

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

MEDJAHDI Mohammed El amine
&
BOUKHARI Islem

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : Génétique Fondamental et Appliquée

**Etude des déterminants génétiques et
environnementaux du diabète de type 2 et Hba1c**

Soutenue publiquement le : 18/09/2022

Devant le jury:

Président : CHIBANI Abdel waheb.	Professeur	Université Mostaganem, Algérie
Examinatrice : LAISSOUF Ahlem.	MCB	Université Mostaganem, Algérie
Encadreur : GUEDOUAR Youcef.	MCA	Université Mostaganem, Algérie

Dédicaces

On dédit ce mémoire aux meilleurs de tous les parents, qui nous ont soutenu et encouragé durant ces années d'étude, un grand merci pour tous les sacrifices qu'ils ont fait et continuent d'en faire pour nous voir réussir, qui ont veillé à notre instruction. Ce travail est le fruit de la rigueur, de leur éducation, qu'ils trouvent ici le témoignage de notre reconnaissance en leur souhaitant santé, bonheur et longue vie qu'on puisse combler à nos tours.

A nos frères et sœurs nos grand parents cousins et cousines et qui nous ont toujours encouragé

*A tous nos amies et collègues de la
spécialité Master
Génétique fondamentale et appliquée.*

Remerciements

Nous remercions en premier lieu ALLAH le tout puissant de nous avoir illuminé et ouvert les portes de savoir, et de nous avoir donné la volonté et le courage d'élaborer ce travail.

*Nous tenons à remercier profondément et sincèrement tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail et particulièrement à nos profonds remerciements s'adressent en premier lieu à notre encadreur **GUEDOUAR Youcef** pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son aide, ses encouragements, ses précieux conseils, sa confiance, sa patience, tout au long de la réalisation de ce mémoire. Pour tout cela, nous tenons à vous exprimer nos sentiments de profonde gratitude.*

*Nous tenons à exprimer notre respect aux membres du jury. Nous commençons d'abord par docteur **CHIBANI Abdel waheb** qui a accepté de consacrer du temps à examiner et juger ce travail comme président de Jury.*

*On remercie infiniment docteur **LAISSOUF Ahlem** pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de juger ce master et d'être examinatrice.*

Nous adressons un grand merci au chef du département de biologie nous tiens à exprimer également nos gratitudees à nos enseignants(es).

A tous les lecteurs de ce mémoire

Liste des Abréviations

ADA	American Diabetes Association
ABCG1	ATP-Binding Cassette sub-family G member 1
ADN	Acide Désoxy ribo Nucléique
AGEs	Advanced Glycation Endproducts
DGI	Diabetes Genetics Initiative
DIAGRAM	DIAbetes Genetics Replication and Meta Analyse
DL	Déséquilibré de Liaison
DPPRG	Diabetes Prevention Program Research Group
DT1	Diabète de Type 1
DT2	Diabète de Type 2
EGIR	European Group for the study of Insulin Resistance
ET	EndoThéline
FID	Fédération Internationale de Diabète
G à J	Glycémie à Jeun
GC	Guanylate Cyclase
GWAS	Genome Wide Association Study
H ²	Héritabilité
HbA1c	Hémoglobine glycolisée
HDL	High-Density Lipoprotein
HGPO	HyperGlycémie Provoquée par voie Orale
HMG	High Mobility Group
HNF1B	Hepatocyte Nuclear Factor 1 beta
HOMA-B	HOMeostasis Model Assessment of Beta cell function
HOMA-IR	HOMeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
HPLC	Haute Performance Liquide Chromatographie
HTA	Hyper Tension Artérielle
IC	Intervalle de confiance
IDF	International Diabetes Federation
IG	Intolérance au Glucose
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSP	Institut National de Santé Publique
IR	Insulin Receptor
KB	Kilo Base
LDL	Déséquilibre de Liaison
mmHg	Maladies CardioVasculaires
mmol	millimetre de mercure
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young

Liste des tableaux

<i>Tableau N°</i>	<i>Intitulé</i>	<i>Page</i>
<i>01</i>	Caractéristiques cliniques des diabètes de type 1 et type 2	8
<i>02</i>	les signes qui peuvent apparaître chez les diabétiques de type 2	12
<i>03</i>	Critère de diagnostics de diabète type 2	12
<i>04</i>	Prévalence du diabète de type 2 en Algérie de 1994 à 2008	18
<i>05</i>	Déterminants étiologiques et facteurs de risque du diabète de type 2	19
<i>06</i>	Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC)	19
<i>07</i>	Différents critères diagnostiques du syndrome métabolique	21
<i>08</i>	Principe d'une GWAS	29
<i>09</i>	Loci associés au DT2 ou aux traits glycémiques dans les GWAS	31
<i>10</i>	les objectifs d'HbA1c selon le profil du patient	35
<i>11</i>	Taux d'HbA1c en termes de glycémies moyennes	35
<i>12</i>	Résultats de l'étude de la répétabilité	43
<i>13</i>	Résultats complémentaires des cas diabétiques	53

Liste des figures

<i>Figure N°</i>	<i>Intitulé</i>	<i>Page</i>
01	Histoire naturelle du diabète de type 2	9
02	Glycémie à jeun	11
03	Nombre (en millions) d'individus de diabète dans le monde	15
04	Nombre (en millions) d'individus âgés de 20 à 79 ans atteints de diabète dans le monde.	16
05	L'analyseur D-10® de Bio Rad	39
06	Exemples de chromatogrammes obtenus avec la méthode Bio-rad D-10® HbA1c	40
07	Répartition en pourcentage du taux de l'HbA1c par la méthode HPLC	43
08	Variation des taux de l'HbA1c avec l'âge	44
09	Répartition des sujets selon leurs valeurs de l'HbA1c et la consommation des boissons sucrés	45
10	Répartition des patients selon le type de diabète.	45
11	Répartition des patients selon leurs valeurs de l'hémoglobine glyquée et la consommation du tabac.	46
12	Corrélation entre les valeurs de la HbA1c et la glycémie à jeun chez les patients diabétiques	47

TABLE DES MATIERES

DIDICACE

REMERCIEMENTS LISTE

ABREVIATIONLISTE

TABLAUX LISTE FIGURE

TABLE DES MATIERES

RESUME EN FRANCAIS

RESUME EN ANGLAIS

RESUME EN ARABE

INTRODUCTION.

Exposé bibliographique

Chapitre I : Définition et classification du diabète

I. Définition.....	08
II. Aperçu historique du diabète sucré.....	08
III. Classification du diabète.....	08
1. Le diabète de type 1 (DT1).....	09
2. Le diabète de type 2 (DT2).....	09
3. Le diabète gestationnel.....	10
4. Autres types de diabètes.....	11
IV. Diagnostic du diabète de type 2.....	11
1. Diagnostic du pré-diabète.....	11
2. Symptômes et diagnostic du diabète de type 2.....	12
3. Complications du diabète de type 2.....	14

Chapitre II : Epidémiologie et facteurs de risque du diabète de type2

I. Epidémiologie du diabète de type 2	16
1. Prévalence dans le monde	18
2. Prévalences en Algérie	19
3. Prévalences en mostaganem et sétif	19
II. Facteurs de risque du diabète de type 2	19
1. Facteurs environnementaux	20
a) L'obésité	21
b) Le syndrome métabolique	23
c) La dyslipidémie	23
d) L'hypertension artérielle	24
e) La sédentarité	24
f) L'alimentation	24
g) La consommation d'alcool et de tabac	24
h) La macrosomie fœtale	25
2. Facteurs génétiques	25

Chapitre III: Déterminants génétiques du diabète de type 2

I. Méthodes d'étude des polymorphismes génétiques associés au diabète	28
1. Les études de liaison génétique	28
2. Les études de gène candidat	29
3. Les études d'association pangénomiques ou "Genome Wide Association"	29
a) Qu'est-ce qu'une étude GWA ?	29
b) Etudes GWA sur le DT2	30
c) Etudes GWA sur les traits quantitatifs glycémiques	31
d) Limites et perspectives des GWAS	34
i. Limites des GWAS	34
ii. Perspectives des GWAS	34
II. L'HbA1c OU HÉMOGLOBINE GLYQUÉE	36
a. Les objectifs d'HbA1c	36

DISCUSSION GENERAL

CONCLUSION

ANNEX

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

RESUME EN FRANÇAIS

Le diabète de type 2 (DT2) constitue aujourd'hui un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Une meilleure compréhension de l'étiologie de la maladie, en étudiant notamment les facteurs de susceptibilité génétiques ainsi que les interactions gène- environnement, est nécessaire pour développer des stratégies préventives et thérapeutiques efficaces. Dans cette thèse, nous avons en premier temps caractérisé les facteurs de risque environnementaux de la survenue du DT2 dans un échantillon représentatif de la population Algérienne.

De plus, L'hémoglobine glyquée (HbA1c) est le paramètre clé de l'enquête de contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques. Son dosage est effectué par des techniques bien contrôlées, dont les avantages et les limites doivent être connus lors de l'interprétation des résultats en pratique clinique. Les tests HbA1c sont standardisés par rapport à une méthode de référence internationale, ce qui permet d'obtenir des résultats comparables d'une méthode et d'un laboratoire à l'autre. Notre étude de méthode de dosage de l'HbA1c, une méthode immunoturbidimétrique (sur méthode chromatographique (HPLC Bio-rad D-10).

La compréhension de la relation entre les valeurs usuelles de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), la glycémie, les habitudes alimentaires ainsi que le rythme de vie chez quarante sujets diabétiques de type 2, a permis l'élaboration d'un ensemble de constatations, en se basant sur certains paramètres tels que : l'âge, le sexe, l'alimentation, le stress etc.,.

ABSTRACT IN ENGLISH

Type 2 diabetes (T2DM) is now a major public health problem worldwide. A better understanding of the etiology of the disease, in particular by studying genetic susceptibility factors as well as gene-environment interactions, is necessary to develop effective preventive and therapeutic strategies. In this thesis, we first characterized the environmental risk factors for the occurrence of T2DM in a representative sample of the Algerian population.

Moreover, Glycated hemoglobin (HbA1c) is the key parameter for the investigation of glycemic control in diabetic patients. Its dosage is carried out by well-controlled techniques, the advantages and limits of which must be known when interpreting the results in clinical practice. HbA1c tests are standardized against an international reference method, which makes it possible to obtain comparable results from one method and from one laboratory to another. Our study of the HbA1c assay method, an immunoturbidimetric method (on a chromatographic method (HPLC Bio-rad D-10)).

The understanding of the relationship between the usual values of glycated hemoglobin (HbA1c), glycaemia, eating habits as well as the rhythm of life in forty type 2 diabetic subjects, allowed the development of a set of observations, based on certain parameters such as: age, sex, diet, stress etc.,.

ملخص باللغة العربية

يعد مرض السكري من النوع 2 الآن مشكلة صحية عامة رئيسية في جميع أنحاء العالم لأجل الفهم الأفضل لمسببات المرض، ولا سيما من خلال دراسة عوامل الحساسية الجينية وكذلك التفاعلات بين البيئة الجينات، ضروري لتطوير استراتيجيات وقائية و علاجية فعالة. في هذه الأطروحة، وصفنا أولاً عوامل الخطر البيئية لحدوث الداء السكري من النوع الثاني في عينة تمثيلية من السكان الجزائريين.

إضافة إلى ذلك، فإن الهيموغلوبين السكري هو المعلم الرئيسي للتحقيق في التحكم في نسبة السكر في الدم لدى مرضى السكري. يتم تنفيذ جرعاته من خلال تقنيات مضبوطة جيداً، ويجب معرفة وفقاً لطريقة مزاياها وحدودها عند تفسير النتائج في الممارسة السريرية. يتم توحيد اختبارات مرجعية دولية، مما يجعل من الممكن الحصول على نتائج قابلة للمقارنة من طريقة ومن مختبر إلى آخر. دراستنا لطريقة اختبار الهيموغلوبين السكري، و هي طريقة قياس الانزعاج المناعي باستخدام طريقة الكروماتوغرافي.

إن فهم العلاقة بين القيم المعتادة للهيموجلوبين السكري، ونسبة السكر في الدم، وعادات الأكل، وكذلك إيقاع الحياة في أربعين شخصاً من مرضى السكري من النوع 2، سمح بتطوير مجموعة من الملاحظات، بناءً على معايير معينة مثل أعلى النحو التالي: العمر والجنس والنظام الغذائي والتوتر وما إلى ذلك...

Introduction

Introduction

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par une élévation anormale chronique de la glycémie, définie par le taux de sucre dans le sang. Cette augmentation de la glycémie est causée par un dysfonctionnement de la sécrétion ou de l'action de l'insuline, une hormone fabriquée par le pancréas. Elle peut provoquer à plus ou moins long terme des lésions de différents organes, comme les yeux, les reins, les nerfs et les vaisseaux sanguins. Près de 90% des diabétiques vivent pendant des années avec cette maladie sans le savoir car le diabète ne provoque en général pas de manifestations au début de son évolution.

Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente de diabète, avec 90 % des cas. Il se manifeste généralement à l'âge adulte, chez les individus de 40 ans et plus. Malheureusement, on constate qu'il apparaît également chez des personnes de plus en plus jeunes, en raison entre autres de l'augmentation du taux d'obésité. Dans les populations à risque, il peut même apparaître dès l'enfance.

Dans le diabète de type 2, deux phénomènes sont généralement présents :

- une résistance du corps à l'action de l'insuline;
- une diminution de la production d'insuline.

S'en suit une hyperglycémie, c'est-à-dire une augmentation du taux de sucre dans le sang au-dessus des valeurs normales.

Le diabète de type 2 se développe silencieusement pendant de nombreuses années. L'hyperglycémie reste longtemps asymptomatique et la maladie est souvent découverte de façon fortuite à l'occasion d'une prise de sang, ou en cas de complication.

Cette hyperglycémie provient d'une baisse de sensibilité des cellules – en particulier celles du foie, du muscle et du tissu adipeux – à l'insuline. Cette hormone pancréatique a pour rôle de faciliter la pénétration du glucose (leur principal carburant) dans les cellules, ce qui en diminue la concentration sanguine. Pour répondre à la demande accrue en insuline découlant de cette insensibilité, les cellules insulinosécrétrices du pancréas en produisent davantage... jusqu'à s'épuiser. La production d'insuline devient alors insuffisante et le glucose s'accumule irrémédiablement dans le sang.

Toutes les recommandations actuelles font état de l'intérêt du dosage de l'Hémoglobine glyquée pour la surveillance de l'équilibre glycémique des diabétiques. Ce paramètre est, en effet, très commode puisqu'il reflète grossièrement la moyenne des glycémies des trois derniers mois. Globalement, différentes recommandations officielles placent les objectifs d'HbA1c entre 6,5 et 7 %. Sa standardisation par des techniques validées permet, de disposer d'un indicateur fiable qui n'impose que peu de contraintes pour les malades.

Au laboratoire de biochimie, le dosage de l'hémoglobine glyquée peut être réalisé par des différentes techniques parmi lesquelles :

- Méthodes immunologiques: Méthodes immunoturbidimétriques et dosage d'inhibition d'ag- glutination.
- Méthodes chromatographiques: affinité et échange d'ions.
- Méthodes électrophorétique.

Chapitre I

Définition et classification du diabète

Chapitre I : Définition et classification du diabète

I. Définition :

Le diabète est défini comme une maladie chronique liée à une défaillance des mécanismes biologiques de la régulation de la glycémie, cette maladie est à l'origine d'un désordre métabolique d'étiologies diverses accompagnés d'une perturbation des métabolismes glucidiques, lipidiques et protéiques, résultant de nombreux facteurs, qu'ils soient environnementaux ou génétiques, qui agissent le plus souvent ensemble (Grimaldi, 2005, Klein, 2009). Caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique, soit une glycémie à jeun supérieure à 1,26g/l. Cette augmentation est la cause principale de la survenue des complications métaboliques et tissulaires spécifiques de la maladie diabétique (Goldenberg et Punthakee, 2013, Wémeau, 2014).

L'hyperglycémie résulte d'un défaut de l'utilisation de l'insuline par l'organisme ou d'une carence de production de cette même hormone qui a un rôle de faire passer le glucose du sang vers les cellules des tissus de l'organisme (Carpentier, 2014).

