

TLEMCEN
N° D'ORDRE

UNIVERSITE DE TLEMCEN- ABOU-BEKR BELKAID
FACULTE SNV/STU- DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie



Mémoire

Présenté pour obtenir le grade
DE MASTER II EN BIOLOGIE ET SANTE
Option : **ALIMENTATION ET NUTRITION**

Par

Mr Abdelaziz BESTAOUI

Soutenu le 18 décembre 2012

Intitulé :

ZINC ET PROFIL IMMUNO-INFLAMMATOIRE CHEZ LES ENFANTS
ET LES ADOLESCENTS DIABETIQUES DE TYPE 1

JURY :

Mr REBIAHI S.
Mme MOUKHTARI N.
Mr ARIBI M.

Maitre de conférences B
Maitre de conférences A
Maitre de conférences A

Président
Examineur
Encadreur

18 décembre 2012

Résumé

Introduction : le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune qui résulte de la destruction progressive et sélective des cellules- β pancréatiques.

Objectifs : Ce travail consiste à déterminer les niveaux de zinc apporté par l'alimentation et de mesurer sa concentration sérique chez les diabétiques de type 1 et les sujets sains, contrôles.

But : Montrer le rôle immuno-modulateur du zinc dans le processus d'auto-immunité inflammatoire au cours de DT1.

Matériels et méthodes : trente (30) enfants et adolescents diabétiques de type 1 (14 garçons, 16 filles ; âge 12.87 ± 1.21 ans), et 30 sujets sains témoins (13 garçons, 17 filles ; âge 13.39 ± 0.51) ont été recruté au service de pédiatrie de E.S.H de Tlemcen pour une étude rétrospective cas- témoin.

Résultats : Les concentrations sériques en zinc sont significativement élevées chez les diabétiques par rapport au contrôles ($p = 0.001$). Parallèlement, les apports alimentaires en zinc sont légèrement diminués chez les patients par rapport aux contrôles.

Conclusion : un apport nutritionnel faible en zinc pourrait augmenter le risque de DT1. Néanmoins l'homéostasie de cet oligoélément peut être influencée par la maladie elle-même résultant par une hyperzyncémie.

Mots clés : diabète de type 1, immunoinflammation, cytokine, zinc.

Abstract

Introduction: type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune disease, which results from progressive and selective destruction of pancreatic beta-cells.

Objective: This work is to determine the level of dietary zinc and measure its serum concentration in type 1 diabetic patients and healthy subjects, controls.

Aim: Show immunomodulatory role of zinc in the process of autoimmunity inflammatory in T1D.

Materials and methods: Thirty (30) children and adolescents T1D patients (14 boys, 16 girls, age 12.87 ± 1.21 years) and 30 healthy control subjects (13 boys, 17 girls, age 13.39 ± 0.51), were recruited for a retrospective case-control at the Pediatrics Department of Tlemcen EHS for a retrospective case-control study.

Results: Dietary intakes were decreased in type 1 diabetic patients compared with controls ($p = 0.053$). While serum concentrations are significantly elevated in diabetics ($p = 0.001$).

Conclusion: zinc deficiency may contribute to the onset and development of type 1 diabetes. Additionally, zinc homeostasis can be influenced by the disease resulting by hyperzincemia.

Keywords: Type 1 diabetes, immunoinflammation, cytokine, zinc.

AVANT-PROPOS

Je tiens à remercier tout particulièrement les membres du jury pour leur ferveur et dévotion, ainsi que leur honorable présence.

- Docteur Mourad ARIBI, Maitre de conférences A
- Docteur MOUKHTARI Nassima, Maitre de conférences A
- Docteur REBIAHI Sid Ahmed, Maitre de conférences B
- Monsieur Rachid AZZI, Maitre assistant A

Je voudrais remercier vivement :

- L'équipe de service de pédiatrie, EHS Tlemcen et leurs patients qui ont coopéré pour cette étude.

J'exprime aussi ma sincère gratitude à mes enseignants pour leur soutien et leurs conseils durant les cinq années universitaires.

Ce travail a pour objectif de déterminer les niveaux de zinc alimentaire et de mesurer sa concentration sérique chez les diabétiques de type 1 et les sujets sains, contrôles. Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie, sous la direction du docteur Mourad ARIBI. Qu'il soit persuadé de mes vives reconnaissances.

Le présent mémoire est structuré en six chapitres : Revues de la littérature, Matériels et méthodes, Résultats et interprétation, Discussion, Conclusions et Perspectives, Bibliographie.

Il s'inscrit dans le cadre de ma formation universitaire pour l'obtention du grade de Master II de biologie et santé, option : Alimentation et Nutrition.

Je dédie ce modeste travail à mes chers parents et à toutes les personnes que j'estime

TABLE DES MATIERES

Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
Avant-propos.....	v
Table des matières.....	vi
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures.....	x
Liste des abréviations	xi
Introduction.....	1
Chapitre 1. Revue de la littérature.....	3
1.1 Diabète de type 1 :(Etiopathogenie)	3
1.1.1 Définition et Classification étiologique des diabètes type 1.....	3
1.1.2 Epidémiologie.....	4
1.1.3 Pathogénie.....	5
1.1.3.1 Susceptibilité génétique.....	6
1.1.3.1.1 Gènes HLA de classe II.....	6
1.1.3.1.2 La région du gène de l'insuline.....	7
1.1.3.1.3 Autres gènes de susceptibilité.....	7
1.1.3.2 Aspect immunologique.....	8
1.1.3.2.1 Auto-immunité cellulaire.....	9
1.1.3.2.2 Auto-immunité humorale.....	9
1.1.3.2.3 Mécanisme de la réaction auto-immune dans le DT1.....	9
1.1.3.2.4 Cytokines, inflammation et immuno-modulation au cours de diabète de type 1.....	11
1.1.3.3 Facteurs environnementaux.....	12
1.1.3.3.1 Infections virales.....	13
1.1.3.3.2 Facteurs nutritionnelles.....	13
1.1.3.3.3 Autres facteurs.....	14
1.2 Zinc.....	15
1.2.1 Définition.....	15
1.2.2 Historique.....	15
1.2.3 Aliments riches en zinc.....	16
1.2.3 Apports journaliers recommandés.....	16
1.2.5 Métabolisme du zinc.....	17
1.2.6 zincémie	18

1.2.7 Zinc, immunité et inflammation.....	19
Chapitre 2. Matériels et méthodes.....	20
2.1 Population étudiée.....	20
2.2 Prélèvement sanguin.....	20
2.3 Description des méthodes utilisée.....	20
2.3.1 Dosage sérique du zinc.....	21
2.3.2 Évaluation de l'apport alimentaire.....	21
2.4 Analyse statistique.....	21
Chapitre 3. Résultats et interprétation	22
Chapitre 4. Discussion.....	24
Chapitre 5. Conclusion et perspectives.....	26
Chapitre 6. Bibliographie.....	27
Annexes.....	36

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1. L'histoire naturelle du diabète de type	5
Figure 1.2. Les auto-antigènes des cellules β pancréatiques impliqués dans DT1.....	8
Figure 1.3. La pathogénie de la destruction des îlots de Langerhans.....	10
Figure 1.4. Implication des cytokines dans la pathogénie du diabète de type 1.....	11
Figure 1.5. Déterminisme du diabète de type 1.....	12
Figure 3.1. niveaux de zinc alimentaire chez les diabétiques de type 1 et chez les contrôles.....	23
Figure 3.2. concentration sérique du zinc chez les diabétiques et chez les contrôles.....	23

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 Facteurs modifiant l'absorption du zinc.....	16
Tableau 1.2. Apports nutritionnels conseillés en zinc chez l'enfant et l'adolescent.....	17
Tableau 3.1. Caractéristiques des patients et témoins.....	22

Introduction

Le système immunitaire de l'organisme doit assurer une immunité efficace contre les agents pathogènes tout en maintenant la tolérance aux antigènes du soi. Une rupture dans les mécanismes de tolérance immunitaire peut conduire à des maladies auto-immunes, telles que diabète de type 1 (DT1) (Bach et Chatenoud, 2001).

Le DT1, diabète juvénile est une maladie auto-immune chronique caractérisée par la destruction progressive des cellules- β pancréatiques, qui entraîne une carence permanente en insuline (ADA, 2012) et se manifeste principalement par une hyperglycémie (Bingley et Thrower, 2010). Dans 75 % des cas il est diagnostiqué devant un syndrome cardinal association polyuro-polydipsie-polyphagie-amaigrissement et dans 25 % des cas devant une acidocétose (Bouhours et coutant, 2011), pouvant aboutir à un coma (Jaïdane et Hober, 2008). L'évolution de la maladie est marquée par des complications : microangiopathie, accidents vasculaires cérébraux, rétinopathie, cataracte, hypertension, cardiopathie ischémique, neuropathie autonome, glomérulosclérose, vasculopathie périphérique. Ces derniers, rendent le poids de la maladie plus lourd en termes de répercussions sur la qualité de vie des individus et en termes de dépenses de santé (Jaïdane et Hober, 2008).

La maladie se manifeste cliniquement lorsque plus de 90 % de la masse des cellules β est détruite (Anderson et Bluestone 2005), car la destruction des cellules β est progressive, commençant plusieurs années avant la déclaration clinique de la maladie, précédée par une phase d'inflammation (Bach, 2003). Cette réaction autoimmune survient sur un terrain de susceptibilité génétique à la suite de facteurs déclenchant. À cette phase, le diagnostic peut être réalisé avant l'apparition de l'hyperglycémie et des symptômes par la détection d'auto-anticorps (Dubois-Laforgue, 2010).

Les facteurs environnementaux ont été impliqués dans la pathogenèse de diabète de type 1. En plus des agents infectieux, des facteurs périnataux, socio-économiques et psycho-sociaux, la nutrition infantile joue un rôle essentiel dans la pathogenèse et l'apparition du DT1 (Knip *et al* 2010; Marienfeld *et al.*, 2010; Knip, 2003). En effet, les facteurs alimentaires pourraient lancer et accélérer la pathogenèse du DT1 ou au contraire freiner sa progression à travers une modulation de la réponse auto-immune (Dubois-Laforgue, 2007 ; Peng et Hagopian, 2007). À savoir que Parmi les nutriments immunomodulateurs le zinc occupe une place importante (Prasad, 2000).

En plus, le zinc est un oligoélément indispensable à l'organisme humain (Berger, 2007). Il joue un rôle important dans la plupart des fonctions biologiques, y compris l'immunité (Foster et Samman, 2012).

Parallèlement, le diabète sucré pose actuellement un problème majeur de santé publique de part sa prévalence sans cesse croissante et sa gravité. Il est la 4^{ème} cause de mortalité mondiale. Selon de récentes estimations de l'OMS, il y aurait près de 346 millions de diabétiques dans le monde dont 10 % seraient diabétiques de type I (OMS, 2012). Le nombre de personnes atteintes d'un DT1 est en augmentation annuelle modérée, touchant surtout les plus jeunes enfants (-5 ans). L'IDF, déclare qu'en 2011, environ 490 000 enfants de 0 à 14 ans sont atteints de DT1, avec une augmentation annuelle de l'incidence de 3 %, soit environ 78 000 nouveaux cas par an, mais avec de grandes différences selon les régions (IDF, 2011).

Problématique

Le diabète de type 1 (diabète juvénile) est une maladie auto-immune qui résulte de la destruction progressive et sélective des cellules bêtas des îlots de Langerhans par les cellules mononuclées et se manifeste cliniquement par une hyperglycémie suite à une carence en insuline. Des études réalisées par vagues successives ont montré le processus autodestructif des cellules pancréatiques qui implique à la fois une réponse immunitaire et inflammatoire.

Par ailleurs, le zinc est un nutriment immuno- modulateur qui peut avoir un rôle à jouer dans la réponse immunitaire et inflammatoire, mais aucune étude n'a montré de manière convaincante l'implication de cet élément trace dans le mécanisme d'immuno-inflammation au cours du diabète de type 1.

A cet égard, nous essayerons de montrer le rôle de cet oligo-éléments dans le mécanisme d'immuno-inflammation chez les diabétiques de type 1 à travers une étude rétrospective cas-témoin au sein du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie de l'Université de Tlemcen sous la direction du Docteur ARIBI Mourad, Maître de Conférences Classe A.

