



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique

Université Chahid Cheikh Larbi Tébessi –Tébessa



Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie Appliquée

MÉMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Estimation de la relation entre l'hérédité et le diabète de type II dans la région de Tébessa

Présenté par :

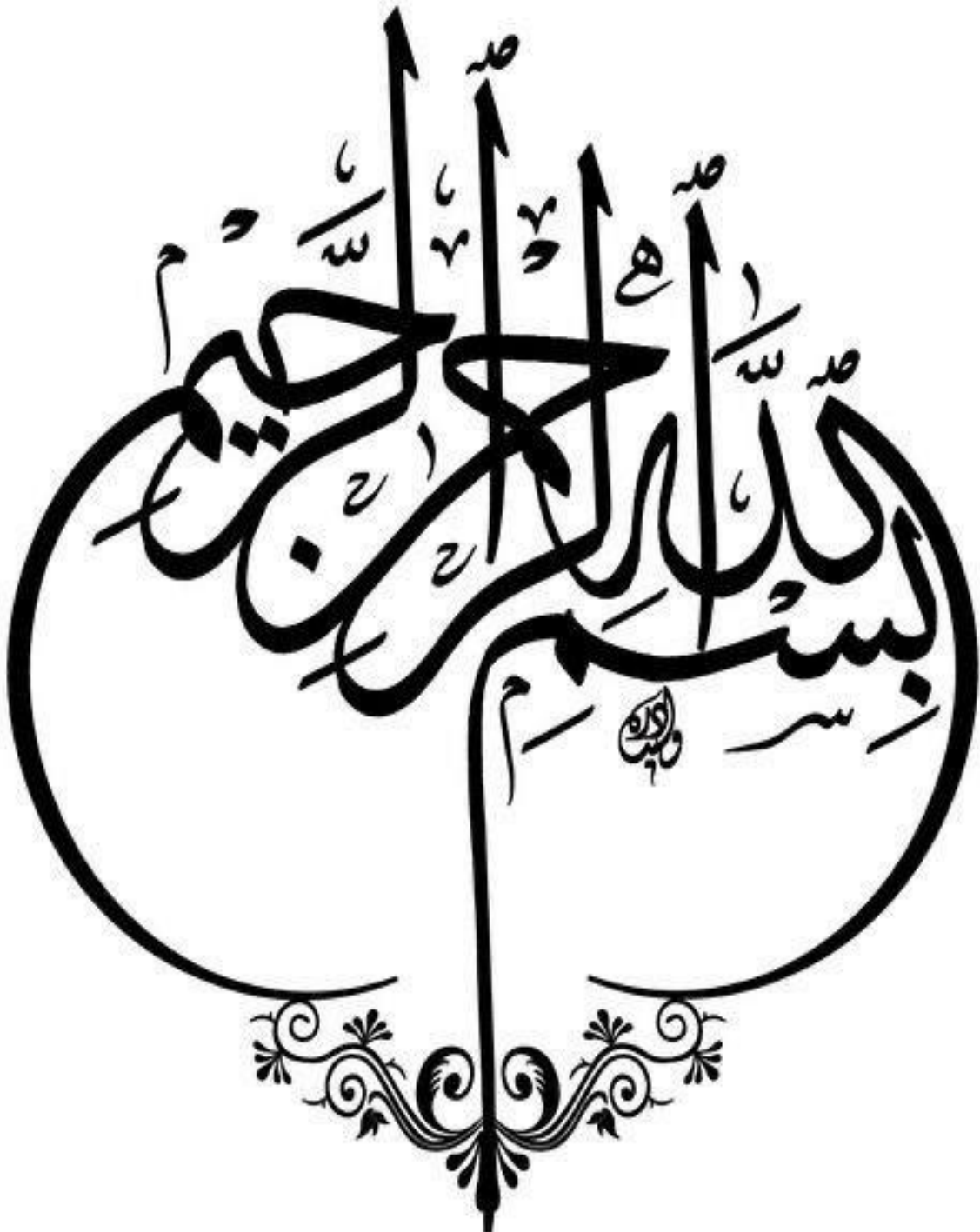
M^{elle} TIAOUININE Abir

M^{elle} MAMI Safia

Devant le jury :

Mme. ZIANI. Sawssene	MAA	Université de Tébessa	Présidente
Dr. BENLAKEHAL Amar	MAA	Université de Tébessa	Examineur
Mr. DJABRI Belgacem	Pr.	Université de Tébessa	Promoteur

Date de soutenance : 07/06/2023



ملخص

يمثل مرض السكري من النوع الثاني أكثر من 90% من أشكال مرض السكري، ويتزايد انتشاره باستمرار.

يُعرّف بأنه مجموعة من الأمراض الأيضية التي تتميز بفرط سكر الدم المزمن بدرجات متفاوتة نتيجة خلل في إفراز الأنسولين أو عمل الأنسولين أو كلاهما معًا. إنه نتيجة تفاعل بين مجال مهياً وراثياً وبيئة تشتمل على العديد من العوامل المتشابهة في كثير من الأحيان. الهدف من هذا العمل هو إجراء دراسة وبائية وصفية وتحليلية من نوع حالة/شاهد من أجل تقييم العلاقة بين مرض السكري والوراثة وبعض عوامل الخطر الأخرى عند سكان منطقة تبسة.

من أجل تحقيق هذا الهدف، تم إعداد استبيان معلومات ملاً من قبل 200 شخص (100 شخص مصاب بالسكري و100 شخص سليم) تم إجراء البحث في مدة شهرين على مستوى مستشفيات مختلفة في منطقة تبسة. تم تحديد عوامل الخطر من خلال التحليل أحادي المتغير عن طريق حساب نسبة الأرجحية (OR).

تظهر نتائجنا أن مرض السكري من النوع الثاني يتواجد عند 72% من النساء و28% فقط من الرجال. يبلغ متوسط عمر مرضانا 58.60 سنة بينما يبلغ متوسط عمر الأشخاص السليمين 47.40 سنة. حالة "متزوج" هي الأكثر شيوعاً بنسبة (80%). 54% من مرضى السكري يعانون من زيادة الوزن. يوجد تاريخ عائلي مرتبط بالمرض عند 79% من المرضى وبنسبة 37% فقط عند الأفراد السليمين.

كما سمحت لنا نتائجنا باستنتاج أن كل من الجنس، العمر، الزواج، السمنة، التاريخ العائلي، زواج الأقارب والتدخين تمثل عوامل خطر لهذا المرض وبدرجات مختلفة. من ناحية أخرى، يبدو أن النشاط البدني والنظام الغذائي من العوامل الوقائية.

وفقاً لتحليل أشجار الأنساب لـ 10 أشخاص مصابين بداء السكري من النوع 2، وجدنا أن طريقة انتقال هذا المرض سائدة، وأن زواج الأقارب يزيد من تكرار ظهور المرض في النسل.

انتهى بنا الأمر إلى استنتاج مفاده أن: اتباع أسلوب حياة مناسب بعيداً عن التوتر يمكن أن يقلل من خطر الإصابة بمرض السكري من النوع 2، أو على الأقل يؤخر ظهوره، بالإضافة إلى المضاعفات المرتبطة به.

الكلمات المفتاحية: مرض السكري من النوع الثاني، الوراثة، زواج الأقارب.

Résumé

Le diabète de type 2 (DT2) représente plus de 90% des formes du diabète, et sa prévalence est en constante augmentation. Il est défini comme un groupe de maladies métaboliques, caractérisé par une hyperglycémie chronique de degré variable résultant d'un défaut de sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou des deux anomalies conjuguées. Il est le résultat d'une interaction entre un terrain prédisposé génétiquement et un environnement incluant plusieurs facteurs souvent intriqués. L'objectif de ce travail est de conduire une étude épidémiologique descriptive et analytique de type cas-témoin afin d'évaluer la relation entre le diabète et l'hérédité et certains autres facteurs de risque dans la population de Tébessa.

Afin d'atteindre cet objectif, un questionnaire a été établi et rempli chez 200 personnes (100 diabétiques et 100 témoins sains). L'enquête a été réalisée durant une période de 02 mois au niveau de différents établissements hospitaliers dans la région de Tébessa. L'identification des facteurs de risque a été faite grâce à une analyse uni-variée en calculant l'odds ratio (OR).

Nos résultats montrent que le DT2 est présent chez 72% de femmes et seulement 28% d'hommes. La moyenne d'âge des diabétiques est de 58,60 ans alors celle des témoins est de 47,40 ans. Le statut "Marié" est le plus fréquent pour les sujets atteints de DT2 (80%). La majorité des sujets diabétiques sont en surpoids (54%). Les antécédents familiaux sont présents chez 79% des diabétiques et chez seulement 37% des témoins. Nos résultats nous ont permis de conclure que le sexe, l'âge, le statut "Marié", l'obésité, les antécédents familiaux, la consanguinité et le tabagisme constituent des facteurs de risque du DT2 à différents degrés. En revanche, l'activité physique et le régime alimentaire semble être des facteurs protecteurs. Selon l'analyse des arbres généalogiques de 10 personnes ayant un DT2, nous avons trouvé que le mode de transmission du DT2 est autosomique dominant, et que la consanguinité augmente la fréquence de l'apparition de la maladie dans la descendance.

Nous avons fini par conclure que : mener une hygiène de vie adéquate loin de stress peut diminuer le risque de développer le diabète de type 2, ou du moins en retarder l'apparition, ainsi que les complications associées.

Mots clés : Diabète de type 2, Hérédité, Mariage consanguin.

Abstract

Type 2 diabetes (T2DM) accounts for more than 90% of forms of diabetes, and its prevalence is constantly increasing. It is defined as a group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia of varying degrees resulting from a defect in insulin secretion or insulin action or both abnormalities combined. It is the result of an interaction between a genetically predisposed terrain and an environment including several often-intertwined factors.

The objective of this work is to conduct a descriptive and analytical epidemiological study of the case-control type in order to evaluate the relationship between diabetes and heredity and certain other risk factors in the population of Tebessa.

In order to achieve this objective, a questionnaire was established and completed in 200 people (100 diabetics and 100 healthy controls). The survey was carried out over a period of 02 months at different hospitals in the region of Tebessa. The identification of risk factors was made through a univariate analysis by calculating the odds ratio (OR).

Our results show that T2DM is present in 72% of women and only 28% of men. The average age of diabetics is 58.60 years while that of controls is 47.40 years. The "Married" status is the most common for subjects with T2D (80%). The majority of diabetic subjects are overweight (54%). Family history is present in 79% of diabetics and in only 37% of controls. Our results allowed us to conclude that sex, age, "Married" status, obesity, family history, consanguinity and smoking are risk factors for T2DM to different degrees. On the other hand, physical activity and diet seem to be protective factors.

According to the analysis of the family trees of 10 people with T2DM, we found that the mode of transmission of T2D is autosomal dominant, and that inbreeding increases the frequency of the appearance of the disease in the offspring.

We ended up concluding that: leading an adequate lifestyle away from stress can reduce the risk of developing type 2 diabetes, or at least delay its onset, as well as the associated complications.

Keywords: Type 2 diabetes, Heredity, Consanguineous marriage.

Remerciements

Louanges à Dieux le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volenté d'entamer et de terminer ce mémoire.

*Nous voudrons dans un premier temps remercier, notre encadreur **Pr. DJABRI Belgacem**, pour sa patience, ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.*

*Nous tenons également à remercier **M^{me} ZIANI Sawsene**, pour son aide et pour avoir accepté de présider ce jury.*

*Un grand merci également à **Dr BENLAKEHAL Amar**, qui nous a fait l'honneur d'avoir accepté d'examiner et juger ce travail.*

Nous voudrons exprimer nos reconnaissances envers tous les cadres et personnels médicaux des hôpitaux et des maisons diabétiques, aux membres du laboratoire, et à tous les diabétiques et les personnes qui ont contribué au succès de notre mémoire.

Abir et Safia

Dédicace

*En tout premier lieu **Alhamdoulillah** le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire*

En témoignage d'amour et a affection, je dédie ce travail avec une grande fierté :

A mes très chers parents

Les mots ne suffisent guère pour vous exprimer le degré d'amour et d'admiration que j'éprouve pour vous. Vous êtes ma source de motivation et le moteur de mes ambitions.

A mes chers frères : Abderrahaman et Abdettaweb

A mes chères sœurs : Salma, Aicha, Roukaya et Fatma

Je suis tellement chanceuse d'avoir des frères et des sœurs comme vous. Vous êtes pour moi les amis et les confidentes sur qui je peux toujours compter. Je vous remercie pour votre présence dans ma vie.

A MON PRECIEUX NEVEU ET MES PRECIEUSES NIECES :

Houssemeddine, ALaa Al-Rahman et Ichrak

A MES CHERES AMIES :

Israa, Abir, Baraa, Dhikra, Hanaa

Je vous souhaite les meilleurs des avenir, je vous aime énormément.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit possible, je vous dis merci.

Safia ...

Dédicace

Afin d'être reconnaissante envers ceux qui m'ont appuyée et encouragée à effectuer ce travail, Je dédie ce travail ...

A MES TRÈS CHERS PARENTS

Pour l'amour qu'ils m'ont toujours donné, leurs encouragements et toute l'aide qu'ils m'ont apportée durant mes études.

Aucun mot, aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération, et mon amour pour les sacrifices qu'ils ont consentis pour mon instruction et mon bien-être.

A MA GRANDE SŒUR Hanane qui nous a quitté récemment et laissé un vide énorme dans notre vie...

Jamais je n'oublierai la sœur merveilleuse que tu étais.

رحمك الله وأسكنك فسيح جنانه

A MON CHER FRERE : Ahmed

A MES CHERES SŒURS : Warda, Sihem, Loubna et Wafa

À MES CHERS PETITS NEVEUX ET NIÈCES : Ikram, Ilyes, Anfel, Iyad,

Djad, Layane, Taim et Ghaith.

À MES TRÈS CHÈRES AMIES : Belkis, Safia, Chourouk et Maysoune.

Abir...

Table des Matières

ملخص

Abstract

Résumé

Remerciements

Dédicaces

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Liste des Abréviations

INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
Chapitre I : Synthèse Bibliographique	2
I.1. Rappel physiologique	4
I.1.1. Historique.....	4
I.1.2. Définition du diabète	5
I.1.3. Classification du diabète.....	5
I.1.4. Epidémiologie du diabète	6
I.1.5. Le pancréas	8
I.1.6. La glycémie.....	13
I.1.7. Action des hormones	17
I.1.8. Insuline	17
I.2. Diabète de type II	20
I.2.1. Définition	20
I.2.2. Symptômes.....	20
I.2.3. Physiopathologie de DT2	21
I.2.4. L'insulinorésistance.....	22
I.2.5. L'hyperinsulinisme.....	23
I.2.6. L'isulinodéficiencie	23
I.2.7. Complications du diabète type 2	23
I.2.8. Dépistage	25
I.2.9. Diagnostique	25
I.2.10. Suivi glycémique	26
I.2.11. Traitement.....	26

I.2.12. Prévention	29
I.2.13. Facteurs de risque de DT2	29
I.3. Hérité.....	32
I.3.1. Causes génétiques de DT2.....	32
I.3.2. Rôles biologique des gènes identifiés dans les formes rares de DT2.....	39
Chapitre II : Partie expérimentale	42
II.1.1. Matériel.....	43
II.1.1.1. Objectifs de l'étude	43
II.1.1.2. Type d'étude	43
II.1.1.3. Lieu et période d'étude.....	43
II.1.1.4. Echantillonnage.....	43
II.1.2. Méthodes.....	44
II.1.2.1. Questionnaire	44
II.1.2.2. Paramètres biochimiques.....	46
II.1.2.3. Analyse génétique	50
II.1.2.4. Analyse statistique	51
II.2. Résultats.....	53
II.2.1. Etude descriptive.....	53
II.2.2. Etude analytique.....	62
II.2.3. Hérité	67
II.3. Discussion	78
II.3.1. Epidémiologie.....	78
II.3.2. Répartition selon la région géographique dans la wilaya de Tébessa.....	78
II.3.3. Aspects sociodémographiques.....	79
II.3.4. Complications associées au DT2	80
II.3.5. Relation entre DT2 et l'obésité.....	82
II.3.6. Les habitudes de vie	82
II.3.7. Aspect héréditaire	83
Conclusion	86
Références Bibliographique.....	88
ANNEXES.....	109

. *Liste Des Figures*

Figure 01: Représentation du nombre de cas de diabète dans le monde, et prédiction de son évolution dans les prochaines années	6
Figure 02: Prévalence du diabète type 2 dans le monde.....	7
Figure 03: Anatomie du pancréas.....	9
Figure 04 : Système canalaire du pancréas.	10
Figure 05: Coupe histologique d'un ilot pancréatique.	10
Figure 06 : Représentation d'une structure histologique d'un ilot pancréatique.....	12
Figure 07: Régulation de la glycémie.....	14
Figure 08 : Rôle du pancréas dans la régulation de la glycémie	15
Figure 09 : Rôle du rein et du foie dans la régulation de la glycémie.....	16
Figure 10: Structure primaire de l'insuline humaine.....	18
Figure 11: Biosynthèse de l'insuline.....	19
Figure 12: Types de Genome-wide Association Study	34
Figure 13: Prévalence des types MODY (Maturity onset diabetes of the young.) dans certains pays européens.	39
Figure 14: Mécanisme de la sécrétion d'insuline dans la cellule β chez un individu sain.....	40
Figure 15: Localisation des défauts génétiques dans la cellule β et leurs effets sur la sécrétion d'insuline.....	41
Figure 16: Symboles des arbres généalogiques	51
Figure 17: Répartition de la population étudiée selon le sexe.	53
Figure 18: Répartition de la population selon l'âge	54
Figure 19: Répartition de la population selon la région géographique.	55
Figure 20: Répartition de la population selon le statut marital	56
Figure 21: Répartition des sujets diabétiques selon l'âge de découverte de DT2.....	56
Figure 22: Classification des sujets diabétiques selon le mode de découverte de diabète de type 2.	57
Figure 23 : Répartition de la population selon l'état pondéral.....	58
Figure 24: Répartition de la population selon les antécédents familiaux	59
Figure 25: Description des complications associées au diabète type 2.....	60
Figure 26 : Description de type de traitement reçu par les sujets atteints de diabète type 2. ..	61
Figure 27: Arbre généalogique du patient P1	68
Figure 28: Arbre généalogique du patient P2	69
Figure 29: Arbre généalogique du patient P3	70
Figure 30: Arbre généalogique du patient P4	71
Figure 31: Arbre généalogique du patient P5	72
Figure 32: Arbre généalogique du patient P6	73
Figure 33: Arbre généalogique du patient P7	74
Figure 34: Arbre généalogique du patient P8	75
Figure 35: Arbre généalogique du patient P9	76
Figure 36: Arbre généalogique du patient P10.....	77

Liste des Tableaux

Tableau 01: Bilan d'activités de la maison des diabétiques	8
Tableau 02: Etats de la glycémie	13
Tableau 3: Nouveaux critères pour le diagnostic du diabète et des troubles de la glycorégulation.....	47
Tableau 04: Les valeurs d'HDL pour les hommes et les femmes.	50
Tableau 05: Comparaison de l'âge des sujets diabétiques et témoins (n=200)	54
Tableau 06: Comparaison entre les paramètres anthropométriques des sujets atteints de diabète type 2 et des sujets témoins (n=200).	58
Tableau 07: Description des paramètres biochimiques de la population d'étude (n=200)	61
Tableau 08: Degré d'association entre l'âge et le diabète type 2 (n=200)	62
Tableau 09: Degré d'association entre le sexe et le diabète type 2 (n=200).	62
Tableau 10: Degré d'association entre le statut marital et le diabète type 2 (n=200).	63
Tableau 11: Degré d'association entre l'obésité et le diabète type 2 (n=200).....	63
Tableau 12: Degré d'association entre les antécédents familiaux et le diabète type 2 (n=200).	64
Tableau 13: Degré d'association entre la consanguinité et le diabète type 2 (n=200).....	66
Tableau 14: Degré d'association entre les habitudes de vie et le diabète type 2 (n=200).....	67
Tableau 15: Informations générales du patient P1	68
Tableau 16: Informations générales du patient P2.....	69
Tableau 17: Informations générales du patient P3.....	70
Tableau 18: Informations générales du patient P4.....	71
Tableau 19: Informations générales du patient P5.....	72
Tableau 20: Informations générales du patient P6.....	73
Tableau 21: Informations générales du patient P7	74
Tableau 22: Informations générales du patient P8.....	75
Tableau 23: Informations générales du patient P9.....	76
Tableau 24: Informations générales du patient P10.....	77

Liste d'abréviations

- **ADN :** Acide désoxyribonucléique
- **ADO :** Anti diabétiques oraux
- **ATCDF :** Antécédent familiaux
- **ARNm :** Acide ribonucléique messenger
- **BIP :** Binding immunoglobulin protein
- **CRP :** protéine-C réactive.
- **DDS :** Département de santé publique
- **DM :** Diabète mellitus
- **DT1 :** Diabète type 1
- **DT2 :** Diabète type 2
- **DID :** Diabète insulino-dépendant (DT1)
- **DNID :** Diabète non insulino-dépendant (DT2)
- **FID :** Fédération internationale du diabète
- **GDM :** Gestationnel diabetes mellitus
- **GWAS :** Genome-wide Association Study
- **GLP-1 :** Glucagon-Like Peptide-1
- **GCK :** Glucokinase
- **G3P :** Glycéraldéhyde-3-Phosphate
- **HBA1c :** Hémoglobine glyquée
- **HDL :** High density lipoproteins (Lipoprotéines de haute densité)
- **HTA :** Hypertension artérielle.
- **HLA :** Human Leukocyte Antigen
- **HapMap :** Haplotype Map
- **IC :** Intervalle de confiance.
- **IL-6 :** Interleukine 6
- **LDL :** Low-density lipoprotein (Lipoprotéines de basse densité)
- **IMC :** Indice de Masse Corporelle
- **MODY :** Maturity onset diabetes of the young
- **MCV :** Maladies cardiovasculaires
- **NFS :** numération-formule sanguine

- **OMS :** Organisation mondiale de la Santé
- **OR :** Odds ratio.
- **PDI :** Protéine disulfure isomérase
- **SNPs :** Single Nucleotide Polymorphisms
- **TG :** TriGlyceride
- **VLDL :** Very low density lipoprotein

***INTRODUCTION
GÉNÉRALE***

Le diabète sucré est un terme général désignant des troubles hétérogènes du métabolisme dont la principale constatation est l'hyperglycémie chronique. La cause est soit une altération de la sécrétion d'insuline, soit une altération de l'action de l'insuline, soit les deux (**Kerner et Brückel, 2014**). Il est généralement classé en trois types selon l'étiologie et la présentation clinique, le diabète de type 1 (DT1), le diabète de type 2 (DT2) et le diabète gestationnel (GDM). Certains autres types de diabète moins courants comprennent le diabète monogénique et le diabète secondaire (**Malek et al., 2019**).

Le DT2 est la forme la plus courante de diabète, qui représente 90 % à 95 % de tous les patients diabétiques et devrait atteindre 439 millions d'ici 2030 (**Chen et al., 2011**). En Chine, les dernières données statistiques montrent que le diabète et le pré-diabète sont répandus chez les personnes de plus de 20 ans, les pourcentages étant respectivement de 9,7 % et 15,5 % pour le DT1 et le DT2 (**Zhang et al., 2012**).

L'Afrique du Nord compte parmi les régions qui devraient connaître la hausse la plus importante du nombre de patients diabétiques, principalement de type 2 (DT2) au cours des trois prochaines décennies. En 2017, l'Afrique du Nord et le Moyen-Orient comptaient 39 millions de patients diabétiques, les projections pour 2045 atteignent 82 millions, soit une augmentation de 110 % (**Abid et al., 2000**). Selon une enquête menée en 2017 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la prévalence du diabète de type 2 en Algérie est de 14,4% (**OMS, 2017**).

Le diabète sucré de type 2 est principalement causé par une combinaison de deux facteurs principaux : une sécrétion d'insuline défectueuse par les cellules β pancréatiques et l'incapacité des tissus sensibles à l'insuline à répondre à l'insuline (**Roden et Shulman, 2019**). Le DT2 reste asymptomatique sur de longues périodes, et est par conséquent souvent diagnostiqué tardivement dans son développement, soit accidentellement, soit lorsqu'un individu présente une complication de la maladie. L'évolution et le pronostic du diabète de type 2 sont dominés par les complications micro et macro vasculaires qui lui sont associées. Les maladies cardiovasculaires représentent les complications les plus fréquentes du diabète de type 2, entraînant 2 à 3 fois plus de décès que chez les non diabétiques. Il faut également noter que les taux de décès toutes causes confondues, sont multipliés au moins par 2 chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques. La gravité de cette maladie provient de ses complications, essentiellement micro et macro vasculaires, alors que de simples mesures de

prévention hygièneodiététiques pourraient être prises très tôt pour éviter son développement et son aggravation (**Eschweege *et al.*, 1998**).

Le DT2 résulte principalement de l'interaction entre des facteurs de risque génétiques, environnementaux et autres. De plus, la perte de la première phase de libération d'insuline, la pulsatilité anormale de la sécrétion basale d'insuline et l'augmentation de la sécrétion de glucagon accélèrent également le développement du DT2 (**Gastaldelli, 2011**). Selon l'Organisation mondiale de la santé (**OMS, 2011**), près de 90 % des patients diabétiques développent un DT2, principalement lié à un excès de poids corporel. De plus, l'obésité est fortement héréditaire (**Walley *et al.*, 2006**).

De nombreuses études ont été réalisées afin de déterminer les facteurs de risques liés à cette maladie dans différents pays. Dans les pays arabes et particulièrement au Moyen-Orient (population Qatari et Saoudienne), l'expression de la maladie est favorisée par la prédisposition héréditaire, la consanguinité et l'obésité (**Elhadd *et al.*, 2007**).

En raison de l'importance de cette pathologie dans le monde, nous nous sommes intéressées à conduire une étude épidémiologique descriptive et analytique afin d'évaluer principalement la relation entre le diabète et l'hérédité dans un échantillon de la population Tébéssienne à travers la réalisation des profils généalogiques de chaque individu malade afin d'établir le mode de transmission du DT2.

Afin atteindre cet objectif, ce mémoire sera organisé en :

- Une partie bibliographique rapportant des informations de base qui servent à faciliter la compréhension de la partie pratique.
- Une partie pratique dans laquelle seront exposés : le matériel et les méthodes utilisés ainsi que les résultats et leur discussion.

*Chapitre I : Synthèse
Bibliographique*

I.1. Rappel physiologique

I.1.1. Historique

Le diabète est une maladie caractérisée par la « trop grande vidange d'urine » trouve sa place dans l'Antiquité grâce à des manuscrits égyptiens datant de 1500 av. J.-C (**Mac Cracken et Hoel, 1997**). Le terme du diabète formé à partir du grec ; diabète signifie passer à travers, par référence à la polyurie, c-à-d. à l'accroissement du volume urinaire émis par 24 h. Il est attribué à Demetrios d'Apnée (275 environ avant J-C) et dérive de "diabainen, désignant la fuite des urines qui ne sont pas retenues. Le terme latin "diabetes" est attribué à Arrêtée de Cappadoce (premier siècle après J-C) qui a aussi fait une description de la maladie (**Delluc et al., 2003**). La première mention du diabète en Europe a été faite par Thomas Willis (1621-1675), dans son ouvrage, où il décrit l'urine des patients diabétiques comme étant très sucrée comme du sucre ou du miel, sans pour autant considérer la présence de sucre dans celle-ci (**Bonnefond et al., 2020**).

En 1776, la première description de l'hyperglycémie par Matthew Dobson. Il a découvert que le sérum aussi comme l'urine de son patient Peter Dickonson (qui a passé 28 pintes d'urine par jour) avait un goût sucré (**Dobson, 1776**). Dès 1797, avec l'Anglais John Rollo, les premières théories métaboliques visant à expliquer le diabète voient le jour (**Delluc et al., 2003**). En 1815, le chimiste français Michel Chevreul (1786-1889) prouva que le sucre dans l'urine des diabétiques était du glucose (**Chevreur, 1815**).

Le métabolisme du glucose (la fonction glycogénique du foie, et le rôle du pancréas) a été clarifié par les travaux de Claude Bernard (1813-1878) (**Olmsted, 1953**). En 1893, Gustave Laguesse a suggéré que la sécrétion du pancréas était produite par les "îlots" de cellules dispersés à travers le parenchyme de la glande (**Langerhans, 1869**), qui avait été découverte en 1869 par Paul Langerhans. Langerhans avait décrit ces grappes de cellules, les ayant extraites du tissu pancréatique général, mais n'ayant pas spéculé sur leur fonction possible (**De Meyer, 1904**). Il est Laguesse qui les a nommés les « îlots de Langerhans ». À ceci temps, la sécrétion interne hypoglycémiant des îlots était encore hypothétique, mais en 1909, le Belge Jean de Meyer l'a nommé insuline (du latin pour "île") (**Saundby, 1890**).

Lorsque Banting et Best ont montré qu'ils pouvaient garder ce chien en vie avec leur insuline contenant des extraits pancréatiques. La découverte de certaines formes de diabète liées à une hérédité mitochondriale remonte également au début des années 1990. D'autres formes de diabète de type 2 liées à la mutation d'un seul gène (variété monogéniques) ont été découvertes depuis (**Delluc et al., 2003**).

I.1.2. Définition du diabète

Le diabète est défini comme un trouble métabolique chronique ayant des étiologies multiples, et est caractérisé par une hyperglycémie et des troubles du métabolisme des carbohydrates, des graisses et des protéines, (Meyre *et al.*, 2009) résultant d'une diminution de la sécrétion d'insuline (carence en insuline) et/ou de l'activité de l'insuline (résistance à l'insuline) (Eschwège *et al.*, 1998).

I.1.3. Classification du diabète

La plupart des cas de diabète peuvent être classés en deux grandes catégories étiopathogéniques : le diabète insulino-dépendant (DID) et le diabète non insulino-dépendant (DNID).

I.1.3.1. Diabète de type 1

Diabète insulino-dépendant (DID), qui est caractérisé par une diminution progressive, puis par une perte de la sécrétion d'insuline. Le mécanisme physiopathologique est généralement auto-immun, avec une destruction des cellules B pancréatiques par des cellules inflammatoires (Tan *et al.*, 2019). Ce type de diabète reste la forme la plus courante de diabète chez les jeunes de nombreuses populations (Zeitler *et al.*, 2014).

I.1.3.2. Diabète de type 2

Diabète non insulino-dépendant ou diabète de l'adulte (DNID), qui résulte d'une combinaison de résistance à l'action de l'insuline et d'une réponse sécrétoire d'insuline compensatoire inadéquate (Craig *et al.*, 2014).

I.1.3.3. Autres types de diabète

Ces types de diabètes sont plus spécifiques car ils sont liés à :

- Maladies du pancréas exocrine (par exemple pancréatite, mucoviscidose, hémochromatose)
- Endocrinopathies (par exemple, syndrome de Cushing, acromégalie, phéochromocytome)
- D'origine médicamenteuse (par exemple, glucocorticoïdes, neuroleptiques, interférons alpha, pentamidine)
- Défauts génétiques de la fonction des cellules β (par exemple, les formes MODY)
- Anomalies génétiques de l'action de l'insuline

- Autres syndromes génétiques pouvant être associés au diabète
- Infections
- Formes rares de diabète à médiation auto-immune (Kerner et Brückel, 2014).

I.1.3.4. Diabète gestationnel

Une hyperglycémie survenant pour la première fois au cours d'une grossesse et qui disparaît après l'accouchement avec retour à une normo-glycémie. C'est une grossesse à haut risque de complications avec une morbidité materno-foetale qui augmente avec le niveau de l'hyperglycémie (Martine et François, 2014).

I.1.4. Epidémiologie du diabète

I.1.4.1. Dans le monde

Le diabète est un problème de santé en augmentation partout dans le monde (Figure 02). La Fédération Internationale du Diabète (FID) a publié, dans sa 10^{ème} édition de l'Atlas du Diabète, La prévalence du diabète en 2021 dans le monde. Elle estime que 536,6 millions de personnes vivent avec le diabète (diagnostiqué ou non) (Ogurtsova *et al.*, 2021). Ce nombre devrait atteindre 643 millions d'ici 2030 et 783 millions d'ici 2045.

En Afrique, l'on dénombre plus de 24 millions de diabétiques, un chiffre qui risque d'atteindre les 47 millions d'ici 2030, soit une augmentation de 145%.

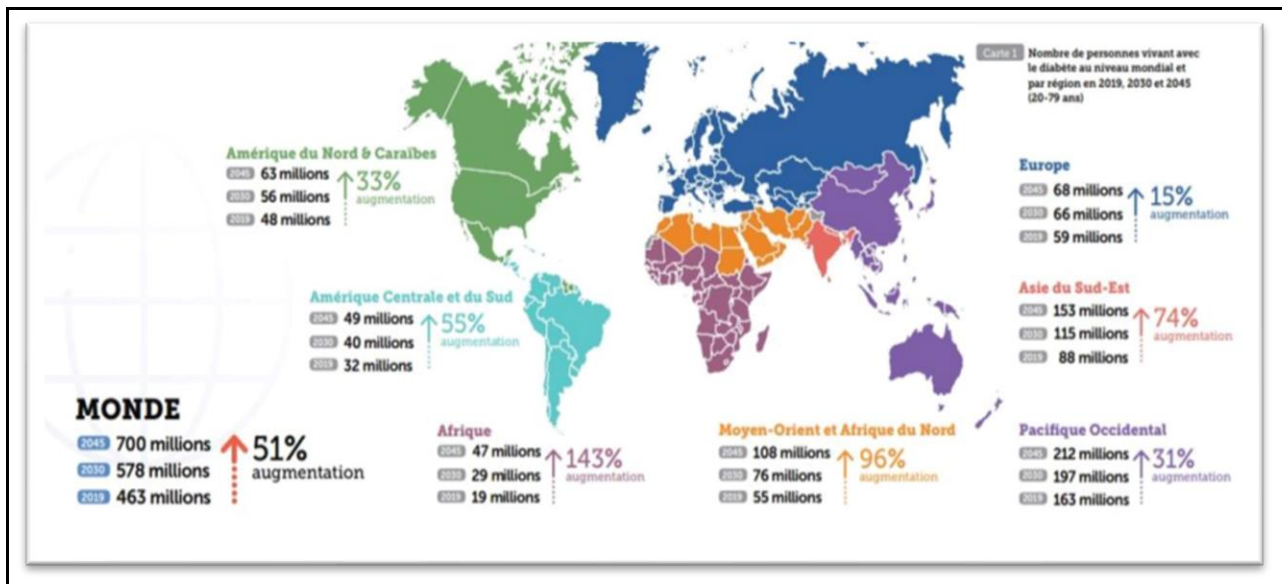


Figure 01: Représentation du nombre de cas de diabète dans le monde, et prédiction de son évolution dans les prochaines années (F.I.D, 2019).

De 2003 à 2025, la prévalence mondiale du diabète de type 2 devrait passer de 5,0 à 6,2 %, soit 328 millions. Alors que la majeure partie de l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 a été observée chez les personnes d'âge moyen et les personnes âgées. En Australie, 1,7 et 1,4 % des personnes âgées de 35 à 44 ans et de 45 à 54 ans étaient atteintes de diabète en 1981, et ces taux de prévalence sont passés respectivement à 2,4 et 6,2 % en 2000. Les données chinoises montrent que la prévalence du diabète chez les 35 à 44 ans est passée de 1,7 % en 1994 à 3,2 % en 2000 (Alberti *et al.*, 2004). L'incidence et la prévalence du diabète de type 2 (Figure 03) varient considérablement d'une région géographique à l'autre en raison des risques liés à l'environnement et au mode de vie (les changements alimentaires, la réduction de l'activité physique et avec le vieillissement démographique) (Olokoba *et al.*, 2012).