II. Aperçu historique du diabète sucré

Le Diabète a été décrit pour la première fois sur un papyrus dans l'antiquité égyptienne d'environ 1500 ans avant Jésus-Christ (av. J.-C.). Le nom Diabète a été donné au premier siècle par les grecs (du grec diabainô), qui signifie le passage des boissons à travers le corps sans s'arrêter, à la fin du XVIIe siècle, les grandes découvertes sur le diabète commencent à apparaître comme l'apparition du sucre dans les urines (Duparsquier, 1955). Il a fallu deux siècles pour que la preuve scientifique de la présence de sucre dans les urines diabétiques soit démontrée par Matthew Dobson en 1776 qui observa la fermentation spontanée de l'urine, ainsi parmi les dates importantes de la découverte du diabète ; l'année 1855 où Claude Bernard démontra que la glycémie reste pratiquement constante, quelle que soit l'alimentation ; il décrit également le rôle du foie. En 1869 L'étudiant en médecine allemand Paul Langerhans découvre les îlots de Langerhans (Papaspys, 1964). En 1922 James Collip a isolé et décrit l'insuline ; C'est finalement, en 1955 que le biochimiste Frederick Sanger établit la séquence d'ADN qui permettra l'éventuelle synthèse de cette hormone. En 1998 American Diabetes Association (ADA) une nouvelle classification des diabètes chez l'homme qui a été reconnue par l'OMS (Marsaudon, 2004, Monnier et al., 2014).

III. Classification du diabète

Il existe différents types de diabètes dont certains sont plus fréquents que d'autres avec des origines différentes. En effet, d'après l'ADA (American Diabetes Association), nous pouvons distinguer quatre grands types de diabètes [ADA. 2014] .

1. Le diabète de type 1 (DT1)

Le diabète insulino-dépendant (DID – type 1) est aussi appelé diabète « maigre » car l'un des premiers symptômes en est l'amaigrissement (AWIPH ., 2013), il est provoqué par une réaction auto-immune au cours de laquelle les propres défenses de l'organisme attaquent les cellules bêta du pancréas qui produisent l'insuline. L'organisme devient alors incapable de fabriquer l'insuline dont il a besoin (Hirst m., 2013).

Les causes du diabète de type 1 ne sont pas clairement établies. La maladie peut toucher des personnes de tout âge, mais apparaît généralement chez les enfants ou les jeunes adultes. Les personnes atteintes de cette forme de diabète ont besoin d'insuline chaque jour afin de maintenir leur glycémie sous contrôle. Sans insuline, les personnes atteintes de diabète de type 1 ne peuvent survivre (Hirst m., 2013).

Tableau 1: Caractéristiques cliniques des diabètes de type 1 et type 2 [ADA. 2004].

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Antécédents familiaux du même type	souvent 0	souvent +
Age de survenue	avant 35 ans	après 40 ans
Début	rapide ou explosif	lent et insidieux
Facteur déclenchant	souvent +	souvent +
Symptomatologie	bruyante	pauvre ou absente
Poids	normal ou maigre	obésité ou surcharge adipeuse abdominale
Hyperglycémie au diagnostic	majeure > 3 g/l	souvent < 2 g/l
Cétose	souvent ++ à ++++	le plus souvent 0
Complication dégénérative	absente	dans 50 % des cas au moment du diagnostic
Cause principale de mortalité	insuffisance rénale	maladie cardiovasculaire

2. Le diabète de type 2 (DT2)

Le DT2 est caractérisé à la fois par une résistance des tissus périphériques à l'action de l'insuline et par un défaut d'insulino-sécrétion (Mahfouz r., 2015). Son apparition est lente : il peut évoluer avec un degré d'hyperglycémie suffisant pour engendrer des atteintes organiques et fonctionnelles dans de nombreux tissus mais sans symptôme clinique et donc sans diagnostic pendant plusieurs années. Cette forme de diabète s'établit le plus souvent chez des personnes adultes et très majoritairement en surpoids (Guerin-Dubourg a., 2014).

Autrefois appelé non insulino-dépendant, représente 90% des formes de diabète (Journée Mondiale du Diabète .2012). ce type de diabète n'était observé que chez l'adulte mais on l'observe désormais aussi chez l'enfant. C'est une maladie hétérogène où les défauts génétiques de l'effet et de la sécrétion de l'insuline en rapport avec des facteurs acquis provoquent une détérioration de l'homéostasie du glucose ainsi que du métabolisme des graisses et des acides aminés. Cette détérioration va provoquer une perte progressive de la sensibilité à l'insuline, ou une insulino-résistance, de certains tissus comme le foie, le tissu adipeux ou les muscles. La voie de signalisation de l'insuline va alors être moins activée, réduisant ainsi l'entrée du glucose dans ces organes. Pour compenser cette perte, le pancréas va devoir sécréter plus d'insuline, on parle alors d'hyper-insulinémie. Avec le temps, le pancréas va s'épuiser et les cellules β -pancréatiques ne vont plus pouvoir sécréter suffisamment d'insuline. Le pancréas ne pourra alors plus compenser la perte de sensibilité à l'insuline, empêchant ainsi l'organisme de réguler correctement la glycémie, ce qui va entraîner une hyperglycémie. Dans un premier temps, une intolérance au glucose(IG) va s'installer ; on parle alors de pré-diabète. Mais par la suite, un dysfonctionnement quasi total des cellules β - pancréatiques va émerger menant, dans un second temps, à une perte du contrôle glycémique ; c'est le début du DT2 (Figure 1).

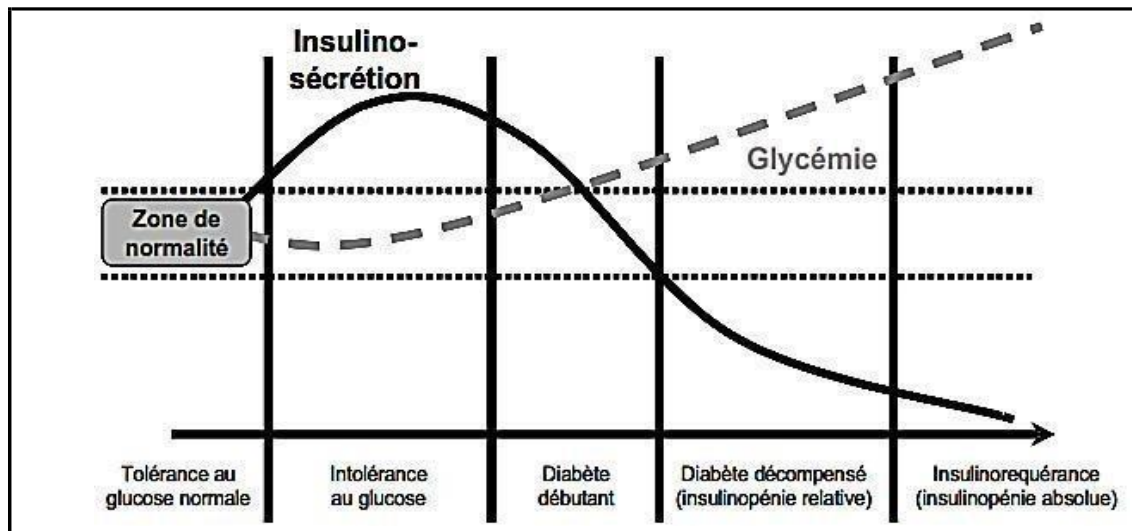


Figure 1: Histoire naturelle du diabète de type 2 [Blicklé *et al.* 1999].

3. Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel résulte d'une intolérance au glucose qui se manifeste ou est dépistée pour la première fois pendant la grossesse[Can J Diabetes 42 (2018) S10-S15].

Il se définit comme n'importe quel degré d'intolérance de glucose avec une augmentation de l'insulino-résistance au cours de la grossesse. Ces diabètes peuvent être contractés au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse et surviennent chez environ 4% des femmes enceintes mais, contrairement aux DT1 et DT2, ils disparaissent après l'accouchement. Cependant, il est essentiel de surveiller les cas de diabète gestationnels car à long terme, les femmes ayant contracté cette

maladie risquent de développer un DT2 (dans 15 à 60% des cas selon les groupes étudiés et la durée du suivi) et les enfants ont un risque plus élevé de souffrir d'obésité, ce qui constitue un facteur de risque de maladies cardiovasculaires et de DT2 [Buchanan et al. 2012].

4. Autres types de diabètes

Il Le diabète en tant que syndrome clinico-biologique, répond à un grand nombre d'étiologies, donc en plus de l'existence des formes classiques de diabète, il y'a d'autres types associés à des maladies très rares appelés les diabètes atypiques, ce cadre nosologique regroupe le diabète secondaire, les formes iatrogéniques et les diabètes monogéniques; dont certaines répondent à des maladies génétiques comme le diabète mitochondriale et ce qui conditionnant soit la sécrétion d'insuline, soit la sensibilité des tissus périphériques à l'hormone. d'autres sont liées à une atteinte du pancréas exocrine ou des systèmes hormonaux. de nombreuses médicaments ainsi que des toxines peuvent aussi provoquer un diabète. certains réaction auto- immun ou des infections ont été aussi reportées (Buysschaert,2006, Wémeau,2014).

Cette grande hétérogénéité impose aux médecins de se poser systématiquement la question de l'origine de diabète de son patient. Une évolution anormale du poids, un âge de début peu compatible avec la symptomatologie observée, une transmission génétique familiale particulière (ou au contraire l'absence d'antécédent familiaux), toutes ces situations particulières doivent attirer l'attention du clinicien et le conduire à rechercher une cause sous-jacente ou demander un avis spécialisé. L'identification de la nature du diabète est importante pour la prise en charge du patient. Elle permet de choisir l'hypoglycémiant le mieux adapté à la physiopathologie, d'envisager des thérapeutiques ou une gestion des risques qui soient spécifiques, et enfin si besoin, de réaliser un conseil génétique adapté (Monnier et al., 2014).

IV. Diagnostic du diabète de type 2 :

1. Diagnostic du pré-diabète

Le prédiabète est un trouble glycémique qui se tient sous la définition du diabète proprement dit; c'est-à-dire que la glycémie à jeun se situe entre 1,10 g/L et 1,25 g/L (une glycémie normale à jeun est inférieure à 1,10 g/L) Il signale un haut risque de diabète de type 2 ultérieur, risque qu'on peut évaluer à partir du mode de vie (voir en annexe). Surtout, il s'associe déjà à un surrisque cardiovasculaire (voir encadré) en raison des autres facteurs généralement associés : excès de graisses sanguines (cholestérol LDL), tabagisme, surpoids/obésité... Ces situations s'additionnent pour perturber l'équilibre glycémique, plus ou moins rapidement selon les prédispositions génétiques et épigénétiques de l'individu.

Le stade prédiabétique est défini par deux critères selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui peuvent être associés ou pas :

- une glycémie entre 1,10 g/L (6,1 mmol/L) et 1,25 g/L (7 mmol/L) après un jeûne de 8h et vérifiée à 2 reprises ;1
- ET/OU une intolérance au glucose de toutes cellules, en particulier hépatiques et musculaires. Elle provoque l'augmentation excessive de la glycémie après une absorption de sucre (repas ou test médical de provocation). La glycémie deux heures après une charge orale de 75 g de glucose (ou après un repas) est supérieure à 1,40 g/l (7,8 mmol/L) mais reste inférieure 2 g/l (11,1 mmol/L). (Service de diabétologie.,2014)

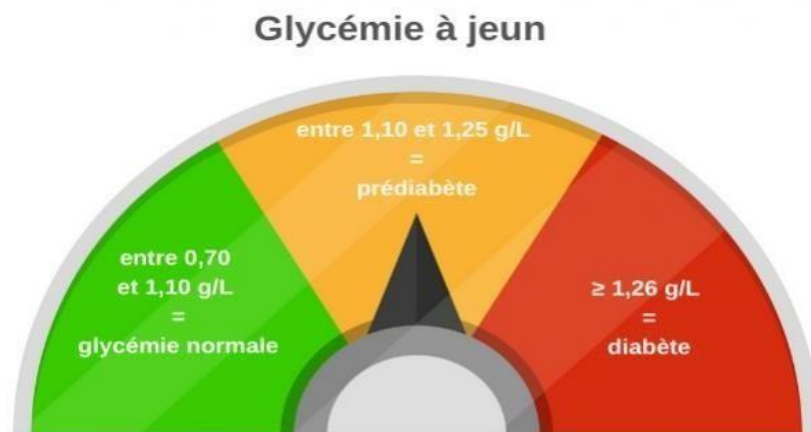


Figure 2: Glycémie à jeun

2. Symptômes et diagnostic du diabète de type 2

Les symptômes du diabète de type 2 se développent généralement sur plusieurs semaines ou mois (Queen's;2008). Une forte soif, une fatigue permanente et un besoin fréquent d'uriner peuvent être des signes de diabète de type 2 (Interpharmaph, 2015). Certaines personnes atteintes du diabète de type 2 ont peu de symptômes, voire aucun symptôme. Cependant, elles doivent quand même être traitées, pour éviter que d'autres problèmes médicaux ne surviennent par la suite, tels que des troubles rénaux (Queen's.,2008).

Tableau 2: les signes qui peuvent apparaître chez les diabétiques de type 2 (Rodier, 2001)

La maladie	Signes précurseurs	Signes avancés
Diabète type II	<ul style="list-style-type: none">-Besoin fréquent d'uriner (polyurie)-Fatigue et manque d'énergie-Soif et faim-Mauvaise cicatrisation-des fourmillements ou des engourdissements dans les mains et les pieds-infection de la peau, la gencive et les organes génitaux	<ul style="list-style-type: none">-troubles de la vision-douleurs ou crampes des jambes-des pathologies cardiaques ou vasculaires

Le diagnostic du diabète s'établit par la valeur de la glycémie plasmatique, qu'elle soit mesurée à jeun (glycémie à jeun) ou 2 heures après un HGPO [ADA. 2014]. Récemment, un comité international d'experts a ajouté la mesure de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) (reflet des valeurs de glycémies des 5 à 12 dernières semaines), qui doit être inférieure à 6,5%, comme une troisième option pour diagnostiquer le diabète [IEC. 2009]. Il est préconisé d'obtenir deux mesures consécutives du même test permettant de confirmer le diagnostic de diabète (Tableau 3). Ces critères diagnostiques du diabète ont été émis à la suite d'études observationnelles qui ont déterminé les valeurs de glycémies aux quelles correspondent l'apparition des complications microvasculaires du DT2.

Tableau 3: Critère de diagnostiques de diabète type 2 (Slama A et al., 2013)

HbA1c	>6.5 %
ou	
Glycémie à jeun	>7.0 mmol/l
ou	
Glycémie 120 min après 75 g de glucose	>11.1 mmol/l
ou	
Symptôme d'hyperglycémie avec glycémie	11.1 mmol/l

3. Complications du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est dangereux par ses complications. Celles-ci sont la conséquence de concentrations sanguines de sucre durablement trop élevées. Lorsqu'elle persiste plusieurs années, une concentration élevée de sucre dans le sang provoque une atteinte à la fois des petits vaisseaux sanguins (atteinte dite microvasculaire), et des artères principales (atteinte dite macrovasculaire).

Les complications du diabète sont importantes et sont de deux types : des complications aiguës qui sont très répandues chez le **diabète de type 1** et d'autres chroniques qui se trouvent surtout chez le **diabète de type 2** [Capet et al. 1999].

Les complications métaboliques aiguës du diabète sont soit dues à des accidents hypoglycémiques, ou des trois complications hyperglycémiques du diabète : acidocétose diabétique, syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (anciennement coma hyperosmolaire) et acidose lactique [Orban et Ichai. 2008].

Les complications chroniques du diabète, aussi bien de type 1, que de type 2, comprennent deux composantes : la microangiopathie et la macroangiopathie. En effet, la morbidité du diabète est essentiellement liée à l'apparition de complications dégénératives micro et macrovasculaires sur des organes cibles (rein, œil, système nerveux et système cardiovasculaire). Pour la prise en charge du diabète de type 2, l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) sert de référence, c'est une étude multicentrique prospective, randomisée et comparative [UKPDS. 1998]. Cette étude a très clairement démontré que l'obtention d'un contrôle glycémique strict est nécessaire pour prévenir les complications, et l'utilisation de l'HbA1c comme paramètre de référence de ce contrôle. L'UKPDS a également montré que la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires associés au diabète (HTA, dyslipidémie, tabac), est aussi indispensable. En effet, concernant les complications cardio-vasculaires du diabète de type 2, le Comité d'Experts retient que ce risque augmente à partir de 6,2 % d'HbA1c et que chaque 1 % supplémentaire d'HbA1c est associé à une augmentation du risque cardio-vasculaire de 10 % [UKPDS. 1998].