L'objectif de ce travail est de déterminer les niveaux de zinc apporté par l'alimentation et mesurer sa concentration sérique chez les diabétiques de type 1 et les sujets sains, contrôles.

Le but est de montrer le rôle immunomodulateur du zinc dans le processus d'auto-immunité inflammatoire dans le DT1.

Chapitre1 revue de la littérature

1.1.1 Définition et Classification étiologique des diabètes type 1

Le diabète chez l'enfant, comme chez l'adulte, est défini par une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L ou $\geq 11,1$ mmol/L à n'importe quel moment de la journée, à au moins deux reprises (OMS, 2012). Le diabète le plus fréquemment rencontré chez l'enfant est le diabète de type 1 (DT1). Le diabète de type 1 correspond à la destruction des cellules β aboutissant habituellement à une carence absolue d'insuline. Il est divisé en 2 sous types (ADA, 2012)

1.1.1.1 Diabète de type 1 auto-immun

Au cours duquel la destruction des cellules β par un processus auto-immun est confirmée par la présence d'anticorps anti-cellules d'îlots, anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase IA-2 et IA 2 b et anti Zn.

Cette forme est fortement associée aux gènes HLA- DQA et DQB et influencée par les gènes HLA-DRB. I, la destruction des cellules β peut être rapide chez enfants et adolescents ou plus lente chez adultes.

D'autres affections auto-immunes peuvent être associées (maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto, maladie d'Addison, vitiligo, maladie de Biermer). Survenant généralement chez le sujet jeune, le diabète de type auto-immun peut apparaître à tous les âges (ADA, 2012).

1.1.1.2 Diabète de type 1 idiopathique

Certains présentent une insulino-pénie permanente avec céto-acidose d'origine inconnue ; cette forme à forte composante héréditaire est plus fréquente chez les sujets d'origine africaine ou asiatique. Chez les Africains, une forme voisine se caractérise par une céto-acidose révélatrice après laquelle l'insulinothérapie n'est pas indispensable (ADA, 2012).

1.1.2 Epidémiologie

Selon les récentes estimations de l'OMS, il y aurait près de 346 millions de diabétiques dans le monde dont 10 % seraient diabétiques de type I (OMS, 2012). Le DT1 affecte jusqu'à 20 millions de personnes dans le monde. L'incidence de la maladie a augmenté rapidement au cours des dernières décennies. Des prévisions plus récentes montrent que, si les tendances actuelles se poursuivent, le nombre de nouveaux cas de diabète de type 1 sera doublé chez les enfants européens de moins de 5 ans entre 2005 et 2020, et les cas prévalent moins de 15 ans augmentera de 70 % (Patterson *et al.*, 2009).

En 2011, environ 490 000 enfants de 0 à 14 ans sont atteints de DT1, avec une augmentation annuelle de l'incidence de 3 %, soit environ 78 000 nouveaux cas par an, mais avec de grandes différences selon les régions (IDF, 2011).

Les études épidémiologiques montrent que l'incidence du DT1 est inégalement répartie dans la population mondiale, avec un taux d'incidence élevé chez les caucasiens (40/100 000/an en Finlande) et un taux extrêmement faible chez les asiatiques et les populations sud-américaines (0.1/100 000 par an) (Karvonen *et al.*, 2000).

Les données épidémiologiques sur DT1 sont souvent incomplètes car dans de nombreux pays et en particulier les pays en voie de développement n'enregistrent pas l'incidence exacte de cette maladie (Soltesz *et al.*, 2007).

De même, l'Algérie est considérée comme un pays à moyenne risque pour le DT1 (DIAMOND Project Group 2006). Selon le registre national du diabète en 2005, l'incidence de diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents a été estimée à 9 pour 100 000 (Boudiba et Mimouni-Zerguini, 2008).

A Tlemcen, l'étude du profil épidémiologique et thérapeutique du diabète type I chez les enfants de moins de 5 ans au sein du service de pédiatrie de l'EHS TLEMEN allant du 1er JANVIER 2007 au 31 DECEMBRE 2011 a révélée une fréquence hospitalière de 3,03 % dont 1,51 % des enfants de moins de 5 ans. 182 enfants diabétiques ont été diagnostiqués ces 5 années dont 59 ont moins de 5 ans. L'incidence du DT1 chez les moins de 5 ans est de 70,05 par 100000 habitants durant ces 5 ans et de 19,26 par 100000 habitants pour l'année 2011 (Service Pédiatrique, EHS TLEMEN, 2011).

1.1.3 Pathogénie

Au cours du diabète de type 1 les îlots de Langerhans sont infiltrés principalement par les cellules mononuclées (insulite). Dans ces infiltrats sont retrouvés principalement des lymphocytes T CD8 dirigé contre les antigènes des cellules β avec les quels coexistent des lymphocytes TCD4, des lymphocytes B et des macrophages. Le processus de la destruction implique essentiellement l'immunité à médiation cellulaire de type TH1 et pourrait passer en autre au mécanisme d'apoptose (Bouhours et Coutant, 2011).

L'histoire naturelle du diabète de type 1 est classiquement décrite en trois phases : Une phase de latence, définie par une prédisposition génétique, une phase préclinique silencieuse (prédiabète) caractérisée par l'activation du système immunitaire contre les cellules d'îlot, au cours de laquelle les autoanticorps et les lymphocytes T autoréactifs sont détectables et une phase clinique, hyperglycémique survenant lorsque 80 % des cellules β ont été détruites (Dubois, 2010).

Les causes exactes de la maladie restent encore aujourd'hui mal connues. Selon le model traditionnel le diabète de type 1 est l'aboutissement clinique d'une cascade d'événements immunologique survenant chez un individu prédisposé et déclenché par des facteurs environnementaux hypothétique, aboutissant à terme de destruction complète des cellules β (Bouhours, 2011).

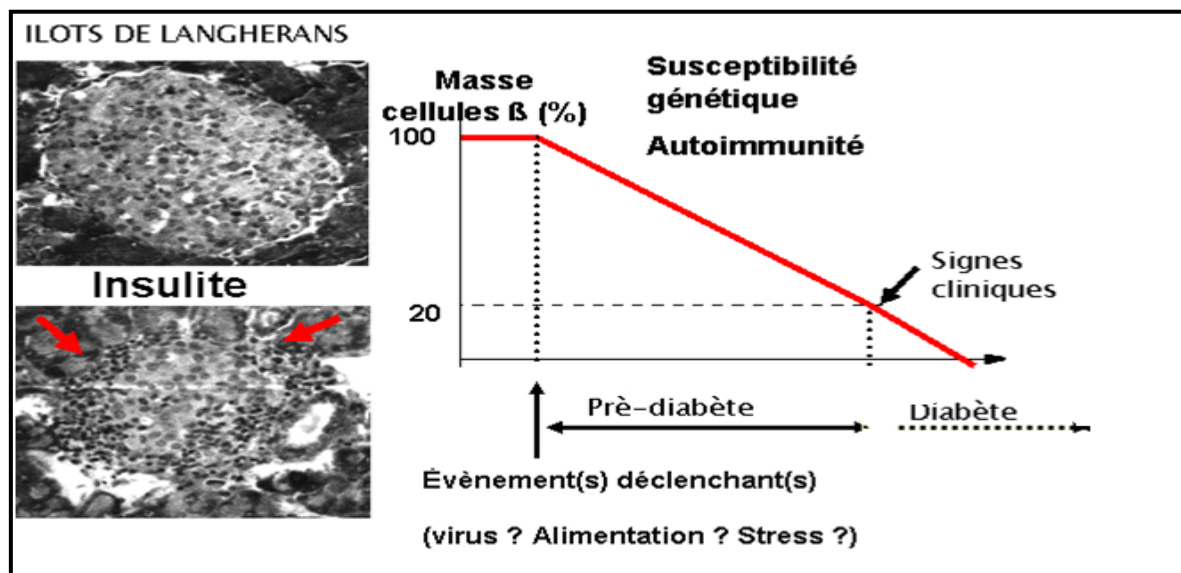


Figure1.1. histoire naturelle du diabète de type 1 (Bouhours, 2011).

1.1.2.1 Prédilection génétique

Le diabète de type 1 est une maladie hétérogène dont l'hérédité est polygénique. Ce caractère héréditaire se traduit par un risque accru de la maladie chez les apparentés au premier degré d'un sujet diabétique de type 1 par rapport à la population générale. Environ 10 à 13 % chez les quels un diabète de type 1 vient d'être diagnostiqué ont déjà un apparenté au premier degré. (Bouhourt et Coutant, 2011), ainsi le taux de concordance entre jumeaux monozygotes a été estimée de 30 à 50% comparativement à 10 % chez les jumeaux dizygotes. Ces données suggèrent que des facteurs génétiques sont impliqués dans le développement de la maladie (Hyttinen *et al.*, 2003).

À l'heure actuelle, il est prouvé que plus de 20 régions du génome peuvent être impliqués dans la susceptibilité génétique de DT1. Plus de 40 gènes et loci ont été associés et ont été qualifiés de IDDM1 à IDDM18. Cependant, Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (HLA II) sont les principaux impliqués dans la prédisposition au diabète (Barett *et al.*, 2009; moussavou *et al.*, 2009).

1.1.2.1.1 Gènes HLA de classe II

La majeure susceptibilité au DT1 est représentée par les gènes HLA de classe II (Human Leucocyte Antigen), situé sur le bras court du chromosome 6 (6p21). Cette région expliquera de 40 à 50 % de susceptibilité au diabète de type 1 (Jahromi *et al.*, 2010). Elle contient des gènes codant pour des molécules DR et DQ dont la fonction est de présenter les peptides antigéniques au lymphocytes TCD4 (Appleman *et al.*, 2000).

Deux haplotypes sont associés au diabète de type 1 : DR3 (DRB1*03-DQB1*0201) et DR4 (DRB1* 04-DQB1*0302), avec un risque maximal lorsque les deux sont présents. Chez les caucasiens, 80 à 95 % des patients portent l'un ou l'autre de ces haplotypes (contre 40 % dans la population générale). À l'inverse, les haplotypes DR2 et DR15 exercent un effet protecteur (Dubois-Laforgue, 2010; Jaïdane et Hober, 2008). En Algérie, des études bien documentées ont montré que le risque d'apparition est associé principalement avec les antigènes DR4 (Aribi, 2004).

Le séquençage de tous ces allèles a permis ultérieurement de mettre en évidence que les allèles de susceptibilité présentent une arginine en position 52 sur la chaîne α et l'absence d'acide aspartique en position 57 sur la chaîne β . À l'opposé, les allèles de non-susceptibilité n'ont pas d'arginine en position 52 sur la chaîne α , mais un aspartate en position 57 sur la chaîne β (Chevenne et Porquet, 1999).

1.1.2.1.2 VNTR du gène de l'insuline

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) (Hermann *et al.*, 2005). Le variable *number tandem repeat* (VNTR, ou nombre variable de répétitions en tandem) du gène de l'insuline contribue pour 10 % à la susceptibilité génétique au diabète de type 1, situé dans la région promotrice du gène, il est composé d'un nombre variable de répétitions de bases nucléotidiques en tandem, distinguant deux types d'allèles : courts (ou de classe I) et longs (ou de classe III) (Cai *et al.*, 2001).

Les allèles de classe I ont été associés au diabète de type 1, avec un risque relatif de 3 à 5, les allèles de classe III conférant à l'inverse une protection dominante. La susceptibilité induite par le VNTR a été rapportée à son rôle régulateur dans l'expression du gène de l'insuline : les allèles de classe I, associés à une faible expression de l'insuline au niveau du thymus, favoriseraient la sélection et le passage en périphérie de lymphocytes T dirigés contre l'insuline (Dubois-Laforgue, 2010).

L'effet de l'INS semble varier selon l'origine ethnique, avec moins d'effets dans les populations non caucasiennes (Undlien *et al.*, 1994). En plus la présence de l'allèle à risque du VNTR-INS augmente le risque de DT1, en particulier chez les personnes qui n'expriment pas le locus HLA de susceptibilité (Hermann *et al.* 2005).

Bien que plus de 50 % de la susceptibilité génétique au DT1 soit attribuable à la région HLA et 10 % au loci VNTR-INS (Steck *et al.*, 2005), d'autres loci sont également en cause, mais leur part attribuable n'est pas bien connue (Hermann *et al.*, 2005).