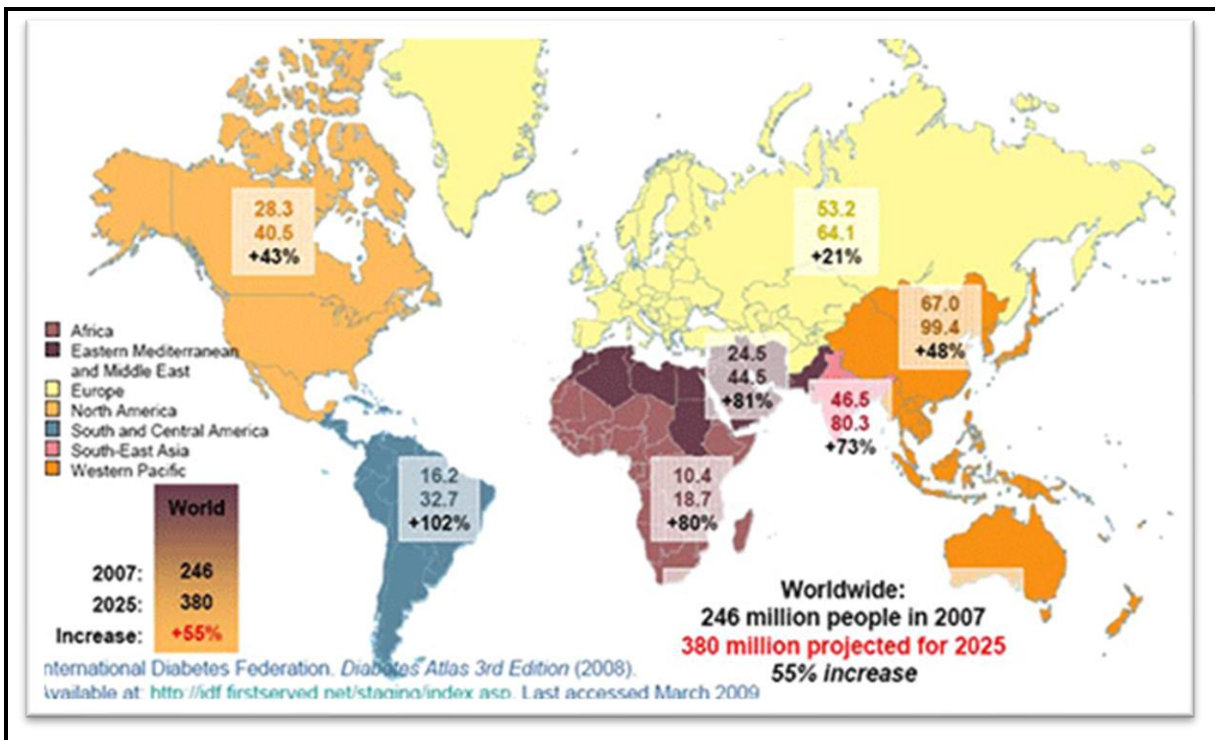


Figure 02: Prévalence du diabète type 2 dans le monde (Atlas du diabète de la FID, 2007)

I.1.4.2. En Algérie

Selon les données du Ministère de la Santé publiées en 2022 à l'occasion de la célébration de la journée mondiale du Diabète, Le nombre de diabétiques en Algérie est d'environ 15% de la population âgée de 18 ans et plus, soit près de 2,8 millions de patients (2)

En Algérie, le diabète représente un problème de santé publique, sa prévalence se situerait entre 8 et 12% selon différentes études épidémiologiques ; il y représente, par

ailleurs, la quatrième cause de décès. Le vieillissement de la population mondiale est l'une des causes principales de cette pandémie, ce phénomène concerne également l'Algérie, qui connaît une transition épidémiologique dont l'un des aspects est l'augmentation de la proportion des sujets âgés. Selon les données de l'Office Nationale des Statistiques (ONS) d'Algérie, en 2011, les personnes âgées de 60 ans et plus représentaient 7,7% de la population totale, soit 2 785 000 personnes.

Il est prévu que ce chiffre atteindra 4,3 millions en 2020, 6,7 millions en 2030 et, dès 2040, leur nombre dépassera celui des personnes âgées de moins de 20 ans (3).

I.1.4.3. Dans la wilaya de Tébessa

Selon les dernières statistiques de l'Établissement Public de Santé de Proximité de la Wilaya de Tébessa, le nombre des patients ayant un DT1 et DT2 sont présentés dans un bilan récapitulatif de la maison des diabétiques de (Skanska -Tébessa) dans les 03 dernières années.

Tableau 01: Bilan d'activités de la maison des diabétiques (DDS - Tébessa)

<i>Année</i>	<i>Type1</i>	<i>Type2</i>
2020	3375	20109
2021	3746	20615
2022	3121	21284

I.1.5. Le pancréas

I.1.5.1. Définition

Le pancréas est un organe glandulaire à la fois endocrine et exocrine sa fonction générale est de maintenir l'homéostasie métabolique en produisant des hormones régulant la glycémie ainsi que des enzymes permettant la digestion. Les cellules progénitrices pancréatiques deviennent acineuses, endocriniennes ou canalaire. Les cellules endocrines (α , β et δ) sécrètent des hormones telles que l'insuline, le glucagon et la somatostatine dans le système circulatoire afin de moduler la glycémie. Les cellules exocrines sont de deux types, les cellules acineuses sécrètent des enzymes telles que le trypsinogène, le chymotrypsinogène, la lipase et l'amylase dans le canal pancréatique et les cellules exocrines organisées en tubes ramifiés qui délivrent les enzymes dans le duodénum, ces cellules sécrètent également des bicarbonates qui neutralisent l'acidité de l'estomac (Duseti et Iovanna, 2020).

I.1.5.2. Anatomie

Le pancréas est un organe aplati et allongé situé au niveau de la face postérieure de l'estomac et dont la tête est insérée dans le cadre duodénal. Il pèse entre 60 et 80 g, et mesure 12 à 15 cm de long et 2 à 4 cm de large (Flavien et Alexis, 2021).

Il est composé de quatre parties distinctes de droite à gauche (Figure 03) :

- La tête, la portion la plus complexe (apparaît pyramidale), enchâssée dans le cadre duodénal, prolongée vers la gauche dans sa moitié inférieure, en arrière de la veine mésentérique supérieure, vers le bord droit de l'artère mésentérique supérieure (Beaugerie et Sokol, 2014).
- Isthme ou col pancréatique, c'est la partie la plus fine sépare la tête du corps située en avant de la veine porte (Agostini et al., 2005).
- Le corps, dont la face postérieure est marquée par l'empreinte de la veine splénique (Beaugerie et Sokol, 2014).
- La queue, séparée du corps par une échancrure, formée au bord supérieur par le passage d'arrière en avant des vaisseaux spléniques (Beaugerie et Sokol, 2014).

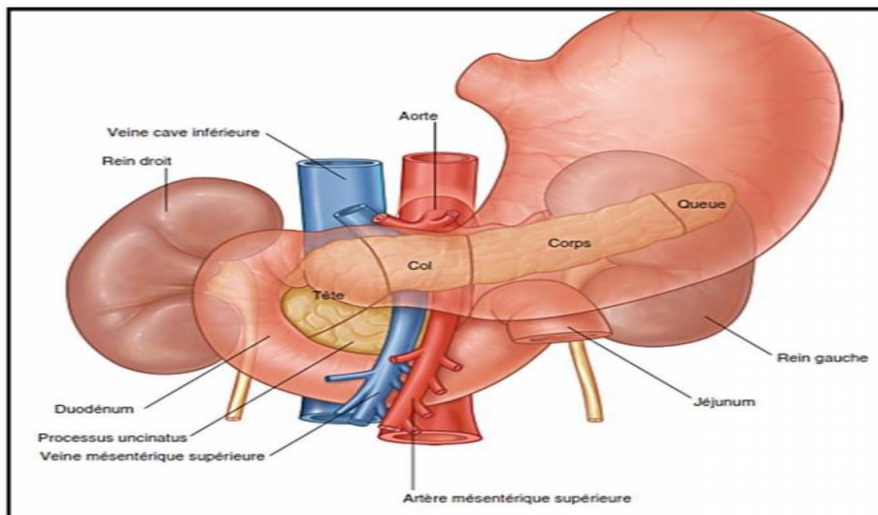


Figure 03: Anatomie du pancréas (Beaugerie et Sokol, 2014).

Le pancréas possède également deux canaux :

- **Le canal pancréatique principal ou canal de Wirsung** naît dans la queue, parcourt le corps et l'isthme suivant l'axe de la glande, qui s'infléchit en bas et en arrière en pénétrant dans la tête. Il s'abouche avec le conduit cholédoque dans l'ampoule biliopancréatique, qui s'ouvre dans la paroi interne de la deuxième portion du

duodénum (papille duodénale majeur). Ce canal draine la plus grande partie de la glande pancréatique (Marieb, 2008).

- **Le canal pancréatique accessoire ou canal Santorini** naît au niveau de coude du canal principal et traverse horizontalement par la partie supérieure de la tête en direction de la paroi interne de la deuxième portion du duodénum. Il s'abouche au niveau de la papille duodénale mineure. Ce canal draine la portion supérieure de la tête du pancréas (Marieb, 2008).

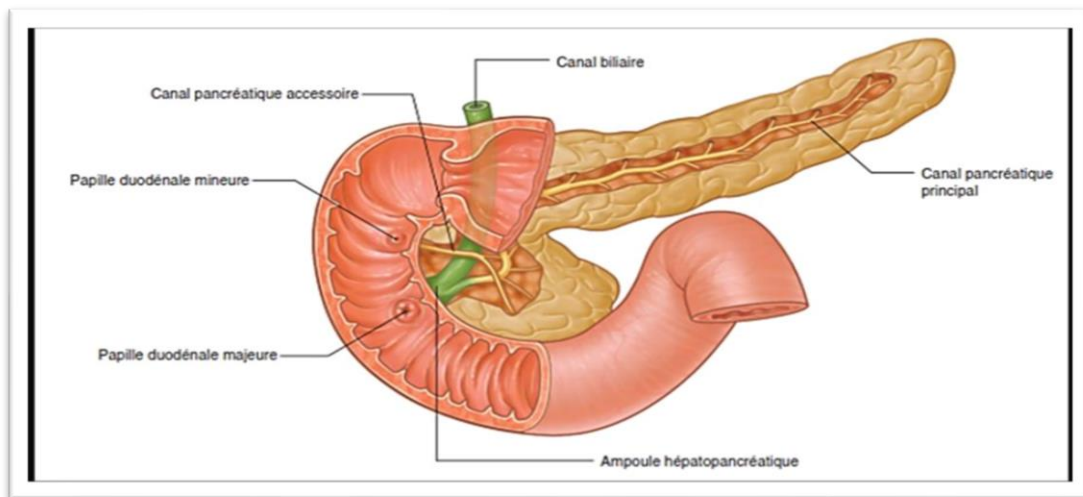


Figure 0 4: Système canalaire du pancréas (Beaugerie et Sokol, 2014).

I.1.5.3. Histologie du pancréas

Le pancréas, formé de tissu glandulaire exocrine et endocrine est constitué d'amas de cellules appelée acinus produisant le suc pancréatique et d'amas de cellules appelée îlot de Langerhans sécrétant les hormones (Figure 05) (Tortora et Derrickson, 2009).

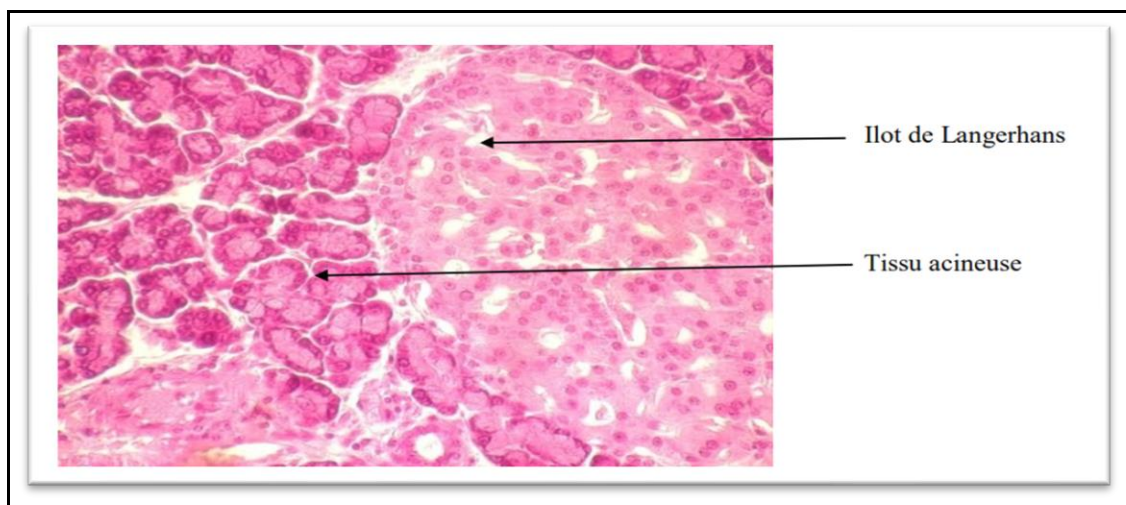


Figure 05: Coupe histologique d'un îlot pancréatique (Dhem, 2002).

I.1.5.3.1. Pancréas exocrine

Le pancréas responsable de la sécrétion exocrine représente environ 80 % de la masse glandulaire du pancréas et comprend au moins deux unités fonctionnelles qui sont les acini et les canaux excréteurs (**Dalamarche et al., 2002**).

- **Structure des acini**

Les acini, qui constituent le pancréas exocrine, sont composés de cellules séreuses, ou zymogènes. Elles sont dotées de très nombreux grains de sécrétion représentant les protéines synthétisées. Ces derniers sont surtout retrouvés au niveau du pôle cellulaire apical, au niveau duquel ils sont libérés dans les canaux pancréatiques. Les cellules canalaire participent à la synthèse du suc pancréatique en élaborant une sécrétion hydroélectrolytique importante (**Lacour et Belon, 2015**).

I.1.5.3.2. Pancréas endocrine

Les îlots de Langerhans représentent seulement 1 % du poids du pancréas. Au niveau microscopique, ils se caractérisent par des amas cellulaires entourés d'artérioles et dotés de nombreux capillaires à l'intérieur pour collecter les hormones synthétisées. Une innervation sympathique et parasympathique permet une régulation fine des sécrétions hormonales (**Figure 06**).

Un îlot comprend généralement 2 500 à 3 000 cellules réparties en quatre types cellulaires :

- Les cellules B ou β représentent environ 60 % des cellules et sont responsables de la sécrétion d'insuline ; elles sont généralement situées au centre des îlots.
- Les cellules A ou α (20 %) sécrètent le glucagon.
- Les cellules D ou δ (10 %) synthétisent la somatostatine.
- Les cellules PP (10 %) sont responsables de la sécrétion du polypeptide pancréatique.

Au sein des îlots, une communication de type paracrine existe et module l'activité des différentes cellules endocriniennes (**Lacour et Belon, 2015**).

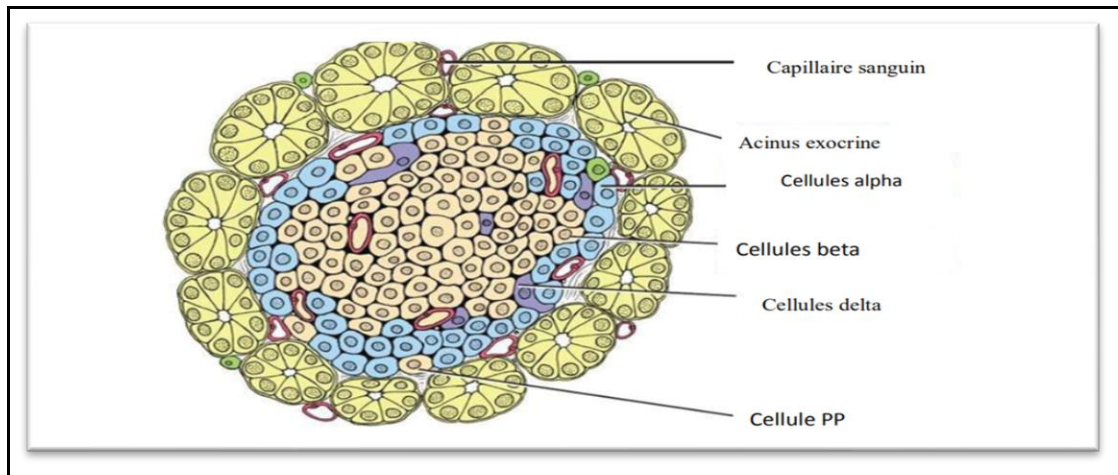


Figure 06 : Représentation d'une structure histologique d'un îlot pancréatique (**Guinard, 2001**).

I.1.5.4. Physiopathologie pancréatique

I.1.5.4.1. La pancréatite aiguë

Est l'inflammation aiguë du pancréas (et parfois des tissus adjacents). Les causes les plus fréquentes sont les calculs biliaires et la consommation d'alcool. La pancréatite aiguë est classée comme légère, modérée ou sévère en fonction de la présence de complications locales et de défaillances d'organe transitoires ou persistantes. Le diagnostic repose sur les données cliniques, la lipasémie et l'amylasémie et l'imagerie. Le traitement est un traitement de support, avec des liquides IV, des antalgiques et un support nutritionnel. Bien que la mortalité globale de la pancréatite aiguë soit faible, la morbidité et la mortalité sont significatives dans les cas graves (**Michael Bartel, 2022**).

I.1.5.4.2. La pancréatite chronique

Est une inflammation chronique du pancréas qui entraîne des lésions permanentes structurelles associées à une sclérose et des sténoses canalaire, suivie d'une atteinte des fonctions exocrine et endocrine (insuffisance pancréatique). La consommation d'alcool et fumer des cigarettes sont deux des principaux facteurs de risque. La douleur abdominale est le symptôme prédominant chez la plupart des patients. Le diagnostic est habituellement établi par l'imagerie et par des tests de la fonction pancréatique. Le traitement comprend principalement le contrôle de la douleur et le traitement de l'insuffisance pancréatique (**Michael Bartel, 2022**).

I.1.6. La glycémie

I.1.6.1. Définition

La glycémie représente le taux de glucose dans le sang. Elle est mesurée sur une prise de sang effectuée à jeun et doit être comprise entre 0,70 et 1,10 g.L-1. Elle varie en fonction du moment de la journée, des prises alimentaires, les efforts réalisés ... etc. Et malgré ces variations importantes, la glycémie oscille en permanence autour d'une valeur physiologique voisine de 1g.L-1 (**Daniel, 2018**).

I.1.6.2. Les états de la glycémie

Tableau 02: Etats de la glycémie (FFD – Glycémie)

<i>Les états de la glycémie</i>	<i>Les valeurs</i>
L'hyperglycémie	Supérieur à 1,10 g/l
La glycémie normale	A jeun : entre 0.70g/l et 1.1 g/l
L'hypoglycémie	Inférieur à 0.60 g/l

- **Glycémie normale**

La glycémie normale est le taux normal de glycémie dans le sang (jeun : entre 0.70 g/l et 1.10 g/l, 1h30 après un repas : inférieur à 1.40 g/l).

- **Hyperglycémie**

L'hyperglycémie est une glycémie supérieure à 125 mg/dL à jeun et supérieure à 180 mg/dL 2 heures après le repas. Un patient a une intolérance au glucose, ou pré-diabète, avec une glycémie à jeun de 100 mg/dL à 125 mg/dL. Cette activité fait le point sur la physiopathologie de l'hyperglycémie, sa présentation et ses complications (**Villegas-Valverde et al., 2018**) & (**Hammer et al., 2019**).

- **Hypoglycémie**

L'hypoglycémie est une conséquence courante et potentiellement évitable du traitement du diabète et constitue un obstacle majeur à l'initiation ou à l'intensification d'un traitement antihyperglycémique dans le but d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Il peut être défini par plusieurs façons : par les valeurs de glucose plasmatique (définition biochimique), par symptômes (type et gravité) et selon l'heure de la journée à laquelle elle survient (le jour ou la nuit) (**Morales et Schneider 2014**).

I.1.6.3. Régulation de la glycémie

La glycémie est régulée par les hormones pancréatiques seules ou en association avec d'autres glandes endocrines et tout cela est contrôlé par un ou plusieurs gènes ou cibles cellulaires ou moléculaires (**Figure 07**) (**Ahmed et Khalique, 2019**).

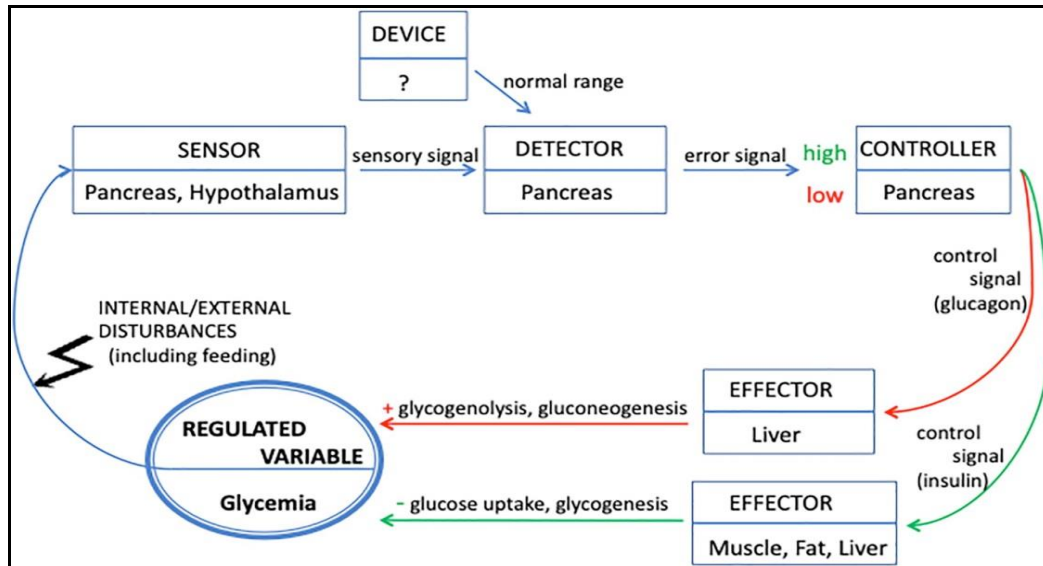


Figure 07: Régulation de la glycémie (**Ahmed et Khalique, 2019**).

Cette figure représente la régulation de la glycémie en termes de boucle de rétroaction. La variable régulée (glycémie) est représentée par le cercle gras. Les composants fonctionnels impliqués dans la boucle de rétroaction sont représentés par des cases rectangulaires indiquant leur localisation dans l'organisme. Les flèches bleues indiquent les interactions entre les composants. Les flèches rouges indiquent les interactions (signaux et processus métaboliques) qui, déclenchées par une faible glycémie, produisent une augmentation de la concentration de glucose. Les flèches vertes diminuent la concentration de glucose en réponse à une glycémie élevée. Le système se réinjecte en détectant la valeur de la glycémie, qui est la cible de son activité régulatrice (**Ahmed et Khalique, 2019**).

I.1.6.3.1. Le rôle du pancréas dans la régulation de la glycémie

Le pancréas endocrine est l'origine de la synthèse des principales hormones qui contrôlent la glycémie de l'organisme. Il est constitué d'îlots de Langerhans contenant plusieurs populations cellulaires qui produisent différentes hormones. Les cellules β synthétisent l'insuline qui est la seule hormone hypoglycémisante. À l'inverse, l'activation des cellules α induit l'induction de glucagon, hormone hyperglycémisante. La production de ces hormones est régulée par la glycémie sanguine (**Figure 08**) (**Bessaguet et Desmoulière, 2020**).

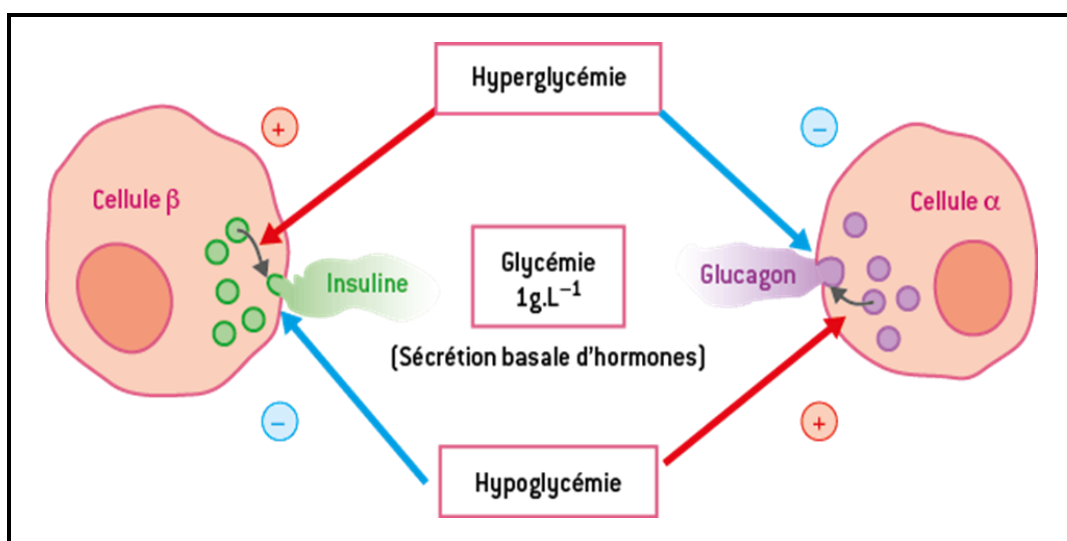


Figure 08 : Rôle du pancréas dans la régulation de la glycémie (4)

I.1.6.3.2. Le rôle du foie dans la régulation de la glycémie

Le foie est un organe essentiel du corps qui remplit plus de 500 fonctions vitales. Il assure l'absorption et le stockage du glucose via la glycogénèse et la libération de glucose via la glycogénolyse et la gluconéogenèse. Les différents cycles de substrat dans les principales voies métaboliques du foie jouent un rôle clé dans la régulation de la production de glucose (Nordlie *et al.*,1999).

I.1.6.3.3. Le rôle du rein dans la régulation de la glycémie

Le rein joue un rôle important dans l'homéostasie glucidique, aussi bien en période post-absorptive qu'en période post-prandiale via trois mécanismes différents :

- La production de glucose par le cortex rénal.
- L'utilisation du glucose par la médulla rénale.
- La réabsorption du glucose filtré au niveau du tubule rénal (Hinnen *et al.*, 2013).
- **En cas d'hyperglycémie**

Le rein joue un rôle important dans l'homéostasie du glucose en réabsorbant le glucose filtré. Chez les patients atteints de DT2, la réabsorption du glucose semble être augmentée, contribuant potentiellement à l'hyperglycémie associée à cette maladie. Les premiers résultats d'essais cliniques avec un certain nombre d'inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 suggèrent que ces composés agissent pour augmenter l'excrétion de glucose et diminuer le glucose plasmatique et le poids corporel, et sont généralement bien tolérés et ne semblent pas augmenter le risque d'hypoglycémie (Hinnen *et al.*, 2013).

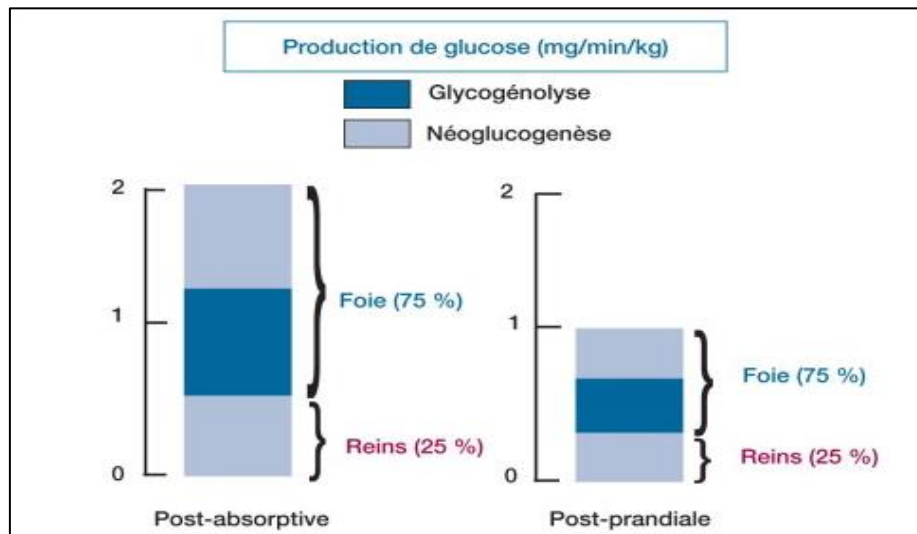


Figure 09 : Rôle du rein et du foie dans la régulation de la glycémie (Girard, 2013).

I.1.6.3.4. Le rôle de système nerveux dans la régulation de la glycémie

Le cerveau, via la régulation de la sensation de faim, contrôle la prise alimentaire et l'homéostasie du glucose. Il possède en particulier deux structures spécifiques, l'hypothalamus et le tronc cérébral, sensibles à des informations provenant des organes périphériques ou de l'intestin (par l'intermédiaire d'hormones ou de substances nutritives circulantes), qui le renseignent sur l'état nutritionnel de l'organisme. Récemment, un nouvel axe nerveux intestin-cerveau a été identifié. Certains nutriments contrôlent la fonction homéostatique hypothalamique par cet axe (Vinera *et al.*, 2013).

I.1.6.3.5. Aspects génétiques

La génétique identifie un tout nouvel ensemble de gènes, de protéines et de voies qui sont liés au diabète et au contrôle de la glycémie. Jusqu'à présent, les scientifiques ont identifié un trouble génétique dans MafA (il contrôle la production d'insuline dans les cellules β). Étonnamment, ce défaut génétique était présent dans une famille non apparentée avec des diabétiques et des membres de la famille de l'insulinome. Le lien de ce gène avec un défaut a été détecté pour la première fois et une protéine mutante résultante stable a été trouvée avec une durée de vie plus longue dans la cellule, et s'est avéré significativement plus abondant dans les cellules β que sa version normale (Ahmed et Khalique, 2019).

I.1.7. Action des hormones

I.1.7.1. L'insuline

L'action de l'insuline se déclenche suite à une augmentation du taux de glucose. Elle provoque une baisse du taux de glucose (**Devallois, 2018**).

I.1.7.2. Le glucagon

Le glucagon est une hormone sécrétée par les cellules α des îlots pancréatiques et régule l'homéostasie du glucose en modulant la production hépatique de glucose, qui contrecarre les actions de l'insuline et maintient la normoglycémie pendant l'état de jeûne en induisant la production hépatique de glucose (**Ali et Drucker, 2009**).

I.1.7.3. Le cortisol

Le cortisol est une hormone stéroïde naturelle qui joue un rôle clé dans la réponse du corps au stress (**Van Der Valk et al., 2018**).

Bien qu'elle soit souvent appelée l'hormone du stress pour son rôle le plus connu, elle contribue également à de nombreux processus de l'organisme. Il est sécrété par les glandes surrénales et impliqué dans la régulation des fonctions suivantes et plus :

- Régulation de la pression artérielle
- Métabolisme du glucose
- Fonction immunitaire
- Réaction inflammatoire
- Libération d'insuline (**Larsson et al., 2021**).

I.1.8. Insuline

I.1.8.1. Définition

L'insuline est une hormone peptidique sécrétée dans l'organisme par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas et régule la glycémie (**Mathieu et al., 2017**).

I.1.8.2. Synthèse et structure de l'insuline

I.1.8.2.1. Structure de l'insuline

La séquence primaire en acides aminés de la molécule d'insuline a été établie en 1955 par le groupe de Sanger. L'insuline est un polypeptide de taille plutôt modeste, d'un poids moléculaire d'environ 6 kDa. C'est un hétérodimère constitué de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne A et la chaîne B, reliées entre elles par deux ponts disulfures. Dans la plupart des espèces, l'espèce humaine comprise, la chaîne A comporte 21 acides aminés et la chaîne B en comporte 30. Un pont disulfure intra caténaire relie les acides aminés 6 et 11

de la chaîne A. La structure primaire de l'insuline humaine et celles, très proches, de l'insuline porcine et de l'insuline bovine sont représentées sur la **Figure 10 (Magnan et Ktorza, 2005)**.

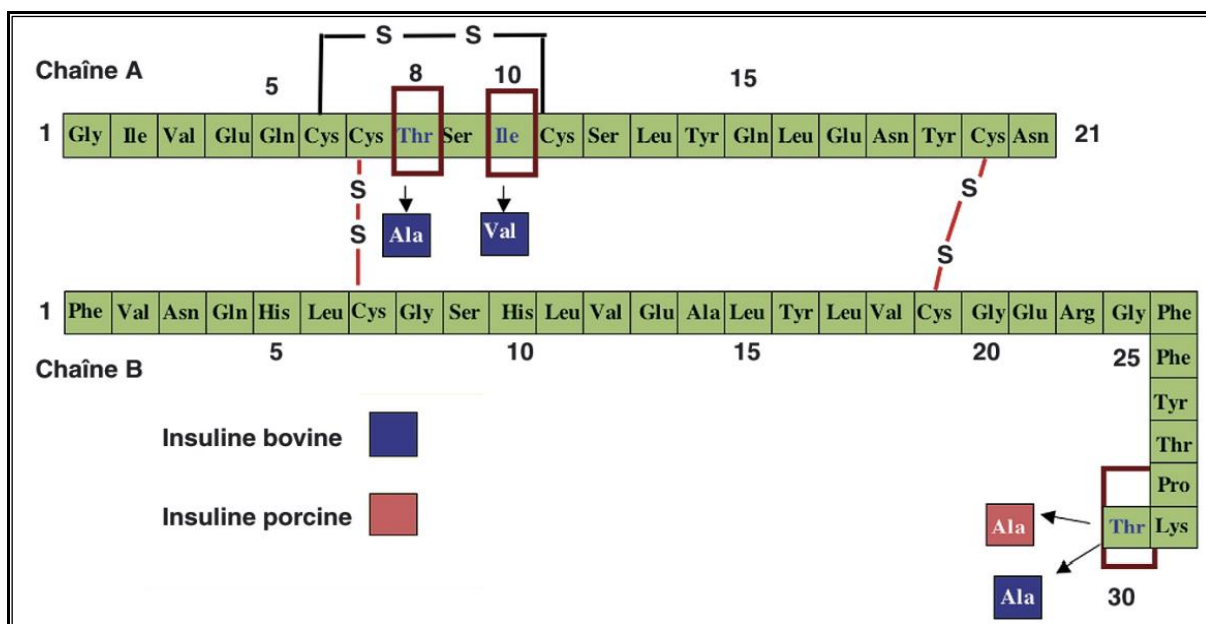


Figure 10: Structure primaire de l'insuline humaine (Magnan et Ktorza, 2005).

L'insuline porcine ne diffère de l'insuline humaine que par un seul acide aminé (la thréonine en position 30 de la chaîne B est remplacée par une alanine). Trois acides aminés différencient l'insuline bovine de l'insuline humaine : une alanine et une valine, respectivement en position 8 et 10 de la chaîne A, remplacent la thréonine et l'isoleucine. L'acide aminé 30 de la chaîne B est une alanine au lieu d'une thréonine.

I.1.8.2.2. Synthèse de l'insuline

La biosynthèse de l'insuline s'amorce en réponse à des niveaux élevés de glucose, la première étape est la traduction de l'ARNm de la préproinsuline. Une fois traduite, la préproinsuline est acheminée dans le réticulum endoplasmique rugueux où elle sera repliée correctement par plusieurs chaperonnes moléculaires telle que Binding immunoglobulin protein (BIP) et où la formation des ponts disulfures sera catalysée par la protéine disulfure isomérase (PDI). Puis, la préproinsuline traverse les citernes des membranes du RE rugueux, et une chaîne de 24 acides aminés est excisée de l'extrémité amino-terminale, produisant la proinsuline. (Bogan, 2012).

La proinsuline est ensuite transportée vers le complexe de Golgi où elle est emballée sous forme non active dans les granules de sécrétion précoces. L'insuline

dimérise, puis trois dimères de proinsuline se regroupent pour former un hexamère de molécule proinsuline en présence d'atomes de zinc (Zn^{2+}), formant la structure cristalline caractéristique des granules β . Ces granules subissent une maturation, phase pendant laquelle les endoprotéases PC2 et PC1/3 et la carboxypeptidase H (CPH) clivent de façon séquentielle les résidus dibasiques situés aux extrémités de peptide C. Ce clivage enzymatique entraîne la conversion de la proinsuline en insuline mature (**Figure 11**) (**Bogan 2012**).