Chapitre II : Epidémiologie et facteurs de risque du diabète de type2

Chapitre II : Epidémiologie et facteurs de risque du diabète de type 2

Le diabète est une maladie métabolique, qui représente le fléau de santé mondiale du XXI^e siècle. Chaque année, de plus en plus de personnes développent cette maladie pouvant entraîner des complications qui bouleversent la vie. Il est à noter que les dépenses de santé continuent d'augmenter et que 12 % des dépenses mondiales en soins de santé sont consacrés au traitement du diabète [ATLAS de la FID. 2015].

I. Epidémiologie du diabète de type 2

1. Prévalence dans le monde

Le diabète est « l'un des principaux tueurs au monde », avec l'hypertension artérielle et le tabagisme, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cette maladie constitue un problème de santé publique majeur et malgré les efforts de prévention, la pandémie se poursuit.

En 2014, le diabète affectait 422 millions de personnes au niveau mondial, alors qu'il ne concernait que 108 millions de patients dans le monde en 1980 et que les premières prévisions de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'International Diabetes Federation (IDF) s'inquiétaient en 1990 du risque de voir le diabète affecter 240 millions de personnes en 2025...

En 2019, le diabète affecte plus de 463 millions de personnes dans le monde, dont 59 millions en Europe (Atlas 2019 de la International Diabetes Federation).

En 2021, le diabète affecte plus de 537 millions de personnes dans le monde (soit 1 personne sur 10), dont 61 millions en Europe (Atlas 2021 de la International Diabetes Federation).



Figure 3: Nombre (en millions) d'individus de diabète dans le monde (Atlas 2021 de la International Diabetes Federation).

De plus, 6, 7 millions de personnes sont décédées en 2021 en raison de leur diabète, soit une augmentation de 2,5 millions par rapport à 2019 (4,2 millions de décès) !

En 2021, 81 % des adultes diabétiques vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire (contre 79 % en 2019).

Les prévisions actuelles de ces deux organismes sont très préoccupantes : ils annoncent 643 millions de patients diabétiques pour 2030 et 784 millions pour 2045.

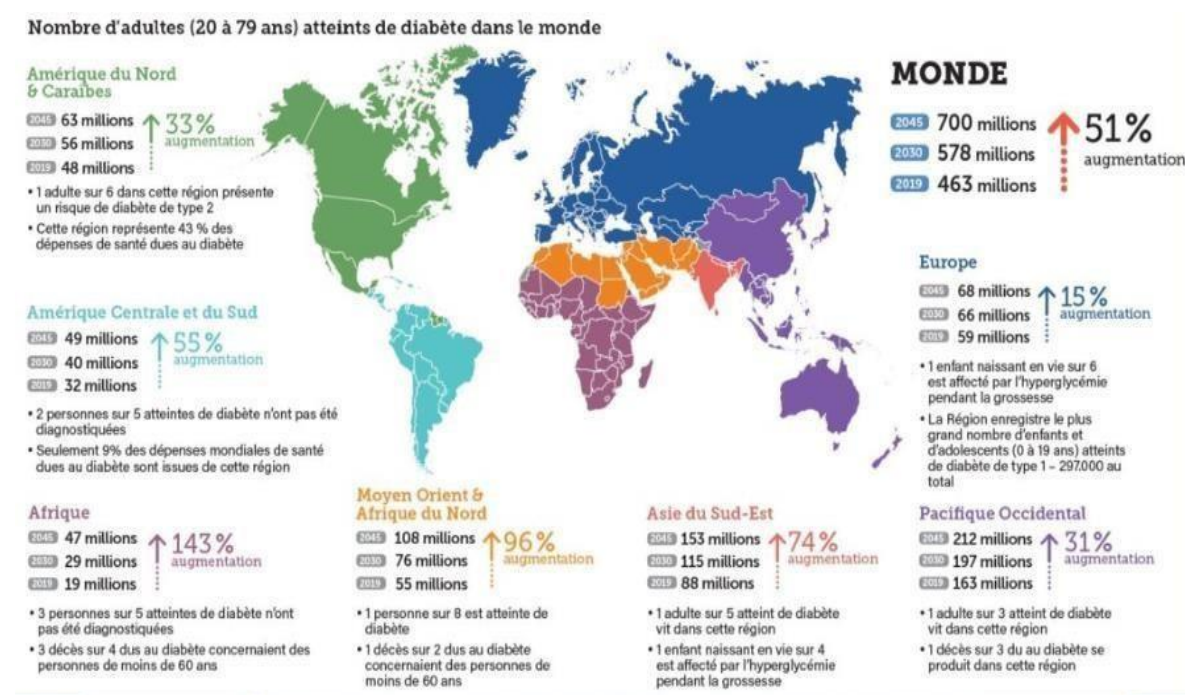


Figure 4: Nombre (en millions) d'individus âgés de 20 à 79 ans atteints de diabète dans le monde [ATLAS de la FID. 2019].

Le nombre de diabétiques (de type 2) continue d'augmenter, Les données de prévalence (nombre de sujets diabétiques et pourcentage par rapport à la population générale de même âge) restent impressionnantes. Rappelons qu'en 2000 on dénombrait, sur la tranche d'âge 20-79 ans, 151 millions (M) de diabétiques dans le monde, chiffre qui est passé en 2009 à 285 M, soit une progression de 88 % en moins de 10 ans. Les prévisions faites alors par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) annonçaient un chiffre de 438 M pour 2025.

Or en 2019, nous sommes déjà à 463 M (9,3 % de la population adulte), soit 25 M de plus que ce qui était annoncé pour 2015. Il faut ajouter à cela 1,1 M de diabétiques âgés de moins de 20 ans (type 1 et 2). Les prévisions actuelles annoncent 578 M de sujets atteints en 2030 et 700 M en 2045. On est en droit de penser que, malgré un léger ralentissement actuel, ces prévisions sont encore sous-estimées. L'idée du milliard de patients au cours de la 2ème moitié de ce siècle est hautement plausible.

2. Prévalences en Algérie

L'Algérie est en pleine transition épidémiologique, avec une recrudescence importante des maladies chroniques non transmissibles dont le diabète sucré, qui pose en effet, un problème de santé publique majeur avec des retombés socio-économiques importantes. Les données existantes sur le diabète de type 2 en Algérie restent parcellaires, sous estimées et ne répondent pas aux critères de l'OMS. La répartition des causes de décès selon une enquête de l'Institut National de Santé publique (INSP) [tahina. 2007] et selon la classification GBD (Global Burden of Disease), montre que parmi les dix premières causes de décès, le diabète occupe la 4ème place. La prévalence du diabète a significativement augmenté au cours des vingt dernières années, elle est passée de 6,8% en 1990 [INSP. 1990], 8% en 2001 [Malek et al. 2001] à plus de 14% en 2007 [Zaoui et al. 2007] (Tableau 4). Selon la FID, la prévalence nationale du diabète en Algérie en 2015, est seulement estimée à 6,8% [ATLAS de la FID. 2015], néanmoins, elle a prévu une augmentation jusqu'à 8,42 % en 2035. Dans ce contexte plusieurs enquêtes en population et à l'échelle nationale ont été menées.

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. L'étude DiabCare, menée en 2008, a révélé que le taux moyen de l'HbA1c était de 8,5 %, et que seuls 18,7 % des patients atteignaient un taux < 7 %. Elle a également montré d'autres insuffisances dans la prise en charge du diabète. Cependant, cette étude a ses limites : elle ne donne qu'une image instantanée de la prise en charge, ne reflétant pas le suivi des patients, et ne porte que sur les patients issus de certaines structures hospitalières. Pour permettre une évaluation régulière et pérenne, les instances de santé en Algérie, en collaboration avec les laboratoires Novo Nordisk, ont lancé en 2013 le projet « Baromètre » qui vise à mesurer et partager les indicateurs de performance basés sur les recommandations 2013 de la Fédération Internationale du Diabète. Ce premier rapport concerne les caractéristiques des patients diabétiques de type 2, à l'inclusion, patients suivis par les différents « centres Baromètre » entre 2013 et 2017. L'analyse des complications micro-et macrovasculaires fera l'objet d'une étude ultérieure.

Tableau 4: Prévalence du diabète de type 2 en Algérie de 1994 à 2008
[Yahia-Berrouiguet *et al.* 2011]

Auteur	Source	Type d'étude	Population	Échantillon (n sujets)	Moyen diagnostic	Prévalence (%)	
						DT2	ITG
Houti L, <i>et al</i> (DESM 1994)	Diabetes International 2001;11:4-8.		30-64 ans Oran	641	HPGO GàJ ≥ 126 mg/dl	6,3 6,6	
Kemali Z, 1994	Rev Alg Santé Mil 1995;24:7-14.		> 25 ans Alger	985	GàJ ≥ 130 mg/dl	8,7	
Malek R, <i>et al.</i> , 1998	Diabetes Metab 2001;27:164-71.	Échantillon	30-64 ans Sétif	1457	HPGO GàJ ≥ 126 mg/dl	8,2 8,8	7,1 6,9
Belhadj M, <i>et al.</i> 2003	Diabetes Metab 2003;29 (Suppl 4):4S24 [Abstract 1370].		30-64 ans Adrar (Sud)	1000	GàJ ≥ 126 mg/dl	1,3	
Approche Step Wise OMS Algérie 2003	Mesure des facteurs de risque des maladies non transmissibles dans 2	Sondage à 2 degrés	25-64 ans Sétif, Mostaganem	4050	GàJ ≥ 126 mg/dl	8,9 6% méconnus	
INSP, enquête nationale de santé 2005	Institut National de Santé Publique, Projet TAHINA.	Échantillon représentatif 26 districts	35-70 ans National	4818	GàJ ≥ 126 mg/dl	12,2	
Yahia-Berrouiguet 2008	Rev.MMM V 3, n°3 2009, 313-19	Echantillon représentatif	35 + Tlemcen	1088	GàJ ≥ 126 mg/l	8,6	

3. Prévalences en Mostaganem et sétif

L'étude STEPS-OMS menée en collaboration avec le ministère de la santé, en 2003 dans 2 wilayas pilotes (Sétif et Mostaganem) chez les sujets de 25 à 64 ans a montré une prévalence de 7,1%. L'approche STEPS est l'outil de surveillance des maladies non-transmissibles recommandé par l'OMS.

II. Facteurs de risque du diabète de type 2

Le DT2 est une maladie multifactorielle qui fait intervenir à la fois des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. Il est important d'identifier ces facteurs pour une meilleur prévention de la maladie.

1. Facteurs environnementaux

L'influence des facteurs environnementaux dans le DT2 a été mise en évidence par les études de migrants, en comparant la fréquence du DT2 entre sujets de même origine ethnique, restés dans leur zone géographique d'origine ou ayant migrés (Tableau 5).

Tableau 5: Déterminants étiologiques et facteurs de risque du diabète de type 2 [Zimmet et al.2001].

<u>Facteurs génétiques</u>
Marqueurs génétiques, histoire familiale positive
<u>Caractéristiques démographiques</u>
Sexe (masculin), âge (> 40 ans), ethnie (autochtone, hispanique, sud-asiatique, asiatique ou africaine)
<u>Facteurs de risques liés aux habitudes de vie</u>
Obésité (particulièrement l'obésité abdominale)
Sédentarité
Alimentation
Stress
Occidentalisation, urbanisation, modernisation
<u>Déterminants métaboliques</u>
Intolérance au glucose
Résistance à l'insuline
Diabète gestationnel
Syndrome des ovaires polykystiques
Environnement intra-utérin

a) L'obésité

L'existence d'une obésité est un facteur de risque important de développer un DNID chez un sujet génétiquement prédisposé (80% des diabétiques de type 2 sont obèses ou en surpoids, particulièrement lorsqu'il s'agit d'une obésité abdominale liée à l'augmentation du tissu gras viscéral) (Lahreche I et al., 2016).

La définition de l'obésité repose sur le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) qui est le rapport entre le poids exprimé en kilogrammes et la hauteur en mètres au carré. Un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² définit l'obésité dans les deux sexes pour l'adulte (Amelus H., 2016).

Tableau 6 : Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) : (Hirst M., 2013).

Classification	Catégorie de l'IMC (kg/m ²)	Risque de développer des Problèmes de santé
Poids insuffisant	< 18,5	Accru
Poids normal	18,5 - 24,9	Moindre
Excès de poids	25,0 - 29,9	Accru
Obésité, classe I	30,0 - 34,9	Élevé
Obésité, classe II	35,0 - 39,9	Très élevé
Obésité, classe III	>= 40,0	Extrêmement élevé

b) Le syndrome métabolique

Le diabète de type 2 est considéré actuellement comme le continuum du syndrome métabolique, ou syndrome d'insulino-résistance, individualisé par Reaven en 1988 [Reaven. 1988]. Il est généralement admis que ce syndrome est un facteur de risque d'apparition du DT2 auquel il est souvent associé, son éradication représente une action préventive majeure de la maladie [DPPRG. 2002]. Il en existe plusieurs définitions, celle de l'OMS en 1998 [Alberti et Zimmet. 1998], de l'EGIR en 1999 [Balkau et Charles. 1999], du NCEP-ATP III en 2001 [NCEP-ATP III. 2001], de la FID en 2005 [Zimmet et al. 2005]. La dernière en date est celle proposée en 2009 par bon nombre de sociétés savantes dont la FID et l'AHA [Alberti et al.2009]. Les troubles de la glycorégulation (dont le diabète sucré), l'excès de graisse abdominale, l'hypertension artérielle et un profil lipidique athérogène (hypertriglycémie, hypo-HDLémie) sont les principaux facteurs du syndrome métabolique [NCEP-ATP III. 2001 ; Zimmet et al. 2005 ; Alberti et al. 2009] (Tableau 7). Un débat autour de ses critères de définition, de son support physiopathologique et de la place du DT2 dans la définition de ce syndrome a été fortement discuté ces dernières années [Kahn et al. 2005]. Il est estimé que les individus porteurs d'un syndrome métabolique ont un risque multiplié par 5 de DT2 [Grundy. 2006 ; Ford et al. 2008].

Tableau 7: Différents critères diagnostiques du syndrome métabolique [Liévin. 2015].

Critères	OMS (1998)	EGIR (1999)	NCEP-ATPIII (2001)	AACE (2003)	AHA/NHLBI (2004)	IDF (2005)	IDF/AHA/NHLBI (2009)	
Insulino-résistance	Intolérance au glucose ou glycémie post-prandiale élevée ou diminution sensibilité à l'insuline ou DT2	Insulinémie plasmatique > 75 ^{ème} percentile	Non nécessaire	Intolérance au glucose ou glycémie post-prandiale anormalement élevée	Non nécessaire	Non nécessaire	Non nécessaire	
Obésité	IMC > 30 Rapport T/H : H>0,9 F>0,85	Tour de taille : H≥ 94 cm F≥ 80 cm	Tour de taille : H≥ 102 cm F≥ 88 cm	IMC ≥ 25 kg/m ²	Tour de taille : H≥ 102 cm F≥ 88 cm	Tour de taille (européens): H≥ 94 cm F≥ 80 cm	Tour de taille: H≥ 94 cm F≥ 80 cm	
Bilan lipidique	TG ≥ 1,7 mmol/l HDL : H≤ 0,90 mmol/l F≤ 1 mmol/l	TG ≥ 2 mmol/l HDL < 1 mmol/l	TG ≥ 1,7 mmol/l HDL : H< 1 mmol/l F< 1,3 mmol/l		TG ≥ 1,7 mmol/l ou traitement hypolipémiant en cours HDL : H< 1,03 mmol/l F< 1,29 mmol/l		TG ≥ 1,7 mmol/l HDL : H< 1 mmol/l F< 1,3 mmol/l	
Glycémie	Intolérance au glucose ou glycémie post-prandiale élevée ou DT2	Glycémie ≥ 6,1 mmol/l	Glycémie ≥ 6,1 mmol/l (inclus DT2)	Intolérance au glucose ou glycémie post-prandiale élevée (pas de DT2)	Glycémie ≥ 5,6 mmol/l ou traitement hypoglycémiant	Glycémie ≥ 5,6 mmol/l (inclus DT2)	Glycémie ≥ 5,6 mmol/l	
Pression artérielle	PAS ≥ 140 mmHg PAD ≥ 90 mmHg	PAS ≥ 140 mmHg PAD ≥ 90 mmHg ou traitement anti-HTA	PAS ≥ 130 mmHg PAD ≥ 85 mmHg		PAS ≥ 130 mmHg PAD ≥ 85 mmHg ou traitement antihypertenseur en cours		PAS ≥ 130 mmHg PAD ≥ 85 mmHg	
Autre	Micro-albuminurie	-	-	-	-	-	-	
Critères de diagnostic	Résistance à l'insuline + 2 autres critères		3 critères sur 5		Intolérance au glucose ou glycémie post-prandiale	3 critères	Tour de taille élevé + 2 autres critères	3 critères sur 5