1.1.2.1.3 Autres gènes

Les gènes CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) et PTPN22 (protein tyrosin phosphatase 22) contribuent respectivement pour 3 % et 1 % à la prédisposition génétique au diabète de type 1. Impliqués dans les phénomènes d'activation lymphocytaire, ils sont associés à une immunité plus diffuse (thyroïdites). Des polymorphismes des gènes du récepteur de la vitamine D, de l'interleukine-12 et du récepteur de l'interleukine 1 ont également été associés au diabète de type 1 (Dubois-Laforgue, 2010).

1.1.3.2 Aspect immunologique

Une série d'arguments suggère l'intervention du système immunitaire dans la physiopathologie du DT1. L'insulite, l'infiltrat des cellules de Langerhans par les cellules mononucléées au sein du pancréas est la caractéristique anatomique de la maladie. Des marqueurs de l'auto-immunité sont présents chez les sujets diabétiques et prédiabétiques (Dubois-Laforgue, 2007).

L'activation anormale de l'immunité à médiation cellulaire de type TH1 (lymphocyte T) entraîne chez les individus prédisposés une réaction inflammatoire à l'intérieur des îlots (l'insulite). L'immunité à médiation humorale de type TH2 est activée secondairement aboutissant à la formation d'anticorps dirigés contre les antigènes détectables chez la majorité des sujets diabétiques au début de la maladie (Bouhours et Coutant, 2011).

Plusieurs autoantigènes sont la cible des autoanticorps et des lymphocytes T autoréactifs détectés au cours du DT1, en particulier l'insuline et la pro-insuline, la glutamate décarboxylase-65 (GAD65), la tyrosine-phosphatase (IA-2), les antigènes intra-cytoplasmiques (ICA) et le transporteur de zinc (ZnT8) (Arvan et al., 2012; Wenzlau *et al.*, 2007).

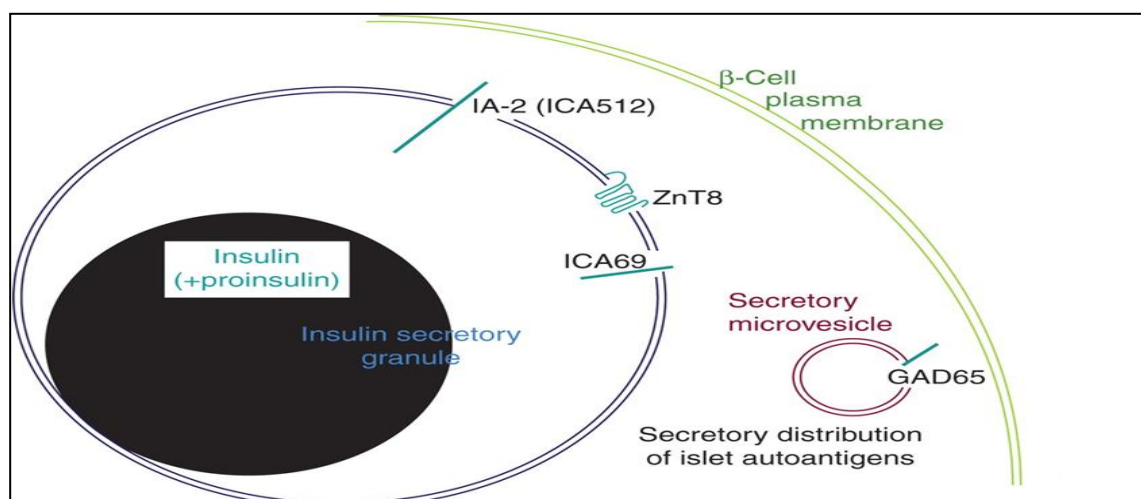


Figure 1.2. Les auto-antigènes des cellules β pancréatiques impliqués dans DT1 (Arvan et al., 2012).

1.1.3.2.1 Immunité cellulaire

DT1 est une maladie auto-immune spécifique d'organe dans laquelle les lymphocytes T autoréactifs, activés par un auto-antigène, détruisent les cellules β productrices d'insuline dans les îlots pancréatiques. La destruction progressive des cellules β se produit, à travers des réponses immunitaires cellulaires par les lymphocytes T CD8 et CD4 autoréactifs (Knip et Siljander, 2008).

Chez les sujets sains, lymphocytes T avec une forte affinité pour les auto-antigènes sont éliminés ou leur activité est contrôlée par un certains nombres de mécanismes complémentaires, ce qui entraîne une tolérance immunitaire, or que DT1 résulte de la défaillance de ces mécanismes. Au contraire la Progression de la maladie peut être retardée par des médicaments immunosuppresseurs qui inhibent la fonction des lymphocytes T effecteurs (Thrower et Bingley, 2011).

1.1.3.2.2 Immunité humorale

Des anticorps se développent de manière séquentielle, apparaissent généralement dans l'enfance, et peuvent être présent pendant de nombreuses années avant la manifestation clinique du DT1. Même si le rôle de ces anticorps dans la pathogénie de la maladie reste incertaine car ils ne sont pas clairement impliqués dans la destruction des îlots de cellules β . Ils peuvent cependant être cliniquement importants pour prédire le risque individuel de développer DT1.

Les quatre auto-anticorps sont des anticorps dirigé contre l'insuline (IAA), l'acide glutamique décarboxylase-65 (GADA), la tyrosine phosphatase antigène d'îlot 2 (IA2A) et des anticorps anti-îlots (ICA) dirigé contre les plusieurs spécificités antigéniques intra cytoplasmique (Bingley, 2010).

Le transporteur de zinc (ZnT8) (Chimienti *et al.*, 2004) a récemment été identifié comme un nouveau auto-antigène chez les patients diabétiques de type 1 (Wenzlau *et al.* 2007). Les autoanticorps anti ZnT8 (ZnT8A) sont détectés dans environ 70% des cas diabétiques nouvellement diagnostiqués (Achenbach *et al.*, 2009).

Plus le nombre d'auto-anticorps îlots est présent plus le risque de développer un DT1 est élevé. Le risque est de 50 % lorsque le patient est positif pour les 4 auto-anticorps, de 40,3% lorsqu'il est positif pour 3 auto-anticorps et de 16,1% quand les deux auto-anticorps sont présents, un risque minimale s'exprime à 3.1% lorsque le patient est positif pour un seul auto-anticorps (Winter et Schatz, 2011).

1.1.3.2.3 Mécanisme de la réaction auto-immune dans le DT1

L'analyse histologique du pancréas de patients atteints d'apparition récente diabète de type 1 révèle insulite, avec une infiltration des îlots de Langerhans par les cellules mononuclées, y compris les lymphocytes T et B, les cellules dendritiques, les macrophages et les cellules tueuses naturelles (NK) (Hanninen *et al.*, 1992) et que le processus auto-immun au cours du diabète de type 1 est Médie principalement par des lymphocytes T auto réactifs (Tang *et al.*, 2003).

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 (Yoon *et al.*, 1998). La présentation des auto-antigènes des cellules β par les macrophages ou cellules dendritiques aux cellules lymphocytes LT auxiliaire $CD4^+$ en association avec les molécules CMH-II est considérée comme l'étape initiale dans le développement du diabète auto-immun. Les CPA activés sécrètent l'IL-12 qui stimule les cellules LT $CD4^+$ de type TH1 (Yoon, 2005).

Les cellules LT $CD4^+$ sécrètent de l'IFN γ et l'IL-2. L'IFN γ active les macrophages quiescents, qui à leur tour libèrent l'IL1 β , le TNF α et des radicaux libres toxiques (cytotoxique) pour les cellules β . L'IL-2 et d'autres cytokines induisent la migration de lymphocytes T $CD8^+$ périphériques vers les foyers inflammatoires au niveau des îlots de Langerhans. Les cellules LT $CD8^+$ spécifiques des auto-antigènes des cellules β se différencient en lymphocytes cytotoxiques par reconnaissance des ces auto-antigènes liés aux molécules CMH-II en présence cellules LT $CD4^+$. Les cellules cytotoxiques provoquent une destruction cellulaire par libération de perforine et granzyme et une apoptose médiée par Fas CD95 (Yoon, 2005). Par ailleurs, les autoanticorps n'ont pas de rôle cytolytique direct, mais participent à l'expansion du processus auto-immun en favorisant la présentation antigénique (Dubois, 2010).

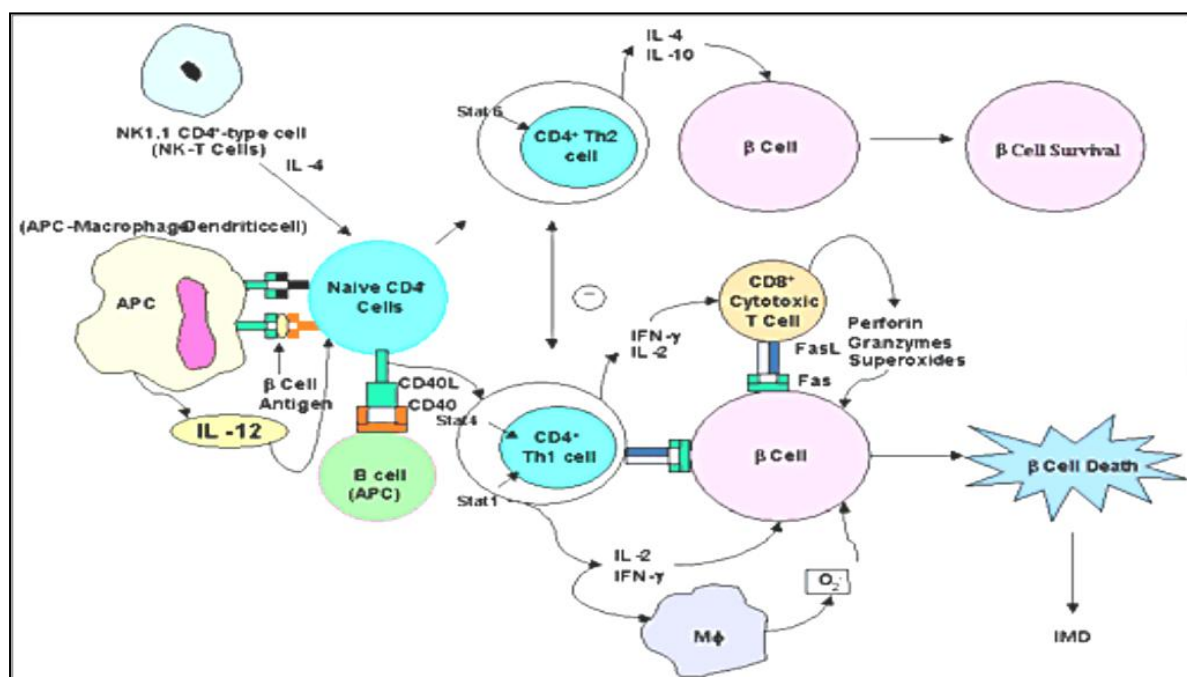


Figure1.3. La pathogénie de la destruction des îlots de Langerhans (Yoon, 2005).

1.1.3.2.4 Cytokines, inflammation et immunomodulation au cours de diabète de type 1

L'auto-immunité au cours de DT1 est médié principalement par cellules T autoréactifs qui induisent l'inflammation et la destruction des cellules bêta des îlots au cours une longue phase préclinique asymptomatique. Des nombreuses preuves dérivées principalement à partir des modèles animaux suggèrent que lymphocytes T CD4 de type TH1 caractérisés par leur sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, tel que l'interleukine-2 (IL-2) et l'interféron γ (IFN γ). Ces derniers sont les principaux médiateurs de la réponse immunitaire au cours de DT1 (Micha et al., 2005), tandis que les cytokines antianflammatoires de type Th2 (IL-4 et IL-10), Th3 (TGF β) sont en corrélation avec la protection de DT1 (Rabinovitch et Pinzon 2007).