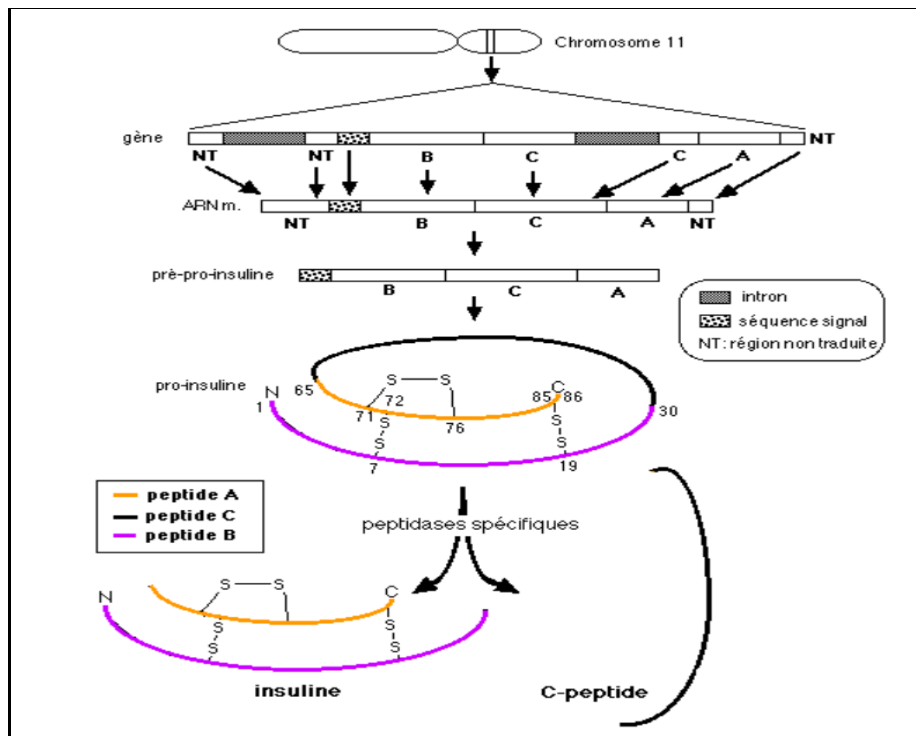


Figure 11: Biosynthèse de l'insuline (**Bertolotti, 2001**).

Elle est synthétisée sous forme de préproinsuline qui subit des clivages séquentiels qui l'amènent à sa structure définitive.

I.1.8.3. Mécanisme d'action de l'insuline

A partir des glucides alimentaires, le stockage des triglycérides, portés par les VLDL et les chylomicrons, dans le tissu adipeux et le muscle, grâce à l'activation de la lipoprotéine lipase et de la lipogénèse et inhibe la lipolyse adipocytaire. L'insuline exerce également un effet anabolisant sur le métabolisme protéique en favorisant la synthèse protéique et en inhibant la protéolyse au niveau du muscle (**Capeau et al., 1996**).

A l'échelon cellulaire, la multiplicité des effets de l'insuline est encore plus évidente. Ses effets s'exercent sur des phénomènes membranaires de transport (du glucose, de certains

acides aminés et ions), sur des enzymes cytosoliques comme celles du métabolisme du glycogène ou de la lipogenèse, sur le fonctionnement des ribosomes conduisant à l'activation de la traduction, enfin sur des étapes nucléaires avec activation de certains gènes spécifiques impliqués en particulier dans la croissance et la différenciation cellulaire. La cinétique de ces effets est, elle aussi, très variable : quelques secondes ou minutes pour activer le transport du glucose ou les enzymes présentes dans le cytosol et modulées par des réactions covalentes de phosphorylation/déphosphorylation, plusieurs dizaines de minutes voire des heures pour activer la transcription de gènes spécifiques conduisant à la synthèse d'ADN et à la prolifération cellulaire (**Capeau *et al.*, 1996**).

I.2. Diabète de type II

I.2.1. Définition

Le diabète de type 2 est une maladie insidieuse et longtemps asymptomatique se déclare préférentiellement après 40 ans et peut induire des conséquences graves voire mortelles. C'est une pathologie hétérogène, multifactorielle, non auto-immune caractérisée par une hyperglycémie chronique modérée (**German *et al.*, 2014**).

I.2.2. Symptômes

Les symptômes du diabète de type 2 se développent souvent lentement. En fait, vous pouvez vivre avec le diabète de type 2 pendant des années sans le savoir. Lorsque des symptômes sont présents, ils peuvent inclure :

- Polydipsie : Soif excessive et bouche sèche, c'est le principal signe.
- Polyurie : Urines abondantes et fréquentes, c'est le deuxième signe en importance.
- Polyphagie (Augmentation de l'appétit) : une faim accrue est le troisième signe le plus courant.
- Perte de poids : puisque le corps ne produit pas assez de glucose, il pompe de l'énergie (**Barr *et al.*, 2002**).
- Démangeaisons : en particulier dans les parties génitales en raison des infections liées à l'excès de sucre dans les urines.
- Cicatrisation plus lente : si vous observez qu'une blessure ou une coupure a plus de mal à guérir que d'habitude, cela peut être un signe de diabète.
- Perte de sensibilité : l'excès de sucre provoque une perte de sensibilité et des fourmillements, surtout dans les membres inférieurs (**Toledo, 2017**).

- Infections fongiques cutanées récurrentes.
- Dysfonctionnement sexuel.
- Guérison lente : Cicatrisation lente des plaies (Particulièrement sur les pieds).
- Taches sombres sur la peau : ces taches peuvent apparaître en majorité dans les plis.
- Manque d'énergie, fatigue extrême.
- Vision trouble (**FID, 2017**).

I.2.3. Physiopathologie de DT2

Le diabète de type 2 se caractérise par une insensibilité à l'insuline et de la résistance à l'insuline, de la baisse de la production d'insuline et d'éventuelles défaillance des cellules bêta pancréatiques (**Kahn, 1994**) & (**Robertson, 1995**). Cela entraîne une diminution de transport du glucose dans le foie, les cellules musculaires et les cellules graisseuses. Là est une augmentation de la dégradation des graisses avec l'hyperglycémie. L'implication de la fonction altérée des cellules alpha a récemment été reconnu dans la physiopathologie du DM de type 2 (**Fujioka, 2007**).

Quatre-vingts pour cent des diabétiques de type 2 présentent une obésité dite androïde caractérisée par un excès de tissu adipeux intra-abdominal, en particulier dans les régions omentales et mésentériques qui sont drainées par la veine porte. Ce tissu graisseux viscéral présente une activité métabolique avec lipolyse accrue et libération massive d'acides gras libres dans le système porte. Cette activité métabolique s'explique par la rareté des récepteurs à l'insuline dans le tissu omental ce qui réduit le rôle d'inhibiteur de la lipolyse joué par l'insuline.

Ces acides gras favoriseraient :

- L'insulinorésistance au niveau hépatique par une diminution de la clairance de l'insuline. Ils stimuleraient aussi la néoglucogénèse et inhiberaient la glycogénolyse. Ils favoriseraient au niveau musculaire l'insulinorésistance par inhibition compétitive de la captation du glucose. Ainsi, les acides gras libres présentent une action inverse de celle de l'insuline.
- Les dysfonctions de l'insulinosécrétion, qui entraînent une insulinopénie relative au regard de l'insulinorésistance ont probablement une origine génétique, mais des facteurs aggravant interviennent en particulier l'accumulation de triglycérides dans le pancréas secondaire à l'augmentation chronique des concentrations d'acides gras libres et de triglycérides dans le plasma : il s'agit de la lipotoxicité ; de même, l'hyperglycémie chronique entraîne un phénomène de glucotoxicité sur les cellules

bêta du pancréas participant à la diminution de l'insulinosécrétion ; il en est de même pour les dépôts d'amylène dans les cellules bêta du pancréas (**Perlemuter et al., 2001**) & (**Racah et al., 1999**).

En résumé, Le développement de la maladie de diabète type 2 passe par plusieurs étapes :

I.2.4. L'insulinorésistance

I.2.4.1. Définition

L'insuline joue un rôle vital dans le maintien de la glycémie dans le corps et affecte le métabolisme des graisses et des protéines. Parfois, les cellules des muscles, de graisse et de foie ne répondent pas bien à l'insuline. Ils sont même incapables d'utiliser le glucose du sang comme source d'énergie. Cette condition est la résistance à l'insuline (**Arad et al., 2001**).

I.2.4.2. Mécanisme de l'insulinorésistance

L'insulinorésistance est définie comme une diminution de l'action de l'insuline au niveau des tissus cibles : les muscles, le foie et le tissu adipeux, se traduisant par des défauts de captation du glucose au sein de ces tissus et un moindre frein de la production de glucose par le foie en réponse à l'insuline (**Monnier, 2010**).

Cette insulinorésistance survient sur un terrain génétique puisqu'on la retrouve chez les enfants ayant une tolérance glucidique strictement normale mais ayant deux parents diabétiques non insulino-dépendants (**Henri, 2011**).

Sur le plan métabolique, l'insulinorésistance est secondaire à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral (**Diallo, 2002**).

I.2.4.3. Facteurs de risque

Certains facteurs de risque pour le développement de la résistance à l'insuline sont :

- La surcharge pondérale (répartition abdominale viscérale des graisses).
- L'absence d'activité physique provoque une diminution de l'irrigation musculaire : la quantité d'insuline atteignant les cellules musculaires est donc plus faible.
- Un terrain génétique.
- L'hypertension.
- Des anomalies lipidiques, en particulier, des triglycérides élevés, un cholestérol HDL réduit et un -petit LDL dense (**Arad et al., 2001**).

I.2.5. L'hyperinsulinisme

La quantité d'insuline produit par le pancréas augmente dans de fortes proportions afin de permettre aux cellules de recevoir le glucose dont elles ont besoin (**Girard, 2001**).

I.2.6. L'isulinodéficience

L'augmentation initiale de la production d'insuline en réponse à l'insulinorésistance conduit chez les diabétiques de type 2 à l'épuisement progressif de pancréas, celui-ci ne parvient plus à sécréter les quantités d'insuline nécessaires à la régulation de la glycémie. La production excessive d'acides gras par le tissu adipeux chez les sujets qui ont un surpoids et l'élévation de la glycémie à laquelle conduit inévitablement l'insulinorésistance contribue d'ailleurs à la faillite de sécrétion d'insuline par le pancréas (**Girard, 2001**).

I.2.7. Complications du diabète type 2

I.2.7.1. Complications aiguës

- **Acidocétose diabétique et coma diabétique**

C'est une complication dangereuse. Il est considéré comme un événement urgent et nécessite le transfert immédiat du patient à l'hôpital. Le patient présente des signes de déshydratation, une respiration de Kussmaul (respiration profonde, prolongée et sibilante) et une aspiration d'acétone. Souvent, ces signes s'accompagnent de douleurs abdominales diffuses. Avec un traitement approprié et opportun, l'acidocétose diabétique est une affection complètement réversible (**Farmaki et al., 2020**).

- **Hypoglycémie**

L'hypoglycémie survient lorsque la glycémie est très basse et constitue une complication majeure du traitement du diabète. Elle peut être causée par une dose incorrecte d'insuline (dose accrue), un exercice intense ou une consommation réduite d'aliments ou de glucides. Ses symptômes comprennent : augmentation de la transpiration, vision floue, tremblements, maux de tête ou étourdissements, pâleur de la peau, irritabilité, fuite de larmes, convulsions, distraction de l'attention (distraction), troubles de la perception, mouvements maladroits, sensation de picotements autour de la bouche et envie intense de manger (**Farmaki et al., 2020**).

- **Hyperglycémie**

L'hyperglycémie est appelée la condition dans laquelle les niveaux de sucre dans le sang sont trop élevés. Il apparaît lorsqu'il n'y a pas ou pas assez d'insuline dans le sang ou qu'une

insuline ne fonctionne pas correctement. Plus souvent Les causes pouvant entraîner une hyperglycémie comprennent la consommation de sucreries sans traitement approprié, une éventuelle infection ou une personne diabétique développe une hyperglycémie oublie de prendre ses médicaments ou oublie une ou plusieurs doses (**Farmaki et al., 2020**).

I.2.7.2. Complications chroniques

Complications à long terme du diabète se développent sur de nombreuses années et sont principalement liées à la façon dont la glycémie peut affecter les vaisseaux sanguins (**M Onnier et Thuan, 2007**).

I.2.7.2.1. Les complications microvasculaires

- **Maladie oculaire liée au diabète (rétinopathie diabétique)**

La rétinopathie est une complication fréquente qui touche plus de 50% des diabétiques après 15 ans d'évolution du diabète. Fortement liée à l'hyperglycémie et la durée du diabète, elle se traduit par diverses lésions observables lors d'un examen du fond d'œil : micro-anévrysmes rétiniens, hémorragies rétiniennes punctiformes, exsudats et œdèmes rétiniens, et œdème maculaire. Elle est responsable, à terme, de cécité (M Onnier et Thuan, 2007).

- **Maladie rénale (néphropathie)**

La néphropathie diabétique est actuellement la première cause d'insuffisance rénale terminale. Son histoire naturelle peut être infléchiée par un strict contrôle métabolique et une correction précoce de la micro albuminurie. Est une atteinte glomérulaire s'accompagnant d'une élévation de la pression intraglomérulaire, (Young, 2007) elle-même conséquence d'un déséquilibre entre une vasodilatation de l'artériole afférente et une vasoconstriction de l'artériole afférente (Fronfrède, 2013).

- **Neuropathie diabétique (lésions nerveuses)**

L'hyperglycémie chronique finit par nuire au fonctionnement du système nerveux. Elle atteint les grandes fibres myélinisées de type A α et β (responsable de la sensibilité proprioceptive et vibratoire) ainsi que les petites fibres A α et β (responsables de la sensibilité thermo algésiques). La personne ressent alors des picotements, des douleurs et une perte de sensibilité, d'abord aux extrémités (orteils et doigts), puis le long des membres. La neuropathie augmente la probabilité

d'infection et empêche la cicatrisation des plaies qui peuvent générer des ulcères intractables (Young *et al.*, 1988).

I.2.7.2.2. Les complications macro vasculaires

- **Maladie cardiaque, accident vasculaire cérébral, maladie vasculaire périphérique**

Les complications microvasculaires ne sont pas les seules à être présentes chez les patients diabétiques. Ainsi, on peut également observer chez eux des complications macro vasculaires, qui sont les principales causes de décès chez les patients. Celles-ci sont provoquées par un rétrécissement progressif des parois artérielles, appelé athérosclérose (Baron *et al.*, 2019).

Ces complications correspondent à 44% et 52% des décès chez les patients atteints de DT1 et de DT2, respectivement (Bonfond *et al.*, 2020). Elles peuvent être de plusieurs types, telles que les coronaropathies, les accidents vasculaires cérébraux, ou encore les maladies cardiovasculaires (Sun *et al.*, 2013).

I.2.8. Dépistage

Les personnes âgées de plus de 40 ans doivent être dépistées chaque année. Un dépistage plus fréquent est recommandé pour les personnes présentant des facteurs de risque supplémentaires de diabète.

- ❖ Les personnes en surpoids ou obèses avec un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m² ou 23 kg/m² chez les Américains d'origine asiatique.
- ❖ Parent au premier degré atteint de diabète sucré.
- ❖ Antécédents de maladie cardiovasculaire ou d'hypertension.
- ❖ Faible taux de cholestérol HDL ou hypertriglycéridémie.
- ❖ Femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques.
- ❖ Inactivité physique.
- ❖ Conditions associées à la résistance à l'insuline, par exemple, Acanthosis nigricans (Goyal et Jialal, 2022).

I.2.9. Diagnostique

Un diagnostic de DT2 suppose que le patient n'a aucune des causes de diabète incluses dans les autres types de diabète (diabète de type1 ou autres types spécifiques de diabète).

I.2.9.1. Critères diagnostiques

- Symptômes classiques d'hyperglycémie avec glycémie plasmatique ≥ 11.1 mmol/l (Peter-Riesch et Janic, 1997).

- Glycémie plasmatique à jeun (FPG) : Un échantillon de sang est prélevé après un jeûne nocturne de 8 heures. Selon l'ADA, une glycémie à jeun (FPG) supérieure à 126 mg/dl (7,0 mmol/L) est compatible avec le diagnostic (**Goyal et Jialal, 2022**).
- Test de tolérance au glucose oral de deux heures (OGTT) : Dans ce test, la glycémie est mesurée avant et 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose. Le diabète est diagnostiqué si le taux de glucose plasmatique (PG) dans l'échantillon de 2 heures est supérieur à 200 mg/dl (11,1 mmol/L).
- Hémoglobine glyquée (HbA1C) : L'HbA1C est un test pratique, rapide et standardisé, donne une moyenne de la glycémie sur les 2 à 3 derniers mois. Les patients avec une HbA1C supérieure à 6,5 % (48 mmol/mol) sont diagnostiqués comme ayant un diabète (**Goyal et Jialal, 2022**).

1.2.10. Suivi glycémique

Pour les complications aiguës et chroniques, un contrôle strict de la glycémie est le meilleur traitement. L'amélioration du contrôle glycémique est associée à une incidence basse des complications micro et macro vasculaires. Ceci a été démontré aussi bien par le « Diabetes Control and Complications Trial ». L'évaluation du contrôle glycémique est basée sur le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) effectué tous les trois à quatre mois, paramètre validé par de nombreuses études, comme marqueur rétrospectif de l'équilibre glycémique. Ce nouveau test a suscité, depuis une dizaine d'années, un tel intérêt qu'il apparaît impossible de prendre en charge un diabétique sans en disposer. Bien qu'il soit établi que l'amélioration du contrôle glycémique ralentit la progression des complications liées au diabète, l'identification de facteurs prédictifs du mauvais contrôle glycémique pourrait améliorer la qualité de prise en charge des diabétiques en identifiant les patients à haut risque (**Ben abdelaziz et al., 2006**).

1.2.11. Traitement

1.2.11.1. Les moyens de traitement non pharmacologiques

L'alimentation et l'exercice physique, impliqués dans la balance énergétique, correspondent à la première ligne d'action contre le DT2 avant l'utilisation de traitements pharmacologiques (**Marín-Peñalver et al., 2016**).

Une étude prospective réalisée en 2013 a démontré qu'une modification drastique du style de vie chez des patients obèses atteints de DT2 permettait de réduire leur poids corporel

ainsi que leur taux de HbA1c, reflétant une amélioration du contrôle de la glycémie (**Look AHEAD Research Group et al., 2007**).

I.2.11.2. Les moyens de traitement pharmacologiques

Le traitement du DT2 est concentré sur l'augmentation des niveaux d'insuline, soit par l'administration directe d'insuline, soit par des agents oraux qui favorisent la sécrétion d'insuline, améliorant la sensibilité à l'insuline dans les tissus ou réduisant le taux d'absorption des glucides par le tractus gastro-intestinal (**Israïli, Zafar., 2011**).

I.2.11.2.1. Les traitements oraux

i. Les Insulinosensibilisateurs

❖ Biguanides (metformine)

Ce traitement permet une diminution de la glycémie à jeun d'environ 20%, et du taux de HbA1c de 1,5 %. Elle a également une action hypolipémiante : elle entraîne une diminution de la concentration en acides gras libres, en triglycérides et en cholestérol transporté par LDL, et une augmentation des niveaux de HDL-cholestérol (**Marín-Peñalver et al., 2016**).

❖ Thiazolidinediones (Glitazones)

- Améliorer la sensibilité à l'insuline.
- À la différence de la Met, l'effet sur la sensibilité périphérique à l'insuline est dominant et celui sur la production hépatique de glucose moins prononcé. (**Marín-Peñalver et al., 2016**).

ii. Les insulino-sécréteurs

❖ Sulfamides

Réduisent la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline (majoration de la réponse insulino-trope postprandiale) (**Chaouki, 2018**).

❖ Glinides

Il est identique à celui des SH mais fixation sur des récepteurs différents :

- Retardent l'absorption intestinale du glucose
- La captation du glucose, et nécessite donc pour agir la présence d'insuline dans le sang = Ils ne sont pas des hypoglycémisants mais des anti-hyperglycémisants (**Chaouki, 2018**).

• Inhibiteurs des DPP4

Les enzymes qui dégradent le GLP-1 stoppent la destruction des incrétines.

- **Agonistes du GLP-1**

Ces médicaments se prescrivent en injections sous-cutanées, comme l'insuline. Ils se prescrivent en complément des antidiabétiques oraux jugés insuffisamment efficaces. (Chaouki, 2018).

- **Inhibiteurs De L'absorption Des Glucides**

- **Inhibiteurs des alpha glucosidases**

Sont des enzymes de l'entérocyte dont le rôle est l'hydrolyse des sucres complexes (amidon) en monosaccharides assimilables (Chaouki, 2018).

I.2.11.2.2. Les traitements injectables

- **L'insuline**

L'insuline est utilisée comme traitement chez les patients diabétiques intolérants aux autres traitements antidiabétiques, atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, ou atteints d'un défaut primaire des cellules β pancréatiques, mais est également recommandée dans le cas où les patients conservent un haut taux de HbA1c malgré une modification du style de vie et des doses maximales de traitements antidiabétiques (Cahn *et al.*, 2015).

L'insuline a été utilisée dans de multiples combinaisons dans le diabète de type 2, et de nouveaux analogues de l'insuline sont en cours d'essais cliniques. Le premier analogue d'insuline disponible est l'insuline lispro, qui représente une modification à deux acides aminés de l'insuline humaine ordinaire. L'insuline lispro ne forme pas d'agrégats lorsqu'elle est injectée sous-cutanée, ce qui lui permet d'avoir un début d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline ordinaire. Bien que ces propriétés puissent aider à minimiser l'augmentation postprandiale de la glycémie et à diminuer le risque d'hypoglycémie tardive, l'utilisation de l'insuline dans le diabète de type 2 n'est pas sans poser de problèmes théoriques et pratiques (Richard et Michael, 1999).

L'insulinothérapie peut entraîner une prise de poids supplémentaire chez les diabétiques obèses de type 2 et augmenter le risque d'hypoglycémie (bien que moins fréquemment que dans le cas du diabète de type 1). De plus, l'hyperinsulinémie périphérique atteinte par l'insulinothérapie exogène peut être un facteur de risque de maladie cardiovasculaire (Richard et Michael, 1999).

I.2.12. Prévention

I.2.12.1. La prévention ciblée sur les personnes à risque

Les facteurs de risque de développer un DT2 sont bien connus. Si une meilleure hygiène de vie doit être recommandée dans la population générale, la prévention doit, en priorité, cibler les personnes les plus exposées. Elles sont facilement identifiables en raison d'une prédisposition génétique (antécédents familiaux), d'un morphotype à risque (obésité abdominale), de la présence d'un syndrome métabolique et/ou de l'existence (même transitoire, y compris durant la grossesse) d'une hyperglycémie modérée, souvent annonciatrice d'un DT2. Le cumul de plusieurs de ces facteurs de prédisposition augmente considérablement le risque et impose l'instauration rapide de mesures préventives (Scheen, 2013).

I.2.12.2. La prévention par les mesures hygiéno-diététiques

Les facteurs environnementaux sont les seuls sur lesquels on peut vraiment agir pour prévenir le DT2. Les mesures préventives doivent porter, d'une part, sur des conseils pour une alimentation plus saine, d'autre part, sur la promotion d'une activité physique régulière. Cette approche combinée a démontré son efficacité dans plusieurs essais cliniques contrôlés, dont le célèbre « Diabetes Prevention Program » (DPP) avec une réduction de l'incidence de DT2 de 58 %, se maintenant au long cours (Scheen, 2013).

I.2.12.3. La prévention par les médicaments

Plusieurs médicaments ont montré leur capacité à prévenir le DT2. C'est le cas d'un médicament anti-obésité et de médicaments insulino-sensibilisateurs utilisés dans le traitement du DT2 (Scheen, 2013).

I.2.12.4. La prévention par la chirurgie bariatrique (métabolique)

En cas d'obésité résistant à une approche médicale appropriée, une solution chirurgicale peut être envisagée. En effet, la chirurgie bariatrique a entraîné, non seulement un taux de rémission élevé de la maladie chez les sujets obèses déjà atteints d'un DT2, mais aussi une remarquable prévention (- 80 %) de la survenue d'un DT2 par comparaison à un groupe témoin traité médicalement (Scheen, 2013).

I.2.13. Facteurs de risque de DT2

Les facteurs de risque de DT2 comprennent une combinaison complexe de facteurs génétiques, métaboliques et environnementaux qui interagissent les uns avec les autres

contribuant à sa prévalence. Bien que la prédisposition individuelle au DT2 due à des facteurs de risque non modifiables (origine ethnique et antécédents familiaux/prédisposition génétique) ait une base génétique solide (**Galicia-Garcia et al., 2020**).

I.2.13.1. Facteurs de risque liés au mode de vie et aux comportements

❖ **L'Âge** Après 45 ans, le risque de diabète augmente (**Rorive et al., 2005**).

❖ **L'obésité**

Le terme de « diabésité » est aujourd'hui utilisé pour définir l'augmentation de la prévalence du diabète en regard de celle de l'obésité. Se définit par un IMC élevé et un tour de taille (**Rorive et al., 2005**).

❖ **Le sexe**

Les femmes sont 1,7 fois plus susceptibles que les hommes de développer un diabète de type 2 dans une analyse d'un grand nombre d'études. Probablement en raison d'une augmentation de l'obésité chez les femmes (**Rosenbloom et al., 1999**).

❖ **L'inactivité physique**

Le manque d'activité physique augmente le risque de DT2. Une démonstration indirecte de cette relation est fournie par le fait que le passage des modes de vie traditionnels aux modes de vie modernes au cours du siècle dernier, caractérisé par une diminution de l'activité physique habituelle, s'est accompagné d'une augmentation de la prévalence du DT2 (**Albright et al., 2000**).

❖ **Le tabagisme**

Le tabagisme est un facteur de risque pour le développement du diabète de type 2. Il y a une augmentation de la résistance à l'insuline chez les fumeurs, pas nécessairement diabétiques, par de multiples mécanismes (**Philippe et Jacques, 2023**).

❖ **Le stress**

Le stress semble être une considération importante pour le risque de DT2, comme en témoigne une étude de cohorte prospective indiquant que le stress permanent perçu a entraîné une augmentation de 45 % du risque de DT2 (par rapport à ceux qui n'ont signalé aucun stress), même après ajustement pour les facteurs de risque typiques, y compris statut socio-économique (**Novak et al., 2013**).

❖ **L'ethnicité**

Aux États-Unis, les Afro-Américains ont un risque deux fois plus élevé du développement du diabète de type 2 par rapport aux Caucasiens. L'étude de la prévalence du type 2 diabète chez les Américains d'origine mexicaine et les Blancs non hispaniques de San Antonio ont montré qu'il existe effectivement une relation inverse entre le statut socio-économique et la prévalence du diabète. Cette relation a été observée dans tous les pays développés, et il comprend également une tendance vers une prévalence accrue dans les zones urbaines par rapport aux communes rurales (**Harris, 1990**) & (**Stern MP et al., 1984**).

❖ Un mauvais comportement lié à la santé pendant la grossesse

Une mauvaise alimentation maternelle et le diabète pendant la grossesse contribuent de manière prédictive aux épidémies d'obésité et de DT2 (**Dabelea et Crume, 2011**).

I.2.13.2. Facteurs immunologiques

Il existe un lien entre les facteurs inflammatoires et l'obésité et diabète de type 2. Premières observations transversales des marqueurs inflammatoires élevés dans le diabète ont été rapidement suivies d'études prospectives démontrant que la CRP, l'IL-6 et le nombre de globules blancs étaient tous indépendamment associés à diabète incident de type 2. En parallèle, notre compréhension de la physique et liens moléculaires entre la fonction immunitaire et le métabolisme a augmenté (**Hotamisligil, 2006**). Bien que la régulation étroitement coordonnée des processus métaboliques et la fonction immunitaire est généralement avantageuse, à la baisse, la suralimentation ou le stress métabolique peuvent conduire à des troubles aberrants réponses immunitaires, et vice versa. Bien entendu, « l'inflammation » dans le diabète n'est pas typique d'une maladie inflammatoire aiguë. Une réaction ou une blessure, mais représente plutôt un faible « grognement » inflammation chronique, caractérisée par la plus modeste élévations des niveaux de CRP détectées par des tests à haute sensibilité (**Dehghan et al., 2007**).

La CRP est d'origine hépatique, l'IL-6 étant le principal stimulant de sa production. La CRP a toujours été associée à un diabète incident, comme le résume un récent édition. Selon cette méta-analyse de neuf études, les personnes ayant des niveaux élevés de CRP avaient un risque relatif de diabète par rapport à ceux ayant un taux de CRP bas, après ajustement pour l'obésité (**Dehghan et al., 2007**).

I.2.13.3. Facteurs génétiques

Génétiquement, le DT2 se compose de formes monogéniques et polygéniques. Ces gènes augmentent le risque de développer un diabète sucré chez un individu. La

prédisposition génétique joue un rôle important dans le risque de développer un DT2 (**Garcia et al., 2020**).

En raison des schémas de transmission complexes et de l'interaction avec l'environnement, l'identification des gènes impliqués dans les formes courantes de diabète de type 2 s'est révélée difficile. Seul un faible pourcentage de cas peut s'expliquer par des défauts génétiques uniques tels que ceux connus pour causer le MODY. La composante génétique du diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents doit encore être explorée, mais il est raisonnable de supposer qu'elle est similaire à celle des adultes, et en effet, de forts antécédents familiaux de diabète de type 2 sont souvent observés chez les adolescents avec la maladie (**Garcia et al., 2020**).

I.2.13.3.1. Antécédents familiaux de diabète de type 2

Les risques de développer un diabète de type 2 sont 5 à 10 fois plus élevés si vos parents ou frères et sœurs (parents au premier degré) étaient diabétiques (**Alberti et al., 2004**).

De nombreuses études montrent de solides antécédents familiaux chez les jeunes touchés, 45 à 80 % ayant au moins un parent atteint de diabète et 74 à 100 % ayant un parent au premier ou au deuxième degré atteint de diabète de type 2. Les enfants atteints de diabète sont également plus susceptibles d'avoir des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires (MCV), une étude montrant que jusqu'à 28 % ont des antécédents familiaux positifs de MCV. Dans une étude menée auprès d'Indiens Pima, il a été démontré que l'incidence cumulée du diabète de type 2 est plus importante chez les descendants si les deux parents étaient diabétiques. Les enfants japonais atteints de diabète de type 2 présentent des regroupements familiaux, avec des frères et sœurs ayant un DT2.

Le diabète augmente de 175 à 250 fois par rapport à la fréquence dans la population générale, et les parents ont une probabilité de 48 à 60 % d'avoir un diabète de type 2 (**Alberti et al., 2004**).

I.3. Hérité

I.3.1. Causes génétiques de DT2

I.3.1.1. Causes génétiques des formes communes

La génétique héritable joue également un rôle dans le développement du diabète. L'héritabilité est définie comme la proportion de variation phénotypique dans une population qui est attribuable à la variation génétique entre les individus. Une façon indirecte de montrer qu'un caractère est héritable est de calculer le risque de développer une maladie et de

comparer les risques de patients dont les parents sont atteints par rapport au risque dans une population générale. Ainsi, un enfant a 35% de chance de développer un diabète si un parent est atteint (et davantage si c'est la mère plutôt que le père) et 70% si les deux parents sont atteints en comparaison d'environ 10% dans la population générale) (**Köbberling et al., 1982**) & (**Groop et al., 1996**).

Cependant, ce risque est déterminé par des facteurs de risque génétiques et environnementaux ce qui ne permet pas de séparer ces deux composantes. Le caractère héritable du diabète et d'autres maladies peut être estimé de façon assez précise par les études de jumeaux monozygotes et dizygotes. L'hypothèse principale est que les jumeaux partagent le même environnement prénatal et postnatal, et que la part génétique similaire est de 100% pour les jumeaux monozygotes et de 50% pour les jumeaux dizygotes. Les estimations d'héritabilité du DT2 sont d'environ 70% chez les jumeaux monozygotes et de 20-30% chez les jumeaux dizygotes (**Newman et al., 1987**) & (**Kaprio et al., 1992**).

Cette mesure de l'héritabilité est variable selon les études et s'expliquent par différents biais comme l'âge ou encore le caractère génétique pas si unique chez les jumeaux monozygotes (**Nilsson et al., 2014**) & (**Lehmann, 2014**).

La contribution exacte de la part génétique reste à déterminer dans le DT2. En effet, alors que les allèles HLA expliquent jusqu'à 50% des cas d'agrégation familiale du diabète de type 1 (**Ounissi-Benkhalha et Polychronakos, 2008**), aucun locus majeur de susceptibilité au diabète de type 2 n'a été trouvé.

Depuis 2003, le séquençage du génome humain et le projet international HapMap ont permis de générer des cartes fines du génome humain divisé en des milliers de groupes de polymorphismes nucléotidiques (SNPs) fréquents hautement corrélés, c'est-à-dire montrant un fort déséquilibre de liaison (lorsque deux mutations sont toujours associées sur une même séquence). L'objectif principal du projet HapMap était de comparer les séquences génétiques de différents individus, issus de diverses populations afin de relever les régions chromosomiques où des variations génétiques sont partagées. La phase II du projet avait démontré que la variabilité des SNPs détectés avec une fréquence de l'allèle mineur $\geq 5\%$ pouvait être résumée en $\sim 550\,000$ blocs de déséquilibre de liaison chez les individus originaires d'Europe ou d'Asie. Chaque bloc de LD est représenté par un tagSNP.

Simultanément, une véritable révolution technologique a eu lieu dans le génotypage des SNPs. En moins de 10 ans, les avancées technologiques ont permis de passer du test d'un seul SNP au génotypage simultané de centaines de milliers de SNPs par individu, en utilisant des puces à ADN. Par les études d'association pangénomique ou genome-wide association studies

en anglais (GWAS), les généticiens ont mis ces puces à ADN à profit afin d'identifier des différences de fréquence allélique des tagSNPs présents sur les puces entre des cas, c'est-à-dire des patients atteints de DT2, versus des contrôles normoglycémiques (**Figure 12**). Une différence de fréquence significative entre allèles du même SNP entre cas et témoins indique que la région correspondante du génome contient des variants génomiques fonctionnels qui influencent le risque de DT2. Une autre stratégie des GWAS consiste à étudier la variation génétique de traits quantitatifs reliés à la maladie étudiée.

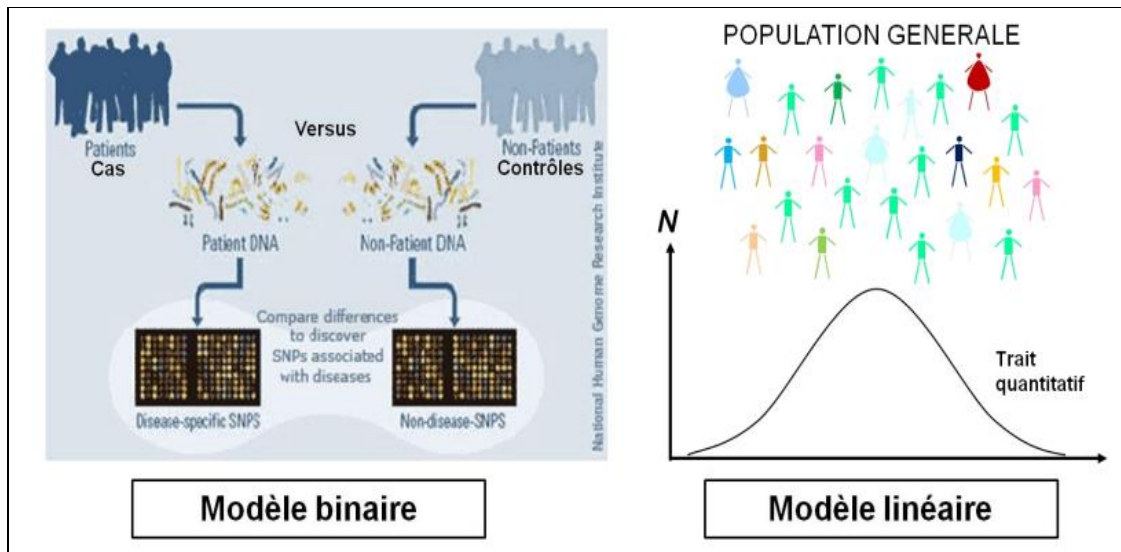


Figure 12: Types de Genome-wide Association Study (Grarup *et al.*, 2014).

Ces études d'association pangénomique ont identifié à ce jour 90 variants génétiques qui augmentent le risque de DT2 (Grarup *et al.*, 2014).