c) La dyslipidémie

Elle est impliquée dans l'apparition de l'athérosclérose en général, mais elle présente quelques particularités dans le DT2. En plus des anomalies quantitatives du cholestérol HDL et des triglycérides que nous connaissons, il existe des anomalies qualitatives de toutes les fractions lipidiques ; le cholestérol LDL [Adiels et al. 2008]. Ces fractions lipidiques, devenues facilement oxydables entraînent, comme pour les produits de glycation avancée (AGEs), une activation des gènes pro-inflammatoires. L'activation macrophagique et la dysfonction endothéliale qui accompagnent l'inflammation contribuent à un état pro thrombotique plus important [Goldberg<. 2009]. Quant au cholestérol HDL, son principal rôle anti-athéroscléreux est le transport reverse du cholestérol de la périphérie, notamment de la paroi vasculaire, vers le foie. La diminution de la concentration du cholestérol HDL s'accompagne d'une baisse du taux des protéines qui lui sont associées dans cette fonction, comme l'Apo lipoprotéine A1 [Mooradian et al. 2004] et la Paraoxonase [Ng et al. 2007] ce qui réduit considérablement l'extraction du cholestérol LDL de la paroi artérielle. Par ailleurs, la glycosylation des protéines de structure réduit l'action de l'apolipoprotéine A1 [Hoang et al. 2007] et de la protéine transporteuse ABCG1, dont le rôle est de faciliter le transport des stérols du macrophage (au niveau de la paroi vasculaire) vers le cholestérol HDL [Isoda et al. 2007]

d) L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquemment associé au DT2, selon l'étude STEPS-OMS [Step Wise OMS. 2005], la prévalence globale de l'hypertension artérielle chez les diabétiques est de 41,5% (environ un diabétique sur deux est hypertendu). La physiopathologie de l'hypertension artérielle dans le DT2 est complexe. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer son apparition, entre autres, l'insulino- résistance et l'hyperinsulinisme, par la pérennisation de l'effet anti-natriurétique de l'insuline [Sarafidis et Pentelis. 2007]. Dans l'étude de l'Hypertension Diabetes Study, la relation entre le niveau de pression artérielle et l'incidence de la mortalité cardiovasculaire est tout à fait éloquent chez les DT2 [UKPDS. 1998], particulièrement quand elle est associée à une albuminurie [Wang et al. 1996].

L'hypertension artérielle est un facteur majeur de progression de la néphropathie [Retnakaran et al. 2006] et de la rétinopathie diabétique [Matthews et al. 2004] vers le stade terminal, elle accélère également la survenue des complications macro vasculaires [Adler. 2002], aggravant ainsi le pronostic du diabétique hypertendu. Le traitement de l'hypertension artérielle est un élément essentiel dans le recul des complications micro et macro vasculaires [UKPDS. 1998] et dans la diminution de la mortalité cardiovasculaire du diabétique. Le contrôle tensionnel (Tension Artérielle<140/80mmHg) permet de diminuer de 25% le risque de complications micro-angiopathiques, de 15% le risque d'infarctus et de 13% la mortalité toutes causes confondues.

La tension artérielle recommandée pour les patients diabétiques est inférieure à 130/80mmHg. D'après l'étude Entred [Fagot-Campagna et al. 2009], seuls 14% des patients atteindraient cet objectif, 45% auraient entre 130/80 et 140/90mmHg et environ 35% auraient des chiffres tensionnels supérieurs à 140/90mmHg.

e) La sédentarité

La sédentarité a été définie comme un facteur de risque de diabète sur les résultats d'études épidémiologiques et d'études d'interventions en prévention primaire chez les sujets intolérants au glucose. Ces dernières montraient une réduction significative de l'incidence du diabète dans les groupes des patients pratiquant une activité physique régulière (2h30/semaine) ou traités par l'association régime + activité physique par rapport aux groupes des patients ne suivant pas un programme d'activité physique intensif (Haute Autorité De Santé.,2014).

f) L'alimentation

Une alimentation hypercalorique ne participe à l'éclosion d'un diabète de type 2 que lorsqu'elle provoque une obésité, donc le régime alimentaire contribue au développement du DNID de deux manières :(Lahreche i et al., 2016)

- A travers l'apport de calories et l'obésité qui peut en résulter, et si l'activité physique est réduite .
- La constitution des aliments semble intervenir dans le déclenchement du DNID chez des individus génétiquement prédisposés, indépendamment de l'obésité.

La controverse persiste toujours concernant le rôle de la consommation du sucre pur dans l'induction du DNID, par contre la relation inverse entre la ration des fibres alimentaires et le diabète paraît mieux établie (Lahreche i et al., 2016).

g) La consommation d'alcool et de tabac

La consommation d'alcool peut engendrer une pancréatite, une atteinte hépatocellulaire, voire une cirrhose du foie, favorisant ainsi l'apparition d'un DT2. De même qu'une exposition à la fumée de cigarette à la fois passive et active a été associée à un risque accru de DT2 par rapport aux non-fumeurs [Zhang et al. 2011]. Le risque de DT2 augmente avec le nombre de cigarettes consommées par jour, ce risque élevé persiste chez les anciens fumeurs mais diminue avec le temps d'arrêt de consommation de tabac [Zhang et al. 2011].

h) La macrosomie fœtale

La physiopathologie de la macrosomie fœtale au cours des grossesses diabétiques reste mal connue. Elle dépend de l'apport en nutriments, du statut endocrinien (hormones, facteurs de croissance) fœtal et maternel, de la qualité du transfert placentaire, et de la réponse fœtale et placentaire à cet environnement diabétique. (La Lettre du Gynécologue - n° 336 - novembre 2008) L'état nutritionnel pendant la vie fœtale et les premiers mois de la vie semble également jouer un rôle important dans le risque de DT2 à l'âge adulte [Kaijser et al.2009]. Il est connu qu'avoir accouché d'un nouveau-né d'un poids supérieur à 4 kg augmente le risque de DT2 chez la mère et l'augmente également ultérieurement pour cet enfant à l'âge adulte. De même, il a été montré qu'avoir une hypotrophie néo-natale (avoir un faible poids de naissance) augmente également la probabilité d'atteinte de DT2 à l'âge adulte. L'hypothèse émise par Barker et al. est que la malnutrition fœtale induit des changements adaptatifs dans le métabolisme glucidique fœtal qui sont durables, ce qui contribue à augmenter le risque de DT2 et de maladies cardio- vasculaires à l'âge adulte [Barker et al. 2002].

2. Facteurs génétiques

La présence d'un diabétique de type 2 dans une famille augmente le risque de survenue du diabète chez les autres membres de cette famille, ce qui est en faveur d'une participation génétique dans l'apparition du diabète de type 2(Lange G., 2014).

L'importance de la composante génétique du DT 2 a été mise en évidence il y a plusieurs décennies par le biais d'études de jumeaux, de familles ou encore de populations. Les études effectuées sur des jumeaux ont permis de mettre en évidence que la concordance pour la maladie était plus élevée entre des jumeaux monozygotes, partageant le même bagage génétique, qu'entre des jumeaux dizygotes (70% versus 10 à 20%, respectivement) [Newman et al. 1987 ; Kaprio et al. 1992 ; Kyvik et al. 1995 ; Poulsen et al. 1999].

L'héritabilité (H^2) et le risque familial pour le DT2 ont également été mis en évidence grâce aux études familiales. L'héritabilité désigne la part de contribution des gènes dans les différences interindividuelles, ou autrement dit, la part de variance phénotypique qui relève de la variance génotypique. L'estimation de l'héritabilité pour la maladie varie sensiblement d'une étude à l'autre (H^2 : 20 à 70%) [Kyvik et al. 1995, Poulsen et al. 1999], tout comme celle des traits quantitatifs associés au diabète (sensibilité à l'insuline, H^2 : 8% à 50% et sécrétion d'insuline, H^2 : 25% à 78%) [Elbein et al. 1999 ; Poulsen et al. 1999 ; Hanson et al. 2001 ; Hong et al. 2001 ; Bergman et al. 2003 ; Henkin et al. 2003 ; Panhuysen et al. 2003 ; Mills et al. 2004], suggérant l'implication de facteurs génétiques et environnementaux dans l'étiologie de la maladie. Le risque familial (ou agrégation familiale), quant à lui, est le risque relatif de développer le DT2 qu'ont des individus provenant d'une famille touchée par la maladie. À cet égard, il a été démontré que les individus diabétiques étaient plus susceptibles d'avoir au moins un parent touché par la maladie par rapport

aux individus non diabétiques [Ohlson et al. 1988 ; Klein et al. 1996 ; Lindahl et al. 1999]. Chez les Indiens Pimas, qui présentent une susceptibilité importante au diabète, l'incidence de la maladie, il y a 30 ans, était 2,3 et 3,9 fois plus élevée chez ceux qui avaient respectivement un parent et deux parents diabétiques [Knowler et al. 1981].

L'existence d'une composante génétique du DT2 a également été soulignée par des études ayant rapporté une grande variabilité de la prévalence de la maladie selon l'ethnie. Certaines populations présentent en effet une susceptibilité plus élevée, notamment des populations indigènes comme les Indiens Pimas et les Nauruans [Knowler et al. 1978 ; Zimmet et al. 1984]. Il a également été rapporté que la prévalence du DT2 au sein de ces populations était inversement corrélée au degré de mélange ethnique [Zimmet et al. 1984, Williams et al. 2000]. Compte tenu de la composante héréditaire du DT2, l'identification des gènes et loci associés à la maladie est donc d'une importance fondamentale. Enfin, avoir une origine non caucasienne et/ou migrante augmente le risque de DT2 [Rathmann et al. 2011]. De nombreuses études ont permis d'identifier des gènes de susceptibilité au DT2, c'est-à-dire des gènes pouvant augmenter le risque de développer la maladie.

Chapitre III :
Déterminants génétiques du
diabète de type 2

Chapitre III : Déterminants génétiques du diabète de type 2

Le diabète de type 2, est une maladie multifactorielle causée par des facteurs environnementaux et génétiques. La contribution génétique au diabète est donc polygénique. Il existe néanmoins quelques rares cas de diabète de type 2 monogéniques, représentant moins de 2 à 5% des cas totaux du MODY (Maturity Onset diabetes of the Young), certains syndromes de résistance à l'insuline sévère, le diabète néonatal, le diabète mitochondrial ou encore le diabète associé à la lipodystrophie [Doria *et al.* 2008].

Une meilleure compréhension de l'étiologie génétique du DT2, nécessite l'identification et la caractérisation des gènes et polymorphismes associés à la physiopathologie de la maladie pour plusieurs raisons : une meilleure caractérisation des voies métaboliques impliquées dans l'homéostasie du glucose ; une meilleure compréhension de l'importance des interactions gène-gène et gène-environnement dans l'évolution et la sévérité de la maladie ; le potentiel de l'utilisation de l'information génétique en vue d'identifier les individus à risque de la maladie, et le développement de stratégies préventives et thérapeutiques personnalisées et donc potentiellement plus efficaces. L'objectif ultime étant de diminuer l'incidence du DT2.

I. Méthode d'étude des polymorphismes génétiques associés au diabète

1. Les études de liaison génétique

Les premières méthodes utilisées pour identifier des gènes de susceptibilité pour des maladies ou des traits phénotypiques étaient les analyses de liaison. L'analyse de liaison consiste à étudier la co-ségrégation de 2 ou plusieurs loci (marqueurs, gènes ou caractères) dans une famille pour estimer les taux de recombinaison entre ces loci et tester leur liaison génétique [Rebaï. 2000]. Ces études ont permis d'identifier des variant génétiques familiaux et de découvrir de nombreuses mutations causales pour les formes monogéniques de diabètes tels que le diabète de type MODY. Concernant le DT2 commun, les études par analyse de liaison génétique ont permis d'identifier un seul gène de susceptibilité au DT2 (qui a ensuite été confirmé par les études d'association pangénomique) mais non des moindres : le TCF7L2 (transcription factor 7-like 2), qui joue un rôle clef dans la voie de signalisation Wnt [Grant *et al.* 2006]. TCF7L2 représente à ce jour le locus qui implique le plus gros effet sur le risque de survenue d'un DT2 (OR ~ 1,45).

2. Les études de gène candidat

Cette stratégie consiste à rechercher et analyser les variants génétiques dans des gènes dont la fonction pourrait jouer un rôle dans la pathologie en question. Concernant le DT2, cette approche fut moins fructueuse, sûrement dû à la plus grande complexité génétique de cette maladie qui dépend d'une grande composante environnementale et de variants non forcément codants. Cinq gènes identifiés par cette approche ont été associés de façon convaincante au DT2 commun [Bonfond et al. 2010] (Et dont le lien a été largement repris dans de nombreuses recherches et études, et plus précisément dans les études d'association au niveau du génome) : **PPARG** codant le récepteur peroxisome proliferator-activated receptor- γ qui constitue une cible des traitements sensibilisateurs à l'insuline, de la classe des thiazolidinediones :

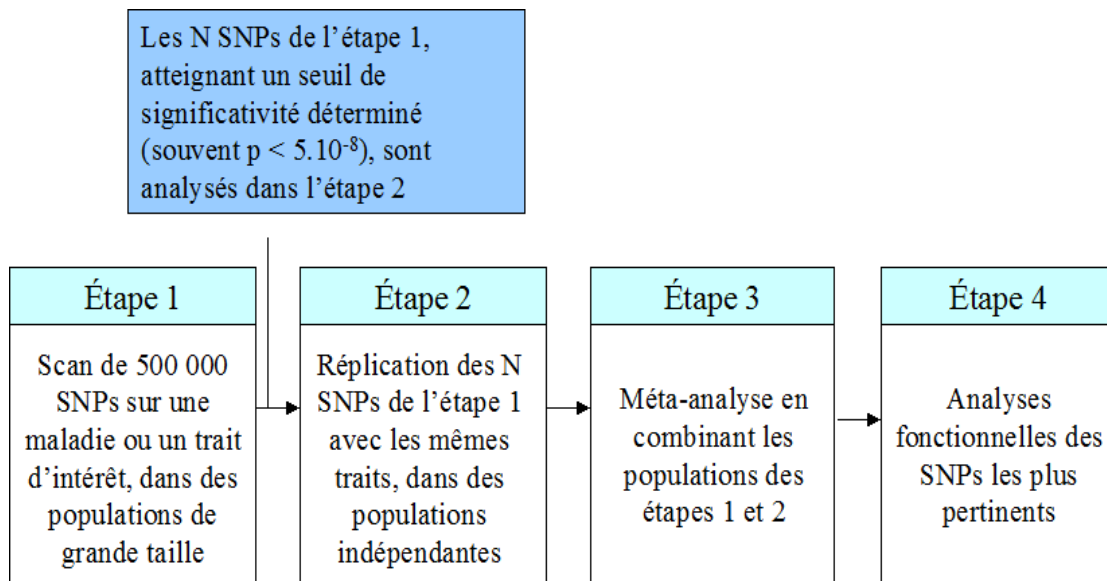
- **PPARG** codant le récepteur peroxisome proliferator-activated receptor- γ qui constitue une cible des traitements sensibilisateurs à l'insuline, de la classe des thiazolidinediones.
- **KCNJ11** vu son implication fondamentale dans la sécrétion insulinaire.
- **GCK** codant la glucokinase qui a un rôle clef dans la détection du glucose par la cellule beta pancréatique . Ce gène a été testé à la suite de la découverte de son implication dans la déclaration d'un **MODY**
- **WFS1** codant la wolframine qui tient un rôle essentiel dans le réticulum endoplasmique de la cellule beta, notamment dans sa réponse au stress et dans l'homéostasie de son calcium. Ce gène a été testé à la suite de la découverte de son implication dans le syndrome de Wolfram via des études familiales de liaison génétique.
- **HNF1B** codant le facteur de transcription hepatocyte nuclear factor 1- β qui module l'expression de l'insuline. Ce gène a été testé à la suite de la découverte de son implication dans la déclaration d'un **MODY**

3. Les études d'association pangénomiques ou "Genome Wide Association Studies"

a) Qu'est-ce qu'une étude GWA ?

Au début des années 1990, deux projets internationaux ont fait leur apparition : le projet « génome humain » et le projet international « HapMap ». La mission du projet « génome humain » était d'établir le séquençage complet de l'ADN du génome humain [Venter et al. 2001].