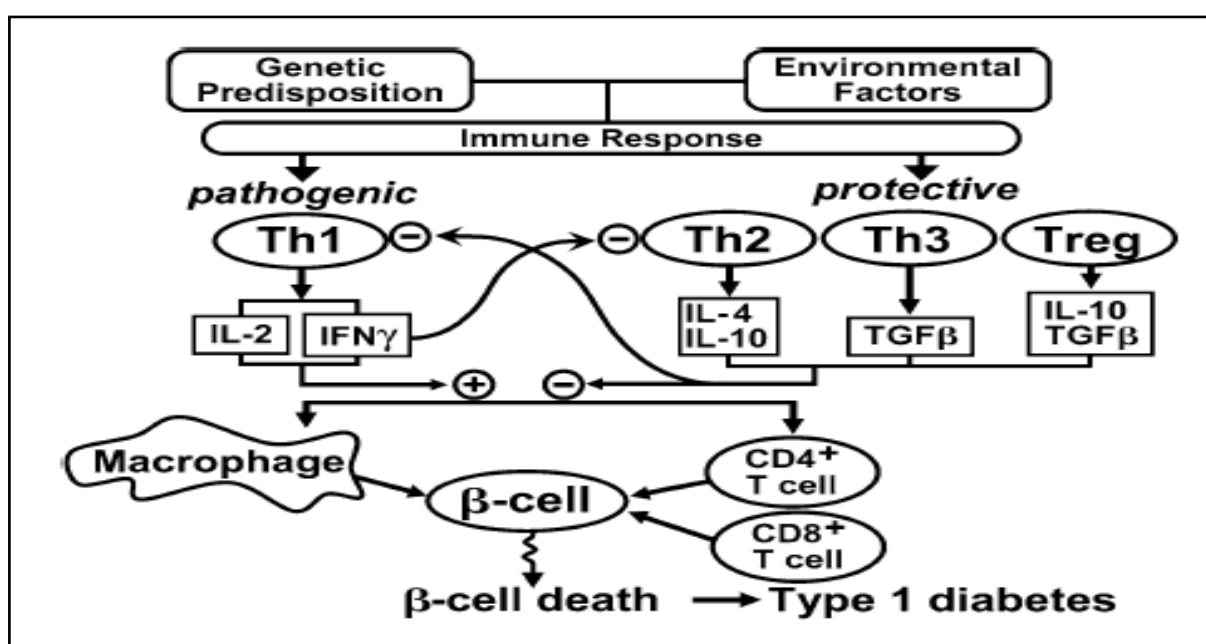


Figure 1.4. Implication des cytokines dans la pathogénie du diabète de type 1: la destruction des cellules β est médiée par les lymphocytes T auto réactifs de type TH1 qui sécrète les IL-2 et IFN α dont le rôle est l'activation des macrophages et des cellules T CD4+ et CD8+ qui sont cytotoxique pour la cellule β . Au contraire les lymphocytes de type TH2, TH3 et les Treg secrètent IL-4, IL-10 et TGF β qui inhibent la production des cytokines de type TH1 (Rabinovitch et Pinzon 2007).

Récemment, des études ont montrées que les cellules T chez les patients diabétiques de type 1 exposent une extrême polarisation vers le sous-type Th1 alors que les témoins ont une dominance des cellules Th2 et Treg (Rabinovitch et Pinzon 2007). De plus, Monika Ryba et al, indique que le TNF β réduit le nombre et la fréquence des lymphocyte Treg CD4 + Foxp3 + chez les enfants atteints de diabète de type 1 et que le traitement in vitro avec des anticorps anti-TNF β semble avoir un rôle protecteur (Ryba et al., 2011).

Les cellules Treg CD4+ CD25+ sont les principales régulatrices de la réponse auto-immune en empêchant l'activation et la prolifération des lymphocytes T autoréactifs qui ont échappés de la suppression du thymus (Sakaguchi, 2000). Les cellules de régulation peuvent intervenir dans différentes stades de la maladie auto-immune (Costantino *et al.*, 2008).

1.1.3.3 Facteurs environnementaux

La variation géographique de l'incidence de diabète de type 1, la faible concordance chez les jumeaux monozygote et le fait que beaucoup d'enfants avec une prédisposition génétique ne développent pas la maladie expliquent le rôle important des facteurs environnementaux (Harris, 2005; Knip, 2003).

Les facteurs environnementaux interviennent dans différentes stades de la maladie, avec des effets variables selon le stade d'intervention. Ces facteurs pourraient déclencher ou au contraire bloquer le processus auto-immun (Dubois-Laforgue, 2007).

Les facteurs les plus importants sont considérés comme infectieux, diététique, périnatale et psychosocial. Les entérovirus (en particulier virus Coxsackie B), l'allaitement maternel, la présence ou l'absence de certains aliments, le poids de naissance et la surnutrition au cours de l'enfance présentent un risque pour la maladie (Peng et Hagopian, 2007).

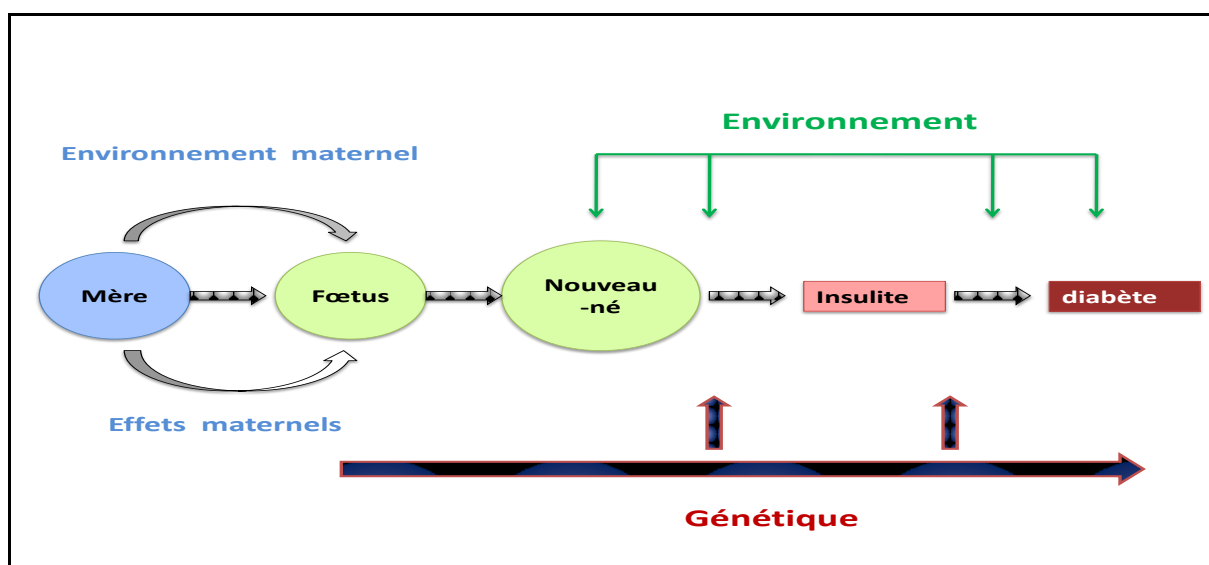


Figure 1.4. Déterminisme du diabète de type 1 : À chaque étape du développement de la maladie, des facteurs environnementaux interagissent avec des facteurs génétiques : durant la vie fœtale (environnement maternel), lors de l'initiation et de la constitution de l'insulite, lors de la destruction des cellules B et à la révélation du diabète (Dubois-Laforgue, 2007).

1.1.3.3.1 Infection virales

Le rôle des infections dans la survenue du diabète est évoqué du fait de la saisonnalité du début de la maladie. En effet le diabète débute souvent en automne ou en hiver, période où les infections sont plus fréquentes (Dahlquist 2006).

La relation entre les infections virales et la pathogenèse du DT1 a été lentement bien établie (Fujinami *et al.*, 2006). Une observation au début était l'association des rubéoles congénitale avec DT1 (Ginsberg *et al.*, 1984). Par la suite, d'autres virus humains étaient rapportés comme étant associés avec la maladie, y compris, Coxsackie B (Jenson *et al.*, 1980), échovirus (Cabrera Rode *et al* 2003), le cytomégalovirus (Yasumoto *et al.*, 2000), rétrovirus (Conrad *et al.*, 1997), le rotavirus et parvovirus B19 (Munakata *et al.*, 2005).

Les entérovirus humains (HEV), en particulier Coxsackie B4 et les échovirus, sont le plus étudié (Roivainen *et al.*, 2000). Il a été démontré que les infections à entérovirus étaient significativement plus fréquentes chez les sujets à risque tels que les frères et sœurs de patients diabétiques, lorsqu'ils ont développé des auto-anticorps dirigés contre les cellules Bêta et/ou un DT1, et chez les patients diabétiques récemment diagnostiqués, que chez les sujets sains (Jaïdane et Hober, 2008).

Récemment, des anticorps dirigés contre des protéines de *Mycobacterium avium* sous-espèce *paratuberculosis* (MAP3865c), qui présentent une homologie de séquence avec le transporteur du zinc (ZnT8) ont été détectés. Ces anticorps pourraient avoir une réaction croisée avec des épitopes ZnT8 (Masala *et al.*, 2011).

Par ailleurs, des études réalisées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont abouti à une meilleure connaissance du rôle de CV-B4 dans le DT1. Ces études ont permis de découvrir des mécanismes pathogéniques de l'infection susceptibles d'aboutir à la destruction des cellules Bêta tels que la lyse viro-induite de ces cellules, le mimétisme moléculaire, l'activation en passant des cellules autoréactives préexistantes, et la persistance virale (Jaïdane et Hober 2008)

1.1.3.3.2 Facteurs nutritionnels

Les facteurs alimentaires pourraient lancer et accélérer la pathogenèse du DT1 ou freiner sa progression (Peng et Hagopian., 2007). La preuve que les facteurs alimentaires jouent un rôle important dans l'étiologie de DT1 chez l'homme provient d'études d'alimentation infantile (Knips *et al.*, 2010; Norris, 2010).

Une hypothèse, datant du début des années 1980, suggérait que l'utilisation du lait d'origine animale dans les trois premiers mois de naissance, pouvait susciter une réaction immunitaire contre l'insuline animale. En fait, il est expliqué que le lait maternel, qui contient des facteurs de croissance, des cytokines et des facteurs modulant l'immunité du nouveau-né, était essentiel pour bâtir la barrière immunologique de l'intestin (Xanthou *et al.*, 1995).

Il a été également proposé qu'une exposition rapide aux protéines animales ou un allaitement maternel raccourci cause une tolérance déficiente aux auto-antigènes pancréatiques et un transfert passif inadéquat de l'immunité maternelle (Norris, 2010).

Le mécanisme proposé expliquant l'activation des lymphocytes T serait un mimétisme moléculaire par une réaction croisée entre les protéines laitières bovines, essentiellement l'insuline, et les auto-antigènes des îlots (Vaarala *et al.*, 1998).

Par ailleurs, l'introduction précoce de céréales pour nourrissons à faible taux sériques de vitamine D et une exposition prématurée de système immunitaire intestinale aux protéines étrangères tel que le gluten dans les 3 premiers mois de la vie a également été associée avec un risque accru de DT1 chez les enfants présentant un risque génétique élevé pour la maladie (TEDDY Study Group, 2007). De plus les sources alimentaires qui contiennent les nitrites et les nitrates peuvent jouer un rôle dans l'étiologie du diabète de type 1 (Virtanen et Knip, 2003).

D'autres facteurs nutritionnels et notamment les micronutriments tel que, le zinc et les vitamines C, D, et E, peuvent avoir un rôle protecteur. Ainsi, Récemment beaucoup d'attentions ont été accordée au rôle de la vitamine D dans la protection contre le DT1. La vitamine D peut agir en modulant fonction des cellules immunitaires. Plusieurs études ont suggéré que supplémentation précoce en vitamine D réduit le risque de DT1 (Peng et Hagopian., 2007).

La nutrition maternelle au cours de la grossesse peut aussi influencer l'auto-immunité de l'enfant. Brekke et Ludvigsson ont constaté a travers une enquête alimentaire au Suède sur 5724 couple mère-enfant qu'une faible consommation des fruits (une fois par semaine) est associé a un risque élevé de l'auto-immunité chez les enfants (Brekke et Ludvigsson, 2010).

1.1.3.3.3 Autres facteurs de risque

Le climat froid augmente les besoins en insuline et pourrait expliquer le classique gradient Nord-Sud du diabète de type 1 en Europe et aux Etats-Unis. Cependant les autres maladies auto-immunes présentent ce même gradient (Dahlquist, 2006). Les facteurs psychosociaux, la macrosomie, la surcharge pondérale dans l'enfance et l'hygiène de vie semblent jouer un rôle dans le risque au diabète (Knip, 2003).