Le locus de TCF7L2 contient le variant ayant l'effet le plus fort (odds ratio : 1,46) (Cauchi *et al.*, 2007). Alors que la majorité de ces loci ont été découverts lors de méta-analyses du consortium DIAGRAM, les loci de traits quantitatifs relatifs au diabète ont été davantage étudiés par le consortium MAGIC. Aujourd'hui, des traits tels que la glycémie à jeun, l'insulinémie à jeun, le taux de glucose à 2h après une HGPO ou encore l'HbA1c ont permis la mise en évidence de 72 loci associés (Grarup *et al.*, 2014). Certains de ces loci sont aussi associés au DT2, mais pas tous. Ces chevauchements partiels posent la question des mécanismes sous-jacents conduisant au DT2. Ce résultat peut par exemple être dû à la difficulté de quantifier la sécrétion d'insuline, un manque de puissance statistique (étant donné l'effet faible de certains SNPs), mais aussi à cause de la multiplicité des mécanismes de pathogenèse du DT2. Des études fonctionnelles ont déjà démontré des mécanismes 24 liés au glucose, au GLP-1, à l'exocytose de l'insuline, à la biogenèse des granules d'insuline ou

encore des mécanismes post-transcriptionnels de maturation de l'insuline (**Grarup et al., 2014**).

I.3.1.2. Causes génétiques des formes rares

I.3.1.2.1. Le diabète néonatal

Le diabète « néonatal » est une maladie génétique rare (1 naissance vivante sur 90 000 à 260 000). Il se définit par l'existence d'hyperglycémies liées à l'insuffisance ou à l'absence d'insuline circulante et survenant avant l'âge d'un an. Ces hyperglycémies nécessitent un traitement soit de façon transitoire dans environ la moitié des cas, soit de façon permanente. Deux grands groupes de mécanisme expliquent la maladie : anomalie de développement du pancréas ou anomalie de fonction de la cellule pancréatique. Les causes génétiques les plus fréquentes de diabète néonatal avec anomalie de fonction de la cellule sont les anomalies du locus 6q24 et les mutations des gènes *ABCC8*, *KCNJ11*, codant pour les sous-unités du canal potassique de la cellule bêta impliqués dans le lien entre métabolisme de celle-ci et sécrétion d'insuline. D'autres gènes sont associés à une malformation du pancréas ou à une destruction des cellules. Comparés aux patients avec une mutation dans *ABCC8* ou *KCNJ11*, les patients avec anomalie de 6q24 ont un poids et une taille de naissance plus faibles, un âge au diagnostic et de rémission plus précoce et une fréquence plus importante de malformations. Les patients avec une mutation dans *ABCC8* ou *KCNJ11* ont des troubles neurologiques et neuropsychologiques chez tous ceux testés finement. Jusqu'à 86 % des patients ayant une rémission récidivent leur diabète à l'âge pubertaire, sans qu'il existe une différence selon la cause génétique (**Beltrand et al., 2014**).

I.3.1.2.2. Le diabète MODY

" **Maturity Onset Diabetes of the Young** " (**MODY**) est une forme de diabète monogénique d'apparition précoce, avant l'âge de 25 ans¹. Il s'agit d'un ensemble de maladies hétérogènes dues à une mutation monogénique hétérozygote à transmission autosomique dominante. Les diabètes MODY représenteraient 2 à 5 % des diabètes mais sont souvent sous-diagnostiqués (**Messaaoui et al., 2016**).

Bien que monogénique, le MODY est génétiquement hétérogène : des mutations hétérozygotes dans six gènes ont à ce jour été identifiées à l'origine d'un MODY. Cinq de ces gènes codent pour des facteurs de transcription (*MODY-1*, 3, 4, 5 et 6) exprimés dans les cellules β -pancréatiques. Le MODY-2 est, quant à lui, dû à des mutations du gène de l'enzyme glucokinase. Tous types confondus, le MODY représenterait 2 à 5 % des diabètes

non insulinodépendants, avec une très forte prédominance des MODY-2 et 3, les autres formes ne concernant jusqu'ici que quelques familles. Tous les gènes du MODY ne sont pas actuellement identifiés, permettant d'envisager un démembrement ultérieur du sous-groupe MODY-X (Messaaoui *et al.*, 2016).

i. Le diabète MODY-2 par déficience en glucokinase

La glucokinase catalyse la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate dans les cellules insulinosécrétoires du pancréas endocrine et dans les hépatocytes : elle constitue dans ces tissus une enzyme clé du contrôle du métabolisme du glucose. Les mutations de la glucokinase associées au diabète diminuent l'activité enzymatique de phosphorylation du glucose. Or, dans les cellules β -pancréatiques, le métabolisme du glucose et l'insulinosécrétion sont fortement dépendants de l'activité de l'enzyme. On observe, chez les sujets porteurs des mutations, une diminution de moitié environ de la sensibilité des cellules β -pancréatiques au glucose. Cela se traduit par une élévation du seuil glycémique induisant la libération de l'insuline, par un décalage vers la droite de la courbe dose/réponse de la sécrétion d'insuline en fonction de la glycémie et par une diminution de moitié de la quantité d'insuline libérée pour un niveau glycémique donné (Velho *et al.*, 1992) & (Byrne *et al.*, 1996).

Dans le foie, la glucokinase joue un rôle important dans le captage hépatique postprandial et le stockage du glucose sous forme de glycogène. La synthèse postprandiale du glycogène hépatique est diminuée, et la production hépatique de glucose augmentée chez les porteurs de mutations de la glucokinase (Velho *et al.*, 1992).

Les mutations du gène de la glucokinase représentent la cause la plus fréquente de MODY en France (50 % des cas). Les anomalies métaboliques du MODY-2 sont présentes dès la naissance et même probablement *in utero*. En effet, dans des familles MODY-2, le poids de naissance des enfants porteurs d'une mutation est réduit par rapport à celui des nouveau-nés non porteurs de la mutation, ce qui suggère une réduction de l'insulinosécrétion et donc de la croissance *in utero* (Hattersley *et al.*, 1998).

ii. Le diabète MODY-3 dû aux mutations d'HNF-1 α (Hepatocyte nuclear factor 1- α)

Le diabète de type MODY-3 se distingue radicalement du MODY-2. Des anomalies sévères de l'insulinosécrétion sont observées chez les patients porteurs de mutation d'HNF-1 α (hepatocyte nuclear factor 1- α) (Byrne *et al.*, 1996) et l'hyperglycémie est beaucoup plus marquée que celle observée au cours du MODY2 (Pearson *et al.*, 2001).

La sensibilité à l'insuline est altérée chez ces patients diabétiques, secondairement à la carence en insuline et à l'hyperglycémie. La physiopathologie du MODY-3 reste incomplètement élucidée. Le gène codant pour HNF-1 α est exprimé dans divers tissus, dont le foie, le rein, le pancréas et le tube digestif. Plus d'une centaine de mutations du gène *HNF-1 α* ont été identifiées dans des familles MODY-3, siégeant dans les domaines fonctionnels du gène ou dans le promoteur (**Fajans *et al.*, 2001**).

L'étude des souris dont le gène codant pour HNF-1 α a été invalidé a fourni des informations sur les mécanismes de survenue du diabète (**Pontoglio *et al.*, 1998**) & (**Dukes *et al.*, 1998**).

L'expression phénotypique du MODY-3 est très variable d'une famille à l'autre et au sein d'une même famille. Par opposition au MODY-2 dont la pénétrance est complète, certains sujets porteurs d'une mutation du gène *HNF-1 α* sont normoglycémiques, alors que leurs germains d'âge comparable sont très hyperglycémiques. Ces porteurs «sains» de la mutation présentent néanmoins des anomalies de l'insulinosécrétion (**Byrne *et al.*, 1996**) et peuvent développer ultérieurement un diabète, en particulier dans des situations d'insulinorésistance, comme la grossesse ou une prise de poids. Le début du diabète survient, dans la majorité des cas, dans la période post-pubertaire (âge moyen au diagnostic: 22 à 26 ans selon les séries), contrairement au MODY-2 (**Pontoglio *et al.*, 2000**).

iii. Les autres formes de MODY

Le MODY-1 est dû aux mutations du gène codant pour HNF-4 α , un membre orphelin de la superfamille des récepteurs nucléaires. Le MODY-1 semble rare (une quinzaine de familles décrites à ce jour), mais sa description ancienne et le suivi prospectif de la très grande famille connue sous le nom de RW a fourni des informations intéressantes (**Fajans *et al.*, 2001**).

Dans cette famille, le diabète apparaît à un âge variable, entre 7 et 40 ans, mais une hyperglycémie survient à terme chez 95% des sujets porteurs de la mutation. L'évolution se fait vers une perte progressive de l'insulinosécrétion, dont témoigne une réponse aux sulfamides hypoglycémisants qui diminue de 1 à 4 % par an. Environ 40 % des patients ne répondent plus aux sulfamides hypoglycémisants après 3 à 25 ans d'évolution, et deviennent « instables » comme des diabétiques de type 1. À l'inverse, certains sujets ont pu être bien contrôlés par ce traitement pendant 40 ans (**Stoffel et Duncan, 1997**).

Les mécanismes moléculaires par lesquels une réduction d'activité HNF-4 α aboutit à un défaut d'insulinosécrétion et au diabète ne sont pas clairement déterminés. Une étude dans des

cellules souches d'origine embryonnaires a démontré que la perte de fonction d'HNF-4 α est associé à une diminution de l'expression de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme du glucose (**Stoffel et Duncan, 1997**).

Les mécanismes physiopathologiques des anomalies de l'insulinosécrétion au cours du MODY-1 sont probablement proches de ceux qui sont impliqués dans le MODY-3, car HNF-4 α est l'un des facteurs réglant la transcription d'HNF-1 α . Réciproquement, il a été récemment rapporté l'existence d'un second promoteur d'HNF-4 α comportant des sites de liaison pour HNF-1 α , HNF- 1 β et IPF-1 (**Thomas et al., 2001**).

Une mutation du site de liaison d'IPF-1 co-ségrégeant avec le diabète a été décrite. Ces résultats suggèrent l'existence d'un réseau interconnectant divers facteurs de transcription impliqués dans le développement et la fonction des îlots pancréatiques (**Stoffel et Duncan, 1997**) & (**Shih et al., 2001**).

Ils suggèrent également la présence de mécanismes physiopathologiques communs dans les différentes formes de MODY (**Lindner et al., 1999,2001**).

D'identification plus récente, le MODY-5 dû à des mutations du gène codant pour HNF-1 β est associé à un phénotype complexe, avec atteinte multiviscérale. On observe souvent chez les porteurs de ces mutations, outre le diabète, des anomalies rénales, morphologiques (kystes rénaux, anomalies du développement rénal) et fonctionnelles avec une insuffisance rénale, une atrophie pancréatique et des anomalies des voies génitales et du bilan hépatique (**Lindner et al., 1999,2001**).

Ce type de MODY semble plus fréquent que ne le laisse penser le petit nombre des observations rapportées dans la littérature (**Stoffers et al., 1997**).

Le facteur de transcription IPF-1 (*insulin promoter factor-1*) joue un rôle fondamental à la fois dans le développement embryonnaire du pancréas et, plus tard, dans le contrôle de la transcription de gènes pancréatiques spécifiques de tissus. IPF-1 est normalement exprimé dans toutes les cellules du bourgeon pancréatique. Son absence chez des souris dont le gène codant pour IPF-1 a été invalidé conduit à l'arrêt du développement pancréatique au stage de bourgeon et à l'agénésie pancréatique. Le MODY-4 par mutation d'IPF-1 semble très rare ; la mutation homozygote de ce gène était associée dans une famille à une agénésie pancréatique responsable d'un diabète néonatal et d'une insuffisance pancréatique exocrine (**Stoffers et al., 1997**).

Les sujets porteurs de la mutation à l'état hétérozygote avaient un diabète cliniquement non insulino-dépendant, secondaire à des altérations profondes de l'insulinosécrétion.

Le facteur de transcription Neuro-D1 (aussi connu comme β -2) est impliqué dans le développement du pancréas endocrine. Son absence chez des souris dont le gène codant pour Neuro-D1 a été invalidé est associée à une diminution de la masse de cellules β -pancréatiques, à une diminution de l'expression du gène codant pour l'insuline et à un diabète sévère. Chez l'homme, le MODY-6 par mutation de Neuro-D1 semble également très rare et ses manifestations cliniques peu décrites (Skoczek *et al.*, 2021).

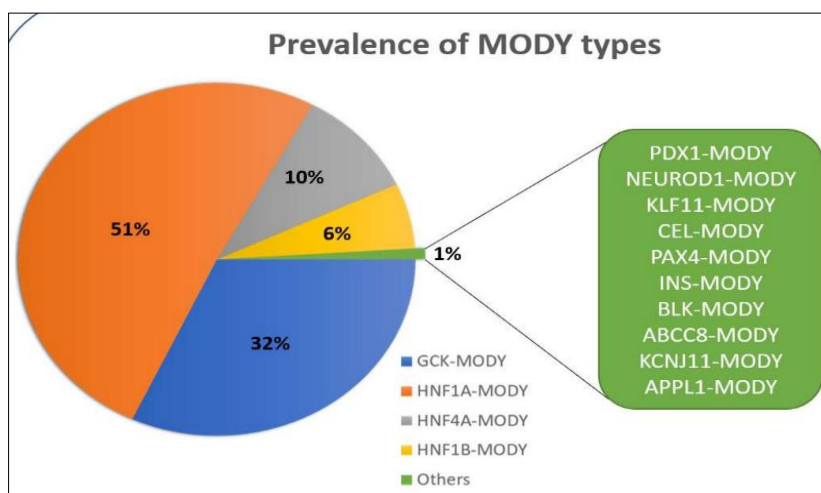


Figure 13: Prévalence des types MODY (Maturity onset diabetes of the young.) dans certains pays européens (Skoczek *et al.*, 2021).

I.3.2. Rôles biologique des gènes identifiés dans les formes rares de DT2

Chez un individu sain, le glucose est transporté dans la cellule β par GLUT-2 (SLC2A2). La glucokinase (GCK) phosphoryle ensuite le glucose en glucose-6-phosphate. Dans le foie, cette enzyme affecte la capacité de stocker le glucose sous forme de glycogène. Dans la cellule β , la glucokinase est limitante dans le métabolisme du glucose, car elle conditionne la glycolyse (Matschinsky, 2009).

La glycolyse par le biais du cycle de Krebs permet notamment d'augmenter le ratio ATP/ADP au niveau de la membrane mitochondriale (Muoio et Newgard, 2008).

Cette énergie produite est détectée par les canaux potassiques et provoque leur fermeture (Koster, 2005).

La dépolarisation qui s'ensuit provoque l'ouverture des canaux calciques ; cet afflux de calcium déclenche l'exocytose de l'insuline (Rajan *et al.*, 1990).

Les gènes impliqués dans le transport du glucose, la glycolyse, le métabolisme mitochondrial et la sécrétion de l'insuline sont régulés par des facteurs de transcription qui conditionnent le bon développement des tissus embryonnaires, mais aussi adultes (Fajans *et al.*, 2001).

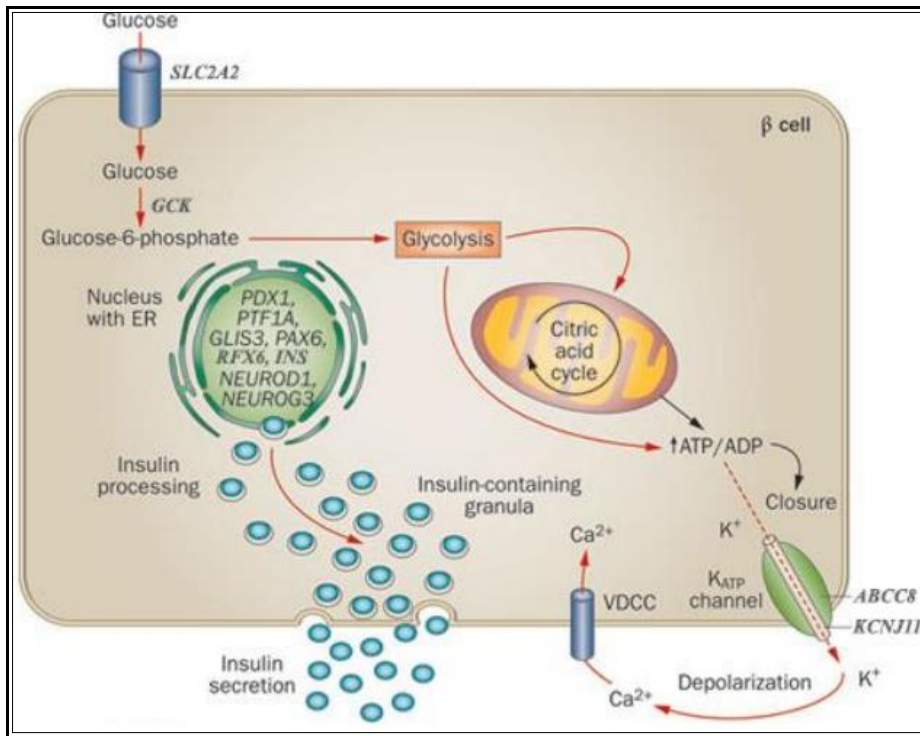


Figure 14: Mécanisme de la sécrétion d'insuline dans la cellule β chez un individu sain (Karges *et al.*, 2012).

Chez un individu présentant une forme monogénique de diabète, différents défauts génétiques de la cellule β peuvent avoir un effet direct ou indirect sur la sécrétion d'insuline. (Figure) Une mutation délétère dans SLC2A2 conduit à une diminution de l'afflux de glucose dans la cellule β (Michau *et al.*, 2013).

Si GSK est déficient, le défaut de phosphorylation du glucose réduit la production d'ATP et réduit le stockage du glycogène dans le foie (Rothman *et al.*, 1995).

Des mutations activatrices du canal potassique (ABCC8, KCNJ11) provoquent une hyperpolarisation de la membrane bloquant l'exocytose de l'insuline (Proks *et al.*, 2005) & (Vaxillaire *et al.*, 2007).

Des mutations dans le gène INS conduisent à une proinsuline anormale qui ne peut pas être maturée normalement dans le réticulum endoplasmique (Colombo *et al.*, 2008).

Cette accumulation provoque une toxicité de la cellule β et in fine son apoptose. Des défauts dans HNF4A, EIF2AK3 et WFS1 augmentent aussi l'apoptose de la cellule β via d'autres mécanismes (Yamada *et al.*, 2006) & (Brickwood *et al.*, 2003).

Des mutations dans les gènes codant pour les facteurs de transcription HNF1B, PDX1, PTF1A, RFX6, GLIS3, PAX6, NEUROD1 et NEUROG3 causent un développement anormal du pancréas ou des cellules endocrines (Haldorsen *et al.*, 2008) & (Wang *et al.*, 2010).

Des altérations de deux autres facteurs de transcription, HNF1A et HNF4A, diminuent la sensibilité au glucose et son métabolisme (Servitja *et al.*, 2009) & (Miura *et al.*, 2006).

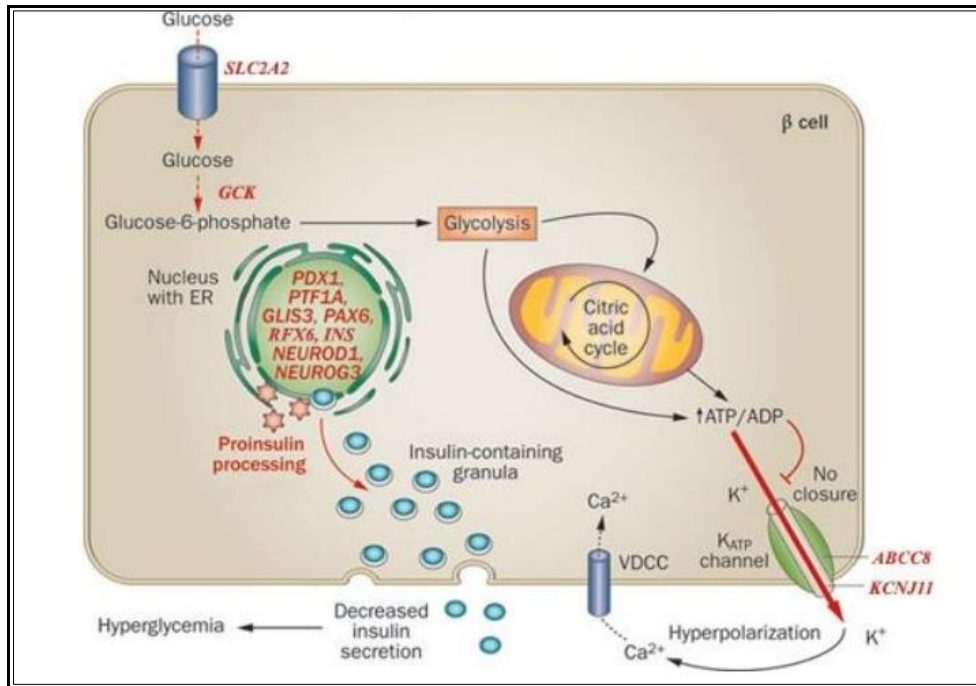


Figure 15: Localisation des défauts génétiques dans la cellule β et leurs effets sur la sécrétion d'insuline (Karges *et al.*, 2012).

Chapitre II : Partie expérimentale

II.1. Matériel et méthodes

II.1.1. Matériel

II.1.1.1. Objectifs de l'étude

Les principaux objectifs de ce travail sont :

- ✓ L'estimation de la relation entre l'hérédité et le diabète de type 2 dans la région de Tébessa.
- ✓ Identifier certains autres les facteurs de risque liés au DT2.
- ✓ Réaliser et analyser des arbres généalogiques.

II.1.1.2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle analytique de type cas-témoins. Ce type d'étude a été choisi car il est rétrospectif, il peut donc être réalisé plus rapidement et à moindre coût, et plusieurs variables d'exposition peuvent être évaluées simultanément.

II.1.1.3. Lieu et période d'étude

Dans le cadre de préparation de cette étude, nous avons effectué une enquête dans la wilaya de Tébessa d'une durée de 2 mois : entre le **25/02/2023** et le **25/04/2023** au niveau des différents établissements hospitaliers :

- ✓ Service de laboratoire de l'établissement hospitalier spécialisé en Obstétrique et de gynécologie Khaldi Abdelaziz.
- ✓ L'Etablissement Hospitalier Bougera Boulaares-Bekkaria.
- ✓ Polyclinique Bachir Mentouri.
- ✓ Maison Diabétique-Cité de Skanska de Tébessa.
- ✓ Polyclinique d'Ouenza.

II.1.1.4. Echantillonnage

L'échantillon comporte des patients diabétiques de type 2 (cas) ou non (témoins) au niveau de la Wilaya de Tébessa. Les cas et les témoins recrutés dans cette étude sont informés sur les objectifs de l'étude et le déroulement du travail et leur consentement est obtenu suite à un questionnaire établi pour recueillir le plus d'informations nécessaires pour l'accomplissement de l'étude. L'échantillon est choisi selon les critères suivants :

- **Critères d'inclusion/exclusion des malades (cas)**

Les patients qui se présentent au niveau des établissements hospitaliers précédemment cités pour un diabète de types 2 ont été inclus dans l'étude. Ils sont vus et inscrits au niveau du registre des diabétiques dans les maisons des diabétiques et des établissements hospitalier de la wilaya de Tébessa. Le diagnostic du diabète a été prononcé par les médecins traitants sur la base des dossiers médicaux des patients.

Ont été exclus de l'étude tous les patients avec manque d'informations dans leurs dossiers médicaux ou les patient atteint d'un autre type de diabète et qui ne sont pas de la wilaya de Tébessa.

- **Recrutement des témoins**

Les témoins sont des personnes indemnes de toute maladie. Ils ont été sélectionnés d'une façon aléatoire au niveau des établissements visités. Les personnes sélectionnées ne sont pas appariées selon le sexe. Les personnes ayant donné leur accord de participation devront avoir les mêmes dossiers médicaux et remplir le même questionnaire.

II.1.2. Méthodes

II.1.2.1. Questionnaire

Les informations concernant chaque patient ont été récoltées à l'aide d'un questionnaire (Voir annexe) préétablie et remplie par l'enquêteur. Le questionnaire renferme les informations suivantes :

- Informations générales
- Informations sur les antécédents familiaux
- Informations sur le diabète et ses complications.
- Informations sur les facteurs de risque, l'état de santé et les habitudes.

II.1.2.1.1. Facteurs sociaux

- **Sexe** : Deux modalités ont été considérées : Hommes/Femmes.
- **Age** : L'âge de chaque personne a été inscrit. Pour le facteur âge deux modalité ont été considérées : <40 ans et ≥40 ans.
- **Statut marital** : Quatre modalités ont été considéré : Marié, Célibataire, Divorcé et Veuf.

- **Résidence :** La commune de résidence a été notée pour chaque participant à l'enquête.

II.1.2.1.2. Paramètres physiopathologiques

- **La taille et le tour de taille :** ont été faite à l'aide d'un mètre-ruban de couturière ou sont prisent à partir du dossier médical de la personne.
- **Le poids :** Les mesures du poids ont été faite à l'aide d'une pèse personne.
- **L'indice de Masse Corporelle (IMC) :** Est un indicateur plus fiable que le poids pour évaluer la corpulence. Il est calculé en divisant le poids (exprimé en kilos) par la taille au carré (exprimée en mètres). La formule est la même pour les hommes et les femmes :

$$\text{IMC} = \text{poids en kg} / \text{taille}^2 \text{ en m.}$$

II.1.2.1.3. Héritéité

- **Antécédents familiaux :** L'ensemble des études épidémiologiques étrangères concorde vers une augmentation du risque de survenue de diabète de type 2 chez les sujets ayant des antécédents familiaux de diabète. Deux modalités ont été considérées : Avec ATCDF/Sans ATCDF.
- **Consanguinité :** La consanguinité est le fruit de la reproduction entre deux individus apparentés, c'est-à-dire partageant un ou plusieurs ancêtres communs. Plus le lien de parenté est proche, plus elle est élevée. Deux modalités ont été considérées : Mariage consanguin / mariage non consanguin.

II.1.2.1.4. Complications liées au DT2

Les complications attribuables à cette pandémie qu'est le diabète de type 2 sont nombreuses, locales ou générales, insidieuses, chroniques et souvent graves (**Jean-Louis, 2013**). Plusieurs complications physiopathologiques associées au diabète ont été considérées sont :

- Cardiopathie
- Rétinopathie
- Néphropathie
- Pied diabétique
- Cholestérol/TG

II.1.2.1.5. Traitement utilisé

Trois modalités ont été considérées : Traitement par ADO / Traitement par insuline / traitement par les deux.

II.1.2.1.6. Habitudes de vie

Ce groupe de facteurs implique

- **Le tabagisme** : Le tabagisme augmentait le risque de diabète de type 2. Deux modalités ont été considérées : Fumeur / Non-fumeur.
- **L'activité sportive** : L'activité physique joue un rôle majeur dans la prévention du diabète de type 2 chez les sujets à risque. Deux modalités ont été considérées : Oui/Non.
- **Le régime alimentaire** : La mise en place d'un régime chez un diabétique de type 2 est une démarche importante à tous les stades de la maladie. Deux modalités ont été considérées : Oui/Non.

II.1.2.2. Paramètres biochimiques

II.1.2.2.1. Paramètres glucidiques

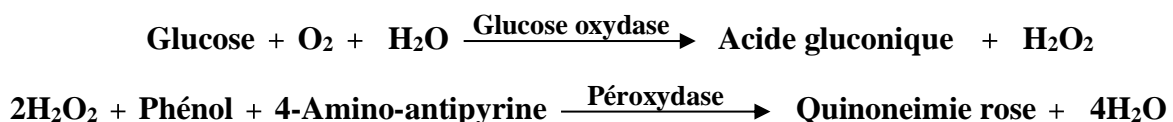
La glycémie est le taux de glucose (de sucre) contenu dans le sang. Sa mesure est très importante pour les deux sujets (diabétiques ou sains).

- **En cas de diabète** : Pour surveiller quotidiennement le taux de sucre dans le sang des patients diabétiques afin de prendre les mesures adéquates pour la stabiliser et pour surveiller l'évolution de la maladie.
- **En cas normale** : il est considéré comme un critère diagnostique pour déterminer la présence ou l'absence de diabète, et pour rester en bonne santé.

a) Dosage de la glycémie à jeun

i. Méthode

Presque toutes les techniques actuelles reposent sur l'utilisation de la glucose-oxydase, couplée à une réaction colorimétrique (Dingeon et Ann, 1975).



ii. Résultats

Tableau 3: Nouveaux critères pour le diagnostic du diabète et des troubles de la glycorégulation (**Drouin et al., 1999**).

<i>Concentration en glucose</i>	<i>g/L**</i>
Diabète (à jeun)	$\geq 1,26$
Intolérance au glucose (à jeun)	$< 1,26$
Hyperglycémie modérée (à jeun)	$\geq 1,10$

** Ne sont mentionnées ici que les glycémies mesurées sur plasma de sang veineux.

b) Dosage de l'HbA1C

L'HbA1c formée par glycation non enzymatique de l'Hb, augmente parallèlement à la glycémie moyenne des 2-3 mois précédant le prélèvement sanguin. Cette augmentation est corrélée au développement des complications dégénératives du diabète. Ce marqueur est aujourd'hui le paramètre de référence dans le suivi du diabète. L'HbA1c doit être inférieure à 7-7,5 % chez les sujets en bonne santé en dehors du diabète comme chez les sujets plus jeunes (**Anais et al., 2016**).

i. Principe

Le sang a été mélangé avec un agent lysant contenant un détergent et une grande concentration en ions borate. L'élimination de la base labile de Schiff a été ainsi achevée durant l'hémolyse. Le sang hémolysé a été mélangé pendant 5 min, à une faible résine échangeuse de cations. Durant ce temps, l'HbA0 est reliée à la résine. Après avoir mélangé l'ensemble, un séparateur spécial a été utilisé pour éliminer la résine du surnageant qui contient l'HbA1. La proportion de HbA1 est donnée en pourcentage de l'Hb totale dans l'échantillon et ceci par le dosage de la fraction d'HbA1 et de l'Hb total à 415 nm en comparaison avec le dosage du standard de l'HbA1 obtenu au cours de la réaction (**Habi, 2014**).

ii. Résultats

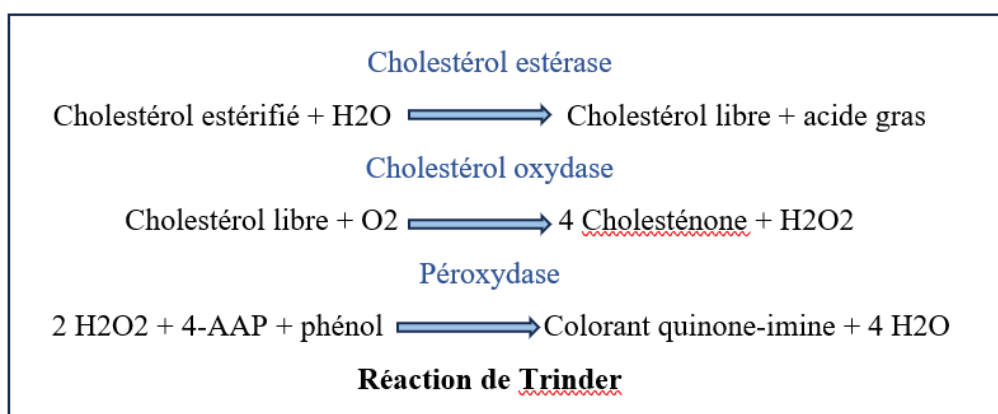
- **4.0 à 6.0%** : état non diabétique ou diabète bien équilibré.
- **6.1 à 6.5%** : diabète bien équilibré.
- **6.6 à 8.0%** : diabète à surveiller. Modification du traitement à envisager en fonction de l'état clinique et du résultat du prochain dosage.
- **Sup à 8%** : diabète non équilibré. Une modification du traitement est recommandée si un résultat équivalent est retrouvé lors du prochain dosage.

II.1.2.2. Les paramètres lipidiques

a) Dosage de cholestérol total

Le cholestérol est une molécule lipophile essentielle à la vie humaine. Il a de nombreux rôles qui contribuent au fonctionnement normal des cellules. Il contribue à la composition structurale de la membrane ainsi qu'à moduler sa fluidité. Le cholestérol fonctionne comme une molécule précurseur dans la synthèse de la vitamine D, des hormones stéroïdes et des hormones sexuelles. Le cholestérol est également un constituant du sel biliaire utilisé dans la digestion pour faciliter l'absorption des vitamines liposolubles (**Di Ciaula et al., 2018**).

➤ **Méthodes colorimétrique enzymatiques** : 99,6% des techniques employées.



➤ **Valeurs cibles** : 3,9 à 5,7 mmol/l (1,50 à 2,2 g/l).

1) Dosage de triglycéride

Le rôle vital des triglycérides dans la vie et les activités humaines est bien connu dans lequel le glycérol est estérifié avec trois acides gras. Il est le constituant principal ou bien la forme majeure d'énergie stockée des huiles végétales et des graisses animales (**Carter, 1972**).

i. Principe

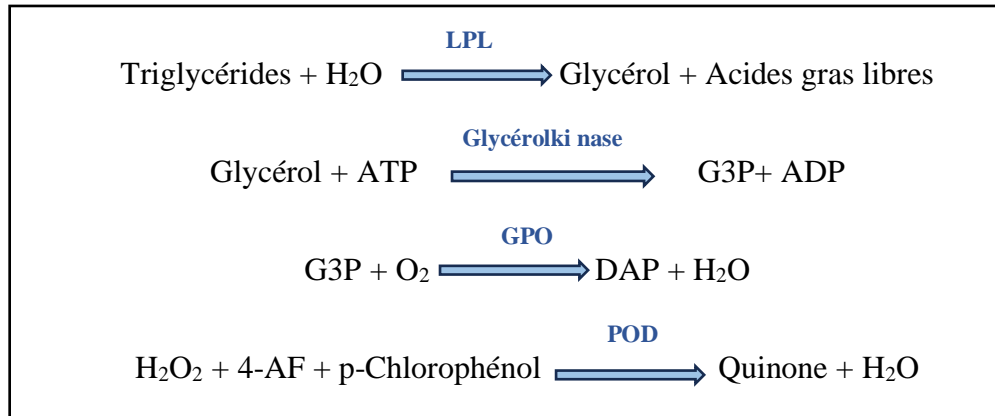
Le matériel utilisé :

- Spectrophotomètre ou analyseur pour les lectures à 505 nm.
- Cuvettes de 1,0 cm d'éclairage.
- Equipement classique de laboratoire.

ii. Méthode

Les triglycérides incubés avec de la lipoprotéinlipase libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorylé par du glycérophosphate déshydrogénase et de

l'ATP en présence de glycérol kinase pour produire du glycérol-3-phosphate et de l'adénosine-5-di phosphate. Le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate et en peroxyde d'hydrogène par le GPO. Au final, le peroxyde d'hydrogène réagit avec du 4-aminophénazone et du p-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase, ce qui donne une couleur rouge. (Buccolo *et al.*, 1973) & (Fossati *et al.*, 1982) & (Kaplan *et al.*, 1984).



➤ **Valeurs cibles :** 0,6 à 1,70 mmol/l (0,5 à 1,5 g/l).

b) Dosage de cholestérol-HDL et cholestérol-LDL

La majeure partie du cholestérol circulant se trouve dans trois grandes fractions de lipoprotéines : très faible densité lipoprotéines (VLDL), LDL et HDL.

$$[\text{Chol total}] = [\text{VLDL-cho}] + [\text{LDL-cho}] + [\text{HDL-cho}]$$

i. Principe

Les lipoprotéines de faible densité (LDL) du sérum ou plasma se précipitent avec le phosphotungstate en présence d'ions magnésium. Après leur centrifugation, le surnageant contient les lipoprotéines de haute densité (HDL). La fraction de cholestérol HDL est déterminée employant le réactif de l'enzyme cholestérol total (Naito, 1984) & (Grove, 1979).