Ces deux projets ont rendu possible la mise en place d'une nouvelle méthode d'étude d'association : les études pangénomiques ou GWA (Genome-Wide Association). Ce sont des études d'associations réalisées sur plusieurs milliers de SNPs, sélectionnés sans a priori et répartis sur l'ensemble du génome, et sur un trait phénotypique ou une maladie [Bellings and Flores 2010].



Principe d'une GWAS.

La découverte qu'un SNP particulier est présent à une fréquence plus importante chez les personnes malades que chez les personnes témoins suggère que ce SNP est associé à cette maladie. Afin de réduire le nombre de résultats faux-positifs, il est nécessaire d'appliquer une correction pour tests multiples, au vu du très grand nombre de SNPs testés ; la plus couramment utilisée est la correction de Bonferroni. Pour les GWAS, le seuil de significativité accepté, à l'heure actuelle, est de $p=5.10^{-8}$. La réalisation d'une étude GWA se fait en plusieurs étapes (Tableau 8). La première consiste en un scan de l'ensemble du génome, à l'aide de puces à ADN d'environ 500 000 SNPs, réalisé dans une ou plusieurs grandes cohortes. L'étape 2 est une étape de réplication des meilleurs SNPs (top SNPs) dans des échantillons indépendants, en se basant sur un certain seuil de significativité (dépendant du nombre de SNPs étudié), sur l'association connue entre le variant et la maladie et sur la plausibilité de l'association [Billings et al. 2010]. Les SNPs répliqués avec succès sont ensuite méta- analysés dans les cohortes combinées des étapes 1 et 2. Pour finir, des analyses fonctionnelles peuvent être réalisées sur les SNPs les plus pertinents.

b) Etudes GWA sur le DT2

La première étude GWA sur le DT2 a été conduite dans une cohorte française composée de 661 cas et de 614 témoins sur 392 935 SNPs. Après réplication dans un échantillon de 2617 cas et 2894 témoins, elle a permis d'identifier de nouveaux facteurs de susceptibilité associés au DT2 tels que *SLC30A8*, *HHEX*, *LOC387761* et *EXT2* et de valider l'association avec *TCF7L2* [Sladek et al. 2007], précédemment identifié en analyse de liaison.

Trois groupes de collaborateurs, le consortium Wellcome Trust Case Control Consortium/United Kingdom Type 2 Diabetes Genetics (WTCCC/UKT2D), le consortium

Finland-United States Investigation of NIDDM (FUSION) et le consortium Diabetes Genetics Initiative (DGI) ont répliqué les associations de *SLC30A8* et de *HHEX* avec le DT2 et ont découvert de nouvelles associations avec *CKAL1*, *IGF2BP2* et *CDKN2A/B* [Dupuis J, Lagenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo Zeggini et McCarthy. 2007].

c) Études GWA sur les traits quantitatifs glycémiques

Des études GWA étudiant les traits quantitatifs liés au diabète (essentiellement glycémie et insulinémie) ont également permis d'identifier de nouveaux loci influençant la fonction de la cellule pancréatique et la résistance à l'insuline. En effet, les gènes *G6PC2* et *MTNR1B* ont été retrouvés associés à la glycémie à jeun [Prokopenko et al. 2009] [Bouatia-Naji et al. 2009]. Le consortium MAGIC (Meta-Analysis of Glucose and Insulin-related traits Consortium) a réalisé une méta-analyse de 21 GWAS pour identifier des loci associés avec la glycémie à jeun, de l'insulinémie à jeun, les indices HOMA-B et HOMA-IR [Dupuis et al. 2010]. Neuf nouveaux loci dans ou près de *ADCY5*, *MADD*, *ADRA2A*, *CRY2*, *FADS1*, *GLIS3*, *SLC2A2*, *PROX1* et *C2CD4B* ont été retrouvés associés avec la glycémie à jeun. Dans cette étude, *PROX1* a été associé au glucose et au HOMA-B. De plus, *GCKR* et un SNP près de *IGF1* ont été associés à l'insulinémie à jeun et au HOMA-IR. Les auteurs de cette étude ont également confirmé l'association des SNPs dans ou près de *DGKB-TMEM195*, *GCGKR*, *G6PC2*, *MTNR1B* et *GCK*. Parmi ces nouveaux loci, *MTNR1B*, *GCK*, *ADCY5*, *DGKB-TMEM195*, *GCGKR* et *PROX1* ont également été associés au DT2.

La plupart des variants génétiques associés au DT2 influencent d'avantage la sécrétion d'insuline que la résistance à l'insuline ; par exemple, les variants des gènes *CDKAL1*, *SLC30A8* et *HHEX* sont associés à une réponse insulinaire défailante dans des tests de tolérance au glucose. Dans le consortium MAGIC, tous les loci associés avec le DT2 (*MTNR1B*, *GCK*, *GCGKR*, *DGKB-TMEM195*, *ADCY5* et *PROX1*) sont également associés avec le glucose à jeun ou le HOMA-B. Seul *GCGKR* a été associé avec le HOMA-IR. Une autre méta-analyse du consortium DIAGRAM+ a montré que parmi les 31 loci de susceptibilité au DT2, 10 étaient nominalement associés à une diminution du HOMA-B et seuls 3 étaient associés au HOMA-IR [Voight et al. 2010], suggérant que le défaut principal des gènes ainsi identifiés soit la sécrétion d'insuline et non l'insulino-résistance.

Depuis la 1^{ère} étude GWA réalisée sur le DT2 en 2007 [Sladek et al. 2007], 36 loci ont été découverts comme étant associés au DT2 et 18 loci associés aux traits glycémiques (insuline, glucose, HOMA-IR, HOMA-B ou HGPO (à 2h)). Ces études ont également permis de confirmer l'association de 3 loci avec le DT2 (*PPARG*, *KCNJ11/ABCC8* et *TCF7L2*) [Billings et al. 2010] (Tableau 9). Cependant, selon une étude européenne sur les jumeaux, seuls 10% des gènes de susceptibilité au DT2 sont aujourd'hui connus [Voight et al. 2010].

Chapitre III

Déterminants génétiques du diabète de type 2

Tableau 9 : Loci associés au DT2 ou aux traits glycémiques dans les GWAS.

Locus	SNP	Chr	Type de mutation	Allèle (à risque/autre)	Fréquence de l'allèle à risque (HapMap-CEU)	Trait	OR ou Beta (95% IC/SE)
2000							
<i>PPARG</i>	rs18012824	3	Mutation faux-sens : Pro12Ala	C/G	0,92	DT2	1,14 (1,08-1,20)
2003							
<i>KCNJ11/ ABCC8</i>	rs5219/ rs757110	11	Mutation faux-sens : Glu23Lys/Ala1369Ser	T/C G/T	0,5 0,4	DT2	1,15 (1,09-1,21)
2006							
<i>TCF7L2</i>	rs7903146	10	intronique	T/C	0,25	DT2	1,37 (1,28-1,47)
	rs12243326		intronique	C/T	0,21	glucose HGPO (2h)	0,023 (0,004) 0,07 (0,01)
2007							
<i>IGF2BP2</i>	rs4402960	3	intronique	T/G	0,29	DT2	1,17 (1,10-1,25)
<i>CDKAL1</i>	rs7754840	6	intronique	C/G	0,31	DT2	1,12 (1,08-1,16)
<i>SLC30A8</i>	rs13266634	8	Mutation faux-sens : Arg325Trp	C/T	0,75	DT2	1,12 (1,07-1,16)
						glucose	0,027 (0,004)
<i>CDKN2A/B</i>	rs10811661	9	125 kb en amont	T/C	0,79	DT2	1,20 (1,14-1,25)
<i>HHEX</i>	rs111187513	10	7,7 kb en aval	C/T	0,56	DT2	1,13 (1,08-1,17)
<i>FTO</i>	rs8050136	16	intronique	A/C	0,45	DT2	1,15 (1,09-1,22)
<i>HNF1B</i>	rs757210	17	intronique	A/G	0,43	DT2	1,12 (1,07-1,18)
2008							
<i>NOTCH2</i>	rs1092393118	1	intronique	T/G	0,11	DT2	1,13 (1,08-1,17)
<i>THADA</i>	rs757859718	2	Mutation faux-sens : Thr1187Ala	T/C	0,92	DT2	1,15 (1,10-1,20)
<i>ADAMSTS9</i>	rs460710318	3	38 kb en amont	C/T	0,81	DT2	1,09 (1,06-1,12)
<i>JAZF1</i>	rs86474518	7	intronique	T/C	0,52	DT2	1,10 (1,07-1,13)
<i>CDC123/CAMK1D</i>	rs1277979018	10	Intergenic region	G/A	0,23	DT2	1,11 (1,07-1,14)
	rs2237892	11	intronique	C/T	0,61	DT2	1,4 (1,34-1,47)
	rs231362		intronique	G/A	0,52	DT2	1,08 (1,06-1,10)
<i>TSPAN8/LGR5</i>	rs796158118	12	intronique	C/T	0,23	DT2	1,09 (1,06-1,12)
2009							
<i>IRS1</i>	rs294364127	2	502 kb en amont	C/T	0,61	DT2	1,19 (1,13-1,25)
2010							
<i>DUSP9</i>	rs594532665	X	8 kb en amont	G/A	0,12	DT2	1,27 (1,18-1,37)
<i>PROX1</i>	rs34087435	1	2 kb en amont	C/T	0,5	glucose DT2	0,013 (0,003) 1,07 (1,05-1,09)
<i>BCL11A</i>	rs24302165	2	99 kb en aval	A/G	0,46	DT2	1,08 (1,06-1,10)
<i>G6PC2</i>	rs56088735	2	intronique	C/T	0,7	glucose HOMA-B HbA1C	0,075 (0,004) -0,042 (0,004) 0,032 (0,004)

Tableau 9 : "suite"

Locus	SNP	Chr	Type de mutation	Allèle (a risque/autre)	Fréquence de l'allèle a risque (HapMap-CEU)	Trait	OR ou Beta (95% IC/SE)
GCKR	rs1260326	2	Mutation faux-sens : Leu446Pro intronique	T/C	0,4	HGPO (2h)	0,10 (0,01)
	rs780094			C/T	0,62	glucose insuline HOMA-IR DT2	0,029 (0,003) 0,032 (0,004) 0,035 (0,004) 1,06 (1,04-1,08)
ADCY5	rs2877716	3	intronique intronique	C/T	0,77	HGPO (2h)	0,07 (0,01)
	rs11708067			A/G	0,78	glucose HOMA-B DT2	0,027 (0,003) -0,023 (0,004) 1,12 (1,09-1,15)
SLC2A2	rs1192009035	3	intronique	T/A	0,85	glucose	0,02 (0,004)
WFS1	rs180121465	4	jonction intron-exon	G/A	0,27	DT2	1,13 (1,07-1,18)
ZBED3	rs445705365	5	41 kb en amont	G/A	0,26	DT2	1,08 (1,06-1,11)
DGKB/TMEM195	rs219134935	7	région intergénique	T/G	0,47	glucose	0,03 (0,003)
						DT2	1,06 (1,04-1,08)
GCK	rs460751735	7	36 kb en amont	A/G	0,2	glucose	0,062 (0,004)
						HbA1C	0,041 (0,005)
						DT2	1,07 (1,05-1,10)
KLF14	rs97228365	7	47 kb en amont	G/A	0,55	DT2	1,07 (1,05-1,10)
TP53INP1	rs89685465	8	intronique	T/C	0,48	DT2	1,06 (1,04-1,09)
GLIS3	rs703420035	9	intronique	A/C	0,53	glucose HOMA-B	0,018 (0,003) -0,020 (0,004)
TLE4 g	rs1329213665	9	234 kb en amont	C/T	0,93	DT2	1,11 (1,07-1,15)
ADRA2A	rs1088512235	10	210 kb en aval	G/T	0,9	glucose	0,022 (0,004)
CENTD2	rs155222465	11	5' UTR	A/C	0,88	DT2	1,14 (1,11-1,17)
CRY2	rs1160592435	11	intronique	A/C	0,54	glucose	0,015 (0,003)
FADS1	rs17455035	11	intronique	T/C	0,63	glucose	0,017 (0,003)
						HOMA-B	-0,020 (0,003)
MADD	rs794458435	11	intronique	A/T	0,69	glucose	0,021 (0,003)
MTNR1B	rs1083096335	11	intronique	G/C	0,3	glucose	0,067 (0,003)
						HOMA-B	-0,034 (0,004)
						HbA1C	0,024 (0,004)
DT2	1,09 (1,06-1,12)						
HMGA2	rs153134365	12	43 kb en amont	C/G	0,1	DT2	1,10 (1,07-1,14)
HNF1A	rs795719765	12	20 kb en aval	T/A	0,85	DT2	1,07 (1,05-1,10)
IGF1	rs3576735	12	1,2 kb en amont	G/A	0,9	insuline	0,01 (0,006)
						HOMA-IR	0,013 (0,006)
C2CD4B	rs1107165735	15	21 kb en aval	A/G	0,59	glucose	0,008 (0,003)
PRC1	rs804268065	15	intronique	A/C	0,22	DT2	1,07 (1,05-1,09)
VPS13C	rs1727130536	15	intronique	G/A	0,42	HGPO (2h)	0,07 (0,01)
ZFAND6	rs1163439765	15	1,5 kb en aval	G/A	0,56	DT2	1,06 (1,04-1,08)
GIPR	rs1042392836	19	intronique	A/T	0,18	HGPO (2h)	0,11 (0,01)

DT2 = Diabète de Type 2; glucose = glucose à jeun (mmol/L); insuline = insuline à jeun (pmol/L); HGPO (2h) = HyperGlycémie Provoquée par voie Orale à 2h (ajustée sur le glucose à jeun); HbA1C = Hémoglobine A1C (%); HOMA-IR = HOmeostasie Model Assesment-Insulin Resistance; HOMA-B = HOmeostasie Model Assesment-B-cell function; OR= Odds Ratio; IC = Intervalle de Confiance (d'après Billings et al. 2010).

d) Limites et perspectives des GWAS

i. Limites des GWAS

Les GWAS réalisées sur le DT2 ont permis de découvrir des gènes de susceptibilité à cette maladie qu'il n'était pas possible de découvrir par les méthodes d'analyse de liaison ou gène-candidat. Cependant, ces études comportent quelques limites et ne permettent pas, à l'heure actuelle, d'expliquer la totalité de l'héritabilité du DT2.

En effet, il existe un nombre important de SNPs non capturés dans les bases de données publiques [Imamura *et al.* 2011]. De plus, comme le seuil de significativité exigé est très bas, cela peut être la cause de résultats faux-négatifs ; ceci pourrait être corrigé grâce à des analyses à plus grande échelle [Imamura *et Maeda.* 2011]. Par ailleurs, les études GWA utilisent des TagSNPs qui sont représentatifs d'un ensemble de SNPs et définis par les blocs de LD ; ce ne sont pas forcément les variants génétiques causaux (SNPs fonctionnels). Il est donc nécessaire de chercher à identifier ces SNPs fonctionnels.

La majorité des gènes associés au DT2 identifiés dans les GWAS codent pour des protéines impliquées dans la fonction des cellules bêta incluant la sensibilité au glucose, la synthèse de la proinsuline et la sécrétion d'insuline. Dans ces mêmes études, peu de gènes associés au DT2 sont impliqués dans la résistance à l'insuline.

ii. Perspectives des GWAS

Différentes approches cherchant à pallier aux problèmes liés aux GWAS existent afin d'identifier de nouveaux gènes de susceptibilité aux maladies complexes.

Tout d'abord, les GWAS prennent en compte les SNPs mais pas les autres variants génétiques dits de « grande taille » (comparés aux SNPs) comme les délétions, les duplications (CNVs), les inversions qui sont communes dans les populations humaines et non accessibles par les approches classiques de génétique (GWAS, séquençage) [Eichler *et al.* 2010]. Ces variants représentent une part non négligeable de la variabilité génétique, les prendre en compte dans les analyses génétiques permettrait de couvrir au maximum l'ensemble de cette variabilité.

II. L'HBA1C OU HÉMOGLOBINE GLYQUÉE

L'hémoglobine glyquée (ou HbA1c) est le reflet de la glycémie. Tandis que la glycémie capillaire et la glycémie à jeun sont des instantanés de l'état glycémique, l'HbA1c permet, par un dosage sanguin, d'évaluer l'équilibre glycémique sur une plus longue période (environ deux à trois mois).

Associée à la lecture et à l'interprétation des résultats de votre carnet de surveillance, l'HbA1c est un marqueur du risque de complications de diabète à long terme.