1.2 Le zinc

1.2.1 Définition

Le zinc (Zn) fait partie du groupe IIb de la classification de Mendeleïev avec le cadmium et le mercure ; il possède le numéro atomique 30 et une masse de 65,37 (Bisson *et al.*, 2005), est classé parmi les éléments traces (ET) ; aussi appelé oligo-élément, c'est un nutriment sans valeur énergétique propre, mais dont la présence est essentielle au métabolisme (Berger, 2007). Le zinc est généralement un cation divalent (Zn^{2+}) qui s'associe facilement avec l'oxygène et les éléments non métalliques tels que des acides aminés, des peptides, des protéines et des nucléotides, pour former des complexes avec quatre liaisons de coordinations en disposition tétraédrique. Après le fer, le zinc est l'oligo-élément le plus abondant dans l'organisme et présente une concentration de 20 - 30 mg / kg de poids corporel (Kirchgessner *et al.*, 1994)

Les oligo-éléments, dont fait partie le zinc, sont une classe d'éléments nécessaires à la vie d'un organisme, mais en quantités très faibles. Ils présentent également un caractère toxique pour l'organisme lorsqu'ils sont présents à des taux trop élevés (Tapiero et Tew, 2003).

Le zinc intervient comme catalyseur dans l'expression de plus de 300 enzymes des classes oxydoréductases, transférases, hydrolases, lyases, isomérases et ligases. A travers ces différentes enzymes, le zinc joue un rôle dans la plupart des fonctions biologiques. Ces fonctions biologiques sont principalement la défense oxydative des membranes cellulaires, la défense immunitaire, la réplication et la transcription de l'ADN (polymérases) pour la croissance, le développement et la prolifération cellulaire, la synthèse des protéines, des lipides, des glucides, et la détoxification cellulaire d'autres métaux comme le mercure et le cadmium (Davis et Cousins, 2000). Une carence sévère en zinc est caractérisée par un retard de croissance, des lésions de la peau et la cicatrisation des plaies, l'hypogonadisme, l'anémie, la diarrhée, l'anorexie, l'arriération mentale, et altération de la fonction visuelle et immunologiques (Haase et Rink, 2009).

1.2.2 Historique

Le rôle du zinc dans la biologie a été reconnu par Raulin poing en 1869, Il a observé que le zinc est nécessaire pour la croissance d'*Aspergillus Niger*. Puis en 1934, (Berthand et Bhattrachelee et al) mettaient simultanément en évidence le caractère indispensable de cet élément pour les rats et les souris (prasad, 2009). L'isolement des métalloenzymes à zinc, dû essentiellement aux travaux de (Vallee), ne s'ébauche que vers 1940 (Seve *et al.*, 2002), Jusqu'en 1961 Prasad et ces collègues ont montrés que la carence en zinc chez l'homme Pourrait conduire à des

Problèmes cliniques significatives comme l'anémie ferriprive, l'hypogonadisme, le nanisme et la géophagie, affectant jeunes hommes iraniens (Prasad 2009), ce qui suggère que le zinc occupe une place prépondérante dans la nutrition humaine. Ce n'est qu'en 1974 que le Food Nutrition Board américain a déclaré le zinc comme nutriment essentiel pour optimiser la fonction de très nombreux processus biochimiques et physiologiques (Prasad, 2000).

1.2.3 Aliments riches en zinc

Le zinc se retrouve à des taux élevés essentiellement dans les viandes et les poissons (0,03 mg/g de poids humide) ainsi que dans les fruits de mer, les céréales et les légumes secs, le taux le plus élevé étant retrouvé dans les huîtres (1 mg/g de poids humide). En revanche, les légumes verts, le sucre, les fruits et les boissons sont assez pauvres en zinc (0,0005 à 0,0003 mg/g de poids humide). La teneur en zinc de l'eau est variable, les eaux de source sont plus pauvres en zinc (0,005 à 0,177 mg/L soit 0,07 à 27 $\mu\text{mol/L}$) que les eaux de distribution. La teneur en zinc du lait est, elle aussi, très variable. Alors que le lait de vache est pauvre en fer et très pauvre en cuivre, sa teneur en zinc est relativement élevée. Quant au lait humain, il est riche en zinc au début de la lactation, le colostrum contenant près de 20 mg/L, soit 306 $\mu\text{mol/L}$ de zinc, mais son taux baisse régulièrement puisqu'il ne contient plus que 0,6 mg/L, soit 9,2 $\mu\text{mol/L}$ au bout de quelques mois (Seve, 2002).

Le zinc est le micronutriment dont la biodisponibilité est la plus sensible aux déficits, en raison des nombreux facteurs alimentaires qui peuvent interférer avec ce nutriment. Certaines interactions sont bien décrites notamment avec le fer, le calcium et les phytates qui diminuent son absorption, ou avec le thé, les fructo-oligosaccharides qui la favorisent (Tableau 1.2) (Roussel *et al.*, 2009).

Tableau 1.2 Facteurs modifiant l'absorption du zinc (Seve *et al.*, 2002).

Facteurs augmentant l'absorption du zinc	Facteurs diminuant l'absorption du zinc	Facteurs sans effet
<ul style="list-style-type: none"> - Lactose - Vin - Ligand du zinc dans le lait - Aminoacides Histidine – Cystéine 	<ul style="list-style-type: none"> - Cu^{++} - Fe^{++} - Phytate - Phytate + calcium - Fibres végétales \pm - Ca-P - Protéines de soja 	<ul style="list-style-type: none"> - Oxalate - Vitamine C - Mg^{++}

1.2.4 Apports journaliers recommandés

Chez le nouveau-né à terme, ils sont de 100 µg/kg/j. Pendant la première année de vie, les apports en zinc conseillés chez le nourrisson né à terme sont de 5 mg par jour. Les apports s'élèvent ensuite progressivement, chez l'enfant plus grand et l'adolescent, jusqu'à 12 mg par jour (Parmentier, 2009).

Par ailleurs, les apports nutritionnels conseillés (ANC) prennent en compte l'effet du régime, et proposent deux types d'apports recommandés selon que l'absorption intestinale est basse (14 mg/j pour l'homme adulte et 12 mg/j pour la femme) ou haute (9 mg/j pour l'homme et 7 mg/j pour la femme). Chez la femme enceinte, ils sont estimés à 15 mg/j et sont accrus par la lactation (16 à 19 mg/j) (Roussel *et al.*, 2009).

Certains facteurs environnementaux augmentent les besoins en zinc. La consommation de tabac, d'alcool, les polymédications ou la survenue de maladies comme le diabète augmentent la fuite urinaire de cet élément, diminuent son statut et devraient s'accompagner d'une augmentation des apports en zinc (Roussel *et al.*, 2009).

Des efforts physiques importants peuvent également conduire à une forte élimination du zinc par la sueur (13,7 mg/j versus 0,8 mg/j chez les sédentaires) et par l'augmentation de l'excrétion urinaire. En outre, le rapport fer/zinc ne devrait pas être supérieur à 2, pour éviter les effets négatifs du fer sur l'absorption du zinc un risque qui ne doit pas être sous-estimé chez les jeunes enfants nourris avec des aliments enrichis en fer (Seve, 2002).

Tableau 1.2. Apports nutritionnels conseillés en zinc chez l'enfant et l'adolescent (Parmentier, 2009)

Age	Zinc (mg /jour)
0-12 mois	5
1-3 ans	6
4-9 ans	7
10-13ans	12
14-18ans	
Garçons	12
Filles	12

1.2.5 Métabolisme du zinc

L'absorption intestinale est une étape clé du métabolisme du zinc car elle assure en grande partie la régulation de la teneur en ce métal dans le corps humain (Seve, 2002). Elle est plus élevée dans le cas d'une alimentation riche en produits animaux (Martin *et al.*, 2012).

La biodisponibilité du zinc dépend de facteurs intrinsèques au sujet, comme l'acidité gastrique ou la fonction exocrine du pancréas, et est fortement dépendante des autres facteurs alimentaires, qui modifient sa biodisponibilité extrinsèque (Seve, 2002).

L'homéostasie du zinc résulte d'une régulation coordonnée des transporteurs membranaires des familles Zip et Znt, et les métallothionéines (Seve, 2002). Les protéines de superfamille zip (SLC39) assurent l'influx du zinc en captant le Zn extra cellulaire ou des organites intercellulaires pour l'envoyer vers le cytosol (Cousins *et al.*, 2006). Concernant l'efflux, ce sont les protéines de superfamille Znt (SLC 30) qui expliquent un excès de ce métal. Ces transporteurs interviennent aussi dans le stockage du zinc. Le transport du zinc au niveau des cellules bêta-pancréatiques est assuré essentiellement par les ZNT8 (Mariea *et al.*, 2011).

En effet, la teneur en zinc dans les cellules bêta du pancréas est parmi les plus élevées dans le corps (Wijesekara *et al.*, 2009; Clifford et MacDonald, 2000).

Dans le sérum, il est majoritairement lié à des protéines en prédominance l'albumine, l' α_2 -macroglobuline et la transferrine, mais seulement, les ions de zinc libres semblent biologiquement actifs (Ibs et Rink, 2003; Tapiero et Tew, 2003).

1.2.6 Zincémie

Bien que le corps humain contient 2-4 g de zinc, les valeurs normales de la zincémie sont comprises entre 12,3-16,9 $\mu\text{mol/L}$. Les déficits biologiques modérés (sans signes cliniques) sont définis pour des zincémies inférieures à 10,7 $\mu\text{mol/L}$ et inférieures à 6 $\mu\text{mol/L}$ dans le cas de déficits sévères. Une zincémie de 14 $\mu\text{mol/L}$ serait prédictive d'un meilleur état de santé (Roussel *et al.*, 2009 ; Tapiero et Tew, 2003).

1.2.7 Zinc, immunité et inflammation

Le rôle important du zinc comme un élément essentiel pour la fonction immunitaire a déjà bien été établie (Wellinghausen et Rink, 1998; Bach, 1981).

Parmi les nutriments immunomodulateurs, le zinc occupe une place importante (Prasad AS 2000). Il est impliqué dans l'immunité cellulaire et humorale. Le zinc est indispensable aux activités de synthèse des acides nucléiques, ce qui peut expliquer le rôle négatif du déficit en zinc sur la lymphopoïèse. Les déficits en zinc sont également associés à une augmentation de l'apoptose des lymphocytes et à une lymphopénie (Roussel et al., 2009) . De même Les conséquences cliniques de la carence en zinc sont une atrophie du thymus, un nombre accru d'infections et les maladies auto-immunes (Prasad, 2004).

Bien que la carence en zinc réduit les fonctions de neutrophiles, monocytes et les cellules B (Wellinghausen et al., 1997), le compartiment des cellules T est principalement affectée à la fois par la diminution et augmentation des concentrations sériques de zinc (Prasad, 2000 ; Cakman et al., 1996), entraînant une altération fonctionnelle de sous-population, TH1 et TH2 (Dardenne 2002 ; Prasad, 2000). Henning et al a montré que la carence en zinc augmente la production de la cytokine pro-inflammatoire telle que la TNF- α dans les cellules endothéliales et aussi de TNF- α , IL- 1b, Et d'IL-8 par les monocytes et les macrophages (Bin Bao et al., 2003).

Au contraire la supplémentation en zinc a été efficace dans en diminuant le stress oxydatif et la production de cytokines inflammatoires telles que le TNF- α et IL-1 β (Prasad, 2009), de plus une supplémentation en zinc ≥ 45 mg / jour a été signalé à diminuer les niveaux générés ex vivo d'ARNm de cytokines pro-inflammatoires (Foster et Samman, 2012).

L'une des cibles majeures du zinc est le facteur de transcription NF κ B, impliqué dans l'expression des protéines des facteurs de régulation des gènes des cytokines pro-inflammatoires. L'effet du zinc a été attribué à la suppression de la phosphorylation et de la dégradation du facteur inhibiteur I κ B (Roussel et al., 2009) . Ainsi, il n'est pas surprenant que la carence en zinc est constamment observé dans l'inflammation chronique, au cours de diabète de type 1 (Rabinovitch et Pinzon, 2007). En plus quelques études ont montré que l'apparition des lymphocytes T auto réactifs est souvent associée avec un faible niveau de zinc dans le sérum (Daaboul et al., 2012 ; Simkin, 1976).

