B., Cordell, H.J., Pritchard, L.E., Reed, P.W., Gough, S.C.L., Jenkins, S.C., Palmer, S.M., Balfour, K.M., Rowe, B.R., Farrall, M., Barnett, A.H., Bain, S.C., Todd, J.A. 1994. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature*, 371: 130-136.
- Dahlquist, G., Mustonen, L. 2000. Analysis of 20 years of prospective registration of childhood onset diabetes time trends and birth cohort effects. Swedish childhood diabetes study. *Acta Paediatr.*, 89(10): 1231-1237.
- Gardner, S.G., Gale, E.A.M., Williams, A.J.K., Gillespie, K.M., Lawrence, K.E., Bottazzo, G.F., Bingley, P.J. 1999. Progression to diabetes in relatives with islet autoantibodies. Is it inevitable? *Diabetes Care*, 22: 2049-2054.
- Green, A., Patterson, C.C. 2001. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia*, 44(Suppl. 3): B3-8.
- Guimarães, A.C., Lima, M., Mota, E. 1998. for the National Cholesterol Group. The cholesterol level of a selected Brazilian salaried population: biological and socioeconomic influences. *CVD Prevention*, 1: 306-317.
- Harrison, L.C., Honeyman, M.C. 1999. Cow's milk and type 1 diabetes. The real debate is about mucosal immune function. *Diabetes*, 48: 1501-1507.
- Hashimoto, L., Habita, C., Beressi, J.P., Delepine, M., Besse, C., Cambon-Thomsen, A., Deschamps, I., Rotter, J.I., Djoulah, S., James, M.R. 1994. Genetic mapping of a susceptibility locus for insulin-dependent diabetes mellitus on chromosome 11q. *Nature*, 371(6493): 161-164.

- Jianguang, J., Hemminki, K., Sundquist, J. and Sundquist, K. 2004. Ethnic differences in incidence of type 1 diabetes among second-generation immigrants and adoptees from abroad. *Arch. Dis. Child.*, 89: 1076-1077.
- Julier, C., Hyer, R.N., Davies, J., Merlin, F., Soularue, P., Briant, L., Cathelineau, G., Deschamps, I., Rotter, J.L., Froguel, P. 1991. Insulin-IGF2 region on chromosome 11p encodes a gene implicated in HLA-DR4-dependent diabetes susceptibility. *Nature*, 354(6349): 155-159.
- Kahn, L.B., Marshall, J.A., Baxter, J., Shetterly, S.M., Hamman, R.F. 1990. Accuracy of reported family history of *diabetes mellitus*. Results from San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care*, 13(7): 796-798.
- Kershner, A.K., Daniels, S.R., Imperatore, G., Palla, S.L., Pettitt, D.B., Pettitt, D.J., Marcovina, S., Dolan, L.M., Hamman, R.F., Liese, A.D., Pihoker, C., Rodriguez, B.L. 2006. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *J. Pediatr.*, 149: 314-319.
- Knip, M., Akerblom, H.K. 1999. Environmental factors in the pathogenesis of type 1 *diabetes mellitus*. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 107(suppl. 3): S93-100.
- Knip, M., Veijola, R., Virtanen, S.M., Hyoty, H., Vaarala, O., Akerblom, H.K. 2005. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*, 54(suppl. 2): S125-136.
- Kukko, M., Kimpimäki, T., Kupila, A., Korhonen, S., Kulmala, P., Savola, K., Simell, T., Keskinen, P., Ilonen, J., Simell, O., Knip, M. 2003. Signs of beta-cell autoimmunity and HLA-defined diabetes susceptibility in the Finnish population: the sib cohort from the type 1 diabetes prediction and prevention study. *Diabetologia*, 46: 65-70.
- Levy-Marchal, C., Papoz, L., deBeaufort, C., Doutreix, J., Froment, V., Voirin, J., Collignon, A., Garros, B., Schleret, Y., Czernichow, P. 1990. Incidence of insulin-dependent *diabetes mellitus* in France in 1988. *Diabetologia*, 33: 465-469.
- Madhavan, and Narayan, J. 1991. Consanguinity and mental retardation. *Journal of Mental Deficiency Research*, 35: 133-139.