Un lien étroit entre hémoglobine et glucose

Véhiculé par le sang, le glucose joue un rôle capital. Il apporte l'énergie indispensable au fonctionnement de notre organisme. Il se fixe de manière irréversible sur l'hémoglobine (pigment colorant du sang) et s'accumule progressivement dans les globules rouges. Ceux-ci vivent en moyenne 120 jours et se renouvellent en permanence.

Chez une personne non diabétique le glucose se fixe en petite quantité.

Plus la glycémie est élevée, plus la quantité de glucose fixée sur l'hémoglobine est importante.

Une prise de sang réalisée en laboratoire d'analyses tous les trois mois permet de mesurer le taux d'hémoglobine des globules rouges ayant fixé du glucose pendant toute leur durée de vie.

Une vision plus globale de l'équilibre du diabète

Le résultat de cet examen est important car il permet d'avoir une vision de l'équilibre de votre diabète. Exprimée en pourcentage, l'hémoglobine glyquée est fonction de l'équilibre glycémique des deux à trois mois précédents. **Généralement**, un diabète est considéré comme équilibré si le taux d'HbA1c est inférieur ou égal à 7%. Au-delà, le risque de développer des complications à long terme augmente.

a. Les objectifs d'HbA1c

Pour atteindre cet équilibre, votre médecin détermine avec vous des objectifs glycémiques individualisés qu'il réévaluera dans le temps.

Ces objectifs dépendent de :

- type de diabète,
- la nature de votre traitement,
- votre âge,
- l'existence de complications et des pathologies éventuellement associées.

Pour indication, la Haute autorité de santé a émis des recommandations sur les objectifs cibles d'HbA1c selon le profil du patient :

- diabète de type 2, pour la plupart des cas : inférieur à 7%
- diabète de type 1 : entre 7% et 7,5%

Chapitre III

Déterminants génétiques du diabète de type 2

Tableau 10: les objectifs d'HbA1c selon le profil du patient (*Source :www.has-sante.fr*)

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : <ul style="list-style-type: none"> avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) ou avec des complications macrovasculaires évoluées ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères 	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) 	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A ² et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

Tableau 11: Taux d'HbA1c en termes de glycémies moyennes

Valeur HbA1c	Glycémie moyenne
6%	1,2 g/l
7%	1,5 g/l
8%	1,8 g/l
9%	2,10 g/l
10 %	2,40 g/l

Une glycémie de 7% correspond à une glycémie moyenne de 1,5g/l. 1% de plus d'HbA1c représente une augmentation moyenne de la glycémie de 0,30g/l. (*Source : Hémoglobine glyquée ou HbA1c*)

PARTIE PRATIQUE

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Echantillonnage et collecte des données

L'étude a porté sur 40 sujets de la région de Mostagnem. L'étude a été réalisée durant la période d'avril jusqu'au juin 2022, au niveau du CHU de Mostaganem. Pour chaque sujet ont été notés son : identification, âge, sexe.

2. Prélèvement sanguin

Les prélèvements sanguins sont effectués à partir des veines (sang veineux) en général au pli du coude après au moins 08 heures de jeûne. Il est à noter que pour la mesure de l'HbA1c, il n'est pas nécessaire que le sujet soit à jeun puisque le jeun n'influence pas le résultat de l'analyse.

Pour doser la glycémie, le sang est déposé dans des tubes fluorure de l'oxalate de couleur gris, et Pour doser l'HbA1c le sang total est déposé dans des tubes EDTA (Acide éthylène diamine tétra-acétique) de couleur mauve.

3. Automates et méthodologies analytiques

3.1 Dosage de l'HbA1c

Présentation et principe méthodologique

Le dosage de l'HbA1c a été réalisé sur automate suivants :

- Le D-10 et Turbo Variant II chez Bio-Rad, utilisant l'HPLC

➤ **D-10® : Présentation et principe méthodologique**

Le D-10® est un analyseur compact. Il s'agit d'un système de CLHP par échange d'ions utilisable pour le dosage des hémoglobines A1c (HbA1c), et le dépistage des variants de l'hémoglobine. Il comporte :

un système de prélèvement, de dilution des échantillons et de lavage ; un module chromatographique contenant une pompe double piston, une vanne et une boucle d'injection de 25 µL, une enceinte thermostatée contenant la colonne échangeuse d'ions, un détecteur (diode électroluminescente) ; un module électronique comprenant une imprimante,

un écran tactile et un PC équipé d'un logiciel permettant une connexion bidirectionnelle avec l'informatique du laboratoire. un module électronique comprenant une imprimante, un écran tactile et un PC équipé d'un logiciel permettant une connexion bidirectionnelle avec l'informatique du laboratoire.



Figure 5 : L'analyseur D-10® de Bio Rad

Le passeur d'échantillons permet le chargement en continu et le stockage après analyse des échantillons autorisant une capacité de chargement de 10 tubes par série. Le résultat est obtenu en 3 minutes.

Le système D-10® envoie un gradient programmé de tampon de force ionique croissante dans la cartouche, les molécules d'hémoglobine sont alors séparées en fonction de leur interaction ionique avec le matériau contenu dans la cartouche. Elles traversent ensuite la cellule à circulation du photomètre filtre où sont mesurés les changements d'absorbance à 415 nm.

Un compte rendu d'analyse et un chromatogramme sont générés pour chaque échantillon. Il comporte les informations suivantes : date et heure du dosage, identification de l'échantillon (calibrant, contrôle, patient), identification de l'injection (numéro de la série, numéro de l'injection, position de l'échantillon sur le rack), le chromatogramme, les surfaces et les temps de rétention des différents pics identifiés et le taux de l'HbA1c en %. La Figure 10 illustre des exemples de chromatogrammes obtenus avec la méthode D-10® HbA1c. Pour un sang normal, six fractions sont identifiées dans l'ordre de leur élution : HbA1a, HbA1b, HbF, HbA1c labile identifiée « LA1c » sur le chromatogramme, HbA1c, HbA0. La surface de l'hémoglobine A1c est calculée à l'aide d'un algorithme gaussien exponentiellement modifié qui permet d'exclure la surface des pics dus à l'HbA1c labile et à l'hémoglobine carbamylée de la surface du pic A1c.

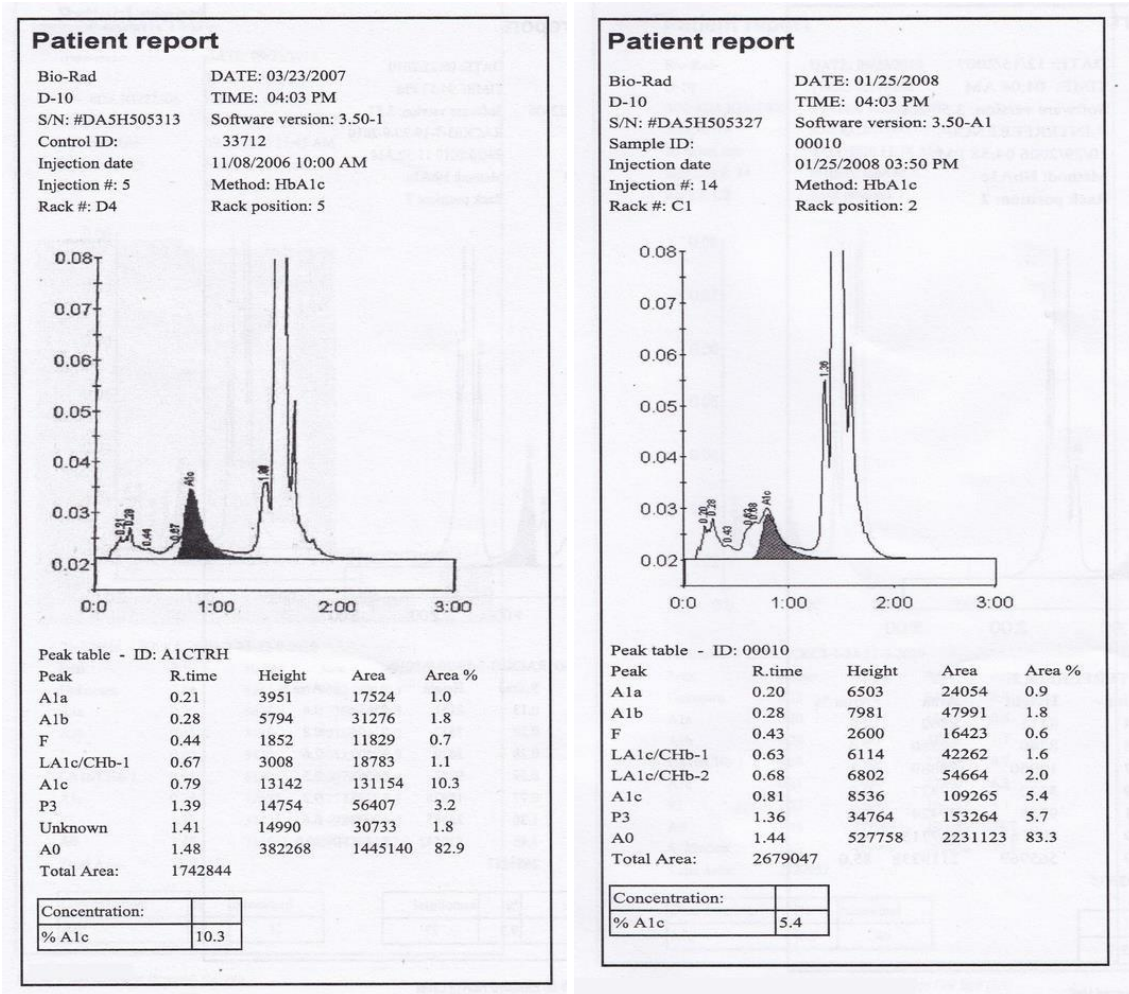


Figure 6 : Exemples de chromatogrammes obtenus avec la méthode Bio-rad D-10® HbA1c

Résultats et discussion

Résultats et discussion

Le diabète est une affection métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique résultant d'une déficience de sécrétion d'insuline et/ou d'anomalies de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles (insulino-résistance). C'est une maladie dont l'origine serait une interaction d'une prédisposition génétique avec un environnement « diabétogène ». Le diabète dans le monde est devenu un problème majeur de santé publique au cours de ces dernières décennies. Sa prévalence varie considérablement d'un pays à l'autre. Cette divergence peut être attribuée à des différences ethniques et de mode de vie. Ainsi l'urbanisation, la consommation d'aliments transformés, d'aliments à teneur élevée en graisses, de boissons sucrées et d'hydrates de carbone très raffinés, et l'inactivité physique sont les éléments du mode de vie associés au diabète [Atlas FID. 2015]. Dans les pays en voie de développement, au cours de ces trois dernières décennies, des changements socio-économiques majeurs ont engendré une augmentation de la prévalence du diabète.

L'identification des facteurs impliqués dans l'étiologie de la maladie est donc tout un défi. Par conséquent, il est important d'estimer la prévalence du DT2 et de cerner les facteurs de risque majeurs, appropriés à chaque population, contribuant à l'apparition et/ou à la gravité de cette maladie. Les travaux de recherche qui visent à mieux comprendre l'étiologie génétique du diabète ont plusieurs objectifs : 1) trouver les gènes qui sont associés au risque de la maladie, seuls ou en interaction avec des facteurs environnementaux ou génétiques 2) identifier les variants responsables des associations, 3) comprendre les mécanismes moléculaires et physiologiques par lesquels agissent ces variants et enfin 4) transférer et appliquer nos connaissances dans la pratique clinique.

La liste des gènes de susceptibilité associés au diabète ne cesse de s'allonger. En effet, les récentes études GWA du DT2 et des traits glycémiques ont étendu le nombre de loci fortement impliqués dans le risque de diabète de type 2 à plus de 60 [Billing et Florez. 2010 ; Voight et al. 2010 ; Dupuis et al. 2010 ; Morris et al. 2012]. Chacun de ces loci contient des variations de séquence qui sont à l'origine du risque de développer la maladie et l'élucidation des mécanismes par lesquels ces loci fonctionnent peut révéler des processus fondamentaux de la pathogenèse.

L'HbA1c joue un rôle important, non seulement dans le suivi de l'équilibre du diabète, mais aussi dans la prévention des complications du diabète.

La tranche d'âge la plus fréquente est de 55 à 60 ans chez les sujets de sexe féminin avec une moyenne de 53.86 ans et de 60 à 65 ans chez les hommes avec une moyenne de 56.11 ans. Pour les deux sexes la tranche d'âge de 55-65 est la plus fréquente avec une moyenne de 54.80 ans. L'âge moyen de nos malades est légèrement supérieur à celui observé par (Youssouf, 2007) [57] au Mali (51,5 ans) avec des extrêmes de 24 à 79 ans et (Mohammed et al., 2007) [58] au Maroc (53 ans) avec des extrêmes de 17 à 84 ans,

une étude réalisé par **Parfait et Faoziath Doffon et Bakary university d'Abomey Calavi (2009)** a dé- montré que 14 patients sur 25 ont un âge compris entre 40 et 50 ans soit 56.66% des patients ayant composé son cohorte. Ces résultats confirment nos études bien que la tranche d'âge la plus fréquente est de 60 à 65 ans.

1. Répartition des patients en fonction de la valeur de l'HbA1c

I. Par la méthode HPLC

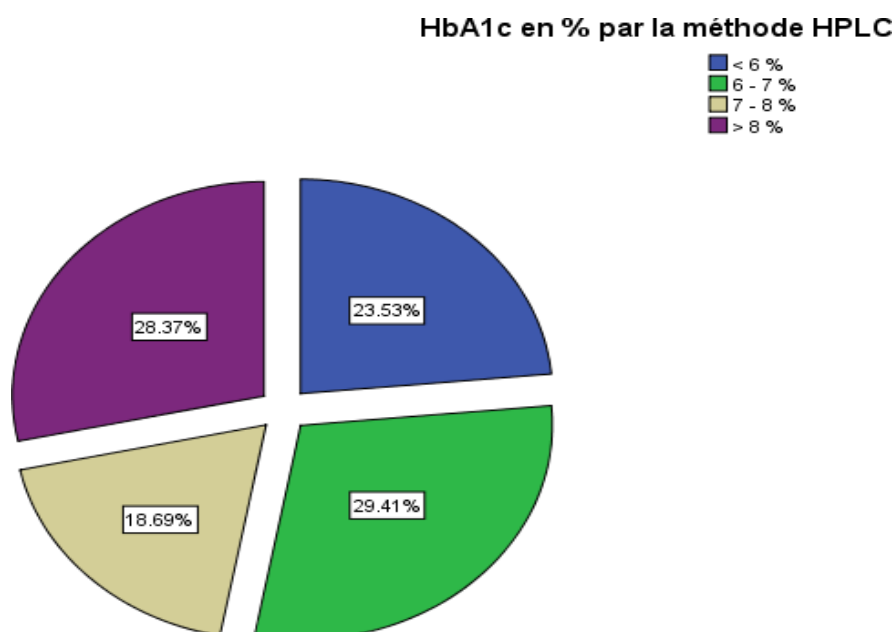


Figure 7 : Répartition en pourcentage du taux de l'HbA1c par la méthode HPLC

D'après les résultats de l'HbA1c par l'HPLC on remarque :

Les patients ont de l'HbA1c < 6% représente 23.53%, 6-8% représente 29.41%, 7-8% représente 18.69%, >8 représente 28.37%.

Etude de la répétabilité

Tableau 12 : Résultats de l'étude de la répétabilité

	HbA1c (HPLC)	
	Bas	Haut
Echantillon de contrôle de qualité	Bas	Haut
N	10	10
Moyenne	5.72	11.15
Ecart-type	0.078	0.42
Coefficient de variation (CV) %	1.36 %	3.7 %
Limites acceptable	3.8 %	3.8 %

Coefficients de variation respectifs sont de 1,36 % et 3.7 % (HPLC)

1. Variation des taux de l'HbA1c avec l'âge

La **figure16** représente la tendance de l'HbA1c en fonction de l'âge chez les diabétiques, elle démontre une augmentation des valeurs de l'HbA1c avec l'âge. La valeur moyenne de l'HbA1c est croissante entre l'âge de 20 ans et l'âge de 79 ans respectivement de elle varie de 7.3% jusqu'à 10.69 %.