- Les deux principes de dosage de HDL
 - AC spécifique envers les lipoprotéines contenant de l'Apo B (Chylomicrons, VLDL et LDL) + Enzymes cholestérol estérase et oxydase modifiées par le PEG.
 - Réactif masquant (sulfate de dextran) (Chylomicrons, VLDL et LDL) + Enzymes cholestérol estérase et oxydase modifiées par le PEG.

ii. Matériels

- Spectrophotomètre ou analyseur pour les lectures à 505 nm. (500-550).
- Cuvettes de 1,0 cm d'éclairage.
- Equipement classique de laboratoire.

iii. Méthode

• **Précipitation**

1. Doser dans des tubes à centrifuger
2. Mélanger et laisser reposer 10 minutes à température ambiante.
3. Centrifuger 20 min à 4 000 r.p.m. ou 2 min à 12 000 r.p.m.
4. Recueillir le surnageant et transformer selon s'indique sur la détermination de cholestérol total.

iv. Calculs

LDL-Cholestérol calculé (Friedewald)

$$\text{LDLc} = \text{Cholestérol total} - \text{HDLc} - (\text{TG}/5)$$

v. Valeurs cibles

➤ **HDL-cholestérol :**

Tableau 04: Les valeurs d'HDL pour les hommes et les femmes.

	Homme	Femme
Risque inférieur	> 55 mg/Dl	> 65 mg/d
Risque normal	35-55 mg/Dl	45-65 mg/dL
Risque élevé	< 35 mg/Dl	< 45 mg/dL

➤ **LDL-cholestérol**

- Valeurs suspectes à partir de : 150 mg/dL
- Valeurs élevées à partir de : 190 mg/dL

II.1.2.3. Analyse génétique

Un arbre généalogique est une représentation graphique ou bien schéma qui représente la structure des liens familiaux entre les personnes. En biologie moléculaire, se schéma montre l'histoire génétique d'une maladie au fil des générations. Ce type des schémas peut être utilisé pour les taxons de tout type d'être vivant (l'humain, les plantes et les animaux).

Grace au questionnaire destiné aux patients au cours de l'enquête, certaines informations concernant les histoires familiales ont été collectées pour faire tracer les arbres généalogiques qui permettent d'étudier la distribution familiale du DT2 pour une personne concernée, et permet d'indiquer que ce type du diabète est héréditaire ou acquis.

Nous avons tracé les arbres généalogiques en utilisant les symboles montrés dans la figure suivante (Figure 16), à l'aide d'un logiciel " GenoPro " .

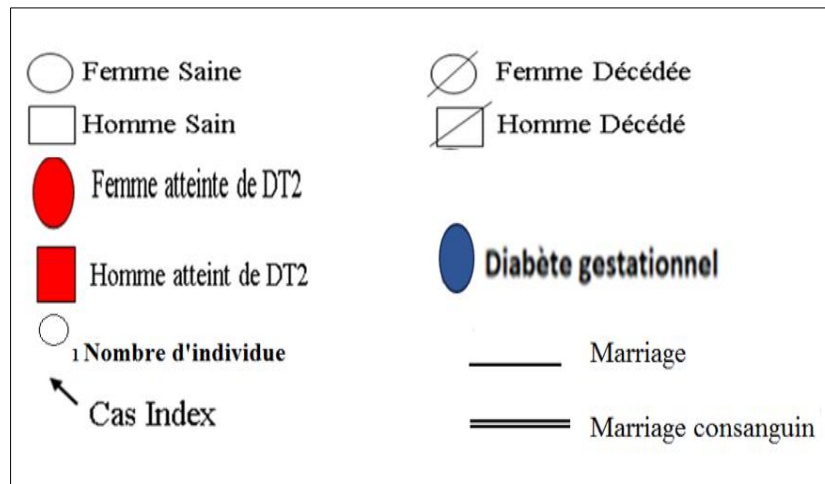


Figure 16: Symboles des arbres généalogiques

II.1.2.4. Analyse statistique

Le traitement des données fait appel à des méthodes statistiques, graphiques, et des analyses pour les arbres généalogiques. L'ensemble des résultats obtenus ont été réalisés avec les logiciels :

- Excel et Access (afin de tracer les graphiques).
- Minitab version 19 (pour réaliser les différents tests statistiques).

Une première **approche descriptive** a été conduite pour décrire les variables comme suit :

- Pour les variables qualitatives, les effectifs et les pourcentages dans chaque modalité sont déterminés en fonction de l'état sanitaire du sujet.
- Pour les variables quantitatives, la distribution est décrite arithmétiquement (moyenne et écart -type) suivi de l'application du test de **Student** afin de comparer les moyennes entre elles.

Une **approche analytique** a été ensuite entreprise afin d'identifier les facteurs de risque des DT2. L'association entre un facteur de risque donné et la probabilité d'atteinte par

le DT2 a été calculée de façon séparée pour chaque facteur grâce à une analyse **uni-variée** en calculant l'**odds ratio (OR)** qui correspond à un rapport de ratios chez les cas et les témoins, avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC_{95%}) qui donne une idée sur la significativité de l'OR.

- ✓ Un OR = 1 : signifie qu'il n'y a pas de relation entre le facteur de risque et la maladie.
- ✓ Un OR > 1 avec un IC_{95%} (n'incluant pas la valeur 1) : signifie que le facteur en question est un facteur de risque significatif pour la maladie.
- ✓ Un OR < 1 avec un IC_{95%} (n'inclue pas la valeur 1) : signifie que le facteur en question est un facteur protecteur significatif.

Les résultats sont ensuite confirmés par le test du **Khi deux**. Ce test est très approprié pour ce type de recherche car il peut tester la relation entre deux variables qualitatives sans avoir besoin de conditions préalables pour la taille de l'échantillon et les modèles de distribution des variables. Ces différents calculs sont effectués à l'aide du logiciel Microsoft Excel® 10.

II.2. Résultats

Notre étude a porté sur 200 personnes regroupées en deux groupes, cas et témoins de sexe et d'âge différents :

- ❖ 100 cas atteints de DT2 (Héréditaire ou Acquis)
- ❖ 100 témoins

II.2.1. Etude descriptive

II.2.1.1. Description de la population selon le sexe

La **figure 17** représente la répartition des 2 groupes de la population de notre étude (sujets diabétiques et sujets sains) en fonction de leur sexe.

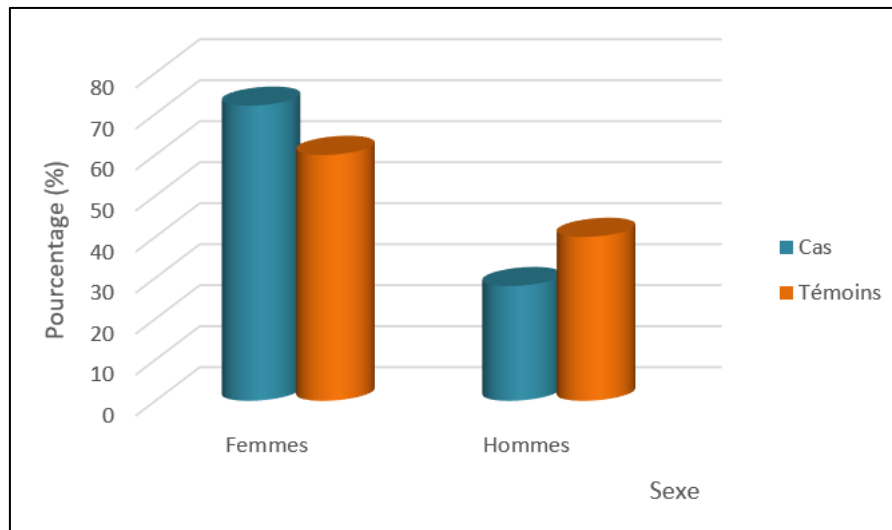


Figure 17: Répartition de la population étudiée selon le sexe.

A partir de cette figure on remarque que :

- ❖ Les femmes représentent la majorité de la population quel que soit le statut des personnes vis à vis du diabète.
- ❖ Le pourcentage des femmes atteintes de DT2 est de 72% alors que le celui des hommes est de 28%.
- ❖ Pour les sujets témoins, le sexe féminin représente 60 % alors que le sexe masculin représente 40 %.

II.2.1.2. Description de la population selon l'âge

La **figure 18** représente la répartition de la population de notre étude (les sujets atteints de DT2 et les sujets témoins) selon l'âge :

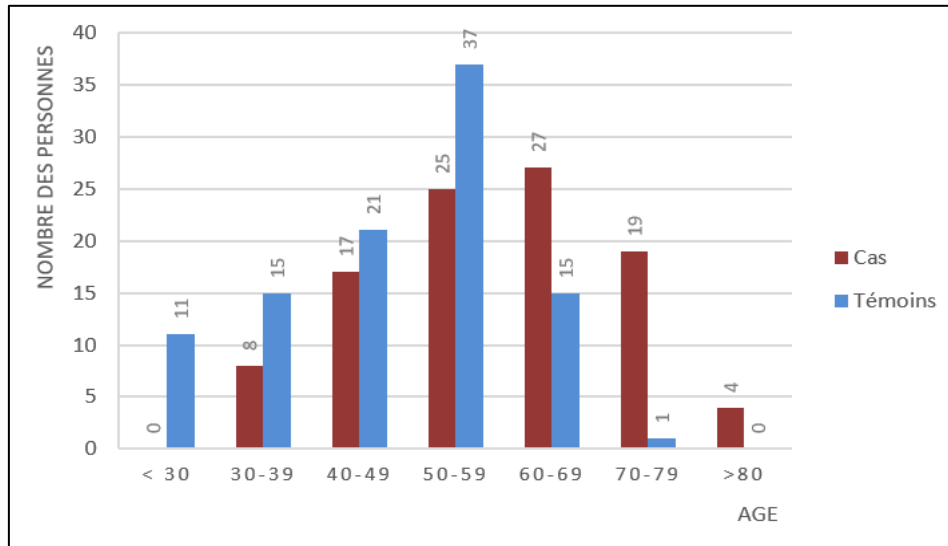


Figure 18: Répartition de la population selon l'âge

D'après la **Figure 18** nous observons que :

- ❖ La distribution des individus de la population étudiée selon l'âge paraît suivre une loi normale chez les diabétiques et les témoins.
- ❖ La plupart des diabétiques à un âge de 40 à 70 ans avec une faible proportion représentant les diabétiques ayant moins de 40 ans ou supérieur à 80 ans.
- ❖ Pour les sujets témoins, l'âge minimal est inférieur à 30 ans alors que l'âge maximal ne dépasse pas les 79 ans.

D'après le **Tableau 05** la moyenne d'âge chez les personnes diabétiques est de 58,60 ans alors que celle des personnes témoins est de 47,40 ans. Le test *t* a montré qu'il existe une différence significative entre l'âge et l'apparition de la maladie avec ($p < 0,05$).

Tableau 05: Comparaison de l'âge des sujets diabétiques et témoins (n=200)

	Statut	Moyenne	Ecart type	Min	Max	Q1	Médiane	Q3	Mode
Age (ans)	Diabétiques	58,60 *	12,6	33	92	49,75	59,5	67,5	62
	Témoins	47,40 *	12,3	24	70	37,5	50	56	55

* = Moyennes significativement différentes ($t=6,31$; $p < 0,05$).

II.2.1.3. Description de la population selon la région géographique

La **Figure 19** représente la répartition de la population étudiée selon la commune d'habitat dans la wilaya de Tébessa.

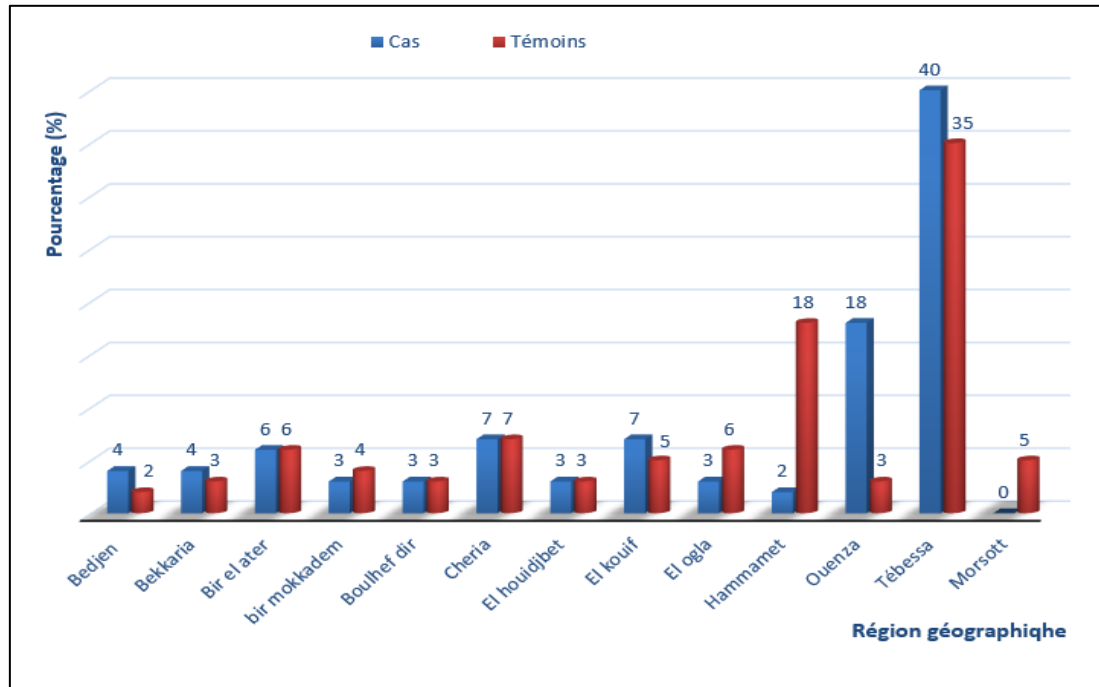


Figure 19: Répartition de la population selon la région géographique.

D'après cette figure on remarque que la commune de Tébessa est de loin la commune la plus présentée dans notre jeu de données et ce pour les sujets atteints de DT2 et pour les témoins (40% et 35% respectivement suivie par les communes de Ouenza et El-Hammamet où nous avons enregistré 18% des diabétique et 18% des témoins respectivement. Dans la commune de Morsott nous n'avons pas enregistré de diabétiques alors la commune de Bedjen compte le nombre le plus faible des témoins.

II.2.1.4. Description de la population selon le statut marital

La répartition de la population selon leur statut marital est présentée dans la **Figure 20**. Les résultats montrent que le statut "Marié" est le plus fréquent pour les sujets atteints de DT2 (80%) suivi par le statut "Veuf" (9%). Le statut "Divorcé" ne représente que 6% des diabétiques alors que les "Célibataires" sont les moins fréquents (5%).

Pour les témoins, la plupart sont mariés (74%). Le statut "célibataire" vient en seconde position (20%). Les veufs ne représentent que 4% et seulement 2% de la population témoins sont divorcés.

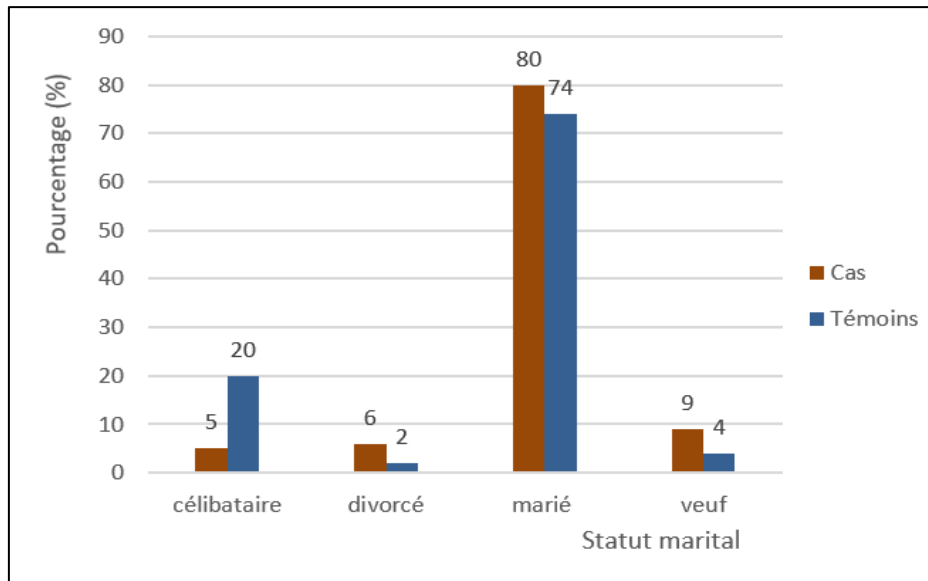


Figure 20: Répartition de la population selon le statut marital.

II.2.1.5. Description de l'âge de découverte de DT2 par les malades de la population

Les différents âges de découverte du DT2 sont catégorisés dans la **Figure 21**.

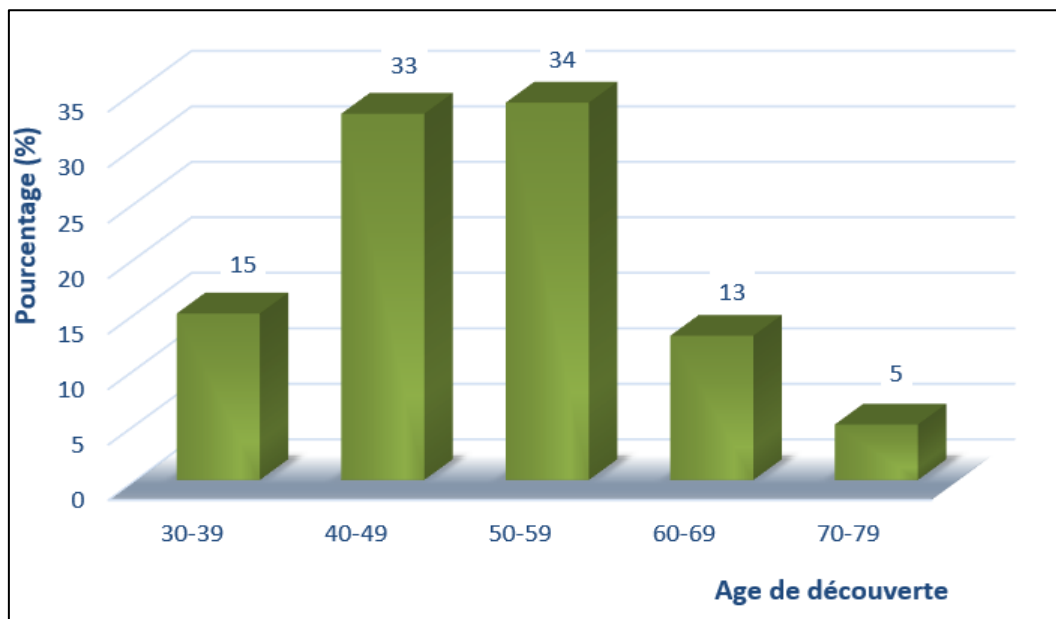


Figure 21: Répartition des sujets diabétiques selon l'âge de découverte de DT2.

D'une manière générale, l'âge de découverte du DT2 le plus fréquent est entre 40 et 59 avec 69% des cas. Dans notre population d'étude, le DT2 n'est découvert avant 30 ans que dans 15% des cas. La découverte du DT2 après 60 est également faible (18% des cas).

II.2.1.6. Description de mode de découverte de DT2

Les différents motifs de découverte du diabète de type 2 sont représenté dans la **Figure 22** :

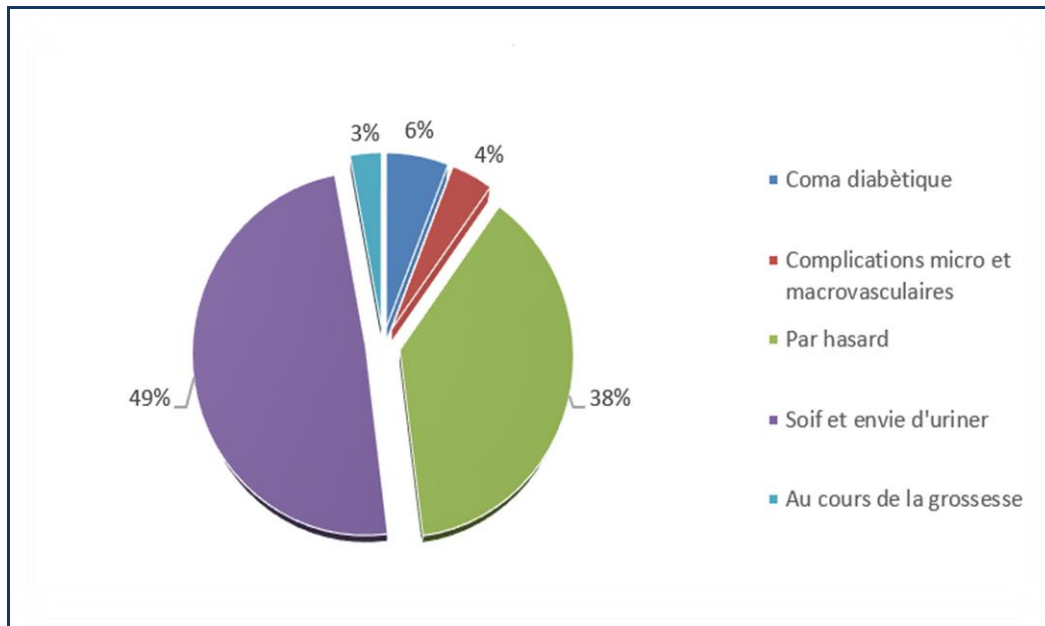


Figure 22: Classification des sujets diabétiques selon le mode de découverte de diabète de type 2.

Les circonstances de détection du DT2 varient d'une personne à l'autre. Quarante-neuf pourcent (49%) des malades découvrent leur diabète suite à leur sensation de soif et l'envie pressante d'uriner. En revanche, 38% des malades découvrent leur diabète par hasard suite à une analyse fortuite de la glycémie. Les autres causes ne représentent que 13% des cas réunis.

II.2.1.7. Description de la population selon l'état pondéral

La majorité des sujets diabétiques sont en surpoids avec une proportion de 54% (**Figure 23**) alors que les sujets en état d'obésité modéré viennent en seconde position avec 32% des cas et les sujets diabétiques normaux représentent une faible proportion (13% des cas).

Pour les des sujets témoins, le statut "normales" représente la majorité des (36%). Les sujets témoins en surpoids et en obésité modéré représentent des proportions similaires (31%) et le reste sont en état d'obésité sévère (2%).

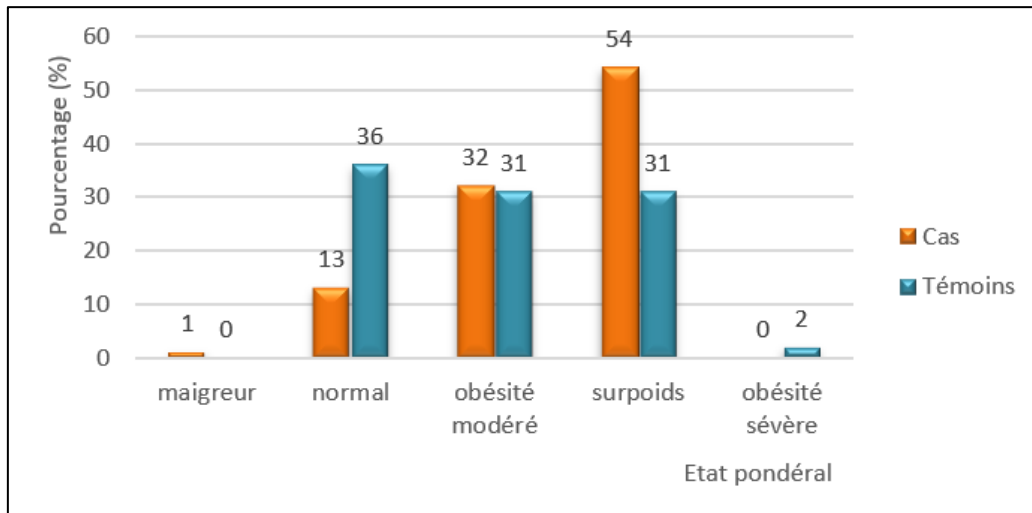


Figure 23 : Répartition de la population selon l'état pondéral.

Le **Tableau 06** représente une comparaison entre les valeurs des paramètres anthropométriques des deux groupes (sujets témoins et sujets atteints de DT2) :

Tableau 06: Comparaison entre les paramètres anthropométriques des sujets atteints de diabète type 2 et des sujets témoins (n=200).

<i>Paramètre anthropométrique</i>	<i>Statut</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>Poids (kg)</i>	Diabétique	78,20	10,3	0,43	0,666
	Témoins	77,4	15,0		
<i>Taille (m)</i>	Diabétique	165,23	7,80	-2,28	0,024
	Témoins	168,01	9,38		
<i>IMC (Kg/M²)</i>	Diabétique	28,73	3,66	1,85	0,066
	Témoins	27,51	5,47		
<i>Tour de taille</i>	Diabétique	90,4	11,0	0,25	0,802
	Témoins	89,9	14,6		

D'après le tableau 06, on peut constater que :

- Il n'y a pas une différence significative entre le poids des sujets diabétiques et le poids des sujets témoins avec moyenne des cas égale à 78,20kg et des témoins de 77,4kg ($p>0,05$).
- Il y a une différence significative entre la taille des sujets diabétiques et la taille des sujets témoins avec moyenne des diabétiques égale à 165,23 cm et des témoins de 168,01 cm ($p<0,05$).
- Il n'y a pas une différence significative entre l'IMC des sujets diabétiques et l'IMC des sujets témoins avec moyenne des diabétiques égale à 28,73 Kg/m² et des témoins de 27,51 Kg/m² ($p>0,05$).
- Il n'y a pas une différence entre le tour de taille des sujets diabétiques et le tour de taille des sujets témoins avec moyenne des diabétiques égale à 90,4 cm et des témoins de 89,9 cm ($p>0,05$).

II.2.1.8. Description de la population selon les antécédents familiaux

La **Figure 24** représente la répartition de notre population d'étude (diabétiques et sujets sains) selon la présence ou l'absence des antécédents familiaux de DT2.

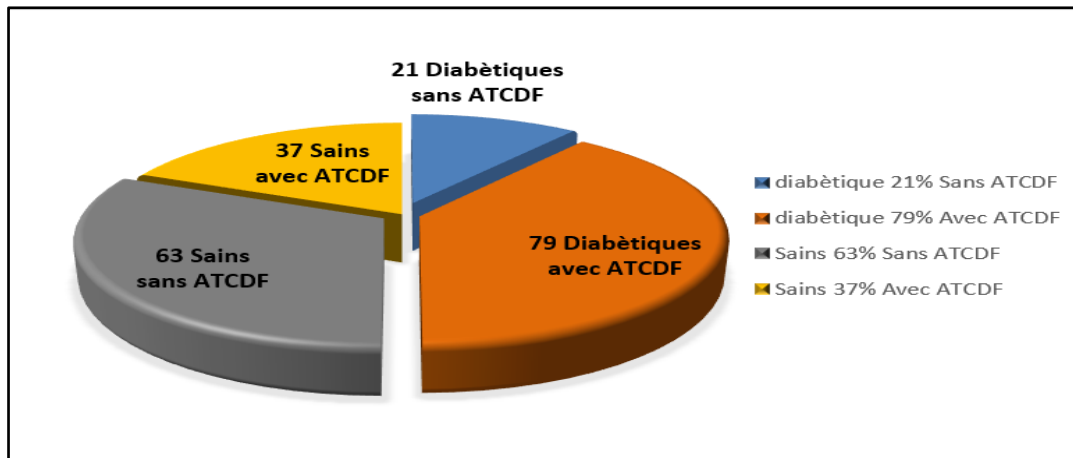


Figure 24: Répartition de la population selon les antécédents familiaux.

A partir de cette figure on remarque que les sujets atteints de DT2 qui ont des ATCDF représentent 79% alors que 21% ne l'ont pas. Chez les sujets témoins, les patients avec ATCDF représentent 37% alors que les patients sans ATCDF représentent 63%.

II.2.1.9. Description des complications associées au DT2

Dans cette étude nous avons remarqué que la plupart des personnes atteintes du DT2 sont affectées par d'autres maladies qui constituent des complications résultantes de

l'évolution du DT2 au cours du temps. Les complications du DT2 chez la population étudiée sont représentées dans la figure suivante (**Figure 25**) :

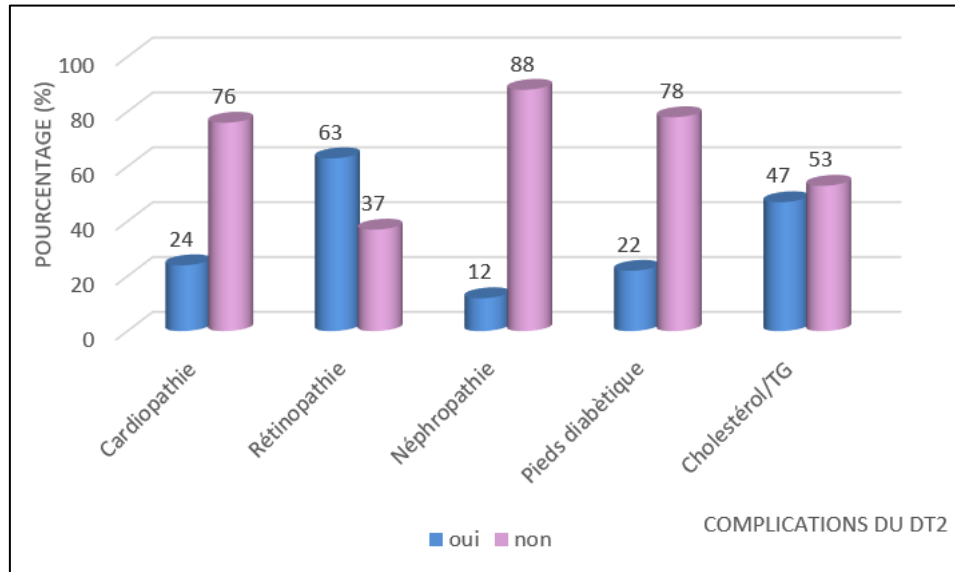


Figure 25 : Description des complications associées au diabète type 2.

A partir de cette figure on remarque que les sujets atteints de DT2 développent des complications avec des proportions différentes :

- ❖ La cardiopathie touche les sujets atteints de DT2 avec un pourcentage de 24%.
- ❖ La néphropathie touche les sujets atteints de DT2 avec un pourcentage de 63%.
- ❖ Le pied diabétique touche les sujets atteints de DT2 avec un pourcentage de 22%.
- ❖ Le cholestérol et le TG touchent les sujets atteints de DT2 avec un pourcentage de 47%.

II.2.1.10. Description de type de traitement suivi par les diabétiques de type 2

Cette figure représente la répartition des diabétiques de la population étudiée selon le traitement utilisé, nous avons remarqué que le traitement varie d'un patient à l'autre. Certains sont traités uniquement par les antidiabétiques oraux (ADO) ou par l'insulinothérapie et certains sont traités par les deux.

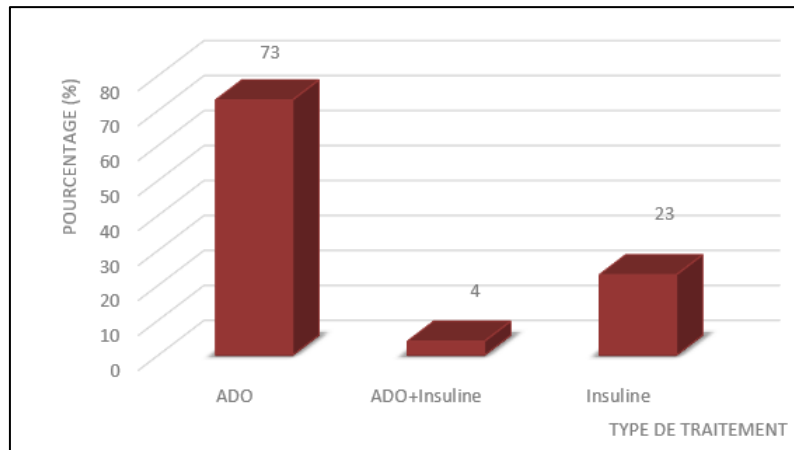


Figure 26 : Description de type de traitement reçu par les sujets atteints de diabète type 2.

A partir cette figure on constate que la plupart des sujets atteints sont traités uniquement par les antidiabétiques oraux (ADO) ou bien par l’insulinothérapie et une proportion faible sont traités par l’association ADO et insulinothérapie.

II.2.1.11. Analyse des paramètres biochimiques associés aux DT2

Les paramètres biochimiques (Glycémie à jeun et HbA1c) des sujets atteints de DT2 et des sujets témoins sont représentés dans le tableau suivant (**Tableau 07**)

Tableau 07 : Description des paramètres biochimiques de la population d’étude (n=200)

<i>Paramètres biochimiques</i>	<i>Statut</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart type</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>Glycémie à jeun (g/L)</i>	Diabétique	1,891	0,684	14,04	<0,05
	Témoins	0,911	0,140		
<i>HbA1c (% d’HbAc)</i>	Diabétique	8,04	1,98	13,22	<0,05
	Témoins	5,343	0,504		

- Il y a une différence significative entre la glycémie à jeun des sujets diabétiques et la glycémie à jeun des sujets témoins avec moyenne des diabétiques égale à 1,891g/L et des témoins de 0,911 g/L ($p < 0,05$).
- Il y a une différence significative entre l’HbA1c des sujets diabétiques et l’HbA1c des sujets témoins avec moyenne des diabétiques égale à 8,04 % et des témoins de 5,34% ($p < 0,05$).

II.2.2. Etude analytique

II.2.2.1. Analyse des facteurs de risque associés aux DT2

L'analyse a été divisée en sept volets : un volet relatif aux facteurs sociaux puis un deuxième relatif aux paramètres anthropométriques, un troisième volet relatif aux habitudes de vie, volet relatif aux complications physiopathologie liées au diabète, et finalement un volet relatif aux antécédents et consanguinité.

II.2.2.1.1. Facteurs de risque d'ordre social

➤ **Effet de l'âge**

Tableau 08 : Degré d'association entre l'âge et le diabète type 2 (n=200)

<i>Facteur de risque</i>	<i>Modalités</i>	<i>Effectif</i>	<i>OR (IC95%)</i>	<i>X²</i>	<i>p</i>
<i>Age</i>	> 40	159	4,04 (1,85-8,80)	13,52	<0,001
	≤ 40	41			

D'après le **tableau 08** on peut constater que les personnes ont un âge > 40 courent un risque 4,04 fois plus élevé d'avoir un DT2 que les personnes ont un âge ≤ 40. La statistique du Khi deux est de 13,52 et la valeur de p<0,001. Avec un seuil de signification de 0,05, Alors que l'association entre l'âge et le DT2 est statistiquement significative.

➤ **Effet du sexe**

La comparaison de sexe des deux sujets diabétiques et témoins par le test de Khi-deux donne les résultats présentés dans le **Tableau 09**.

Tableau 09 : Degré d'association entre le sexe et le diabète type 2 (n=200).

<i>Facteur de risque</i>	<i>Modalités</i>	<i>Effectif</i>	<i>OR (IC95%)</i>	<i>X²</i>	<i>p</i>
<i>Sexe</i>	Femme	132	1,71 (0,94-3,09)	3,20	<0,1
	Homme	68			

Les résultats de la présente étude montrent que les femmes courent un léger risque d'avoir un DT2 par rapport aux hommes (OR = 1,71). Cependant cet effet n'apparaît pas significatif dans la présente étude (IC 95% = 0,94-3,09). Cette constatation est confirmée par le résultat du test X². En effet, une statistique Khi deux de 3,2 est associé à une erreur α élevée (p<0,1). Nous pouvons donc conclure que l'association entre le sexe et le DT2 est statistiquement non significative.

➤ **Effet du statut marital**

La comparaison de statut marital des deux sujets diabétiques et témoins par le test de Khi-deux donne les résultats présentés dans le Tableau suivant :

Tableau 10 : Degré d'association entre le statut marital et le diabète type 2 (n=200).

<i>Facteur de risque</i>	<i>Modalités</i>	<i>Effectif</i>	<i>OR (IC95%)</i>	<i>X²</i>	<i>p</i>
<i>Statut marital</i>	Marié	154	4,32 (1,54-12,01)	8,80	<0,005
	Célibataire	25			

- ❖ Selon le Tableau, il en ressorte que les mariés courent un risque 4,32 fois plus élevé d'avoir un DT2 que les célibataires. La statistique du Khi deux est de 8,80 et la valeur de $p < 0,005$. Avec un seuil de signification de 0,05, Alors que l'association entre le mariage et le DT2 est statistiquement significative.