- Mauny, F., Grandmottet, M., Lestradet, C., Guitard, J., Crenn, D., Floret, N., Olivier-Koehret, M., Viel, J.F. 2005. Increasing trend of childhood type 1 diabetes in Franche-Comte (France): Analysis of age and period effects from 1980 to 1998. *Eur. J. Epidemiol.*, 20: 325-329.
- Muntoni, S. 1997. Genetic versus environmental factors in insulin-dependent *diabetes mellitus*. *Lancet*, 349: 1626.
- Nakache, J.P., Josiane, C. 2003. *Statistique explicative appliquée*. Éditions Technip Paris, pp. 278.
- Nejentsev, S., Cooper, J.D., Godfrey, L., Howson, J.M., Rance, H., Nutland, S., Walker, N.M., Guja, C., Ionescu-Tirgoviste, C., Savage, D.A., Undlien, D.E., Ronningen, K.S., Tuomilehto-Wolf, E., Tuomilehto, J., Gillespie, K.M., Ring, S.M., Strachan, D.P., Widmer, B., Dunger, D., Todd, J.A. 2004. Analysis of the vitamin d receptor gene sequence variants in type 1 diabetes. *Diabetes*, 53: 2709-2712.
- Noble, J.A., Valdes, A.M., Cook, M. 1996. The role of class II genes in insulin-dependent *diabetes mellitus*: molecular analysis of 180 caucasian, multiplex families. *Am. J. Hum. Genet.*, 59: 1134-1148.
- Ogden, C.L., Flegal, K.M., Carroll, M.D., Johnson, C.L. 2002. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*, 288(14): 1728-1732. doi:10.1001/jama.288.14.1728.

- Orchard, T.J., Olson, J.C., Erbey, J.R. 2003. Insulin resistance related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type I diabetes. *Diabetes Care*, 26: 1374–1379.
- Palmer, J.P., Asplin, C.M., Clemons, P., Lyen, K., Tatpati, O., Raghu, P.K., Paquette, T.L. 1983. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science*, 222(4630): 1337-1339.
- Patterson, C.C., Dahlquist, G.G., Gyurus, E., Green, A., Soltesz, G. 2009. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20 : a multicentre prospective registration study. *Lancet*, 373: 2027-2033.
- Porter, J.R., Barrett, T.G. 2004. Braking the accelerator hypothesis? *Diabetologia*, 47: 352-353.
- Pundziute-Lycka, A., Dahlquist, G., Urbonaite, B., Zalinkevicius, R. 2004. Time trend of childhood type 1 diabetes incidence in Lithuania and Sweden, 1983-2000. *Acta Paediatr.*, 93: 1519-1524.
- Rahi, J.S., Sripathi, S., Gilbert, C.E. and Foster, A. 1995. Childhood blindness in India : causes in 1318 blind school students in nine states. *Eye*, 9(5): 545–550.
- Sundstrom, R.A., van Laer, L., van Camp, G. and Smith, R.J.H. 1999. Autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *American Journal of Medical Genetics*, 89: 123–129.
- Saporta, G. 2006. *Probabilités analyse des données et statistique*. Éditions Technip Paris, pp. 622.
- The Burden of *Diabetes Mellitus* Among US Youth 2006. Prevalence estimates from the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*, 118(4): 1510-1518.
- The DIAMOND Project Group 2006. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet. Med.*, 23:857-66.
- The EURODIAB Substudy 2 Study Group 2000. Infections and vaccinations as risk factors for childhood type 1 (insulin-dependent) *diabetes mellitus*: a multicentre case-control investigation. *Diabetologia*, 43 : 47-53.
- Viskari, H., Ludvigsson, J., Uibo, R., Salur, L., Marciulionyte, D., Hermann, R., Soltesz, G., Fuchtenbusch, M., Ziegler, A.G., Kondrashova, A., Romanov, A., Knip, M., Hyoty, H. 2004. Relationship between the incidence of type 1 diabetes and enterovirus infections in different European populations: Results from the EPIVIR project. *J. Med. Virol.*, 72: 610-617.
- Wahlberg, J., Vaarala, O., Ludvigsson, J. 2006. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in $2\frac{1}{2}$ year-old Swedish children. *Br. J. Nutr.*, 95: 603-608.
- Wilkin, T.J. 2001. The accelerator hypothesis: Weight gain as the missing link between type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 44: 914-922.