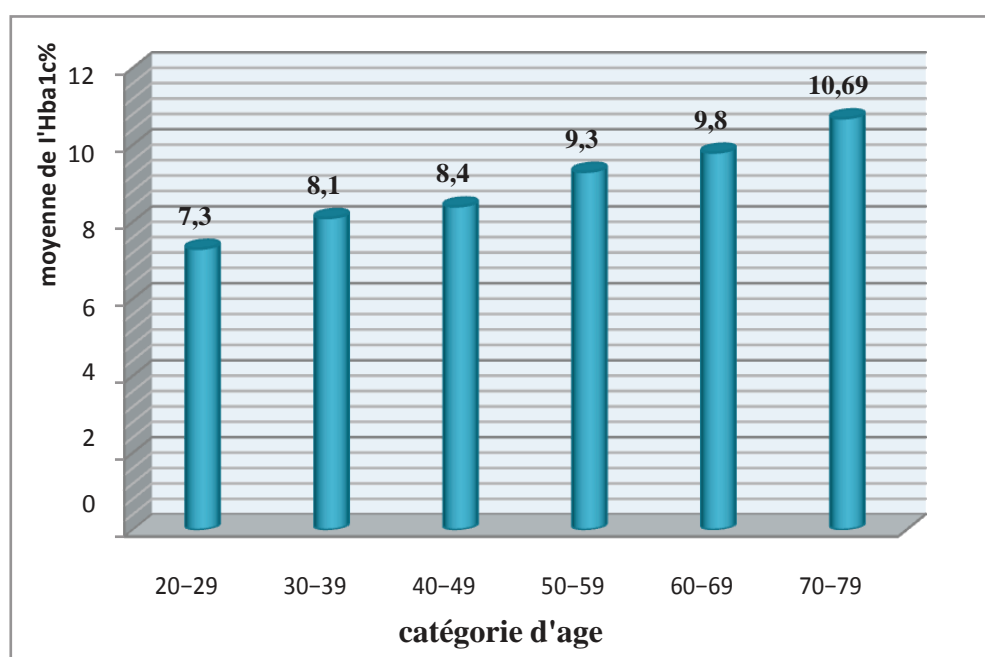


Figure8 : Variation des taux de l'Hba1c avec l'âge

Le résultat retrouvé est similaire à celui de **Habi, M.A. (2015)** qui a trouvé dans son étude une augmentation de moyenne de HbA1c de 2.71% entre la catégorie d'âge >20 ans et la catégorie d'âge <70.

Cette augmentation de l'HbA1C peut être expliquée par la diminution du renouvellement des globules rouges associée à l'âge (**Nuttall FQ, 1999**) et/ou par des niveaux de glycémie postprandiales plus élevés chez les personnes âgées que chez les plus jeunes (**Qiao Q et al., 2003**).

2. Répartition des sujets selon leurs valeurs de l'Hba1c et la consommation des boissons sucrées

la figure 17 représente la différence entre les valeurs de l'HbA1c chez deux groupes des diabétiques : le premier groupe de diabétiques consommateurs de boissons sucrées a une valeur moyenne de l'HbA1c égale à 9.18%, le deuxième groupe de diabétiques non consommateurs de boissons sucrées montre une valeur moyenne de l'HbA1c égale à 8.7%

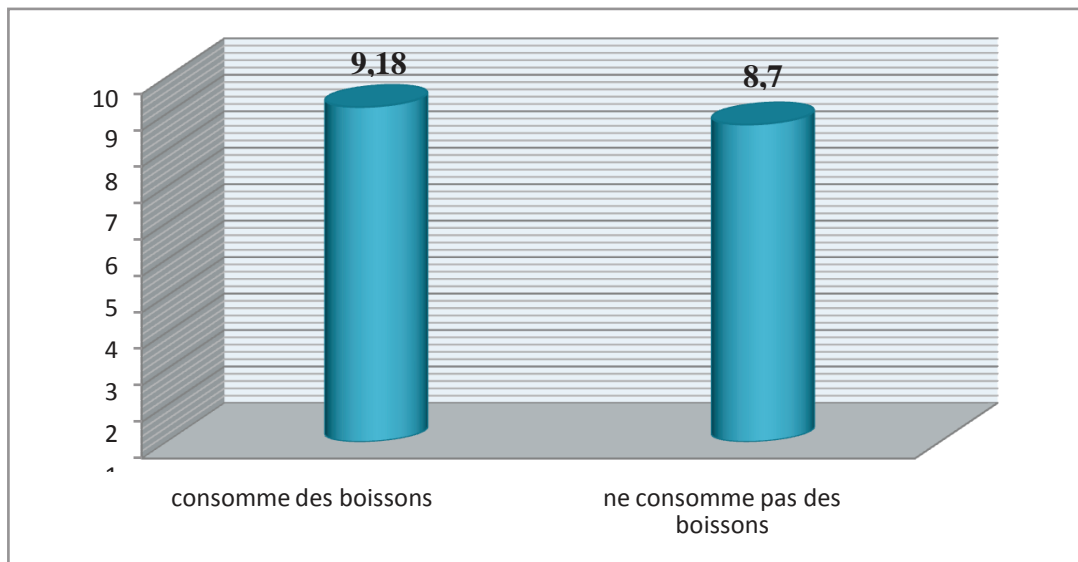


Figure 9: Répartition des sujets selon leurs valeurs de l'Hba1c et la consommation des boissons sucrés

Ces résultats montrent que les diabétiques qui ont l'habitude de consommer des boissons sucrées (apport élevé en glucides) possèdent un taux moyen de HbA1c supérieur de 0.48% par rapport à l'autre groupe qui ne consomme pas ces boissons.

Une étude précédente (Snorgaard, O. et al, 2016) a montré qu'un régime hypoglycémique chez des sujets diabétiques pendant un an, abaisse le taux de l'HbA1c d'un taux égal à 0.34% par rapport au taux normal, ainsi un régime hypoglycémique permet de diminuer la résistance à l'insuline des patients diabétiques de type 2 (Gattan, B. et al., 2013)

3. Répartition des patients selon le type de diabète

Parmi la population étudiée nous avons mentionné 40 cas de diabétique de type 2 soit 73%. Les résultats de cette étude révèlent un nombre de diabétiques de type 2 plus élevé que celui des diabétiques de type 1. (figure 10).

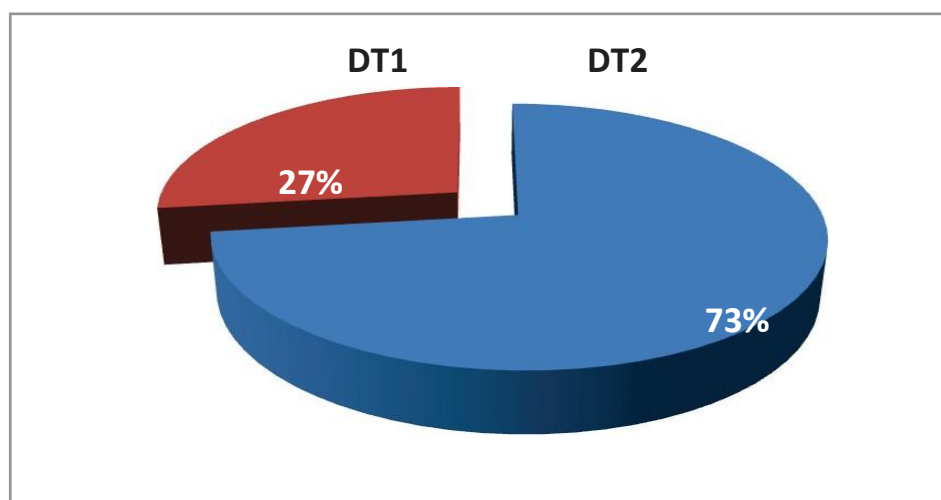


Figure 10: Répartition des patients selon le type de diabète.

Ce résultat est similaire à celui obtenu par Razzouki, I. (2016) dans lequel 86,36 % de patients ont un diabète de type 2 (soit 171 patients), et 13,63% sont des diabétiques de type 1 (27 patients). Selon Atlas du diabète de la FID, le nombre de personnes atteintes de diabète de type 2 augmente rapidement à travers le monde, cet accroissement est associé au développement économique, au vieillissement des populations, à l'intensification de l'urbanisation, à des changements d'alimentation et à une diminution de l'activité physique et à d'autres modifications du mode de vie.

4. Répartition des patients selon leurs valeurs de l'hémoglobine glyquée et la consommation de tabac

Le tabagisme est un facteur de risque de diabète (figure 18), il favorise le développement du diabète de type 2 chez les femmes comme chez les hommes, aussi les diabétiques fumeurs présentent un risque plus grand de complications en particulier les maladies cardiovasculaires.

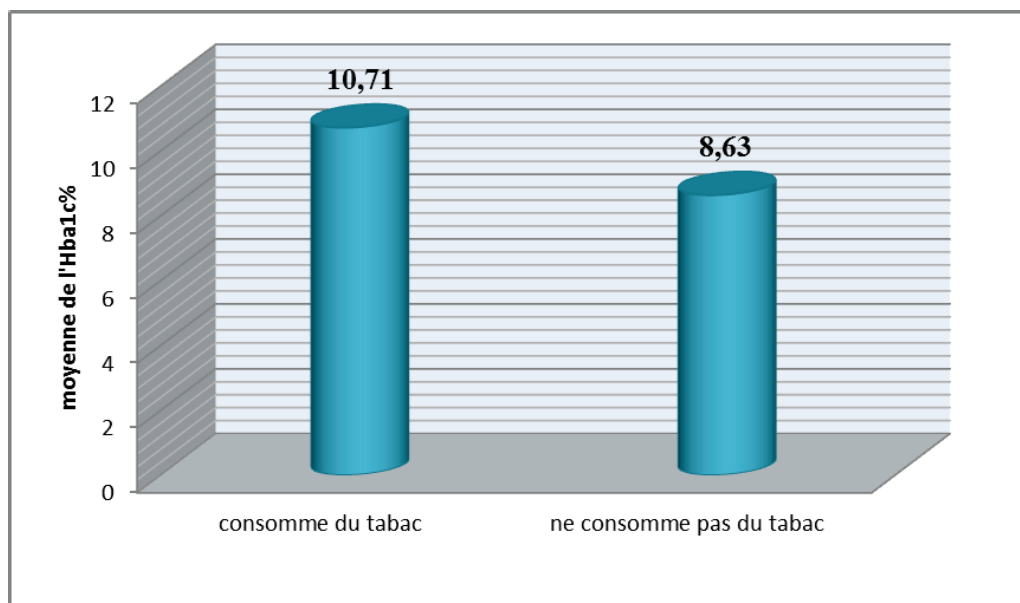


Figure 11 : Répartition des patients selon leurs valeurs de l'hémoglobine glyquée et la consommation du tabac.

D'après la figure 18, une légère augmentation de l'hémoglobine glyquée est observée chez les diabétiques tabagiques (10.71%) contre (8.63%) chez les diabétiques non-tabagiques, ceci exprime une corrélation entre le tabagisme et le diabète.

En effet, selon Chastang (2009) une augmentation systématique d'environ 0.5% de l'HbA1c est observée chez les diabétiques consommant du tabac, plusieurs raisons contribuent à expliquer l'insensibilité à l'insuline des fumeurs. Le tabagisme semble être associé à l'obésité centrale, qui est un facteur très important associé à l'insulino-résistance.

La prise de nicotine peut augmenter les taux de nombreuses hormones, comme le cortisol, qui peut altérer les effets de l'insuline (Gary, T. et Clive, S. 2005)

3. Corrélation entre la glycémie et la HbA1c chez les sujets diabétiques

La figure 21 montre la corrélation entre les valeurs de la HbA1c et la glycémie à jeun chez les patients diabétiques.

Le calcul du coefficient de corrélation ($r=0,48$) montre l'existence d'une corrélation moyennement positive entre les valeurs de la HbA1c et la glycémie à jeun chez la population ayant fait l'objet de notre étude. L'équation de la régression linéaire est comme suit: $HbA1c = 1,5646 \times (\text{glycémie à jeun}) + 6,0288$.

Ainsi, la mesure de l'hémoglobine peut être un indicateur-clé de l'équilibre du diabète.

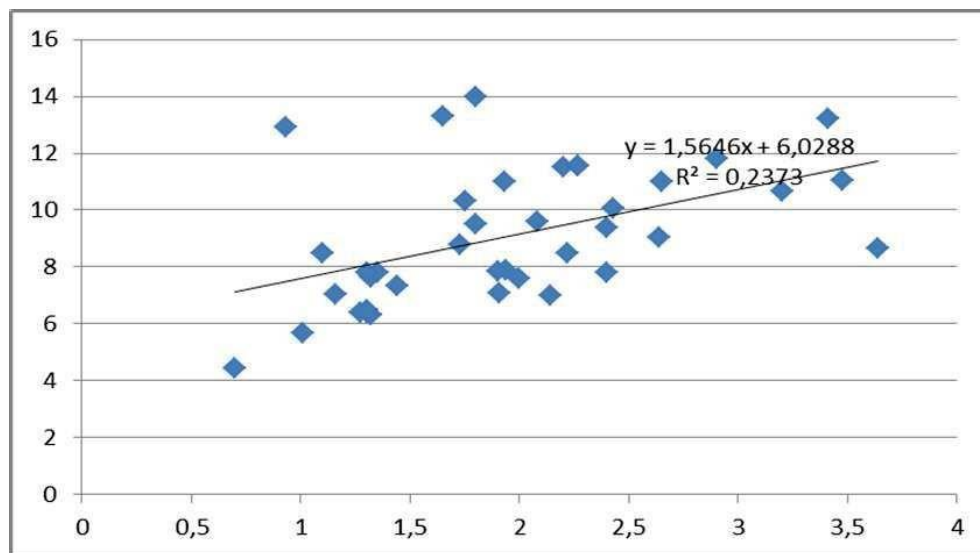


Figure 12: Corrélation entre les valeurs de la HbA1c et la glycémie à jeun chez les patients diabétiques

La courbe de régression des résultats obtenus selon l'équation précitée, montre l'existence d'une corrélation significative entre le pourcentage d'hémoglobine glyquée et la glycémie ($r = 0,48$), à priori, cela laisse penser que la détermination de la HbA1c suffit pour préjuger l'évolution de la maladie, mais une glycémie isolée contrairement, à un avantage lors du diagnostic du diabète. Ce résultat est similaire à celui obtenu par **Habi, M.A. (2015)** qui a retrouvé un coefficient de corrélation ($r = 0,68$) confirmant l'existence d'une corrélation moyennement positive entre les valeurs de la HbA1c et la glycémie à jeun.

Conclusion

Conclusion

Le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle dont l'étiologie fait intervenir des déterminants génétiques et environnementaux. Le caractère polygénique amplifie la complexité des mécanismes physiopathologiques. Cette complexité tient aussi au fait qu'il existe des interactions entre les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux. Dans ce contexte, il est utile de développer des stratégies permettant d'avoir accès à la composante génétique individuelle et d'être capable d'en comprendre la portée sur le phénotype, c'est-à-dire le développement pathologique. Grâce aux progrès récents de la biologie moléculaire, qui ont permis d'aborder la caractérisation de l'information génétique portée par les individus, de nombreux polymorphismes de gènes candidats impliqués dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires ont pu être identifiés. Cependant, les résultats d'associations de ces variations génétiques avec le risque de survenue de maladies rapportés dans différentes populations sont très contrastés. Par ailleurs, peu de données sont disponibles sur les populations en transition épidémiologique, en particulier les pays du Maghreb. Pourtant, la transition épidémiologique sous-entend une modification radicale, et dans un espace de temps très court, des conditions environnementales, par exemple de l'alimentation, auquel le fond génétique de la population n'est pas nécessairement adapté. De nombreuses études de migrants ont souligné l'impact parfois fortement délétère de ces modifications brutales. C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à la population algérienne, en nous concentrant sur le risque de développement du DT2.

Le dosage de l'HbA1c représente un paramètre de référence pour la surveillance de l'équilibre glycémique. Il revient au biologiste de connaître les limites de la méthode utilisée afin d'avoir un regard critique sur les résultats et d'apporter une aide à l'interprétation.

L'objectif de ce travail consiste à l'évaluation d'un analyseur de HbA1c : le Bio-rad D-10 utilisant la méthode chromatographique.

Le Bio-rad D-10 permet un dosage de l'HbA1c facile et d'une praticabilité satisfaisante. Sa simplicité d'emploi et sa cadence en font un automate particulièrement adapté aux laboratoires traitant une grande quantité de prélèvements.

Les résultats ont permis de révéler une moyenne de corrélation entre les valeurs de la glycémie à jeun et le taux de l'HbA1c sur un échantillon des diabétiques de la région de Constantine, ce qui peut être utile en pratique clinique et nutritionnelle.