II.2.2.1.2. Effet de l'obésité

Le tableau suivant représente le degré d'association entre l'obésité et le surpoids et la survenu du DT2.

Tableau 11: Degré d'association entre l'obésité et le diabète type 2 (n=200).

<i>Facteur de risque</i>	<i>Modalités</i>	<i>Effectif</i>	<i>OR (IC95%)</i>	<i>X²</i>	<i>p</i>
<i>Obésité</i>	Obésité modérée	32	2,85 (1,27-6,38)	6,75	<0,005
	Normal	13			
	Surpoids Normal	54 13	2,02 (1,05-3,88)	4,52	<0,05

Les résultats notés dans le **Tableau 11** montrent que les personnes en état d'obésité modérée ont un risque de développer un DT2 de 2,85 fois plus élevées comparé aux personnes normales et cet effet apparait significatif dans la présente étude (IC 95% = 1,27-6,38). De même, les personnes en surpoids ont un égerment un risque de développer un DT2 de 2,02 fois plus élevées que les personnes normales et cet effet apparait significatif.

II.2.2.1.3. Facteurs de risque liés à l'hérédité

➤ Selon les antécédents familiaux

Les risques de développer un DT2 associés à l'atteinte d'un ou de plusieurs membres de la famille en comparaison avec les témoins sont présentés dans le **Tableau 12**. Les comparaisons des antécédents familiaux grâce au test de Khi-deux y sont également consignées.

Tableau 12 : Degré d'association entre les antécédents familiaux et le diabète type 2 (n=200).

<i>Facteurs de risques</i>	<i>Modalités</i>	<i>Effectif</i>	<i>OR (IC95%)</i>	<i>X²</i>	<i>p</i>
<i>Le père</i>	Diabétique	27	1,23 (0,65-2,35)	0,42	<0,1
	Non diabétique	23			
<i>La mère</i>	Diabétique	31	2,54 (1,27-5,09)	7,22	<0,01
	Non diabétique	15			
<i>Père et mère</i>	Diabétique	11	1,93 (0,68-5,45)	1,60	<0,5
	Non diabétique	06			
<i>Les frères</i>	Diabétiques	30	3,46 (1,62-7,4)	11,07	<0,001
	Non diabétiques	11			
<i>Les sœurs</i>	Diabétiques	39	4,27 (2,1-8,68)	17,00	<0,001
	Non diabétiques	13			
<i>Les grands parents</i>	Diabétiques	20	2,02(0,91-4,48)	3,09	<0,1
	Non diabétiques	11			
<i>Les oncles*</i>	Diabétiques	33	1,66 (0,93-2,97)	3,05	<0,1
	Non diabétiques	22			
<i>Les tantes*</i>	Diabétiques	27	2,30 (1,23-4,32)	6,94	<0,01
	Non diabétiques	15			
<i>Les cousins*</i>	Diabétiques	17	3,14 (1,53-6,46)	10,35	<0,005
	Non diabétiques	03			

*= la présence d'une seule personne du côté paternel ou maternel est considérée.

D'après les résultats consignés dans le **Tableau 12**, il apparaît que :

- ❖ Les personnes qui ont des pères diabétiques courent un risque 1,23 fois plus élevé d'avoir un DT2 que les personnes n'ayant pas des pères diabétiques. Cependant, cette association ne paraît pas significative. Le test Khi deux confirme ce résultat.
- ❖ Les personnes qui ont des mères diabétiques courent un risque plus élevé de développer un DT2. En effet, si la mère est diabétique, sa progéniture court un risque 2,54 fois significativement plus élevé d'avoir un DT2 que les personnes n'ayant pas une mère diabétique. Le test Khi deux confirme également ce résultat ($p < 0.05$).
- ❖ Les personnes qui ont simultanément des mères et des pères diabétiques courent un risque de presque 2 fois plus élevé de développer un DT2 que les personnes n'ayant pas des mères et des pères diabétiques. La statistique du Khi deux qui est de 1,60 signifie que l'association entre le père et la mère diabétiques et le DT2 n'est pas significative.
- ❖ Les personnes qui ont des mères ou des pères diabétiques ont un risque de 1,88 fois élevé que les personnes n'ayant pas mères ou des pères diabétiques. La statistique du Khi deux est de 4,70 et la valeur de $p < 0,05$. Avec un seuil de signification de 0,05, Alors que, l'association entre le père ou la mère diabétiques et le DT2 est statistiquement significative.
- ❖ Les personnes qui ont des frères diabétiques courent un risque 3,46 fois élevé que les personnes n'ayant pas des frères diabétiques. La statistique du Khi deux est de 11,07 et la valeur de $p < 0,001$. Alors que, le frère diabétique augmente significativement le risque de l'apparition de DT2.
- ❖ Les personnes qui ont des sœurs diabétiques courent un risque 4,27 fois élevé que les personnes n'ayant pas des sœurs diabétiques. La statistique du Khi deux est de 17 et la valeur de $p < 0,001$. Alors que, la sœur diabétique augmente significativement le risque de l'apparition de DT2.
- ❖ Les personnes qui ont des grands parents diabétiques courent un risque 2,02 fois élevé que les personnes n'ayant pas des grands parents diabétiques. La statistique du Khi deux est de 3,09 et la valeur de $p < 0,1$. Alors que, l'association entre les grands parents diabétiques et le DT2 est statistiquement non significative.
- ❖ Les personnes qui ont des oncles* diabétiques courent un risque 1,66 fois élevé que les personnes n'ayant pas des oncles diabétiques. La statistique du Khi deux est de 3,05 et la valeur de $p < 0,1$. Alors que, l'association entre les oncles diabétiques et le DT2 est statistiquement non significative.

- ❖ Les personnes qui ont des tantes* diabétiques courent un risque 2,30 fois élevé que les personnes tantes* n'ayant pas des tantes*diabétiques. La statistique du Khi deux est de 6,94 et la valeur de $p < 0,01$. Alors que, la tante* diabétique augmente significativement le risque de l'apparition de DT2.
- ❖ Les personnes qui ont au moins un cousin ou une cousine diabétique soit du côté paternel ou maternel courent un risque 3,14 fois plus élevé d'avoir le DT2 que les personnes n'ayant pas de cousins diabétiques. Le test du Khi deux confirme ce résultat.

➤ **Selon la consanguinité**

Les résultats de l'étude comparative de la consanguinité entre les personnes diabétiques et les témoins sont présentés dans le **Tableau 13**.

Tableau 13: Degré d'association entre la consanguinité et le diabète type 2 (n=200).

<i>Facteur de risque</i>	<i>Modalités</i>	<i>Effectif</i>	<i>OR (IC95%)</i>	<i>X²</i>	<i>p</i>
<i>Consanguinité</i>	Diabétique	50	1,77 (1,00-3,13)	3,99	<0,05
	Témoins	36			

D'après le tableau 09, on constate que les personnes qui ont un mariage consanguin dans la famille courent un risque 1,77 fois élevé de développer un DT2 que les personnes ne l'ayant pas. La statistique Khi deux de 3,99 signifie une association significative entre le mariage consanguin et le DT2 ($p < 0,05$).

II.2.2.1.4. Facteurs de risque liés aux habitudes de vie

La comparaison par OR ou par test du Khi-deux de quelques habitudes entre les 2 sujets de notre population d'étude (diabétiques et témoins) donne les résultats présentés dans le **Tableau 14**.

Tableau 14: Degré d'association entre les habitudes de vie et le diabète type 2 (n=200).

<i>Facteur de risque</i>	<i>Modalités</i>	<i>Effectif</i>	<i>OR (IC95%)</i>	<i>X²</i>	<i>p</i>
<i>Activité sportive</i>	Oui	63	0,26 (0,14-0,51)	16,89	<0,001
	Non	137			
<i>Tabagisme</i>	Non-fumeur	153	0,64 (0,34-1,30)	1,75	<0,5
	Fumeur	47			
<i>Régime alimentaire</i>	Avec régime	89	0,42 (0,23-0,74)	8,92	<0,005
	Sans régime	111			

D'après le tableau 14 on peut constater que :

- ❖ Concernant l'activité physique, un OR de 0,26 signifie que l (activité physique est un facteur protecteur. Cela veut dire que les personnes actives ont un risque diminué pour développer un DT2, et cette association est significative avec $p < 0,001$.
- ❖ Il y a une association entre le tabagisme et l'apparition de DT2, c'est-à-dire que les personnes fumeuses ont un risque 1,5 de fois élevé que les personnes non-fumeuses mais cette association n'est pas significative avec $p < 0,5$.
- ❖ le régime alimentaire semble être un facteur protecteur contre le diabète type 2, donc le risque d'attribuer le DT2 se diminue chez les personnes qui suivent un régime alimentaire avec OR de 0,42, et cette association est significative avec $p < 0,005$.

II.2.3. Hérité

II.2.3.1. Description de la population d'étude selon le mode de transmission de DT2

Nous avons établi le profil de 10 personnes atteints de diabète type 2 divisé en deux groupes (patients avec diabète héréditaire et patients avec diabète acquis) des différentes tranches d'âge et des deux sexes, afin de savoir le mode de transmission de DT2.

Les caractères étudiés sont : l'hérité et la consanguinité.

II.2.3.1.1. Arbre généalogique du patient P1

Tableau 15: Informations générales du patient P1

Code du patient	Âge	Sexe	L'ancienneté du diabète
P1	57 ans	Homme	17 ans

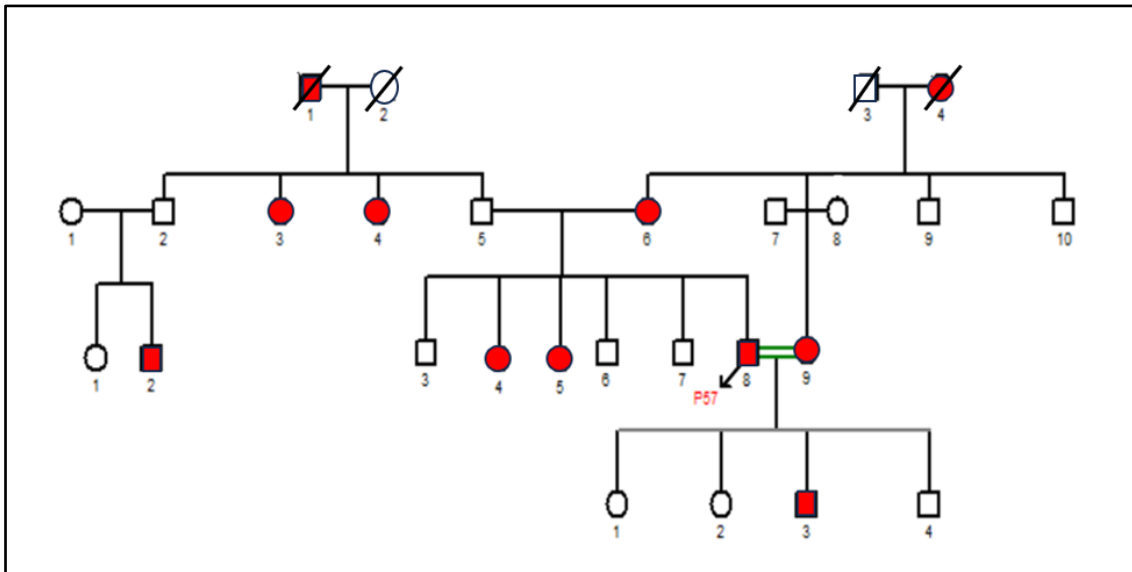


Figure 27: Arbre généalogique du patient P1

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

- ❖ L'individu III8 (57 ans) est un homme atteint de DT2 diagnostiqué à l'âge de 40 ans.
- ❖ Les apparentés du premier degré du malade : Sa mère (II6), ses deux sœurs (III4, III5), sa femme (III9) et son fils (IV3) sont atteints de diabète de type 2.
- ❖ Les apparentés du deuxième degré : Sa grand-mère maternel (I4), son grand-père paternel (I1), ses tantes paternelles (II3, II4) sont diabétiques de type II.
- ❖ Les apparentés du troisième degré : Son cousin paternel (III2) est atteint de DT2.
- ❖ Il existe un mariage consanguin au sein de cette famille entre III8 et III9 qui favorise la transmission du caractère malade vers la génération IV.
- ❖ La transmission est verticale (pas de saut de génération).
- ❖ La transmission est identique quel que soit le sexe du parent atteint, ceci écarte le mode de transmission liée à l'X.

Dans ce pédigrée, on peut constater que le diabète type2 est héréditaire au sein de cette famille. Et très probablement la transmission correspond bien à une transmission autosomique dominante.

II.2.3.1.2. Arbre généalogique du patient P2

Tableau 16: Informations générales du patient P2

Code du patient	Âge	Sexe	L'ancienneté du diabète
P2	46 ans	Homme	9 ans

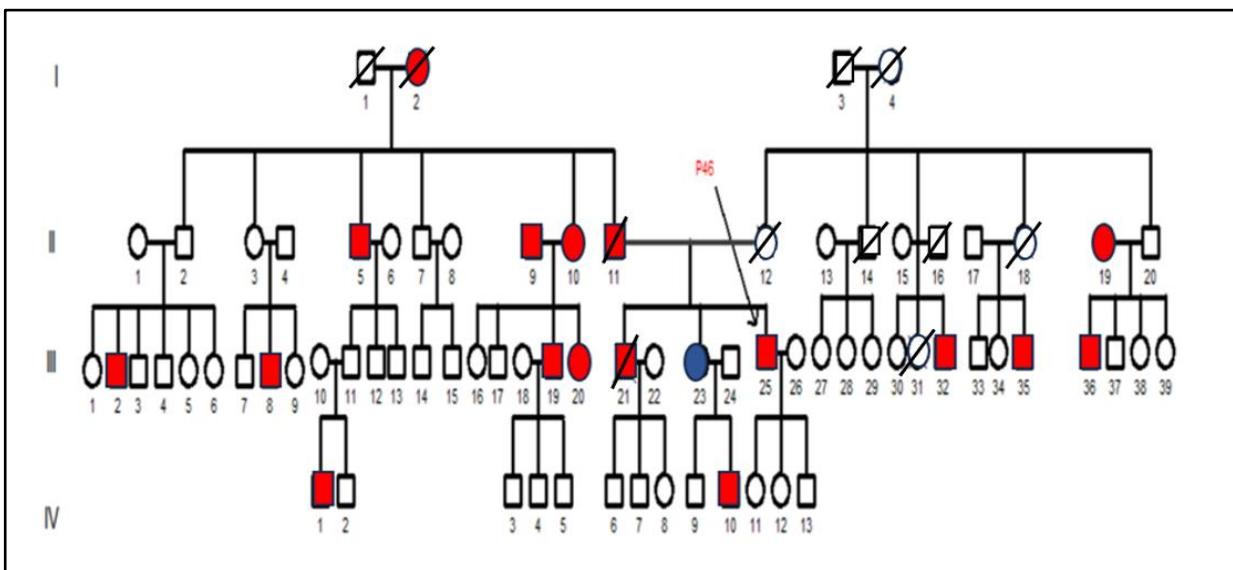


Figure 28: Arbre généalogique du patient P2

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

- ❖ L'individu III 25 (46 ans) est un homme atteint de diabète type 2 diagnostiqué à l'âge de 37 ans.
- ❖ Les apparentés du premier degré du malade : Son père (II11), son frère (III21) sont diabétiques de type 2, et sa sœur (III23) qui est atteinte de diabète gestationnel.
- ❖ Les apparentés du deuxième degré : Sa grand-mère paternelle (I2), son oncle paternel (II5), sa tante paternel (II10), sa tante maternelle (II19) sont diabétiques de type 2.
- ❖ Les apparentés du troisième degré : Leurs cousins, cousines (III2, III8, III19, III20, III32, III35, III36), son neveu (IV10), sont atteints de DT2.
- ❖ Il n'existe aucun mariage consanguin au sein de cette famille.
- ❖ La transmission est verticale (pas de saut de génération).

- ❖ La transmission est identique quel que soit le sexe du parent atteint, ceci écarte le mode de transmission liée à l’X.
- Dans ce pédigrée, il existe deux types de diabète (DT2, Diabète gestationnel), et on peut constater que le diabète type 2 est héréditaire au sein de cette famille. Et la transmission correspond à une transmission autosomique dominante.

II.2.3.1.3. Arbre généalogique du patient P3

Tableau 17: Informations générales du patient P3

Code du patient	Âge	Sexe	L’ancienneté du diabète
P3	64 ans	Femme	10 ans

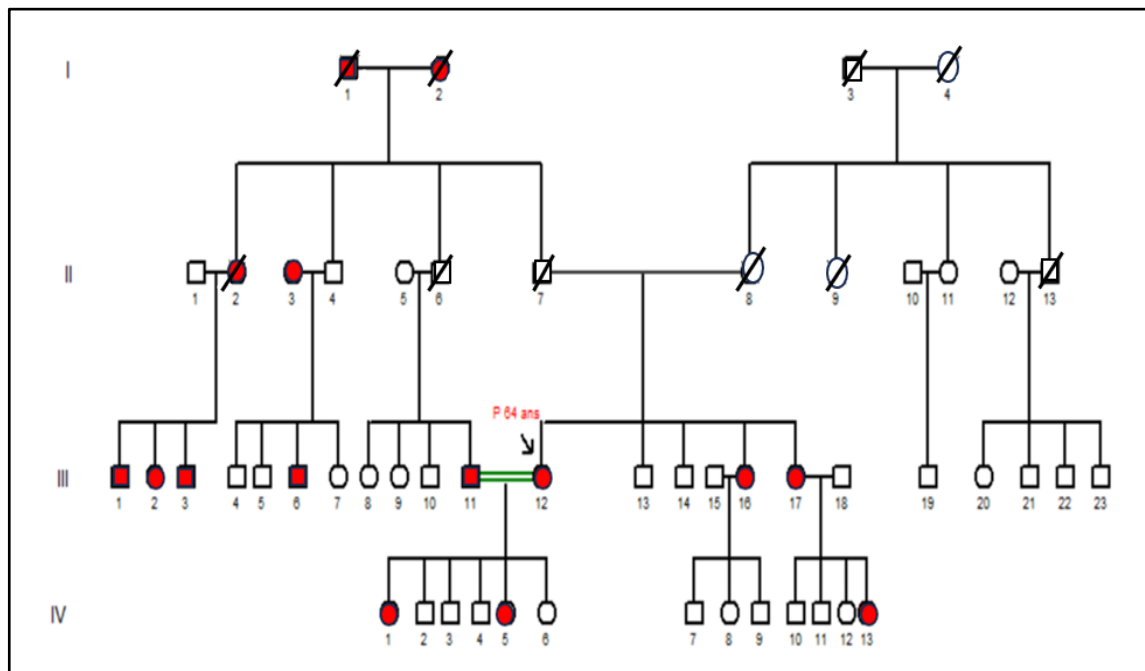


Figure 29: Arbre généalogique du patient P3

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

- ❖ L’individu III12 (64 ans) est une femme diabétique de type 2 diagnostiqué à l’âge de 54 ans. Qui est mariée un mariage consanguin avec son cousin paternel (III11).
- ❖ Les apparentés du premier degré du malade : Son mari (III11), ses deux sœurs (III16, III17), ses deux filles (IV1 et IV5) sont tous atteints de DT2.
- ❖ Les apparentés du deuxième degré : Ses grands-parents paternel (I1, I2), sa tante paternel (II2) sont diabétiques de type 2.

- ❖ Les apparentés du troisième degré : sa nièces (IV 13) , ses cousins et sa cousine paternel (III 1,III 2, III 3, III6) sont atteints de DT2.
 - ❖ La transmission est verticale (pas de saut de génération).
 - ❖ La transmission est identique quel que soit le sexe du parent atteint, ceci écarte le mode de transmission liée à l’X.
- Dans ce pédigrée, on peut constater que le diabète type2 est héréditaire au sein de cette famille. Et très probablement La transmission correspond bien à une transmission autosomique dominante.

II.2.3.1.4. Arbre généalogique du patient P4

Tableau 18: Informations générales du patient P4

<i>Code du patient</i>	<i>Âge</i>	<i>Sexe</i>	<i>L’ancienneté du diabète</i>
P4	65 ans	Homme	20 ans

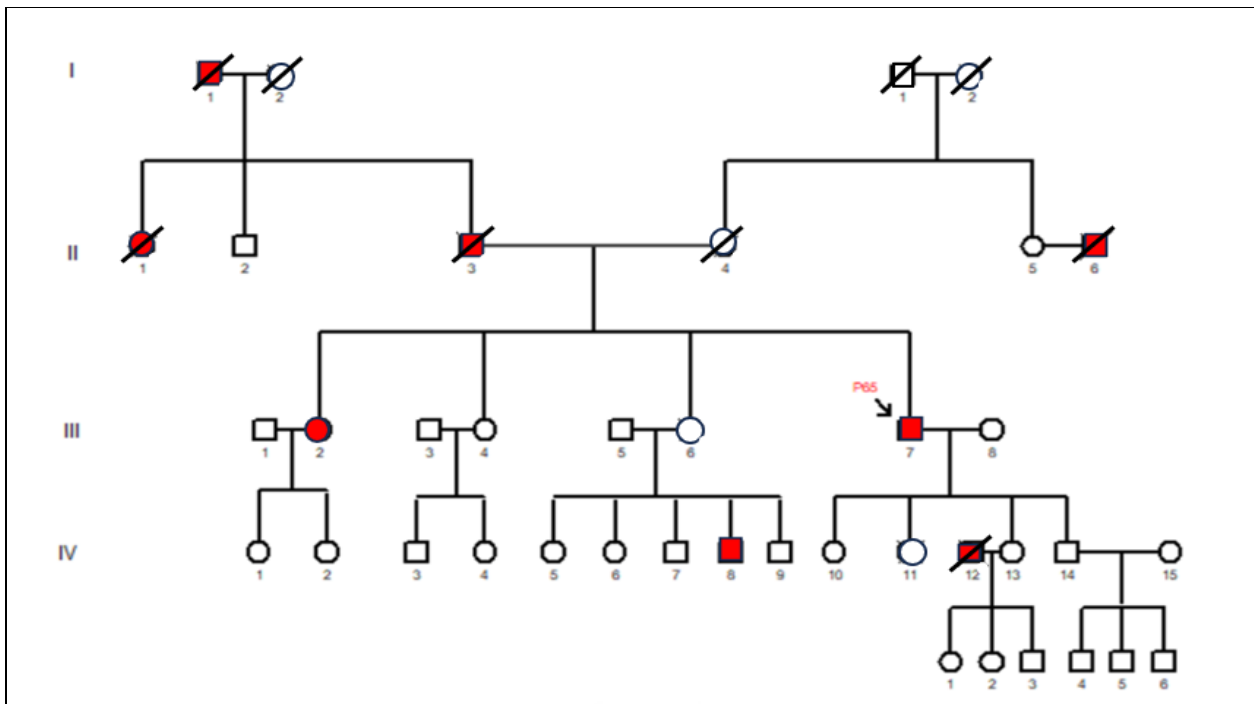


Figure 30: Arbre généalogique du patient P4

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

- ❖ L’individu III7 (65 ans) est un homme atteint de diabète type 2 diagnostiqué à l’âge 45 ans.

- ❖ Les apparentés du premier degré du malade : Son père (II3), sa sœur (III2) sont diabétiques de type 2.
 - ❖ Les apparentés du deuxième degré : Son grand-père paternel (I1), sa tante paternel sont atteints de DT2.
 - ❖ Les apparentés du troisième degré : Son neveu (IV8) est atteint de DT2.
 - ❖ Il n'existe aucun mariage consanguin au sein de cette famille.
 - ❖ La transmission est verticale (pas de saut de génération).
 - ❖ La transmission est identique quel que soit le sexe du parent atteint, ceci écarte le mode de transmission liée à l'X.
- Dans ce pédigrée, on peut constater que le diabète type2 est héréditaire au sein de cette famille. Et très probablement La transmission correspond bien à une transmission autosomique dominante.

II.2.3.1.5. Arbre généalogique du patient P5

Tableau 19: Informations générales du patient P5

Code du patient	Âge	Sexe	L'ancienneté du diabète
P5	54 ans	Homme	16 ans

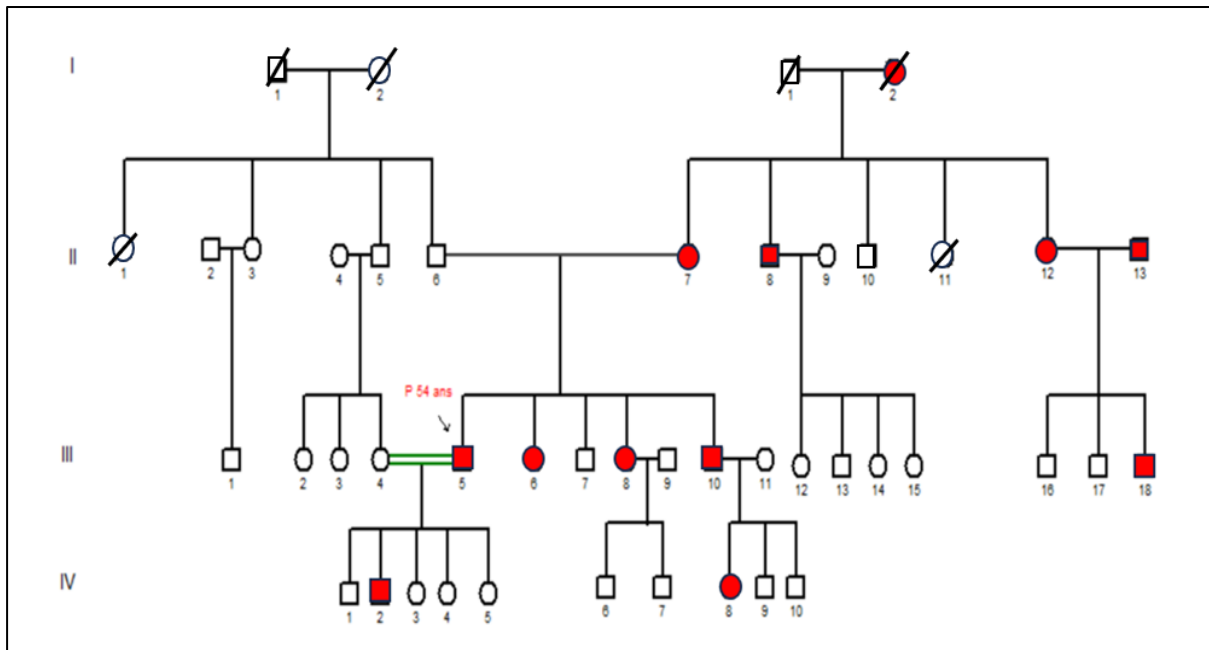


Figure 31: Arbre généalogique du patient P5

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

- ❖ L'individu III5 (54 ans) est un homme malade de diabète type 2 diagnostiqué à l'âge 38 ans, qui est marié un mariage consanguin avec sa cousine paternelle (III4).
- ❖ Les apparentés du premier degré du malade : Sa mère (II7), son frère (III10), ses deux sœurs (III6, III8) et son fils (IV2) sont atteints de diabète de type2.
- ❖ Les apparentés du deuxième degré : Sa grand-mère maternel (I2), son oncle et sa tante maternelle (II8, II12) sont atteints de DT2.
- ❖ Les apparentés du troisième degré : Son cousin maternel (III18) et sa nièce (IV8) sont diabétiques de type 2.
- ❖ La transmission est verticale (pas de saut de génération).
- ❖ La transmission est identique quel que soit le sexe du parent atteint, ceci écarte le mode de transmission liée à l'X.
- Dans ce pédigrée, on peut constater que le diabète type2 est héréditaire au sein de cette famille. Et très probablement La transmission correspond bien à une transmission autosomique dominante.

II.2.3.1.6. Arbre généalogique du patient P6

Tableau 20: Informations générales du patient P6

<i>Code du patient</i>	<i>Âge</i>	<i>Sexe</i>	<i>L'ancienneté du diabète</i>
P6	60 ans	Homme	15 ans

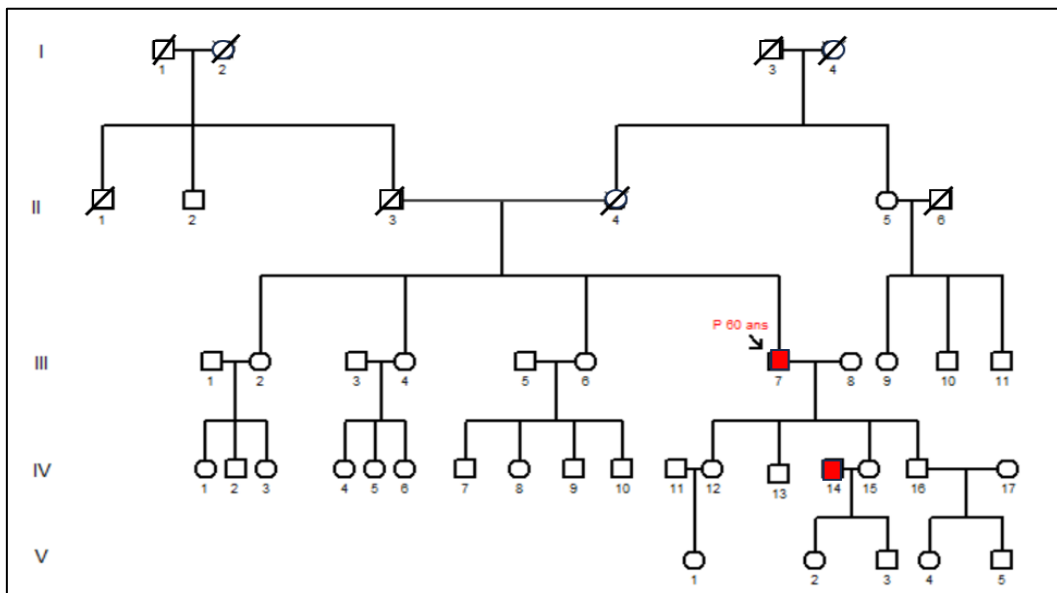


Figure 32: Arbre généalogique du patient P6

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

- L'individu III 7 (60 ans) est un homme atteint de DT2 diagnostiqué à l'âge de 49 ans avec l'absence de l'hérédité familiale et aucun mariage consanguin dans cette famille.
- Il n'y a pas une histoire familiale liée au DT2.
- Tous les membres de cette famille ne présentent aucun signe de la maladie.

Ce cas peut être un diabète sporadique à la cause de l'absence d'une histoire familiale liée au DT2.

II.2.3.1.7. Arbre généalogique du patient P7

Tableau 21: Informations générales du patient P7

Code du patient	Âge	Sexe	L'ancienneté du diabète
P7	45 ans	Femme	6 ans

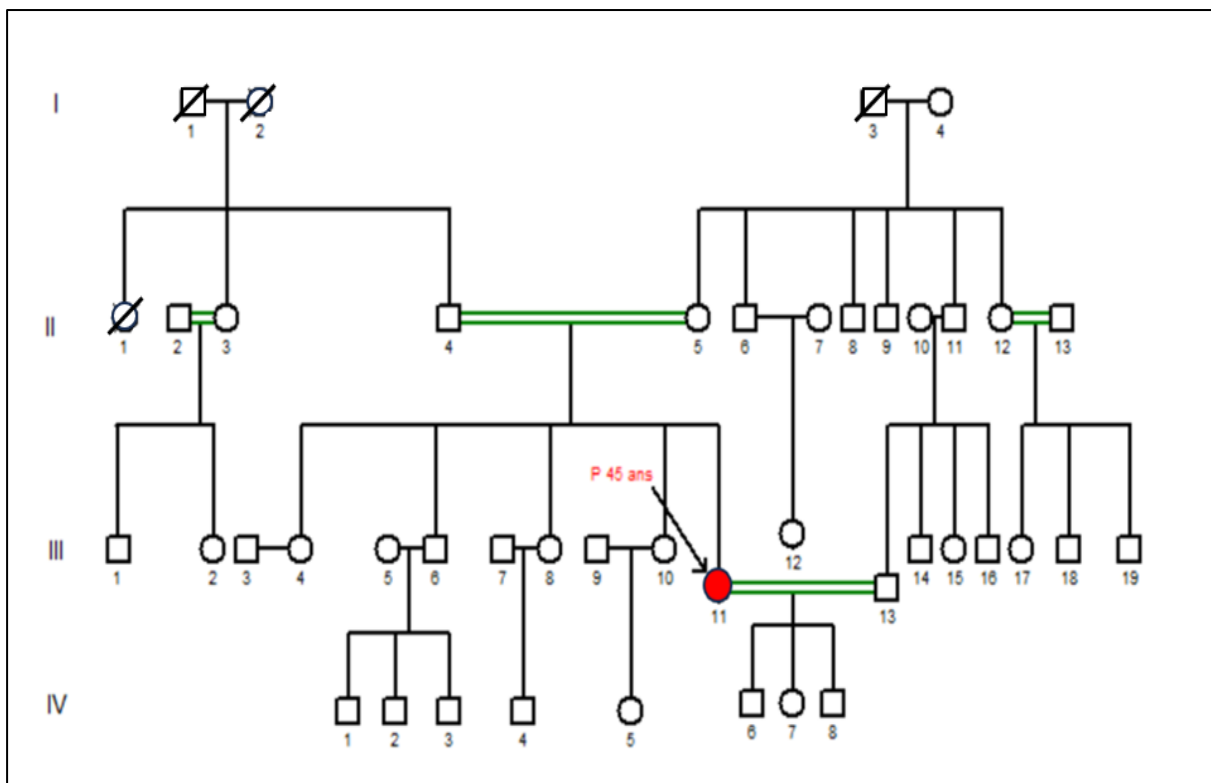


Figure 33: Arbre généalogique du patient P7

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

- ❖ L'individu III 11 (45 ans) est une femme atteinte de DT2 diagnostiqué à l'âge de 39.
- ❖ Il existe 04 mariages consanguins au sein de cette famille.
- ❖ Tous les membres de cette famille ne présentent aucun signe de la maladie.

- Ce cas peut être un diabète sporadique à la cause de l'absence d'une histoire familiale liée au DT2.

II.2.3.1.8. Arbre généalogique du patient P8

Tableau 22: Informations générales du patient P8

Code du patient	Âge	Sexe	L'ancienneté du diabète
P8	65 ans	Homme	15 ans

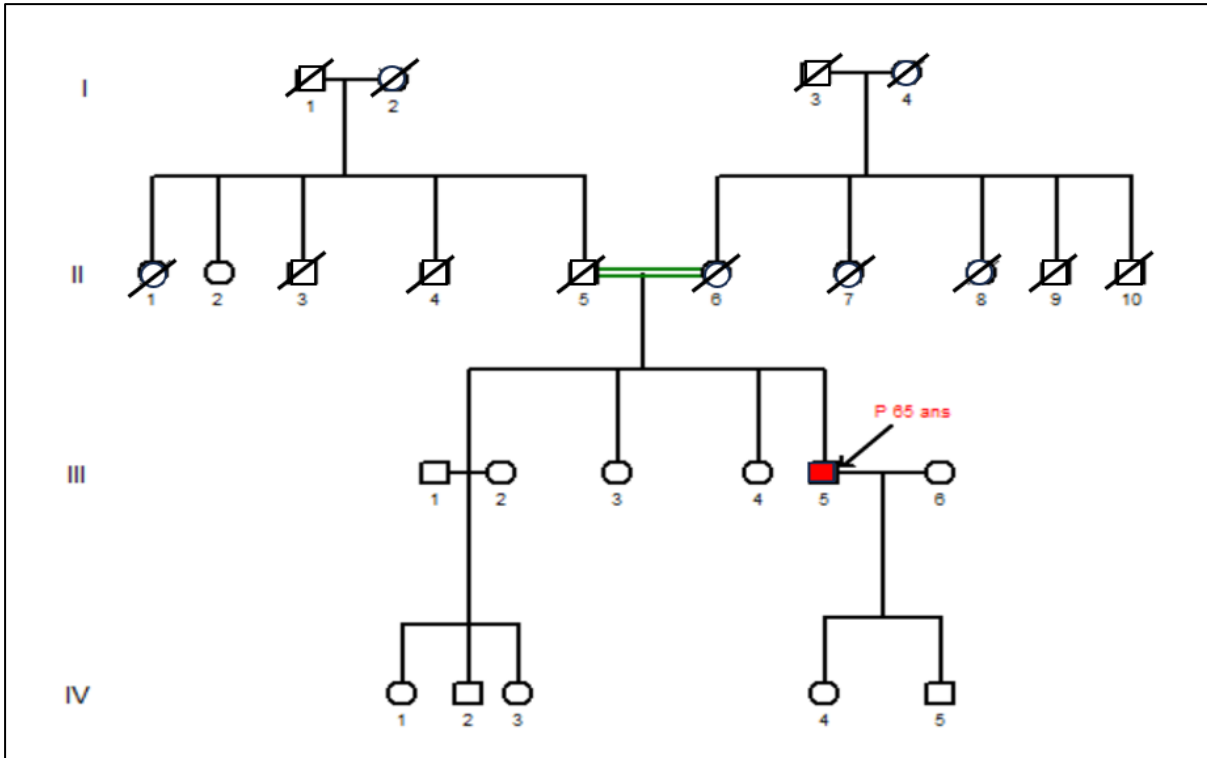


Figure 34: Arbre généalogique du patient P8

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

- ❖ L'individu III 5 (65 ans) est un homme atteint de DT2 diagnostiqué à l'âge de 50 ans.
- ❖ Il existe un mariage consanguin au sein de cette famille.
- ❖ Tous les membres de cette famille ne présentent aucun signe de la maladie.
- Ce cas peut être un diabète sporadique à la cause de l'absence d'une histoire familiale liée au DT2 (absence de la maladie dans la tous les générations sauf III5).