Chapitre 2. Matériels et méthodes

2.1 Population étudiée

La population étudiée a été composée de 30 enfants et adolescents atteints de DT1 inaugurale (14 garçons, 16 filles ; âge 12.87 ± 1.21 ans), hospitalisés au service de pédiatrie de E.S.H de Tlemcen et d'autres cas ambulatoires au centre médicale de SIDI SHAKER de Tlemcen et 30 contrôles (13 garçons, 17 filles ; âge 13.39 ± 0.51). Aucun prélèvement et questionnaire n'a été effectué sans consentement parentale signé au préalable. Le questionnaire englobe plusieurs questions posées au patients et a leurs parents comprenait des données démographique, la date de diagnostique, l'aspect physique, et les habitudes alimentaires.

2.2 Prélèvements sanguins

Les prélèvements du sang ont été réalisés le matin à jeun, au niveau de la veine du pli du coude et d'autre au niveau de la veine jugulaire. Le sang a été collecté dans des tubes secs codifiés préalablement. Les tubes ont été centrifugés après chaque prélèvement à 3000 tours/min, pendant 15 mn. Le surnageant ont été transférés dans des tubes Eppendorf, puis conservés à température de -20°C au sein du laboratoire de Biologie Moléculaire Appliqué et d'Immunologie.

2.3 Description des méthodes utilisées

2.3.1 Enquête nutritionnelle

L'objectif de cette enquête rétrospective est de contribuer à la connaissance de l'alimentation de la population étudié, de leur comportement alimentaire et leur habitude alimentaire. Elle est réalisée en deux parties, le questionnaire de fréquence alimentaire et le rappel alimentaire de 24 heures (Annexe).

2.3.1.1 Le questionnaire de fréquence alimentaire

A l'origine de nature qualitative, il s'agit d'estimer directement la fréquence de consommation en divers aliments pour chaque individu enquête.

2.3.1.2 Le rappel alimentaire de 24 heures

Le rappel alimentaire de 24 heures est fréquemment utilisé pour estimer l'apport alimentaire d'un groupe d'individus. L'enquêteur formé demande au participant d'indiquer en détail les aliments consommés au cours des 24 heures précédant l'enquête.

L'enquêteur note la description détaillée de tous les aliments et les boissons consommés de même que les quantités. Il note aussi le type de repas, les modes de préparation et de cuisson des aliments, les marques de commerce et le lieu de préparation des repas.

2.3.1.3 Traitements des données

Après le recueil des données, les aliments consommés sont convertis en énergie et en nutriment par l'utilisation d'un logiciel intégrant la composition des aliments consommés (Nutrilog version 2.31). Les calculs pour la consommation moyenne en éléments nutritifs ont été réalisés en utilisant la base de données alimentaire française.

Ce logiciel permettra de connaître : L'apport énergétique quotidien, La consommation journalière globale de protéines, de lipides, et de glucides et l'apport en micronutriments.

2.3.2 Dosage sérique du zinc

Les échantillons ont été dosés au sein du laboratoire de spectrochimie et pharmacologie structurale par un appareil polarographique.

2.4 Analyse statistique

Les moyennes ont été comparées à l'aide du test-*t* de Student. Les analyses statistiques ont été effectuées grâce aux logiciels SPSS pour Windows (Version 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) et Epi Info 2000, Version 1. Pour Windows 95, 98, NT ; et 2000) (Epi Info, Atlanta, Georgia, USA). Les données ont été présentées sous forme de valeurs \pm erreur standard de la moyenne. Les valeurs $p < 0.05$ et $p < 0.01$ ont été respectivement considérées comme statistiquement significatives et hautement significatives.

Chapitre 3. Résultats et interprétations

3.1 Caractéristiques des patients et témoins

Comme indiqué au tableau 3.1, il n'y a aucune différence entre les patients et les contrôles en ce qui concerne le sexe, l'âge, le poids, la taille et l'IMC ($p > 0.05$).

Tableau 3.1. Caractéristiques des patients et témoins

Variable	Patients n=30 X ± ES	Contrôles n=30 X ± ES	p
Age (an)	10.39 ± 0.51	12.87 ± 1.23	0.275
Sexe (M/F)	13/17	14/16	0.795
Poids (kg)	35.89 ± 2.02	42.77 ± 3.49	0.195
Taille (m)	1.44 ± 0.03	1.44 ± 0.07	0.965
IMC (kg/m ²)	17.22 ± 0.6	18.57 ± 0.6	0.149

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne (X) ± erreur standard (ES). La valeur $p < 0.05$ est considérée significative. IMC : indice de masse corporelle, M : masculin, F : féminin.

3.2 Niveau de zinc alimentaire

L'apport journalier en zinc est légèrement diminué chez les diabétiques de type 1 par rapport aux témoins.

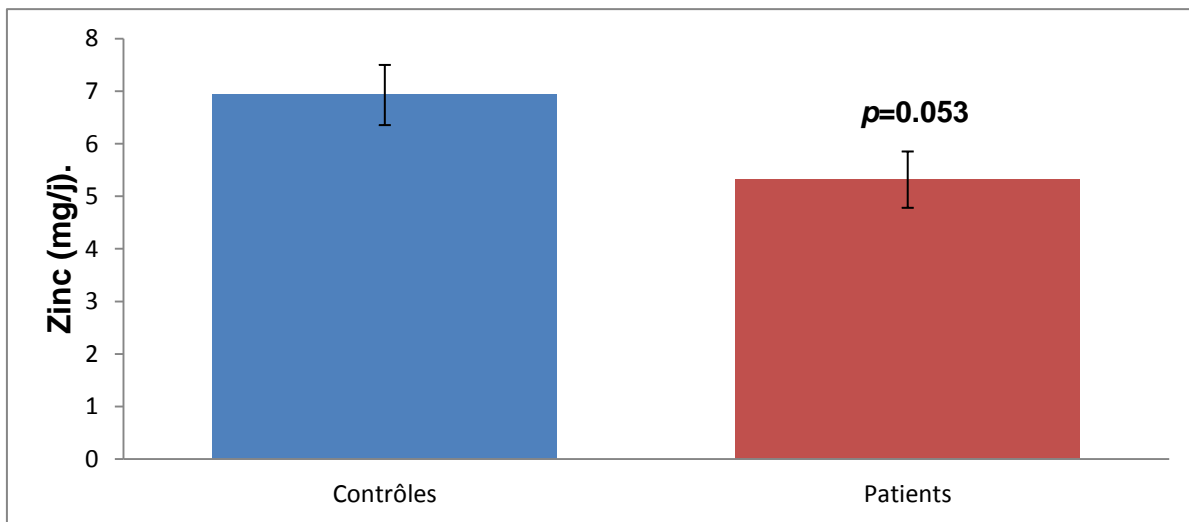


Figure 3.1 niveaux de zinc alimentaire chez les diabétiques de type 1 et chez les contrôles.

3.3 Concentration sérique en zinc

La concentration sérique en zinc est significativement élevée chez les patients de type 1 par rapport aux contrôles.

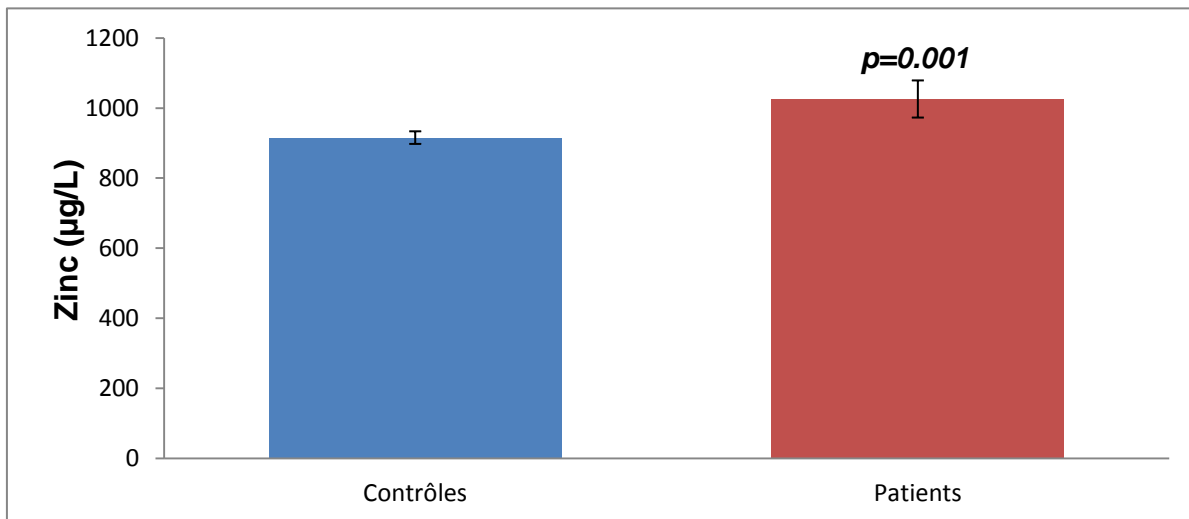


Figure 3.2 concentration sérique du zinc chez les diabétiques et chez les contrôles.

Chapitre 4. Discussion

Le DT1, est une maladie auto-immune chronique caractérisée par la destruction progressive et sélective des cellules β pancréatique, qui entraîne une carence profonde en insuline (ADA, 2012). Le DT1 résulte dans la plupart du temps de l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux (Aribi, 2008), à savoir que la nutrition et les infections jouent un rôle essentiel dans la manifestation de cette pathologie (knips et al., 2010 ; noris, 2010).

Cependant, des modes particuliers d'alimentation des jeunes enfants, ont été suspectés comme facteur précipitant l'expression de la maladie (Hennen, 2001). Fait important, le zinc est un nutriment immunomodulateur qui possède des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes peut avoir un rôle protecteur contre l'apparition du DT1 (Peng et Hagopian, 2007). Par contre plusieurs études ont montrés qu'un apport alimentaire faible en zinc augmente le risque de DT1 (Samuelsson et al., 2011), car le zinc intervient comme modulateur de la réponse autoimmune au cours et après la phase préclinique du diabète en empêchant l'expression des lymphocytes T autoréactifs et en réduisant la production de certains cytokines inflammatoires (Daaboul et al., 2012 ; Bao et al., 2003 ; Simkin, 1976).

Selon la littérature, Il est largement admis que la carence en zinc est fréquente chez les enfants et les adolescents (Brown, 2001) et touche pré de un tiers (1/3) de la population mondiale (Lopez, 2004). Différentes approches ont été utilisées pour évaluer le statut en zinc, tel que le dosage de zinc plasmique, sérique, érythrocytaire, plaquettaire, et autres. L'étude de l'apport alimentaire du zinc peut aussi être un bon indicateur (Leite *et al.*, 2009).

Il y a eu très peu d'études, avec des résultats contradictoires, sur le statut en zinc chez les enfants et des adolescents atteints de la maladie (Estakhri *et al.*, 2011). La plupart de ces études sont en fonction de la concentration sérique en zinc. Dans notre étude nous avons essayés de déterminer le statut en zinc chez les diabétiques de type 1 en déterminant le niveaux de zinc alimentaire et sérique.

L'enquête alimentaire a révélé que les niveaux de zinc apporté par l'alimentation sont légèrement diminués par rapport aux contrôles, tandis que les concentrations sériques sont significativement élevées chez les diabétiques.

Les niveaux en zinc alimentaire chez les diabétiques de type 1 et les témoins sont loin des apports nutritionnels conseillées. Ces apports faibles en zinc sont expliqués par la diminution de la fréquence journalière de consommation des aliments riche en zinc tel que les viandes, les

Poissons, les fruits de mer, les céréales et les légumes secs et autres, ce qui peut révéler une possibilité de carence en ce nutriment chez les patients et les témoins.

Également, les niveaux élevés du zinc sériques peuvent être essentiellement expliqué par la destruction de cellules β pancréatiques, provoquant ainsi la libération du zinc stocké dans les cellules β (Jansen et al., 2009).

En plus, l'explication d'une élévation des taux sériques du zinc chez les patients diabétiques de type 1 malgré l'hyperzincurie n'est pas tout à fait aussi simple, car la concentration sérique du zinc peut être dépendante de la durée du diabète avec un taux élevé au début de la maladie, lorsque la destruction des cellules β prend place et une concentration basse plus tard, suite à la perte urinaire. Cette hypothèse a été supportée par la constatation d'une corrélation négative entre la durée de diabète de type 1 et le zinc dans le sérum (Jansen et al., 2009). En plus, des mutations touchant le gène SLC30A8 codant pour les protéines Znt8 pourraient être une hypothèse importante expliquant dans l'explication de l'hyprezincemie (Aribi, 2011).