II.2.3.1.9. Arbre généalogique du patient P9

Tableau 23: Informations générales du patient P9

Code du patient	Âge	Sexe	L'ancienneté du diabète
P9	57 ans	Homme	9 ans

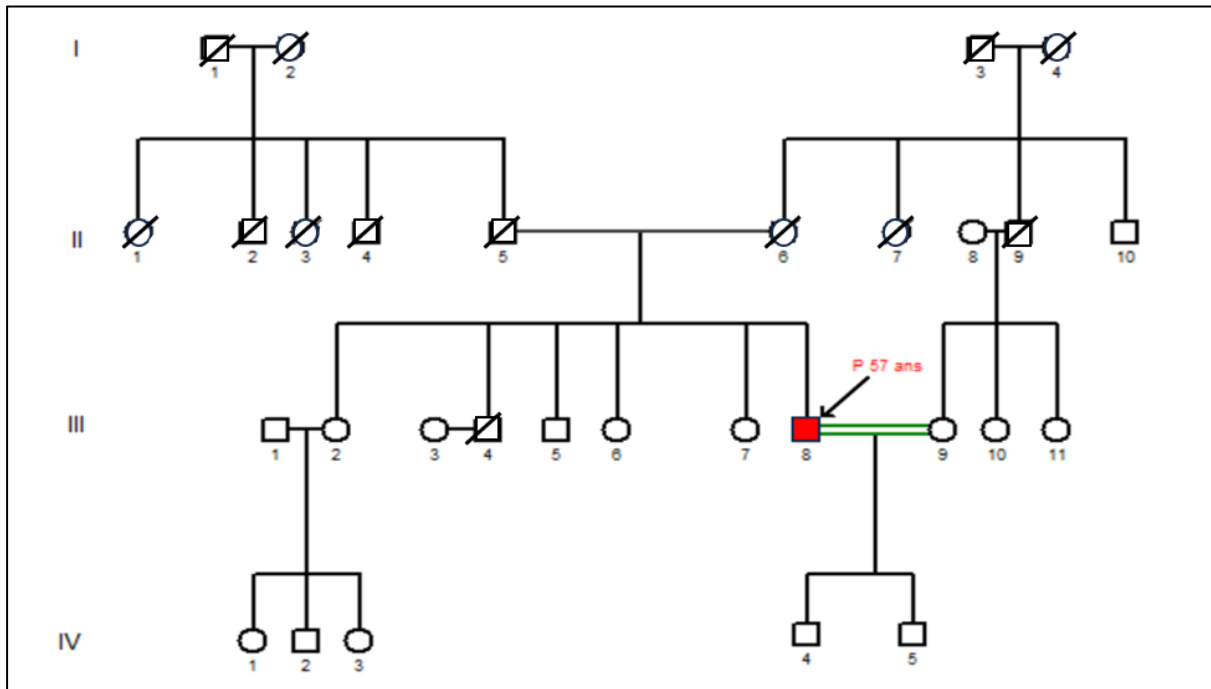


Figure 35: Arbre généalogique du patient P9

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

- ❖ L'individu III 8 (57 ans) est un homme atteint de DT2 diagnostiqué à l'âge de 48 ans. Qui est marié un mariage consanguin avec sa cousine maternelle III9.
- ❖ Tous les membres de cette famille ne présentent aucun signe de la maladie.
- Ce cas peut être un diabète sporadique à la cause de l'absence d'une histoire familiale liée au DT2 (absence de la maladie dans la tous les générations sauf III8).

II.2.3.1.10. Arbre généalogique du patient P10

Tableau 24: Informations générales du patient P10

Code du patient	Âge	Sexe	L'ancienneté du diabète
P10	64 ans	Femme	11 ans

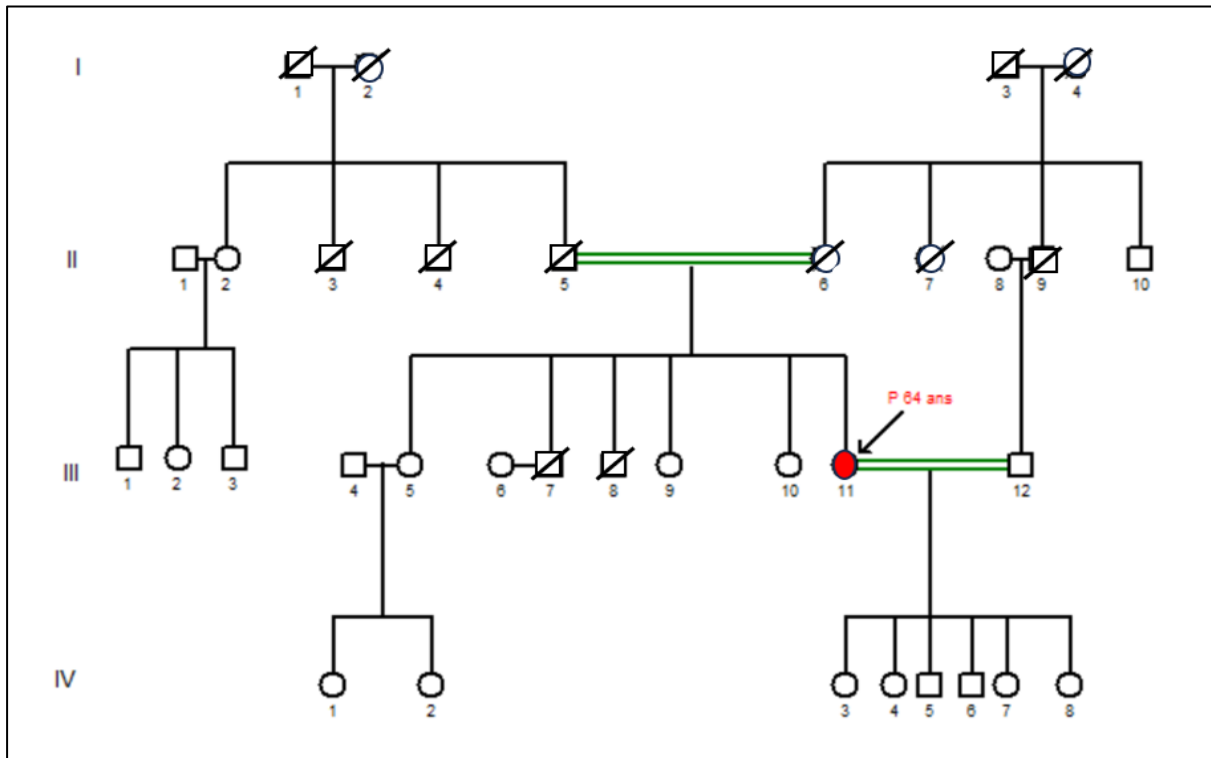


Figure 36: Arbre généalogique du patient P10

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

- ❖ L'individu III 11 (64 ans) est une femme atteinte de DT2 diagnostiqué à l'âge de 53 ans.
- ❖ Il existe deux mariages consanguins au sein de cette famille.
- ❖ Tous les membres de cette famille ne présentent aucun signe de la maladie.
- Ce cas peut être un diabète sporadique à la cause de l'absence d'une histoire familiale liée au DT2 (absence de la maladie dans la tous les générations sauf III5).

II.2.3.2. Analyse des résultats liés au mode de transmission

II.2.3.2.1. Selon l'hérédité

L'analyse des arbres généalogiques étudiées nous a permis de confirmer que le diabète de type 2 est héréditaire avec un mode de transmission autosomique dominante. Le risque d'apparition de la maladie s'augmente avec l'existence des antécédents familiaux.

II.3. Discussion

II.3.1. Epidémiologie

Le diabète pose un problème majeur de santé publique (FID, 2006). Selon les estimations de 2017 de la Fédération Internationale du Diabète (FID, 2017), le nombre de diabétiques dans le monde est de 425 millions. Cette évolution est plus nette dans les pays en développement, et particulièrement en Afrique subsaharienne. De plus, 75% des sujets diabétiques sur le continent ne sont pas diagnostiqués (Djrolo *et al.*, 2012).

L'Afrique du Nord compte parmi les régions qui devraient connaître la hausse la plus importante du nombre de patients diabétiques, principalement de type 2 (DT2) au cours des trois prochaines décennies. En 2017, l'Afrique du Nord et le Moyen-Orient comptaient 39 millions de patients diabétiques, les projections pour 2045 atteignent 82 millions, soit une augmentation de 110 % (Abid *et al.*, 2000).

À l'instar des autres pays, la prévalence du diabète continue d'augmenter en Algérie pour atteindre 14,4 % de la population entre 18 et 69 ans, soient environ 4 millions de personnes atteintes de diabète en Algérie en 2018 (Thomas *et al.*, 2018). L'Etablissement Public de Santé de Proximité de la Willaya de Tébessa a enregistré le nombre des cas des diabétiques de type 1 et de type 2 dans les trois dernières années (2020-2022), parmi les diabétiques seulement (62008) patients atteignent DT2 représentant 85,82% et seulement (10242) patients atteignent DT1 représentant (14,17%) du total du diabétique type 1 et 2 dans cette willaya (DDS – Tébessa).

Ce nombre inclus nombre des malades orientés vers des consultations spécialisés (endocrinologie, cardiologie, urologie, néphrologie, ophtalmologie, médecine interne, orthopédie, ORL) enregistrés au niveau de la maison des diabétiques (Skanska-Tébessa) d'après les dossiers médicaux des patients soit après des consultations dans des cabinets privées ou au niveau des établissements hospitaliers.

II.3.2. Répartition selon la région géographique dans la wilaya de Tébessa

D'après les résultats de cette étude, il existe une disparité géographique très importante du DT2 dans les 13 communes investiguées. La plupart des diabétiques sont situés dans la commune de Tébessa ce qui peut être expliqué par le nombre important d'habitants dans cette commune. Il peut probablement être dû à un déséquilibre d'échantillonnage ou nous avons échantillonné de façon agressive les habitants de la commune de Tébessa. Une enquête réalisée en 2007 dans la région de Tlemcen (ouest Algérien) montre que la

prévalence globale du diabète est de 15,3% en milieu urbain et de 12,9% en milieu rural (**Zaoui et al., 2007**). La même conclusion a été tiré également par (**Christian et al., 2015**) qui ont fait une comparaison entre 3 études réalisé en Afrique (en Brazzaville, en Algérie et au Sénégal) et ils ont conclu que la prévalence du DT2 est plus forte en milieu urbain.

II.3.3. Aspects sociodémographiques

II.3.3.1. Selon le sexe

Nos résultats montrent le pourcentage des femmes atteintes par le DT2 est plus important à celui des hommes (presque 2 tiers contre 1 tiers). D'après l'étude de (**Hongyan et al., 2019**) qui a inclus 3 725 participants, les hommes représentaient 41,2% contre 58,8%, pour les femmes. Par contre, une étude menée en France par (**Detournay et al., 1998**), montre que le diabète de type 2 concernerait plus fréquemment les hommes (55 % des cas environ) que les femmes ce qui semble être une particularité par rapport à d'autres pays. La prévalence du diabète de type 2 se caractérise également par une différence entre les sexes. Dans l'ensemble, la prévalence mondiale du diabète est plus élevée chez les hommes, mais il y a plus de femmes atteintes de diabète de type 2 que d'hommes (**Campesi et al., 2017**). Selon (**Manoudi et al., 2012**) chez les patients marocains (85,6%) sont des femmes. Ce constat est expliqué par la prédominance féminine dans notre échantillon (57,5%). Le sexe féminin est l'un de ces facteurs largement étudié mais dont le rôle semble discutable d'après les auteurs. En effet, il existe une association entre le DT2 et le sexe.

II.3.3.2. Selon l'âge

D'après nos résultats, la plupart de personnes affectées par le DT2 a contracté la maladie à l'âge entre 40 ans à 70 ans avec une différence significative entre l'âge des diabétiques et des témoins. Ces résultats concordent avec ceux rapportés par (**Diop et al., 2013**) qui ont constaté que toutes les études internationales montrent que la fréquence du DT2 augmente avec l'âge. La majorité des patients sont des DT2 (86,1%), sont jeunes (âge moyen : 48,5 ans), avec un âge moyen de survenue du diabète à 38,4 ans, une durée de diabète d'environ 10 ans (**Belhadj et al., 2011**). L'HTA et le DT2 sont associées dans 80% des cas et sont plus fréquentes particulièrement chez les personnes âgées, avec un pic situé entre 66-69 ans, contribuant à la majoration du risque cardiovasculaire (**Diyane et al., 2013**). Nos résultats montrent également que l'âge ≥ 40 est un facteur de risque associé au DT2. En effets, les personnes âgées courent un risque 4,04 plus élevé que les personnes ont un âge < 40 d'avoir un DT2. Notre résultat est concordant avec les résultats de (**Dali-Sahi et al., 2012**)

qui ont trouvé que la répartition de la fréquence du diabète en classe d'âge, dans l'ensemble des populations, révèle que l'âge moyen des patients atteints du diabète de type 2, tout sexe confondu, se situe entre 40 et 54 ans (OR=2.51, 95% CI=1.48-4.25), $p < 0.01$.

II.3.3.3. Selon le statut marital

Selon nos résultats, il en ressort que les mariées courent un risque 9 fois significativement plus élevé d'avoir une DT2 que les célibataires. Les mariés sont pour la plupart des sujets âgés, ils sont stressés à cause des responsabilités par contre les célibataires sont pour la plupart des jeun(e)s et ne sont pas exposés au stress. Il est clair que beaucoup de diabétiques (93%) vivent dans des maisons collectives (OR=0.36, 95% CI=0.20-0.63), $p < 0.01$ (**Dali-Sahi et al., 2012**).

(**Jacobson, 1993**) montre que la dépression est associée à de multiples problèmes de santé, dont le diabète. Selon (**Vreeburg et al., 2009**), les activités élevées de l'axe surrénalien entraînent une augmentation du cortisol et éventuellement du taux de sucre dans le sang. Selon le score de l'échelle d'auto-évaluation de la dépression (SDS), un individu ayant un score de 48 à 80 est plus à risque de développer un diabète qu'un individu ayant un score de 20 à 39 (**Kawakami et al., 1999**).

II.3.4. Complications associées au DT2

II.3.4.1. Cardiopathie

Dans notre étude le pourcentage des patients ayant une cardiopathie sont estimés de 24%. Le diabète de type 2 est à considérer comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant (**Jean-Louis, 2013**). D'après (**Eschwège et al., 1998**), les maladies cardiovasculaires représentent les complications les plus fréquentes du diabète de type 2, entraînant 2 à 3 fois plus de décès que chez les non diabétiques. Les complications cardio-cérébrovasculaires grèvent le pronostic du diabète. La coronaropathie, l'insuffisance cardiaque et l'artérite distale ont des formes cliniques particulières et sont parfois silencieuses.

II.3.4.2. Néphropathie

Dans notre étude le pourcentage des diabétiques ayant une néphropathie sont estimés de 12%, un pourcentage n'est pas élevé a été remarqué par rapport aux diabétiques qui n'ont pas cette complication. La fréquence de la néphropathie diabétique est plus importante chez les diabétiques de type 2 que chez les diabétiques de type 1 (51,65% contre 31,8%). Plus le diabète est ancien, plus cette différence est significative (**Demnati et al., 2010**). La

néphropathie diabétique affectait une population relativement jeune ou les patients âgés de moins de 65 ans représentaient 90% des patients diabétiques de type 2, ce qui est concordant avec les résultats de **(Rossing *et al.*, 2004)**.

II.3.4.3. Rétinopathie

On a trouvé que 63% des patients présentent une rétinopathie (atteinte des yeux : œil et rétine). La rétinopathie diabétique constitue la première cause de cécité avant l'âge de 50 ans et la complication microvasculaire la plus fréquente chez les patients diabétiques de type 2 **(Lajili *et al.*, 2021)**. La fréquence de la rétinopathie varie selon l'ancienneté du diabète. Elle est plus fréquente chez les diabétiques de type 2 pour un diabète évoluant depuis moins de 10 ans alors qu'elle devient plus fréquente chez les diabétiques de type 1 pour un diabète évoluant depuis au moins 10 ans **(Demnati *et al.*, 2010)**.

II.3.4.4. Pied diabétique

Le résultat de nos études montre que le taux de 22% des cas ayant un DT2 présente un pied diabétique. **(Malgrange, 2008)** a trouvé que les troubles trophiques du pied chez le diabétique sont la conséquence de plusieurs mécanismes physiopathologique (liée au diabète) Une étude rétrospective descriptive et transversale, mené par **(Raharinavalona *et al.*, 2017)** a montré qu'il existe d'une corrélation positive entre le mauvais équilibre du diabète (Hb A1C) et le risque podologique ($p \leq 0,05$). Une étude rétrospective descriptive réalisée en 2015 à Lomé montre que les lésions du pied sont fréquentes chez les patients diabétiques de Lomé, et la prévalence du pied diabétique était de 12,90% **(Awalou *et al.*, 2018)**. Une étude descriptive longitudinale prospective, incluant 18 patients présentant des lésions du pied a montré que la complication coronaropathique est présente avec un pourcentage de 29,57% chez les cas **(Azgaou, 2013)**.

II.3.4.5. Cholestérol / TG

Dans notre étude le pourcentage des patients ayant un cholestérol et un TG sont estimé de 47%, un pourcentage est élevé a été remarqué chez les diabétiques souffrent de cette complication par rapport les diabétiques qui ne l'ont pas. Il est observé, au cours du DT2, des anomalies quantitatives et qualitatives des lipides. Les principales anomalies quantitatives sont l'hypertriglycémie et la baisse du HDL-cholestérol (HDL-C). Les anomalies qualitatives comprennent essentiellement des VLDL de grandes taille (VLDL₃), un enrichissement des LDL et HDL en triglycérides, une oxydation des LDL, et une glycation

des apolipoprotéines. (Vergès, 2019). L'incidence du diabète de type 2 atteint des proportions épidémiques ces dernières années en raison du vieillissement de la population et du développement de l'obésité, elle-même secondaire à l'augmentation de la sédentarité et à une alimentation trop riche en graisses (Festa *et al.*, 2006).

II.3.5. Relation entre DT2 et l'obésité

Selon nos résultats, nous avons trouvé une augmentation hautement significative de DT2 chez les patients présentant un surpoids ce qui signifie que l'augmentation de l'IMC favorise l'apparition de la maladie de DT2. L'obésité et le surpoids multiplient le risque l'avoir le DT2 par 6 et 4 fois respectivement comparé aux témoins. L'existence d'une obésité est un facteur de risque important de développer un DT2 chez un sujet génétiquement prédisposé (80% des diabétiques de type 2 sont obèses ou en surpoids) (Carey *et al.*, 1996 ; Lefebvre, 1988 ; Arne, 2003). Plusieurs études confirment l'association entre l'obésité et l'augmentation du risque de diabète de type 2. Ainsi il a été démontré que 2% de personnes en surpoids, et 8% en obésité développeraient un diabète sucré (Power et Degres, 2017).

Parmi les porteurs de complications, 81,6% étaient en surpoids ou obèses. La fréquence des complications était 18,3% chez les patients avec un IMC < 20 kg/m², 40,8% avaient un IMC compris entre 25 et 30 kg/m², alors que, 40,9% à un IMC > 30 kg/m² ($p = 0,001$; RR = 1,34 ; IC 95 % : 1,15-1,56) (Selih *et al.*, 2015). Le surpoids touche l'ensemble des patients (IMC > 25 Kg/ m²), il est plus marqué chez les femmes (IMC > 29,15 > 25 Kg/m²) que les hommes (IMC > 27,78 ± 2,3Kg/ m²). L'IMC moyen des femmes tends vers l'obésité (IMC ≈ 30): (29,15 Kg/ m² ± 3,2) pour le diabète de type 2 (Zeghari *et al.*, 2017). (Belhadj *et al.*, 2011) rapportent que la majorité des patients sont des DT2 (86,1%), sont en surcharge pondérale (IMC moyen : 27,7 kg/m²) et une obésité androïde est retrouvée chez 82,6% des DT2.

II.3.6. Les habitudes de vie

II.3.6.1. L'activité sportive

En ce qui concerne les résultats de l'activité physique, on trouve que l'activité sportive est un facteur protecteur cela veut dire que les personnes actives ont un risque diminué pour développer le DT2. L'activité physique régulière est aujourd'hui reconnue comme un des piliers du traitement du diabète de type 2 (DT2) (Perrin *et al.*, 2008). Les effets bénéfiques de l'activité physique régulière sont bien démontrés, à la fois dans la prévention

du DT2 (diminution de 50% de l'incidence du DT2 chez des sujets à risques métaboliques élevés), mais également dans la prise en charge du DT2 pour améliorer l'équilibre glycémique (amélioration du taux d'HbA1c de 0,7%, en moyenne) et diminuer les comorbidités associées au DT2 (amélioration des chiffres tensionnels, du profil lipidique, diminution de l'insulinorésistance) (**Duclos et al., 2012**).

II.3.6.2. Le tabagisme

On trouve dans la présente étude que le risque de DT2 est multiplié par 2 chez les consommateurs de tabac. Les données de (**Abdallah et al., 2023**), suggèrent que le tabagisme joue un rôle dans la survenue ou la progression des ces complications chez les diabétiques de type 2 (DT2) reste à clarifier.

II.3.6.3. Le régime alimentaire

En ce qui concerne les résultats de régime alimentaire, on trouve aussi que le régime alimentaire est un facteur protecteur cela veut dire que les personnes qui suivent un régime alimentaire sain et équilibré ont un risque diminué pour développer le DT2. (**Paquot, 2005**) trouve que la prise en charge nutritionnelle du patient diabétique de type 2 constitue une étape essentielle de son traitement et s'inscrit de plus dans une prise en charge globale du risque vasculaire. Une réduction de l'apport calorique, avec une perte de 5 à 10 % du poids de départ, constitue un objectif raisonnable chez les sujets avec excès pondéral qui représentent plus de 80 % des patients. De même, (**Fardet, 2014**) montre que le diabète de type 2 peut être prévenu par l'adhésion à une alimentation équilibrée riche en produits végétaux peu raffinés/transformés ayant conservé une structure alimentaire peu déstructurée (source de sucres lents) et une densité nutritionnelle en bioactifs protecteurs élevée (fibres, minéraux, vitamines, polyphénols et caroténoïdes).

II.3.7. Aspect héréditaire

Nous avons montré dans cette étude que le risque de développer un DT2 est plus accentué du côté maternel (OR : x2,5) que du côté paternel (Or : x1,2).

Des études des familles ont estimé que le risque de diabète de type 2 diagnostiqué augmente d'environ deux à quatre fois lorsqu'un ou les deux parents sont touchés. De plus, certains mais pas toutes les études suggèrent que la progéniture dont les mères atteintes de diabète sont plus susceptibles de développer un diabète eux-mêmes par rapport à la progéniture dont les pères étaient diabétiques (**James et al., 2000**).

D'après (**Bener *et al.*, 2013**), 72,9% ont déclaré une histoire familiale de DT2. Les antécédents familiaux de DT2 étaient significativement plus élevés chez les femmes (54,2% ; $P = 0,04$). La prévalence du diabète était plus élevée chez les patients ayant une mère diabétique (25,4% contre 22,1%) et tantes/oncles maternels (31,2% contre 22,2%) comparés aux patients dont le père et les tantes/oncles paternelles sont diabétiques.

II.3.7.1. Analyse des résultats liés au mode de transmission

- **Selon l'hérédité**

Suite à l'étude des arbres généalogiques (vérifiés dans 1, 2, 3, 4, et 5 générations consécutives) Nos résultats montrent que :

- ✓ 100% ont des diabétiques de type 2 héréditaires à un mode de transmission très probablement autosomique dominante.
- ✓ Le risque d'être atteint par le diabète s'augmente avec l'existence des antécédents familiaux.
- ✓ En cas d'absence d'une histoire familiale avec la maladie, l'existence du DT2 chez les patients ou le diabète est acquis est très probablement sporadique.

Après l'enquête de (**Malek *et al.*, 2013**) qui a concerné 86 785 sujets (47 678 hommes et 39 107 femmes), avec une prédominance d'adultes jeunes, âgés de 35 à 54 ans, il montre que plus du tiers des patients avaient des antécédents de diabète dans la famille. Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'un parent du 1er degré.

D'après (**Eschwège *et al.*, 1998**), la prédominance de la transmission du diabète de type 2 par la mère, ainsi que la présence de familles de diabétiques à hérédité purement maternelle ont fait supposer que le génome mitochondrial et/ou le milieu intra utérin hyperglycémique d'une mère diabétique pouvaient être en cause dans certains de ces diabètes de type 2.

Le risque de diabète de type 2 dans ses formes les plus communes, polygéniques, est d'environ 2 chances sur 5 chez les apparentés au 1er degré de sujets diabétiques, en particulier lorsque la maladie est observée avant 50 ans (**Velho et Froguel, 1997**).

- **Selon la consanguinité**

Dans notre étude la consanguinité semble être un facteur favorisant l'augmentation de la fréquence du DT2 chez les diabétiques ayant des antécédents familiaux dans la population

étudié. En effet, le risque est multiplié par 1,8. Une étude de **(Bener *et al.*, 2013)** montre que les antécédents familiaux de DT2 étaient plus élevés chez les patients de parents consanguins que ceux de parents non consanguins. Une étude menée par **(El-Goundali *et al.*, 2022)** dans deux communes marocaines Bni hlal et Foug jema. Les données montrent que les répondants issus des parents consanguins présentaient un risque significativement plus élevé que les issus de parents non consanguins en ce qui concerne le diabète (OR=1,954 [IC à 95%: 1,131-3,375] p=0,016), Il y avait également une différence significative dans la prévalence entre la progéniture de parents consanguins et celle de parents non consanguins pour les cas de diabète (OR=2.889 [IC à 95%: 1.181-7.068] p=0.016). Une étude de **(Alzahrani *et al.*, 2021)** en Arabie saoudite montre que le DT2 était significativement corrélé à la consanguinité ($r = 0,132$, $p = 0,004$) en particulier chez les patients ayant un degré de consanguinité en tant que cousins germains pour les côtés paternel et maternel (odds ratio [OR] = 1,151 et 1,476).

Conclusion

Le DT2 est la forme la plus répandue qui représente 95% des cas diabétique, Il se manifeste de plus en plus partout dans le monde. Notre étude avait pour but d'identifier le rôle de l'hérédité dans l'apparition de DT2 dans la région de Tébessa et de savoir son mode de transmission et certains autres facteurs de risque lié à cette maladie.

A travers l'étude que nous avons conduit 100 sujets atteints de DT2 et 100 sujets témoins, nous pouvons conclure que :

- ❖ Cette maladie apparaît chez les femmes plus que les hommes à un âge avancé, pour cela elle est appelée la maladie des personnes âgées.
- ❖ Les principaux facteurs de risques qui augmentent la prévalence de DT2 dans la population étudiée sont l'hérédité et le mariage consanguin de différents degrés quel que soit le type de DT2 héréditaire ou sporadique.
- ❖ Le mode de transmission le plus probable du DT2 est autosomique dominant, alors que, la présence de la consanguinité augmente le risque de la transmission de la maladie vers la descendance.
- ❖ L'âge, le sexe, le statut marital, l'IMC et le tabagisme sont également constituent des facteurs de risque de DT2 par contre que l'activité physique et le régime alimentaire semble être un facteur protecteur.
- ❖ Parmi les complications fortement associées aux DT2 nous avons pu dégager le pied diabétique, l'hypertension artérielle, la néphropathie, la cardiopathie, la rétinopathie, le cholestérol et le TG.

Enfin, on peut conclure que le diabète de type 2 (DT2) est une maladie multifactorielle complexe. La susceptibilité génétique est clairement nécessaire mais, dans les autres cas, n'est pas suffisante pour conduire à l'apparition du DT2. Des facteurs environnementaux sont déterminants dans le développement de l'insulinorésistance.

Notre travail est la première approche pour l'estimation de la relation entre l'hérédité et le DT2 dans la wilaya de Tébessa. Une enquête exhaustive sur une longue période avec l'étude des interactions entre les facteurs de risque (génétique ou environnementaux) peut mener à des résultats plus fiables. Aussi, l'utilisation des méthodes de génie génétique pourrait être un moyen pour éclaircir le mystère de l'hérédité du diabète type 2.

Références Bibliographique

A

Atlas du diabète de la FID, 2019.

Atlas du diabète de la FID, 3ème édition 2007.

Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M. (2004). Consensus Workshop Group. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the international diabetes federation consensus workshop. Diabetes Care. Volume 27 Issue (7) Pages : 1798-811.

Ahmed A et Khalique N. (2019). Molecular Basis of Blood Glucose Regulation. Blood Glucose Levels.

ATLAS DU DIABETE DE LA FID Huitième édition 2017.

Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, et al. (2000). Support de position de l'American College of Sports Medicine. Activité physique et diabète de type 2. Exercice sportif médico-scientifique. Volume 32, Issue 7, Pages:1345-60.

Anais Farcet , Géraldine Delalande, Charles Oliver, Frédérique Retornaz. (2016). (À propos du dosage de l'HbA1c chez le sujet âgé). Volume 14, Issue (1), Pages : 42-8.

Agostini S, Garçon S, Durieux O, Guénat R, P Peretti. (2005). Aspects du pancréas normal. Variantes et malformations. J Radiol. Volume 86, Issue (2, 6), Pages : 719-32.

Arad, Y., Newstein, D., Cadet, F., Roth, M., & Guerci, A. D. (2001). Association of Multiple Risk Factors and Insulin Resistance With Increased Prevalence of Asymptomatic Coronary Artery Disease by an Electron-Beam Computed Tomographic Study. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, Volume 21, Issue (12), Pages : 2051–2058.

Awalou Mohaman Djibril, Edem Komi Mossi, Agbeko Kodjo Djagadou, Abago Balaka, Toyi Tchamdja, Razak Moukaila. (2018). Pied diabétique: aspects épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif à la Clinique Médico chirurgicale du CHU Sylvanus Olympio de Lomé. Volume 31, Issue (1), Pages : 4.

Azgaou, I. (2013). Évaluation du risque cardiovasculaire chez des patients diabétiques avec ulcération neuropathique du pied. *Diabetes & Metabolism*. Volume 39, Issue (1), Pages : A110-A111.

Bener A et al., (2013). Parental transmission of type 2 diabetes mellitus in a highly endogamous population. Volume 4, Issue (2), Pages : 40-46.

Arner. Phe. (2003).The adipocyte in insulin résistance : Key molecules and the impact of the thiazolidinediones. Volume 14, Issue (4), Pages : 137-145.

Abdallah Al-Salameh, Blandine Tramunt, Alexia Rouland. (2023). Influence du tabagisme sur la mortalité et les complications chez le sujet diabétique, *Médecine des Maladies Métaboliques*, Volume 17, Issue (2), Pages : 117-124.

Abid, A., Chabchoub, S., Jamoussi, H., Kamoun, H., Soussi, S., & Nagati, K. (2000). Direct cost of diabetes in Tunisia. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Volume 50, Issue (1), Pages : 191-191.

Ali, S., et Drucker, D. J. (2009). Benefits and limitations of reducing glucagon action for the treatment of type 2 diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. Volume 296, Issue (3), Pages : E415–E421.

André Scheen. (2013). Numéro : Le Quotidien du Médecin N°9280 Jeudi 14 Novembre 2013.

Alzahrani KM, Fallatah SM, Almeahmadi RA, Alghamdi JS, Alsulaimani AI, Alkhaldi LM, Alsuwayhi AG. (2022). Colorectal Cancer and Its Screening Among Public in the Western Region of Saudi Arabia. *Cureus*. Volume 14, Issue (7), Pages :e27404.

B

Bonnefond A, Boissel M, Bolze A, Durand E, Toussaint B, Vaillant E, et al. (2020). Pathogenic variants in actionable MODY genes are associated with type 2 diabetes. *Nat Metab*. Volume 2, Issue (10), Pages : 1126–34.

Ben Abdelaziz A, Soltane I, Gaha K, Thabet H, Tlili H, Ghannem H. (2006). Facteurs déterminants du contrôle glycémique des patients diabétiques de type 2 suivis en première ligne, *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. Volume 54, Issue (5), Pages : 443-452.

Byrne MM, Sturis J, Menzel S, et al. (1996). Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes mellitus susceptibility gene MODY on chromosome 12. *Diabetes*. Volume 45, Issue (11), Pages : 1503- 10.

Peter-Riesch B et Janic D. (1997) DIABETE DE TYPE 2 (DMT2).

Brickwood, S. et al. (2003). Wolcott-Rallison syndrome: pathogenic insights into neonatal diabetes from new mutation and expression studies of EIF2AK3. *Journal of medical genetics*. Volume 40, Issue (9), Pages : 685- 689.

Bogan J.S. (2012). "Regulation of glucose transporter translocation in health and diabetes. *Annu Rev Biochem*. Volume 81, Pages : 507-532.

Bertolotti A. (2001). Le controle du déclenchement de la synthèse protéique contribue au réglage de la glycémie. *Médecine/sciences*. Volume 13, Issue (3), Pages 189-208.

Beaugerie L, Sokol H. (2014). Les fondamentaux de la pathologie digestive. Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie. Pages : 262.

Buccolo G et al. (1973). Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin Chem*. Volume 19, Issue (5), Pages : 476-482.

Barr, R. G., Nathan, D. M., Meigs, J. B., & Singer, D. E. (2002). Tests of Glycemia for the Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals of Internal Medicine*. Volume 137, Issue (4), Pages : 263.

Baron M, Maillet J, Huyvaert M, Dechaume A, Boutry R, Loiseau H, et al. (2019). Loss-of-function mutations in MRAP2 are pathogenic in hyperphagic obesity with hyperglycemia and hypertension. *Nat Med*. Volume 25, Issue (11), Pages : 1733–8.

Belhadj, M., Malek, R., Boudiba, A., Lezzar, E., Roula, D., Sekkal, F., & Zinai, S. (2011). *DiabCare Algérie. Médecine Des Maladies Métaboliques*. Volume 5, Issue (4), Pages : 24-28.

Beltrand J, Busiah K, VaivreDouret L, Fauret A.L, Scharfmann R, Cavé H, Polak M. (2014). Diabètes sucrés néonataux SY4-03 SFE Lyon 2014 / *Annales d'Endocrinologie* 75. Pages : 252–257.

Bessagnet, F., & Desmoulière, A. (2020). Les reins. *Actualités Pharmaceutiques*. Volume 59, Issue (595-596), Pages : 57–60.

C

Chevreul ME. Ann Chim. (1815). Diabetes in Ancient Times: The Long and Winding Road to Insulin, (Paris). Volume 95, Pages : 319–320.

Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. (2014). Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. Volume 16, Issue (20), Pages : 4–17.

Cahn, A., Miccoli, R., Dardano, A. & Del Prato, S. (2015). New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Volume 3, Issue (8), Pages 638–652.

Cauchi, S. et al. (2007). TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *Journal of molecular medicine*. Volume 85, Issue (7), Pages : 777-782.

Colombo, C. et al. (2008). Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. *J Clin Invest*. Volume 118, Issue (6), Pages : 2148-2156.

Carter Litchfield. (1972). Analysis Of Triglycerides Carter Litchfield (Dept. of Biochemistry, Rutgers University, New Brunswick, NJ) Academic Press, New York and London, 1972. 355 pp. (1973). *Journal of Chromatographic Science*. Volume 11, Issue (8), Pages : 7A–7A.

Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. (2011). L'épidémiologie mondiale du diabète de type 2- perspectives actuelles et futures. *Nat Rev Endocrinol*. Volume 8, Issue (4), Pages : 228 236.

Campesi, I.; Franconi, F.; Seghieri, G.; Meloni, M. (2017). Approches thérapeutiques liées au sexe et au genre pour les complications cardiovasculaires associées au diabète. *Pharmacol. Rés*. Volume 119, Pages : 195–207.

Carey .DG, Jenkins. AB, Campbell.LV, Freund, Chisholm.DJ. (1996). Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women : directe measurment reveal astrong relationship in subjects at both low and higt risk of NIDDM. Volume 45 Pages : 229-235.

Chaouki. (2018). Antidiabétique oraux Professeure Chaouki D ADA/EASD Octobre 2018.

Capeau, J., Desbois-Mouthon, C., Magré, J., Caron, M., Vigouroux, C., Lascols, O., & Cherqui, G. (1996). Mécanismes moléculaires et cellulaires de l'action de l'insuline. Application à la physiologie et à la pathologie. Nutrition Clinique et Métabolisme. Volume 10, Issue (4), Pages : 231–242.

Christian, G. R., Yaméogo, C., Samandoulougou, A., Yaméogo, N. V., Kologo, K. J., Toguyeni, J. Y., & Zabsonré, P. (2015). Diabète en milieu urbain de Ouagadougou au Burkina Faso: profil épidémiologique et niveau de perception de la population adulte. Pan African Medical Journal, 20.

D

Delluc G, Delluc B, Roques M. (2003). La nutrition préhistorique, Périgueux, Pilote 24 Ed., 1996. Association française des diabétiques, le diabète aujourd'hui (guide des diabétiques, paris, Hachette Ed., 1990. Vivre et comprendre le diabète de type 2 Ed., ellipses mars 2003.

Département de santé publique à Tébessa.

Dobson M. (1776). Med Obs Inq. Volume 5, Pages : 298–316.

De Meyer J. (1904). Zentralbl Physiol. Volume 18, Pages : S826.

Daniel Devallois. (2018). 74160 St Julien., 12/11/18. COURS ÉLÈVES TS spécialité, contrôle de la glycémie. Genevois.9p.

Dalamarche P., Dufour M., Perlemuter L. et Multon. (2002). Anatomie, physiologie, biomécanique en STAPS. Edition Elsevier Masson, Paris : 287p.

Dhem A. (2002). Sobotta : Atlas d'histologie. Edition Elsevier Masson inter. Paris : 158p.

Dabelea D, Crume T. (2011). Environnement maternel et cycle transgénérationnel de l'obésité et du diabète. Diabète. Volume 60, Issue (7), Pages : 1849–55.

Dehghan A, Kardys I, de Maat MP et al (2007). Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes. *Diabetes*. Volume 56, Pages : 872–878.

Dukes ID, Sreenan S, Roe MW, et al. (1998). Defective pancreatic b-cell glycolytic signaling in Hepatocyte Nuclear Factor-1 α - deficient mice. *J Biol Chem*. Volume 273, Pages : 24457–64.

Dingeon B., Ann. Biol. (1975). Clin. 33,3.

Drouin, J.F. Blickle, B. Charbonnel, E. Eschwege, P.J. Guillausseau, P.F. Plouin, J.M. Daninos, N. Balarac, J.P. (1999). Diagnostic Et Classification Du Diabète Sucre Les Nouveaux Critères Res P. Sauvanet* *Diabetes & Metabolism (Paris)*. Volume 25, Pages : 72-83.

Di Ciaula, A., Wang, D. Q.-H., & Portincasa, P. (2018). An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. Volume 34, Issue (2), Pages : 71–80.

Diallo F. (2002). Intérêt du dosage de la microalbuminurie chez les diabétiques. Université Chiek Anta Diop De Dakar. Issue (15). Pages : 18.

Djrolo F, Houinato D, Gbary A, Akoha R, Djigbénoùdé O, Sègnon J. (2012). Prévalence du diabète sucré dans la population adulte à Cotonou, Bénin. *Med Maladies Metab*. Volume 6, Issue (2), Pages : 167-9.

Detournay, B. Vauzelle-Kervroedan, F. Charles, M.A. Forhan, A. Fagnani, F. Fender, P. Eschwege, E. (1998). Épidémiologie, prise en charge et coût du diabète de type 2 en France. Vol 25, Issue (4), Pages : 358-359.

Diyane K, El Ansari N, El Mghari G, Anzid K, Cherkaoui M. (2013). Caractéristiques de l'association diabète type 2 et hypertension artérielle chez le sujet âgé de 65 ans et plus [Characteristics of the association type 2 diabetes and hypertension in the elderly aged 65 and over]. *Pan Afr Med J*. Volume 14, Pages : 100.

Dawid Skoczek, Józef Dulak and Neli Kachamakova-Trojanowska. (2021). Maturity Onset Diabetes of the Young—New Approaches for Disease Modelling. Volume 22, Issue (14), Pages : 7553.

Demnati C, Khiari K, Hadj Ali I, M'Chirgui N, Lakhoua Y, Ben Abdallah N. (2010). P64 Fréquence de la microangiopathie chez les diabétiques de type 1 et de type 2, Diabetes & Metabolism. Volume 36, Issue (1), Pages A54-A55.

Duseti, N., & Iovanna, J. (2020). Organoïdes dérivés des adénocarcinomes pancréatiques. Médecine/sciences. Volume 36, Issue (1), Pages : 57–62.

Duclos, M., Oppert, J.-M., Vergès, B., Coliche, V., Gautier, J.-F., Guezennec, C.-Y., ... Strauch, G. (2012). Activité physique et diabète de type 2. Médecine Des Maladies Métaboliques. Volume 6, Issue (1), Pages : 80–96.

Diop, S.-N., Wade, A., Lokrou, A., Diédhiou, D., & Adoueni, V.-K. (2013). Prise en charge du diabète de type 2 en pratique médicale courante en Afrique sub-saharienne : résultats de l'étude AMAR-AFO au Sénégal et en Côte-d'Ivoire. Médecine Des Maladies Métaboliques. Volume 7, Issue (4), Pages : 363–367.

Dali-Sahi M, Benmansour D, Aouar A et Karam N., (2012). Étude de l'épidémiologie du diabète de type 2 dans des populations endogames de l'ouest algérien. Lebanese Science Journal, Volume 13, Issue (2).

E

Eschwège, E., Simon, D. & Balkau, B. (1998). Le diabète de type 2 vu par l'épidémiologiste. Dis-Manage-Health-Outcomes. Volume 4 Issue (1), Pages : 1–12.

Elhadd, T.A., Al-Amoudi, A.A., Alzahrani, A.S. (2007). Epidemiology, clinical and complications profile of diabetes in Saudi Arabia: a review. Ann. Saudi Med. Volume 27, Issue (4), Pages : 241-50.

El Goundali K, Chebabe M, Zahra Laamiri F, Hilali A. (2022).The Determinants of Consanguineous Marriages among the Arab Population: A Systematic Review. Volume 51, Issue (2), Pages : 253-265.

F

Fujioka K. (2007). Pathophysiology of type 2 diabetes and the role of incretin hormones and beta-cell dysfunction. Issue (3-8).

Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. (2001). Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. Volume 345, Pages : 971–80.

Flavien BESSAGUET, Alexis DESMOULIÈRE. (2021). Le pancréas. Actualités Pharmaceutiques. Volume 60, Issue (607), Pages : 55–59.

Farmaki P, Damaskos C, Garmpis N, Garmpi A, Savvanis S, Diamantis E. (2020). Complications of the Type 2 Diabetes Mellitus. Curr Cardiol Rev. Volume 16, Issue (4), Pages : 249-251.

Filipe De Vadder, Gilles Mithieux. (2015). (Contrôle de la glycémie par l'axe nerveux intestin-cerveau), Med Sci (Paris). Volume 31, Pages : 168–173.

Fossati P et al. (1982). Clin. Chem. Volume 28, Issue (10), Pages : 2077-2080.

Fronfrède M. (2013). Diabète et rein revu. Francophone des laboratoires, N°455, Pages : 46-47.

Fardet, A. (2014). Procédés technologiques, valeurs santé des aliments, et diabète de type 2. Médecine Des Maladies Métaboliques. Volume 8, Issue (6), Pages : 608–611.

Festa A, Williams K, D'Agostino R Jr, et al. (2006). The natural course of beta-cell function in nondiabetic and diabetic individuals: the insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes. Volume 55, Pages : 1114–20.

Fédération Française des Diabétiques.

G

Girard, J. (2013). Le rôle du rein dans l'homéostasie du glucose. Médecine Des Maladies Métaboliques, 7(1), 41–48.

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., ... Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. International Journal of Molecular Sciences. Volume 21, Issue (17), Pages 6275.

Girard J. (2001). Diabète de type 2 physiopathologie. La revue de praticien. Issue(49). Page 22.

Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2. (2022). Jun 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

Grarup, N., Sandholt, C. H., Hansen, T. & Pedersen, O. (2014). Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: from genome-wide association studies to rare variants and beyond. *Diabetologia*. Volume 57, Pages : 1528-1541.

Guinard H. (2001). *Physiologie humaine*. Edition Pradel. Paris: 606p

German C et al. (2014). Diabète de type 2 : Prise en charge initiale, VIDAL Recos Recommandations en pratique 2014, 5ème éd. Issy-Les-Moulineaux : Vidal. Pages : 2600.

Groop, L. et al. (1996). Metabolic consequences of a family history of NIDDM (the Botnia study): evidence for sex-specific parental effects. *Diabetes*. Volume 45, Pages : 1585-1593.

Grove, T.H. (1979). The Effect of Reagent pH on Determination of High-Density Lipoprotein Cholesterol by Precipitation of with Sodium Phosphotungstate-Magnesium. *Clinical Chemistry*. Volume 25, Pages : 560-564.

Gastaldelli A. (2011). Role of beta-cell dysfunction, ectopic fat accumulation and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. Issue (1), Page : S60-5.

H

Hinnen, Debbie ARNP. (2013). The Role of the Kidney in Hyperglycemia. *The Journal of Cardiovascular Nursing*. Volume 28, Issue (2), Pages : 157–165.

Harris MI. (1990). Noninsulin-dependent diabetes mellitus in black and white Americans. *Diabetes Metab Rev*. Volume 6, Issue (2), Pages : 71-90.

Hotamisligil GS (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. Volume 444, Issue(7121), Pages : 860–867.

Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, et al. (1998). Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet*. Volume 19, Issue (3), Pages : 268–70.

Haldorsen, I. S. et al. (2008). Lack of pancreatic body and tail in HNF1B mutation carriers. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. Volume 25, Issue (7) Pages : 782-787.

Henri M. (2011). Obésité et insulino –résistance. Université de Grenoble. P. 37.

Hongyan Zhang, Jingxian Ni, Changshen Yu, Yanan Wu, Jingyan Li, Jie Liu, Jun Tu, Xianjia Ning, Qing He and Jinghua Wang. (2019). Sex-Based Differences in Diabetes Prevalence and Risk Factors: A Population-Based Cross-Sectional Study Among Low-Income Adults in China. Volume 10, Page : 658.

Habi Mohammed Amine. (2014 – 2015). Dosage de l'hémoglobine glyquée dans une population de Tlemcen : Étude transversale. Faculté des Sciences et de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers Département de Biologie. Université Aboubekr BelkaidTlemcen. Page 19.

Hammer M, Storey S, Hershey DS, Brady VJ, Davis E, Mandolfo N, Bryant AL, Olausson J. (2019). Hyperglycémie et cancer : un examen de l'état de la science. *Forum des infirmières Oncol*. Volume 46, Issue (4), Pages : 459-472.

I

International Diabetes Federation. (2017). IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.

International Diabetes Federation. (2006). Diabetes Atlas, third edition, 2006. Bruxelles: International Diabetes Federation; 2006.

Israili, Zafar. H. (2011). Advances in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *American Journal of Therapeutics*, 18(2), 117–152.

J

James B. Meigs, L. Adrienne Cupples, and Peter W.F. (2000). Wilson. Parental Transmission of Type 2 Diabetes. Volume 49, Issue (12), Pages : 2201-7.

Jean-Louis Schlienger (2013). Complications du diabète de type. Volume 42, Issue (5), Pages 839-848.

K

Kerner, W., & Brückel, J. (2014). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. Volume 122, Issue (07), Pages 384–386.

Kahn CR. (1994). Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes*. Volume 43, Issue (8), Pages : 1066-1084.

Köbberling, J. & Tillil, H. (1982). Empirical risk figures for first degree relatives of non-insulin dependent diabetics. The genetics of diabetes mellitus. Volume 51, Issue (3), Pages : 195–199.

Kaprio, J. et al. (1992). Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia*. Volume 35, Issue (11), Pages : 1060-1067.

Koster, J. C., Permutt, M. A. & Nichols, C. G. (2005). Diabetes and insulin secretion: the ATP-sensitive K⁺ channel (K ATP) connection. *Diabetes*. Volume 54, Issue (11), Pages : 3065-3072.

Karges, B., Meissner, T., Icks, A., Kapellen, T. & Holl, R. W. (2012). Management of diabetes mellitus in infants. *Nat Rev Endocrinol*. Volume 8, Issue (8), Pages : 201-211.

Kaplan A et al. (1984). Tryglycerides. *Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton* 1984; 437 and *Lipids* 1194-1206.

Kawakami N., Takatsuka N., Shimizu H., Ishibashi H. (1999). Symptômes dépressifs et apparition du diabète de type 2 chez les hommes japonais. *Traitements diabétiques*. Volume 22, Issue (7), Pages : 1071–1076.

L

Langerhans P. (1869). Beitrage zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldruse [dissertation]. Berlin: Gustave Lange. Volume 5, Issue (3), Pages : 259-297.

Look AHEAD Research Group et al. (2007). Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*. Volume 30, Issue (6), Pages : 1374–1383.

Lindner TH, Njolstad PR, Horikawa Y, et al. (1999). A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1 beta. *Hum Mol Genet.* Volume 8, Issue (8), Pages : 2001–8.

Lacour B, Belon JP. (2015). Physiologie du système digestif. In: Lacour B, Belon JP, editors. *Physiologie.* Issy-lesMoulineaux : Elsevier Masson. p. 225 – 58.

Lefebvre.J. (1988). Révision accélérée en maladies métaboliques de l'adulte, Edition maloine, Paris (1988) : 5-13,22-29,50-99.

Lajili O, Ben Ali K, Temessek A, Ben Mami F. (2021). Association entre la rétinopathie diabétique et les complications chroniques chez des patients tunisiens diabétiques de type 2, *Annales d'Endocrinologie,* Volume 82, Issue 5, 2021, Page 473.

Larsson, S. C., Lee, W.-H., Kar, S., Burgess, S., & Allara, E. (2021). Assessing the role of cortisol in cancer: a wide-ranged Mendelian randomisation study. *British Journal of Cancer.*

M

Martine Pasquet-Fevrier, François Trivin. (2004). Le diabète gestationnel. *Bio Tribune Magazine.* Volume 12, Issue (1), Pages : 43–44.

Meyre D, Delplanque J, Chèvre J-C, Lecoœur C, Lobbens S, Gallina S, et al. (2009). Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet.* Volume 41, Issue (2), Pages : 157–9.

MacCracken J, Hoel D. (1997). Des fourmis aux analogues : énigmes et promesses dans la gestion du diabète. *Postdoctorat en médecine.* Volume 101, Issue (4), Pages : 138-40.

Monnier L. (2010). *Diabétologie.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2010.

Marín-Peñalver, J. J., Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C. & del Cañizo-Gómez, F. J. (2006). Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J. Diabetes.* Volume 7, Issue (17), Pages 354–395.

Matschinsky, F. M. (2009). Assessing the potential of glucokinase activators in diabetes therapy. *Nature reviews. Drug discovery* 8, 399-416, doi:10.1038/nrd2850 (2009).

Muoio, D. M. & Newgard, C. B. (2008). Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nature reviews. Molecular cell biology*. Volume 9, Issue (3), Pages : 193-205.

Michau, A. et al. (2013). Mutations in SLC2A2 gene reveal hGLUT2 function in pancreatic beta cell development. *J Biol Chem*. Volume 288, Issue (43), Pages : 31080-31092.

M onnier L, Thuan J-F. (2007). [Type 1 diabetes of the child and the adult. Type 2 diabetes of the adult. Complications of diabetes]. *Rev Prat*. Volume 57, Issue (6), Pages : 653–64.

Miura, A. et al. (2006). Hepatocyte nuclear factor-4alpha is essential for glucose-stimulated insulin secretion by pancreatic beta-cells. *J Biol Chem*. Volume 281, Issue (6), Pages : 5246-5257.

Messaoui A, Tenoutasse S, Dorchy H. (2016). Diabète MODY: il faut y penser [Maturity onset diabetes of the young: just think about it]. *Rev Med Brux*. Volume 37, Issue (2), Pages : 95-100.

Malek1 R, Nechadi1 A, M.-F. Rezig2 M-F, Abdelaziz3 S, Mallem4 N, Bouferroum5 A , Houhou6 M.(2013). Dépistage de masse du diabète de type 2 en Algérie : quels enseignements ? .Volume 7, Issue (6), Pages : 557-562.

Magnan .C, Ktorza .A. (2005). Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique EMC-Endocrinologie. Volume 2, Issue (4), Pages : 241–264.

Mathieu, J. E., Hollenbeck, J. R., van Knippenberg, D., & Ilgen, D. R. (2017). A century of work teams in the Journal of Applied Psychology. *Journal of Applied Psychology*, Volume 102, Issue (3), Pages : 452–467.

Marieb V. (2008). Biologie humaine principes d'anatomie et de physiologie. Edition Pearson. France : 507p.

Malek R, Hannat S, Nechadi A, Mekideche FZ, Kaabeche M. (2019). Diabetes and Ramadan: A multicenter study in Algerian population. *Diabetes Res Clin Pract*. Volume 150, Pages : 322-330.

Michael Bartel. (2022). Pancréatite aiguë Par Michael Bartel, MD, PhD, Fox Chase Cancer Center, Temple University Examen médical mars 2022.

Manoudi F, Chagh R, Benhima I, et al. (2012). Les troubles dépressifs chez les patients diabétiques du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech au Maroc. *Encéphale*. Volume 38, Issue (5), Pages : 404—10.

Malgrange, D. (2008). Physiopathologie du pied diabétique. *La Revue de Médecine Interne*. Volume 29, Pages : S231–S237.

Morales, J., & Schneider, D. (2014). Hypoglycemia. *The American Journal of Medicine*, 127(10), S17–S24.

N

Nordlie RC, Foster JD, Lange AJ. (1999). Regulation of glucose production by the liver. *Annu Rev Nutr*. Volume : 19, Pages : 379-406.

Novak M, Björck L, Giang KW, Heden-Ståhl C, Wilhelmsen L, Rosengren A. (2013). Stress perçu et incidence du diabète de type 2 : une étude de suivi de 35 ans sur des hommes suédois d'âge moyen. *Diabète méd*. Volume 30, Issue (1), Pages : e8–16.

Nilsson, E. et al. (2014). Altered DNA methylation and differential expression of genes influencing metabolism and inflammation in adipose tissue from subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*. Volume 63, Pages : 2962-2976.

Newman, B. et al. (1987). Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia*. Volume 30, Pages : 763-768.

Naito, H.K. (1984). HDL Cholesterol. Kaplan A et al. *Clin Chem*. The C.V. Mosby Co., St Louis, Toronto, Princeton, 437 and 1207-1213.

O

OMS, 2017. who enquete Stepwise Algeria. Meilleure connaissance du profil de sante des algeriens pour les facteurs de risque des maladies non transmissibles.

Organisation mondiale de la santé. (2011).

Olmsted JMD. (1953). *Diabetes*. Volume 2, Pages : 162–164.

Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, Ruiz PL, Sacre JW, Karuranga S, Sun H, Boyko EJ, Magliano DJ. (2021). IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract.* Volume 183, Pages : 109118.

Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. (2012). Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Med J.* Volume 27, Issue (4), Pages : 269-73.

Ounissi-Benkalha, H. & Polychronakos, C. (2008). The molecular genetics of type 1 diabetes: new genes and emerging mechanisms. Pages 268-275.

P

Paquot N. (2005). "Le regime alimentaire chez le patient diabetique de type 2." *Revue Médicale de Liège*, 60, 5-6, May-Jun (2005): 391-4.

Pearson ER, Velho G, Clark P, et al. (2001). β -cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor 1- alpha and glucokinase mutations. *Diabetes.* Volume 50, Issue (1), Pages : S101–7.

Pontoglio M, Sreenan S, Roe M, et al. (1998). Defective insulin secretion in hepatocyte nuclear factor 1- α deficient mice. *J Clin Invest* 1998; 101: 2215–22.

Pontoglio M, Prié D, Cheret C, et al. (2000). HNF-1 α controls renal glucose reabsorption in mouse and man. Volume 1, Pages : 359–65.

Perlemuter L, Collin De L'Hortet G, Sélam J. (2001). Diabète et maladies métaboliques. Pages : 156-159.

Proks, P., Girard, C. & Ashcroft, F. M. (2005). Functional effects of KCNJ11 mutations causing neonatal diabetes: enhanced activation by MgATP. *Hum Mol Genet.* Volume 14, Pages : 2717-2726.

Perrin, Claire, et al. (2018). « Activité physique adaptée et éducation du patient dans les Réseaux Diabète français », *Santé Publique.* Volume 20, Issue (3), Pages : 213-223.

Power P, Degres JP. (2017). Obésité et maladies cardiovasculaires. *Médecine sciences.* Volume 19, Pages : 945-9.

Philippe Thuillier, Jacques Mansourati. (2023). Quels sont les liens entre tabagisme et insulinorésistance, insulinosensibilité ?, Médecine des Maladies Métaboliques. Volume 17, Issue 2, Pages : 108-116.

R

Robertson RP. (1995). Antagonist: diabetes and insulin resistance—philosophy, science, and the multiplier hypothesis. J Lab Clin Med. Volume 125, Issue (5), Pages : 560- 564.

Raccah D, Janand-Delenne B, Vague P. (1999). Diabète non insulino-dépendant. La Revue du Praticien. Volume 49, Issue(6), Pages : 629-634.

Richard J. Mahler, Michael L. (1999). Adler, Type 2 Diabetes Mellitus: Update on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism : Volume 84, Issue 4, Pages 1165–1171.

Rosenbloom A, Joe J, Young R, Winter W. (1999). Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care. Volume 22, Issue (2), Pages : 345–354.

Rajan, A. S. et al. (1990). Ion channels and insulin secretion. Diabetes Care. Volume 13, Issue (3), Pages : 340-363.

Rothman, D. L. et al. (1995). Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci U S A. Volume 92, Issue (4), Pages : 983-987.

Rorive, Marcelle; Letiexhe, Michel; Scheen, André et al. (2005). Obésité et diabète de type 2. 2005 • In Revue Médicale de Liège. Volume 60, Issue (5-6), Pages : 374-8.

Roden, M.; Shulman, GI. (2019). La biologie intégrative du diabète de type 2. Nature. Volume : 576, Issue (7785), Pages : 51–60.

Rossing Kasper, Christensen Per K, Hovind Peter, Tarnow Lise, Rossing Peter, Parving Hans-Henrik. (2004). Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. Kidney Int. Volume 66, Issue (4), Pages : 1596-605.

Raharinavalona SA, Razanamparany T, Raheison RE, Rakotomalala ADP. (2020). Prévalences du syndrome métabolique et des facteurs de risque cardiovasculaire chez les

diabétiques de type 2 vus au service d'endocrinologie, Antananarivo [Prevalences of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in type 2 diabetics hospitalized in the Department of Endocrinology, Antananarivo]. Volume 4, Issue (36), Pages : 67.

S

Saundby R (1891). INDEX. The Lancet. Volume 138, Issue (3565), Pages : 1477–1498.

Stern MP, Rosenthal M, Haffner SM, Hazuda HP, Franco LJ. (1984). Sex difference in the effects of sociocultural status on diabetes and cardiovascular risk factors in Mexican Americans: the San Antonio Heart Study. Am J Epidemiol. Volume 120, Issue (6), Pages : 834-851.

Stoffel M, Duncan SA. (1997). The maturity-onset diabetes of the young (MODY1) transcription factor HNF4 alpha regulates expression of genes required for glucose transport and metabolism. Proc Natl Acad Sci USA. Volume 94, Issue (24), Pages: 13209–14.

Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. (1997). Early-onset type 2 diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. Volume 17, Issue (2), Pages : 138–9.

Servitja, J. M. et al. (2009). Hnf1alpha (MODY3) controls tissue-specific transcriptional programs and exerts opposed effects on cell growth in pancreatic islets and liver. Molecular and cellular biology. Volume 29, Pages : 2945-2959.

Sun J, Zheng Y, Hsu L. (2013). A unified mixed-effects model for rare-variant association in sequencing studies. Genet Epidemiol. Volume 37, Issue (4), Pages : 334–44.

Selihi, Z., Berraho, M., El Achhab, Y., Nejari, C., & Lyoussi, B. (2015). Phytothérapie et complications dégénératives du diabète de type 2 : quelle relation ? Médecine Des Maladies Métaboliques. Volume 9, Issue (8), Pages : 792–797.

Skoczek, D., Dulak, J., & Kachamakova-Trojanowska, N. (2021). Maturity Onset Diabetes of the Young—New Approaches for Disease Modelling. International Journal of Molecular Sciences, 22(14), 7553.

T

Tan SY, Wong JLM, Sim YJ, et al. (2019). Type 1 and 2 diabetes mellitus: a review on current treatment approach. Diabetes Metab Syndr. Volume 13, Issue (1), Pages : 364-72.

Thomas H, Jaschowitz K, Bulman M, et al. (2001). A distant upstream promoter of the HNF-4alpha gene connects the transcription factors involved in maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mol Genet.* Volume 10, Issue (19), Pages : 2089–2097.

Tortora G, Derrickson B. (2009). *Principles of Anatomy and Physiology.* twelfth edition. John Wiley and Sons, Hoboken NJ. Volume 217, Issue (5), Pages : 631.

Thomas, R. J., Balady, G., Banka, G., Beckie, T. M., Chiu, J., Gokak, S., ... Wang, T. Y. (2018). 2018 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Cardiac Rehabilitation. *Journal of the American College of Cardiology.* Volume 71, Issue (16), Pages : 1814–1837.

Toledo. J. (2017). Novembre 2017. Diabète : les signes qui doivent alerter.

V

Vaxillaire, M. et al. (2007). New ABCC8 mutations in relapsing neonatal diabetes and clinical features. *Diabetes.* Volume 56, Issue (6), Pages : 1737-1741.

Vergès, B. (2019). Physiopathologie de la dyslipidémie du diabète de type 2 : nouvelles perspectives. *Médecine Des Maladies Métaboliques.* Volume 13, Issue (2), Pages : 140–146.

Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J., DeRijk RH, Verhagen JC, van Dyck R., Smit JH, Zitman FG, Penninx BW. (2009). Trouble dépressif majeur et activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien : résultats d'une vaste étude de cohorte. *Arch Gen Psychiatrie.* Volume 66, Issue (6), Pages : 617–626.

Velho G, Froguel P. (1997). Génétique du diabète de type 2. *Médecine Thérapeutique.* Pages : 3, Issue (2), Pages : 12-9.

Velho G, Froguel P, Clément K, et al. (1992). Primary pancreatic beta-cell secretory defect caused by mutations in the glucokinase in kindreds of maturity onset diabetes of the young. *Lancet.* Volume 340, Issue (8817), Pages : 444–448.

Vinera, J., De Vadder, F., Duchamp, A., Zitoun, C., & Mithieux, G. (2013). O81 Rôle des récepteurs périphériques aux endocannabinoïdes dans un circuit nerveux intestin-cerveau-foie de contrôle de l'homéostasie énergétique. *Diabetes & Metabolism*, 39, A20.

Van der Valk, M. J. M., Hilling, D. E., Bastiaannet, E., Meershoek-Klein Kranenbarg, E., Beets, G. L., Figueiredo, N. L., ... van de Velde, C. J. H. (2018). Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *The Lancet*. Volume 391, Issue (10139), Pages : 2537–2545.

Villegas-Valverde CC, Kokuina E, Breff-Fonseca MC. (2018). Renforcement des priorités nationales de santé pour la prévention et la gestion du diabète. Volume 20, Issue (4), Page : 5.

W

Weber-Lehmann, J. et al. (2014). Finding the needle in the haystack: differentiating "identical" twins in paternity testing and forensics by ultra-deep next generation sequencing. *Forensic science international. Genetics*. Volume 9, Pages : 42-46.

Wang, S. et al. (2010). Neurog3 gene dosage regulates allocation of endocrine and exocrine cell fates in the developing mouse pancreas. *Developmental biology*. Volume 339, Issue (1), Pages : 26-37.

Walley AJ, Blakemore AI, Froguel P. (2006). Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Hum Mol Genet*. Volume 15, Issue (2), Pages : R124-30.

Y

Yamada T, Ishihara H, Tamura A, Takahashi R, Yamaguchi S, Takei D, Tokita A, Satake C, Tashiro F, Katagiri H, Aburatani H, Miyazaki J, Oka Y. (2016). WFS1-deficiency increases endoplasmic reticulum stress, impairs cell cycle progression and triggers the apoptotic pathway specifically in pancreatic beta-cells. *Hum Mol Genet*. Volume 30, Issue (10), Pages : 1600-9.

Young R, Ewing D, Clarke B. (1988). Chronic and remitting painful diabetic polyneuropathy. Correlations with clinical features and subsequent changes in neurophysiology. *Diabetes Care*. Volume 11, Issue(1) Pages : 34-40.

Young J. (2007). Collège des enseignants d'endocrinologie diabète et maladie métabolique, *Endocrinologie diabétologie et maladies métaboliques*, Paris sud 11, page 240.

Z

Zeitler P, Fu J, Tandon N et al. (2014). Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes*. Volume 15, Issue (20), Pages : 26–46.

Zhang PH, Chen ZW, Lv D, Xu YY, Gu WL, Zhang XH, Le YL, Zhu HH, Zhu YM. (2012). Increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study in China. *BMC Public Health*. Volume 28, Issue (12), Pages : 567.

Zaoui, S., Biement, C., Meguenni, K. (2007). Approche épidémiologique du diabète en milieu urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). *Santé*. Volume 17, Issue(1), Pages : 15-21.

Zeghari, L., Aboussaleh, Y., Sbaibi, R., Achouri, I., & Benguedour, R. (2017). Le surpoids, l'obésité et le contrôle glycémique chez les diabétiques du centre de référence provincial de diabète (CRD), Kénitra, Maroc. *Pan African Medical Journal*. Volume 11, Issue (27), Pages : 189.

Webographie

- (1) <https://www.algerie-eco.com/2022/11/14/algerie-le-nombre-de-diabetiques-represente-environ-15-de-la-population/#:~:text=En%20Afrique%2C%20l%E2%80%99on%20d%C3%A9nombre%20plus%20de%2024%20millions%20de%20diab%C3%A9tiques%2C%20un%20chiffre%20qui%20risque%20d%E2%80%99atteindre%20les%2047%20millions%20d%E2%80%99ici%202030%2C%20soit%20une%20augmentation%20de%20145%20%2>
- (2) <https://www.algerie-eco.com/2022/11/14/algerie-le-nombre-de-diabetiques-represente-environ-15-de-la-population/#:~:text=Le%20nombre%20de%20diab%C3%A9tiques%20en,la%20Sant%C3%A9%2C%20selon%20l%E2%80%99agence%20APS.30,pr%C3%A9cise%20le%20minist%C3%A8re%20de%20la%20Sant%C3%A9,selon%20l%E2%80%99agence%20APS.>
- (3) <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1957255715300468#:~:text=En%20Alg%C3%A9rie%2C%20il,de%20ce%20vieillissementd%C3%A9mographique%3A>
- (4) https://www.annabac.com/modules/assets/images/15839_BPHT_ST2S_Media/15839_P2_C3_IM2.png

ANNEXES

QUESTIONNAIRE

Informations générales

- 1- Quel est votre sexe ? Homme Femme
- 2- Quel est votre âge ?
- 3- Quel est votre statut marital ?
- Célibataire Marié(e) Divorcé(e) Veuf (ve)
- 4- Avez-vous des enfants ?
- Oui (si oui, combien d'enfants) ? _____ enfants Non
- 5- Quel est votre lieu de résidence ?
- 6- À quel âge saviez-vous que vous étiez diabétique ? A l'âge de _____ ans

Paramètres anthropométriques

- 7- Quelle est votre taille ? _____ m
- 8- Quel est votre poids actuel ? _____ kg
- 9- Quel est votre tour de taille ? _____ cm
- 10- Quel est votre IMC ? _____

Hérédité

11- Antécédentes Familiales :

Mariage Consanguin		Oui	Non		
La fille		Oui	Non	/ Si oui combien ?	
Le fils		Oui	Non	/ Si oui combien ?	
Père	Mère	Frères	Sœurs	Le Neveu	La Nièce
Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Non	Non	Non	Non	Non	Non

Nbr des frères :

Nbr des sœurs :

Côté paternelle :

Grands parents		Oui	Non
Oncles	Tantes	Le cousin	La cousine
Oui	Oui	Oui	Oui
Non	Non	Non	Non

Côté maternelle :

Grands parents		Oui	Non
Oncles	Tantes	Le cousin	La cousine
Oui	Oui	Oui	Oui
Non	Non	Non	Non

Votre diabète

- Au cours de quelle(s) circonstance(s) a-t-on découvert votre diabète ?
- Parce que vous aviez tout le temps soif et/ou tout le temps envie d'uriner et/ou maigri.

- Parce que vous aviez fait un coma diabétique.
- Parce que vous aviez un problème au niveau du cœur, des artères, des reins, ou des yeux.
- Par hasard, au cours d'un bilan de santé en médecine du travail, sécurité sociale, préopératoire.
- Au cours ou après une grossesse.

14- Au cours des 12 derniers mois, avez-vous fait une (des) hypoglycémie(s) et/ou hyperglycémie(s) sévères(s) ?

Hypoglycémie(s) :

Oui **Non** **Je ne sais pas**

Hyperglycémie(s) :

Oui **Non** **Je ne sais pas**

15- Est-ce votre glycémie est régulière ?

Satisfaisant **Moyen** **Mauvais**

Complications du diabète

16- Un médecin vous a-t-il dit que vous aviez eu un infarctus du myocarde, une crise cardiaque, de l'angor ou de l'angine de poitrine (problème coronarien) ou une cardiopathie quelconque ?

Oui **Non** **Je ne sais pas**

17- Avez-vous eu une intervention sur les artères du cœur (pontage coronarien ou angioplastie coronaire, pose d'un Sten, ou encore dilatation coronaire) ?

Oui **Non** **Je ne sais pas**

18- Avez-vous définitivement perdu la vue d'un œil ?

Oui **Non**

19- Avez-vous des troubles de vision ?

Oui **Non** **Je ne sais pas**

20- Avez-vous une insuffisance rénale ?

21- Avez-vous eu une greffe rénale ?

Oui **Non** **Je ne sais pas**

22- Avez-vous consulté un professionnel des pieds (podologue ou pédicure) pour un problème lié ou non à votre diabète ?

Oui Si oui, combien de fois ? |__|__| **Fois au cours des 12 derniers mois**

Non **Je ne sais pas**

23- Un médecin vous a-t-il dit que vous aviez trop de cholestérol ou de triglycérides (graisses) dans le sang ?

Oui **Non** **Je ne sais pas**

Traitement

24- Actuellement, êtes-vous traité(e) pour le diabète par injections d'insuline ?

Oui Si oui, à quel âge environ, avez-vous commencé les injections d'insuline ?

A l'âge de |__|__| **ans**

Non, je suis traité(e) uniquement par comprimés

Vos habitudes

25- Fumez-vous actuellement ?

Oui

Non

26- Pratiquez-vous une activité sportive par semaine ?

Oui, Si oui, à quelle fréquence ?

Fois

Non

27- Suivez-vous un régime alimentaire sains et équilibré ?

Oui

Non

Examen de laboratoire

Glycémie à jeun	Hb A1c	Cholestérol T	TG