D'autre part l'élévation du zinc sérique peut être expliquée par son rôle important dans la défense antioxydante car le diabète est accompagné d'un état de stress oxydatif (Chausmer, 1998).

Nos résultats confirment les résultats de quelques études antérieures qui ont montré un niveau de zinc sérique élevée chez les diabétiques de type 1 par rapport aux témoins (Zargar et al., 2002 ; Tuvemo et al., 1997).

Chapitre 5. Conclusion et perspectives

Le DT1 est considéré comme une maladie multifactorielle qui combine à la fois entre les facteurs génétiques et environnementaux. Cependant, la nutrition au cours de l'enfance joue un rôle important dans la pathogenèse de la maladie.

Au terme de cette étude, dont l'objectif était de déterminer le statut zinc chez quelques patients diabétiques de type 1 nouvellement diagnostiqués, nous pouvons déduire qu'un apport nutritionnel faible en zinc peut augmenter le risque de DT1 et que l'homéostasie de cet oligoélément peut être influencé par la maladie elle-même résultant en une hyperzincémie.

Une augmentation des apports alimentaires en zinc par la consommation des aliments riches en zinc durant l'enfance pourrait être une stratégie nutritionnelle préventive contre le diabète de type 1.

Notre modeste étude est loin d'être une étude complète et parfaite pour montrer le rôle immunomodulateur du zinc dans le processus d'auto-immunité inflammatoire au cours du DT1, car ce processus est complexe et nécessite une augmentation du nombre de la population étudiée et d'approfondir aussi les enquêtes nutritionnelles durant les différents stades de la maladie. Il est souhaitable que cette étude soit renforcée par d'autres études *in vitro* de l'effet des différentes concentrations en Zn sur le profil d'expression des cytokines impliquées dans la pathogénie du diabète de type 1. Aussi une étude sur le statut en zinc chez les personnes génétiquement prédisposées pourrait bien expliquer le rôle modulateur de cet élément trace durant la phase préclinique du DT1.

Chapitre 6. Bibliographie

A

Achenbach P, Lampasona V, Landherr U, Koczwara K, Krause S, Grallert H, Winkler C, Pflüger M, Illig T, Bonifacio E, Ziegler AG. Autoantibodies to zinc transporter 8 and SLC30A8 genotype stratify type 1 diabetes risk. *Diabetologia*, 2009; 529: 1881-8.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 2012; 35; 64-71.

Anderson, M. S, Bluestone J. A. The NOD mouse: a model of immune dysregulation. *Annu Rev Immunol*, 2005; 23: 447-485.

Appleman Lj, Berezovskaya A, Grass I, Boussiotis Va.:CD28 Costimulation Mediates T cell expansion via IL-2-Independent and IL-2-dependent regulation of cell cycle progression. *J Immunol*, 2000; 164: 144–51.

Aribi Mourad. Autoimmunity and Immunotherapy of Type 1 Diabetes. Book title: Type 1 diabetes. ISBN: 978-953-307-362-0. Edited by David H. Xanger, Jr., PH.D. Investigator and Head Selection of Immunology Webb-Warner Center Associated Professor, Division of Pulmonary Medicine and Critical Care Department of Medicine University of Colorado Denver and Webb-Warner Center USA. INTECH International Offices; 2011. In press.

Aribi Mourad. Candidate genes implicated in type 1 diabetes susceptibility. *Curr Diabetes Rev*, 2008 May; 4:110-21.

Aribi M, Moulessehou S, Benabadji AB, Kendoucitani M. HLA DR phenotypic frequencies and genetic risk of Type 1 diabetes in west region of Algeria, Tlemcen. *BMC Genet*, 2004 Aug 24;5:24.

Arvan P, Pietropaolo M, Ostrov D, Rhodes CJ. Islet autoantigens: structure, function, localization, and regulation. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012; 2: 1-20.

B

Bach JF . Prévenir et guérir le diabète insulino-dépendant. *Pathologie Biologie*, 2003 ;51:151–155.

Bach JF, Chatenoud L. Tolerance to islet autoantigens in type 1 diabetes. *Annu Rev Immunol*, 2001; 19: 131-161.

Bao B, Prasad AS, Beck FW, Godmere M. Zinc modulates mRNA levels of cytokines. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003; 285:1095-1102.

Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, Julier C, Morahan G, Nerup J, Nierras C, Plagnol V, Pociot F, Schuilenburg H, Smyth DJ, Stevens H, Todd JA, Walker NM, Rich SS; Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes, 2009; 4: 703-7.

Berger MM, Chioloro RL. Apport d'antioxydants en réanimation: pourquoi, lesquels, avec quels objectifs ? Réanimation 2001;10:527-34
Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95: 25-33.

Bin Bao, Ananda S. Prasad, Frances W. J. Beck and Michele Godmere . Zinc modulates mRNA levels of cytokines. Am J Physiol Endocrinol Metab.2003; 285: 1095–1102.

Bingley PJ, Thrower SL . What is type 1 diabetes?. Medicine, 2010; 38: 592–596.

Bisson M, Diderich R, Hulot C, Houeix N, Lacroix G, Lefevre JP, Leveque S, Magaud H, Morin A. Zinc et ses dérivés. INERIS – Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Mars 2005 ; 2 : 1-69.

Boudiba Aissa, Mimouni-Zerguini Safia. Improving care and prevention for people with diabetes in Algeria. diabetes voice, 2008; 53: 19-21.

Bouhours-Nouet N, Coutant R. Aspect clinique et diagnostique du diabète de l'enfant. EMC-Pédiatrie, 2011

Brekke HK, Ludvigsson J: Daily vegetable intake during pregnancy negatively associated to islet autoimmunity in the offspring. Pediatr Diabetes, 2010; 11: 244-50.

C

Cabrera-Rode E, Sarmiento L, Tiberti C, Molina G, Barrios J, Hernandez D, Diaz-Horta O, Di Mario U. Type 1 diabetes islet associated antibodies in subjects infected by echovirus 16.

Cai CQ, Zhang T, Breslin MB, Giraud M, Lan MS. Both polymorphic variable number of tandem repeats and autoimmune regulator modulate differential expression of insulin in human thymic epithelial cells. Diabetes, 2011; 60: 336-44.

Chevenne. D, Porquet. D, Génétique et critères diagnostiques du diabète sucré, Annales de Biologie Clinique. Service de biochimie-hormonologie, Hôpital Robert6Debrè, 1999; 57: 215-229.

Chimienti, F, Devergnas S, Faier A, Seve M . Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules. Diabetes, 2004; 53: 2330-7.

Clifford KS, MacDonald MJ: Survey of mRNAs encoding zinc transporters and other metal complexes from birth to adulthood: similar patterns in the Sprague-Dawley and Wistar BB Strains. *Diabetes Research Clinical Practice*, 2000; 49: 77-85.

Conrad B, Weissmahr RN, Boni J, Arcari R, Schupbach J, Mach B. A human endogenous retroviral superantigen as candidate autoimmune gene in type I diabetes. *Cell*, 1997; 90: 303-13.

Costantino CM, Baecher-Allan CM, Hafler DA. Human regulatory T cells and autoimmunity. *Eur J Immunol*, 2008; 38: 921–4.

Cousins RJ, Liuzzi JP, Lichten LA. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals. *J Biol Chem*. 2006; 281: 24085-9. *Diabetologia*, 2003 ;46:1348–53.

D

Daaboul D, Rosenkranz E, Uciechowski P, Rink L. Repletion of zinc in zinc-deficient cells strongly up-regulates IL-1 β -induced IL-2 production in T-cells. *Metallomics*, 2012; 4: 1088-97.

Dahlquist. Can we slow the rising incidence of childhood onset autoimmune diabetes? The over load hypothesis. *Diabetologia*. 2006; 49: 20-24

Davis SR, Cousins RJ. Metallothionein expression in animals: a physiological perspective on function. *J Nutr*, 2000; 130: 1085-8.

DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med*, 2006; 23: 857-66.

Dubois-Laforgue Danièle. Progrès physiopathologiques dans le diabète de type 1. *La revue du praticien*, 2010; 16: 161-169.

Dubois-Laforgue Danièle. Etiologie et physiopathologie du diabète de type 1. *EMC-Pediaterie*, 2007. 10-366-C-10.

F

Foster.M, Samman.S. Zinc and Regulation of Inflammatory Cytokines: Implications for Cardiometabolic Disease, *Nutrients*, 2012; 4: 676-694.

Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, Whitton JL. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev*, 2006; 19: 80–94.

G

Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Yagihashi S, Dobersen MJ, Taub F, Fedun B, McEvoy RC, Roman SH, Davies TF, Cooper LZ, Rubinstein P, Notkins AL. Congenital rubella syndrome as a model for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: increased prevalence of islet cell surface antibodies. *Diabetologia*, 1984; 27: 87–9.

H

Haase H, Rink L. The immune system and the impact of zinc during aging, 2009; 12: 6-9.

Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*, 2005; 52: 1553-78.

Hänninen A, Jalkanen S, Salmi M, Toikkanen S, Nikolakaros G, Simell O. Macrophages, T cell receptor usage, and endothelial cell activation in the pancreas at the onset of insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1992; 90: 1901–10.

Harris SS. Vitamin D in type 1 diabetes prevention. *J Nutr*, 2005; 135: 323-25.

Hennen Georges. *Endocrinologie*. De Boeck, 2001; 134-135.

Hermann R, Laine AP, Veijola R, Vahlberg T, Simell S, Lahde J, Simell O, Knip M, Ilonen J. The effect of HLA class ii, insulin and ctla4 gene regions on the development of humoral beta cell autoimmunity. *Diabetologia*, 2005; 48: 1766-75.

Hyttinen V, Kaprio J, Kinnunen L, Koskenvuo M, Tuomilehto J. Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study. *Diabetes*. 2003; 52: 1052-5.

Hyttinen V, Kaprio J, Kinnunen L, Koskenvuo M, Tuomilehto J. Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study. *Diabetes*, 2003; 52:1052-55.

I

Ibs KH, Rink L. Zinc-altered immune function. *J Nutr*, 2003; 133: 1452–6.

IDF Diabetes Atlas, Fifth edition. Brussels: International Diabetes Federation, 2011. www.idf.org.

J

Jahromi MM, Millward BA, Demaine AG. Significant correlation between association of polymorphism in codon 10 of transforming growth factor-beta1 T (29) C with type 1 diabetes and patients with nephropathy disorder. *J Interferon Cytokine Res*, 2010; 30: 59-66.

Jaïdane .H , Hober .D . Role of coxsackievirus B4 in the pathogenesis of type 1 diabetes. *diabetes metab*, 2008; 34: 537-548.

Jenson AB, Rosenberg HS, Notkins AL. Pancreatic islet-cell damage in children with fatal viral infections. *Lancet*, 1980; 2: 354-8.

K

Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*, 2000; 23: 1516-26.

Kirchgessner M, Kreuzer M, Roth FX.. Age and sex dependent variation in the content of Fe, Zn, Cu and Mn in different body parts and their retention in fattening pigs. *Arch Tierernahr*, 1994; 46: 327-37.

Knip M, Siljander H. Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes. *Autoimmun Rev*, 2008; 7: 550-7.

Knip M, Virtanen SM, Seppä K, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, Reunanen A, Teramo K, Hämäläinen AM, Paronen J, Dosch HM, Hakulinen T, Akerblom HK; Finnish TRIGR Study Group. Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1900-8.

Knip Mikael. Environmental triggers and determinants of beta-cell autoimmunity and Type 1 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*, 2003; 4: 213-223.

Kruse-Jarres JD, Rukgauer M. Trace elements in diabetes mellitus. Peculiarities and clinical validity of determinations in blood cells. *J Trace Elements Med Biol*, 2000;14(1):21–7.

L

Leite LD, de Medeiros Rocha ED, das Graças Almeida M, Rezende AA, da Silva CA, França MC, Marchini JS, Brandão-Neto J. Sensitivity of zinc kinetics and nutritional assessment of children submitted to venous zinc tolerance test. *J Am Coll Nutr*, 2009; 28: 405-1.

Lévy-Marchal Claire, Fagot-campagna Anne, Daniel Madeleine. Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. Institut de veille sanitaire novembre. 2007.

M

Mariea D. Bosco, Daisy M. Mohanasundaram, Chris J. Drogemuller, Carol J. Lang, Peter D. Zalewski, P. Toby Coates. Zinc and Zinc Transporter Regulation in Pancreatic Islets and the Potential Role of Zinc in Islet Transplantation. *Rev Diabet Stud*, 2010; 7: 263–274.

Martin A Potier G. Besoins nutritionnels et apports conseillé pour la satisfaction de ces besoins. *Endocrinologie- Nutrition*, 2012; 10-308-A-10:1-29.

Masala S, Paccagnini D, Cossu D, Brezar V, Pacifico A, Ahmed N, Mallone R, Sechi LA. Antibodies recognizing *Mycobacterium avium* paratuberculosis epitopes cross-react with the beta-cell antigen ZnT8 in Sardinian type 1 diabetic patients. *PLoS One*, 2011; 6: 2693-1.

Micha J. Rapoportab, Tzvi Bistrizerc, Dorit Aharonia, Mordechai Weissa, Yoram Ramota, Andreas Buchsa b, Konstantin Blochd, Pnina Vard. TH1/TH2 cytokine secretion of first degree relatives of T1DM patients. *Cytokine*, 2005; 30 : 219-227.

Moussavou A, Ategbo S, Vierin Nzame Y, Mavoungou S, Baye E. difficulté de la prise en charge du diabète de l'enfant au sud de Sahara : cas du Gabon. Elsevier Masson, 2009; 16: 868-869.

Munakata Y, Kodera T, Saito T, Sasaki T. Rheumatoid arthritis, type 1 diabetes, and Graves' disease after acute parvovirus B19 infection. *Lancet*, 2005; 2: 366-780.

N

Norris JM. Infant and childhood diet and type 1 diabetes risk: recent advances and prospects. *Curr Diab Rep*, 2010; 10: 345-9.

Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, Rewers M .Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*, 2003; 290:1713–1720.

P

Paquette J, Varin DS, Hamelin CE, Hallgren A, Kämpe O, Carel JC, Perheentupa J, Deal CL. Risk of autoimmune diabetes in APECED: association with short alleles of the 5'insulin VNTR. *Genes Immun*. 2010; 11: 590-7.

Parmentier Benoît. *Enfant et nutrition : Guide à l'usage des professionnels*. ONE. 2009.

Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. (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*, 373:2027-33.

Peng H, Hagopian W. Environmental factors in the development of Type 1 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*, 2006; 7: 149-62.

Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009; 12: 646-52.

Prasad AS. Effects of Zinc deficiency on immune functions. *J Trace Elem Exp Med*, 2000; 13: 1-20.

R

Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL. Roles of cytokines in the pathogenesis and therapy of type 1 diabetes. *Cell Biochem Biophys*, 2007; 48: 159-63.

Roivainen M, Rasilainen S, Ylipaasto P, Nissinen R, Ustinov J, Bouwens L, Eizirik DL, Hovi T, Otonkoski T. Mechanisms of coxsackievirus-induced damage to human pancreatic beta-cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85: 432–40.

Roussel M.A, Hiniger-Favier I. Éléments-traces essentiels en nutrition humaine : chrome, sélénium , zinc et fer. *Endocrinologie-Nutrition*, 2009; 10-359-B-10.

Ryba Monika, Natalia Marek , ukasz Hak , Karolina Rybarczyk-Kapturska , Małgorzata Mys'liwiec , Piotr Trzonkowski , Jolanta Mys'liwska. Anti-TNF rescue CD4+Foxp3+ regulatory T cells in patients with type 1 diabetes from effects mediated by TNF.cytokine, 2011; 55: 353-361.

S

Sakaguchi S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic selftolerance.*Cell*, 200; 101: 455–458.

Samuelsson U, Oikarinen S, Hyöty H, Ludvigsson J. Low zinc in drinking water is associated with the risk of type 1 diabetes in children. *Pediatr Diabetes*. 2011; 12: 156-64.

Seve M, Favier A. Métabolisme du zinc. *Endocrinologie-Nutrition*, 2002; 10-359-D-10,1-6.

Simkin PA. Oral zinc sulphate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1976; 2: 539-42.

Soltész G, Patterson CC, Dahlquist G, EURODIAB Study Group. Worldwide childhoodtype 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes*, 2007; 8: 6–14.

T

Tang Q, Henriksen KJ, Boden EK, Tooley AJ, Ye J, Subudhi SK, Zheng XX, Strom TB, Bluestone JA.CD28 controls peripheral homeostasis of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *J. Immunol*, 2003; 171: 3348-52.

Tapiero H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomed. Pharmacother*, 2003; 57: 399-411.

TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study: study design. *Pediatr Diabetes*, 2007; 8: 286–98.

Thrower SL, Bingley PJ. Prevention of type 1 diabetes. *Br Med Bull*, 2011; 99: 73-88.

Tuvemo T, Ewald U, Kobbah M, Proos LA. Serum magnesium and protein concentrations during the first five years of insulin-dependent diabetes in children. *Acta Paediatr Suppl*, 1997; 418: 7-10.

U

Undlien, D.E., Hamaguchi, K., Kimura, A. Type 1 diabetes susceptibility associated with polymorphism in the insulin gene region: a study of blacks, Caucasians, and orientals. *Diabetologia*, 1994. 37: 745-749.

V

Vaarala O, Paronen J, Otonkoski T, Akerblom HK. Cow milk feeding induces antibodies to insulin in children--a link between cow milk and insulin-dependent diabetes mellitus?. *Scand J Immunol*, 1998; 47: 131-5.

Virtanen SM, Knip M. Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age, *Am J Clin Nutr*. 2003; 78: 1053-67.

W

Wijesekara N, Chimienti F, Wheeler MB. Zinc, a regulator of islet function and glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab*, 2009; 11: 202-14.

Winter WE, Schatz DA. Autoimmune markers in diabetes. *Clinical chemistry*, 2011 ; 57: 168-175.

X

Xanthou M, Bines J, Walker WA. Human milk and intestinal host defense in newborns: an update. *Adv Pediatr*.1995; 42: 171-208.

Y

Yasumoto N, Hara M, Kitamoto Y, Nakayama M, Sato T. Cytomegalovirus infection associated with acute pancreatitis, rhabdomyolysis and renal failure. *Intern Med* 1992; 31: 426–30.

Yoon JW, Jun HS, Santamaria P. Cellular and molecular mechanisms for the initiation and progression of beta cell destruction resulting from the collaboration between macrophages and T cells. *Autoimmunity*.1998; 27: 109-122.

Yoon Jw, Jun Hs. Autoimmune Destruction of Pancreatic Beta Cells. *Am J Ther*, 2005; 12: 580-91.

Z

Zargar AH, Bashir MI, Masoodi SR, Laway BA, Wani AI, Khan AR, et al. Copper, zinc and magnesium levels in type-1 diabetes mellitus. *Saudi Med J*, 2002; 23: 539–42.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID TLEMCEN

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE TLEMCEN



LABORATOIRE DE RECHERCHE N° 51 : Biologie Moléculaire Appliquée e Immunologie

CONSENTEMENT ECLAIRE CONCERNANT UNE ETUDE SUR DIABETE DE TYPE I

ANNEXES A

CONSENTEMENT ECLAIRE

Mr, M^{me}, M^{lle} :

Né (e) le : à

Demeurant à

J'autorise le Pr. SMAHI, S en collaboration avec Dr. ARIBI Mourad :

1. À me recruter en tant que patient (e) éligible dans leurs études sur le diabète de type 1
2. À effectuer des prélèvements sanguins périphériques.
3. À prendre toutes les photographies sur ma personne nécessaires à leurs études.
4. À publier les résultats obtenus et diffuse les photographies prises dans le cadre de leur travail.

Signature du patient/Patiente/Tuteur

le : / /

Tlemcen,

Lu et approuvé

ANNEXES B
QUESTIONNAIRE

Code N° : ...

1. Données démographiques :

Nom et prénom	Date de naissance	sexe		Lieu de naissance	résidence	Ethnie
		(m)	(f)			

2. Diagnostique

2.1 Histoire de la maladie et diagnostique clinique

Date du diagnostique		
Symptômes précédents le diagnostique		
Acidocétose ou une injection de l'insuline	Oui	
	Non	
Date de la première injection de l'insuline	Oui	
	Non	
tabagisme	Oui	
	Non	
alcoolisme	Oui	
	Non	
stress	Oui	
	Non	
Infection	Oui	
	Non	
inflammation	Oui	

3. Histoire du diabète de type 1 dans la famille

Nature de la parenté	Premier degré	
	Collatérale	
Date de naissance		
Sexe	(M)	
	(F)	
Type du diabète	DT1	
	DT2	

4. Aspect physique

Taille (m)		
Poids (Kg)		
Indice de masse corporelle (kg/m)		
Obésité	Oui	
	Non	
Trouble neurologique	Oui	
	Non	
greffé	Oui	
	Non	
Autres observations		

5. Habitudes alimentaires

Habitudes alimentaires particulières

Intolérance à un aliment particulier

Alimentation

- Riche en glucide,
- Riche en lipide,
- Riche en protéine,
- Equilibre.

Préférez-vous les protéines

- Animales (viandes, abats, fruits de mer)
- Végétales.

Adoptez vous un régime riche en produits céréaliers oui , non

Adoptez vous un régime riche en légumes et fruits oui , non.

Mangez-vous

Du poisson Au moins trois fois par semaine Une à deux fois par semaine
 Rarement ou jamais

Des fruits de mer Au moins deux fois par semaine Une à deux fois par semaine
 Rarement ou jamais

Des œufs Au moins 4 œufs par semaine Environ 2 œufs par semaine
 Rarement ou jamais

De la viande Deux fois par jour Une fois par jour
 Pas tous les jours Rarement ou jamais

Des crudités Deux fois par jour Une fois par jour
 Pas tous les jours Rarement ou jamais

Des légumes vert (le persil, les épinards, le chou)
 Deux fois par jour Une fois par jour
 Pas tous les jours Rarement ou jamais

Des féculents (pâtes, riz, pommes de terre, blé, maïs, etc)

Deux fois par jour Une fois par jour
 Pas tous les jours Rarement ou jamais

Des légumes secs (lentilles, haricots, pois chiches, fèves pois cassés, etc)

Au moins deux fois par semaine Une fois par semaine
 Rarement ou jamais

Des fruits crus

Au moins deux par jour
Pas tous les jours

Un par jour
Rarement ou jamais

Des fruits secs

Au moins deux par jour
Pas tous les jours

Un par jour
Rarement ou jamais

Des laitages (lait, yaourt, fromage blanc, etc)

Trois fois par jour
Pas tous les jours

Une à deux fois/jour
Rarement ou jamais

Des produits frits (frites, chips, etc)

Au moins trois fois par semaine
Rarement ou jamais

Une à deux fois par semaine

Les abats ou foie

Au moins trois fois par semaine
Rarement ou jamais

Une à deux fois par semaine

Quelle eau de boisson consommez-vous

L'eau minérale (en bouteille)
L'eau du robinet
L'eau de source, puits

Au cours du dernier mois, avez-vous pris des vitamines ou des suppléments minéraux

Nommez moi toutes les vitamines et /ou tous les suppléments minéraux

Tlemcen, le : / /

Signature du Patient/Patiente/Tuteur

Lu et approuvé

ANNEXES C

Enquête diététique d'évaluation de la consommation alimentaire quotidienne.

Nom Prénom Age

Remarque : nausée vomissement perte d'appétit

Le / /	Menu précis	Quantities
<p style="text-align: center;"><u>Petite dejeuner</u></p> <p>Lieu..... Heure.....</p>		
<p style="text-align: center;"><u>Casse-croûte</u></p> <p>Lieu</p> <p>Heure</p>		
<p style="text-align: center;"><u>Déjeuner</u></p> <p>Lieu</p> <p>Heure</p>		
<p style="text-align: center;"><u>Goûter</u></p> <p>Lieu</p> <p>Heure</p>		
<p style="text-align: center;"><u>Diner</u></p> <p>Lieu</p> <p>Heure</p>		

Date / / Signature