La HbA1c et glycémie à jeun (GAJ) sont des paramètres biologiques essentiels dans le suivi du diabète, ils permettent l'estimation du risque de complications encouru par le patient, car le dosage de l'HbA1c n'est plus réservé à l'unique piste de suivi diabétique ; les cliniciens discutent son positionnement comme outil de dépistage du diabète, en raison des nombreux facteurs : anémie, Insuffisance rénale chronique, alcoolisme, hépatopathie chronique et hémoglobinopathies ...etc.

Ainsi,

- ✓ La nutrition est l'une des clefs dans la prévention du diabète, en particulier la consommation des fruits et légumes riche en fibres, ces derniers contribuent de façon significative dans l'abaissement de l'index glycémique des glucides et la génération de pics d'insuline particulièrement néfaste à court et à long terme.
- ✓ La consommation d'aliments sucrés et peu nutritifs (gâteaux, pâtisseries, sucreries, chocolat, biscuits, cassonade, miel, mélasse, sirops, confitures, etc.) doit être limitée, leur consommation ne doit se faire qu'en petite quantité et de façon occasionnelle.
- ✓ L'activité physique continue est un des facteurs à respecter car elle permet d'éviter toutes complications découlant de la sédentarité à savoir l'obésité qui est l'une des causes principales du diabète.

Annexe1

Questionnaire

Les patients dans notre échantillon ont été soumis à un questionnaire permettant de recueillir des informations essentielles et relatives au diabète.

Identifiant :

Sexe :

Poids :

Type de Malade :

Age :

Fonction de Résidence :

Tabac :

A- répartition des malades du diabète selon la glycémie :

B- répartition des malades du diabète selon Haemoglobin A1c (HbA1c) diagnostic :

C- répartition des malades du diabète selon taux du cholestérol :

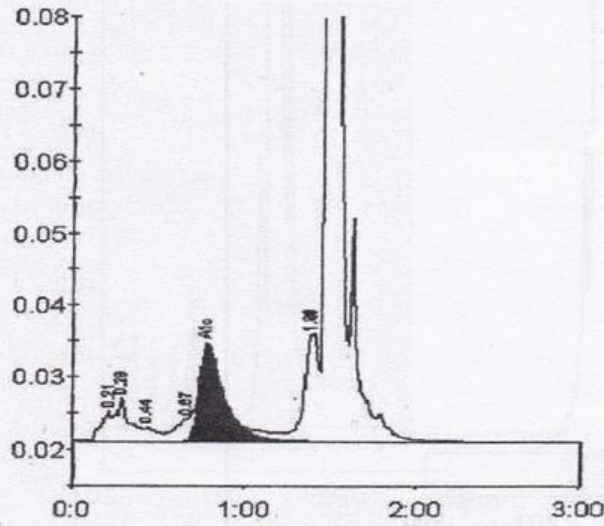
D- répartition des malades du diabète selon Créatinine sanguine :

Annexe 2

HPLC

Patient report

Bio-Rad DATE: 03/23/2007
D-10 TIME: 04:03 PM
S/N: #DA5H505313 Software version: 3.50-1
Control ID: 33712
Injection date 11/08/2006 10:00 AM
Injection #: 5 Method: HbA1c
Rack #: D4 Rack position: 5



Peak table - ID: A1CTRH

Peak	R.time	Height	Area	Area %
A1a	0.21	3951	17524	1.0
A1b	0.28	5794	31276	1.8
F	0.44	1852	11829	0.7
LA1c/CHb-1	0.67	3008	18783	1.1
A1c	0.79	13142	131154	10.3
P3	1.39	14754	56407	3.2
Unknown	1.41	14990	30733	1.8
A0	1.48	382268	1445140	82.9
Total Area:			1742844	

Concentration:	
% A1c	10.3

Annexe 3

Résultats complémentaires des cas diabétiques (2021-2022)

Nº	Sexe	Âge	Type	Tabac		Glycémie G/L	HbA1c %	Créa	Chol	TG
1	F	47	2	NON		1.40	8	8	1.80	1.27
2	F	36	2	NON		1.60	8	10	1.81	1.16
3	F	60	2	NON		1.40	7.2	7	1.84	0.60
5	H	69	2	OUI		1.62	9.74	9.1	1.72	1.07
6	H	29	2	NON		1,32	6,31	7,4	1,34	0,68
7	H	54	2	OUI		1,65	13,29	6,5	1,43	0,6
10	H	53	2	NON		2,64	9,06	11,4	1,22	1,88
11	H	73	2	OUI		1,93	11	8	1,6	2,31
12	F	35	2	NON		1,3	6,5	10	1,87	2,15
13	F	38	2	NON		2,14	7	9	1,93	1,33
14	H	26	2	NON		2,4	7,8	6	1,8	0,7
15	F	43	2	NON		1,73	8,8	9	1,82	1,78
16	F	42	2	NON		1,44	7,33	9,9	1,98	0,98
20	H	64	2	NON		1,16	7,02	8,6	1,03	1,53
21	F	31	2	NON		1,1	8,5	8,73	1,99	1,21
22	F	51	2	NON		0,99	7,2	7,25	1,86	1,62
23	F	55	2	NON		1,02	5	7,15	1,88	0,69
24	F	41	2	NON		1,73	8,9	6,68	2,15	0,45
25	H	61	2	OUI		1,05	14,2	5,44	1,25	0,81
26	H	46	2	OUI		1,02	5	7,15	2,1	1,94
27	F	65	2	NON		1,73	8,9	6,68	1,78	1,10
28	H	73	2	OUI		1,70	9	16,66	1,90	1,93
29	H	59	2	OUI		9	13,4	9,81	1,23	0,71.
30	F	61	2	NON		0,99	7,2	9,3	1,55	0,78
31	H	43	2	OUI		1,58	11,9	7,25	2,01	1,3
32	F	54	2	NON		1,40	8,3	5,34	2,7	2,00
33	F	59	2	NON		2,78	9,5	6,33	1,89	1,77
34	H	57	2	OUI		2,28	9,7	7,6	1,14	1,21
35	F	44	2	NON		0,86	9	9,95	1,39	0,82
36	H	48	2	OUI		1,7	7,5	10,01	0,78	1,25
37	H	57	2	OUI		0,9	7	8,5	2,15	1,67
38	F	49	2	NON		1,38	8	7,99	1,29	1,54
39	F	58	2	NON		2,37	10,5	8,09	1,22	0,89
40	F	41	2	NON		2,01	7,7	10,85	1,95	1,31

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- **Adiels M, Taskinen MR, Borén J.** Fatty liver, insulin resistance, and dyslipidemia. *Curr Diab Rep.* 2008 Feb;8(1):60-4.H
- **Adler AI.** Treating high blood pressure in diabetes: the evidence. *Semin Vasc Med.* 2002 May;2(2):127-37.
- **Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr;** International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
- **Barker DJ1, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C.** Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol.* 2002 Dec;31(6):1235-9.
- **Bergman RN, Zaccaro DJ, Watanabe RM, Haffner SM, Saad MF, Norris JM, Wagenknecht LE, Hokanson JE, Rotter JI, Rich SS.** Minimal model-based insulin sensitivity has greater heritability and a different genetic basis than homeostasis model assessment or fasting insulin. *Diabetes.* 2003 Aug;52(8):2168-74.
- **Billings LK, Florez JC.** The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 2010; 1212: 43-50.
- **Billings LK, Florez JC.** The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS?. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 2010; **1212**: 43-50.
- **Bonnefond A, Froguel P, Vaxillaire M.** The emerging genetics of type 2 diabetes. *Trends Mol Med.* 2010 Sep;16(9):407-16.
- **Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Froguel P.** [Inputs from the genetics of fasting glucose: lessonsfor diabetes]. *Med Sci (Paris).* 2009 Nov;25(11):897-902.
- **Buchanan TA, Xiang AH, Page KA.** Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 10.
-
- **CARPENTIER J., 2014 - Déterminants De La Pratiques D'Activité Physique Chez les Adultes Québécois Atteints Du Diabète De Type 2.** Université du QUEBEC : Mémoire de recherche. P08.
- **Doria A, Patti ME, Kahn CR.** The emerging genetic architecture of type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2008 Sep;8(3):186-200.
- **Duncan JG, Bharadwaj KG, Fong JL, Mitra R, Sambandam N, Courtois MR, Lavine KJ, Goldberg IJ, Kelly DP.** Rescue of cardiomyopathy in peroxisome proliferator- activated receptor- α transgenic mice by deletion of lipoprotein lipase identifies sources of cardiac lipidsand peroxisome proliferatoractivated receptor- α activators. *Circulation.* 2010 Jan26;121(3):426-35.
- **Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo N et al.** New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat.Genet.* 2010; 42: 105-116.
- **Eichler EE, Flint J, Gibson G, Kong A, Leal SM et al.** Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nat.Rev.Genet.* 2010; 11: 446-450.
- **Elbein SC, Hasstedt SJ, Wegner K, Kahn SE.** Heritability of pancreatic beta-cell function among nondiabetic members of Caucasian familial type 2 diabetic kindreds. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Apr;84(4):1398-403.
- **El moudjahid,** Prévalences en Mostaganem et sétif , Santé Maghreb, Algérie, 2006.P. http://www.santemaghreb.com/algerie_2015/actus.asp?id=473
- **Équilibre,** n°310, septembre-octobre 2010, *Hémoglobine glyquée ou HbA1c*, www.has-sante.fr

Références bibliographiques

- **Grundy SM.** Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. *Clin Cornerstone*. 2006;8 Suppl 1:S21-7.
- **Hanson RL, Imperatore G, Narayan KM, Roumain J, Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC.** Family and genetic studies of indices of insulin sensitivity and insulin secretion in Pima Indians. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001 Jul- Aug;17(4):296-303.
- **Henkin L, Bergman RN, Bowden DW, Ellsworth DL, Haffner SM, Langefeld CD, Mitchell BD, Norris JM, Rewers M, Saad MF, Stamm E, Wagenknecht LE, Rich SS.** Genetic epidemiology of insulin resistance and visceral adiposity. The IRAS Family Study design and methods. *Ann Epidemiol*. 2003 Apr;13(4):211-7.
- **HIRST M., 2013 - ATLAS du DIABETE de la FID 6^e édition.** Fédération Internationale du Diabète. P13-22-23-24-47.
- **Hoang A, Murphy AJ, Coughlan MT, Thomas MC, Forbes JM, O'Brien R, Cooper ME, Chin-Dusting JP, Sviridov D.** Advanced glycation of apolipoprotein A-I impairs its anti-atherogenic properties. *Diabetologia*. 2007 Aug;50(8):1770-9.
- **Hong Y, Weisnagel SJ, Rice T, Sun G, Mandel SA, Gu C, Rankinen T, Gagnon J, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Bergman RN, Bouchard C, Rao DC;** HERITAGE Family Study. Familial resemblance for glucose and insulin metabolism indices derived from an intravenous glucose tolerance test in Blacks and Whites of the HERITAGE Family Study. *Clin Genet*. 2001 Jul;60(1):22-30.
- **Imamura M, Maeda S.** Genetics of type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives. *Endocr.J*. 2011; 58: 723-739.
- **International Diabetes Federation.** ATLAS du diabète de la FID. Septième édition. 2015
- **International Diabetes Federation.** ATLAS du diabète de la FID. Septième édition. 2019
- Institut National de Santé Publique. Projet TAHINA (Transition épidémiologique et impact sur la santé en Afrique du Nord), enquête nationale de santé. INSP. Alger : s.n. 20075.
- **Isoda K, Folco EJ, Shimizu K, Libby P.** AGE-BSA decreases ABCG1 expression and reduces macrophage cholesterol efflux to HDL. *Atherosclerosis*. 2007 Jun;192(2):298- 304.
- **Kaijser M1, Bonamy AK, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M, Ekblom A.** Perinatal risk factors for diabetes in later life. *Diabetes*. 2009 Mar;58(3):523-6.
- **Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ.** Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care*. 1996 Aug;19(8):827-30.
- **Knowler WC, Bennett PH, Hamman RF, Miller M.** Diabetes incidence and prevalence in Pima Indians: a 19-fold greater incidence than in Rochester, Minnesota. *Am J Epidemiol*. 1978 Dec;108(6):497-505.
- **Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ, Bennett PH.** Diabetes incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol*. 1981 Feb;113(2):144- 56.
- **Kyvik KO, Green A, Beck-Nielsen H.** Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *BMJ*. 1995 Oct 7;311(7010):913-7.
- **LAHRECHE I ; CHIHA K., 2016 -** Incidence de diabète de type 2 comportement alimentaire glucidique et lipidique. Mémoire Master recherche : Biologie Cellulaire Physio et Physiopathologie. P28.
- **La Lettre du Gynécologue - n° 336 - novembre 2008,**
<https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14761.pdf>
- **Lindahl B, Weinehall L, Asplund K, Hallmans G.** Screening for impaired glucose tolerance. Results from a population-based study in 21,057 individuals. *Diabetes Care*. 1999 Dec;22(12):1988-92.
- **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412-9.

Références bibliographiques

- **Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM; UK Prospective Diabetes Study Group.** Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol.* 2004Nov;122(11):1631-40.
- **Mills GW, Avery PJ, McCarthy MI, Hattersley AT, Levy JC, Hitman GA, Sampson M, Walker M.** Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004 Apr;47(4):732-8.
- **Monnier L, C. Colette,2014,** Chapitre 3, Définitions et classifications des états diabétiques, Diabétologie, Elsevier Masson.
- **Mooradian AD, Haas MJ, Wong NC.** Transcriptional control of apolipoprotein A-I gene expression in diabetes. *Diabetes.* 2004 Mar;53(3):513-20.
- **Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD.** Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia.* 1987 Oct;30(10):763-8.
- **Ohlson LO, Larsson B, Björntorp P, Eriksson H, Svärdsudd K, Welin L, Tibblin G, Wilhelmsen L.** Risk factors for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Thirteen and one-half years of follow-up of the participants in a study of Swedish men born in 1913. *Diabetologia.* 1988 Nov;31(11):798-805.
- **Organisation Mondiale de la Santé.** Diagnostic Diabetes Mellitus and its Complications. World Health Organisation. Genève 1999.
- **Panhuysen CI, Cupples LA, Wilson PW, Herbert AG, Myers RH, Meigs JB.** A genome scan for loci linked to quantitative insulin traits in persons without diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetologia.* 2003 Apr;46(4):579-87. Epub 2003 Mar 21.
- **Papaspuros, N. S,1964** the history of diabetes mellitus.
- **Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, Beck-Nielsen H.** Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance--a population-based twin study. *Diabetologia.* 1999 Feb;42(2):139-45.
- **Prokopenko I, Zeggini E, Hanson RL, Mitchell BD, Rayner NW, Akan P, Baier L, Das SK, Elliott KS, Fu M, Frayling TM, Groves CJ, Gwilliam R, Scott LJ, Voight BF, Hattersley AT, Hu C, Morris AD, Ng M, Palmer CN, Tello-Ruiz M, Vaxillaire M, Wang CR, Stein L, Chan J, Jia W, Froguel P, Elbein SC, Deloukas P, Bogardus C, Shuldiner AR, McCarthy MI; International Type 2 Diabetes 1q Consortium.** Linkage disequilibrium mapping of the replicated type 2 diabetes linkage signal on chromosome 1q. *Diabetes.* 2009 Jul;58(7):1704-9.
- **Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. Service de diabétologie CHU Nantes - article en ligne, HAS, 2014..p10.11 Vidal.,2021,**
<https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2/complications.html>
- **Queen's Printer and Controller of HMSO.** Diabète. NHS choices, 2008. P01.
- **Rapport de l'approche Step Wise -OMS,** Algérie. Mesure des facteurs de risque des maladies non transmissibles dans deux zones pilotes (Approche Step Wise), Algérie 2003.
- **Rathmann W, Scheidt-Nave C, Roden M, Herder C.** Type 2 diabetes: prevalence and relevance of genetic and acquired factors for its prediction. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 May;110(19):331-7.
- **Reaven GM. Banting lecture 1988.** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988 Dec;37(12):1595-607
- **Rebaï A.** [Linkage analysis for complex diseases: a new life for an old method]. *Arch Inst Pasteur Tunis.* 2000;77(1-4):25-35.

Références bibliographiques

- **Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR.** Risk factors for renal dysfunction in type2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006 Jun; 55(6):1832-9.
- **Réseau Atlantique Diabète.** « *Journée Mondiale du Diabète Mercredi 14 Novembre2012* », 2012. P03.
- **Sarafidis, Pantelis A.** The Antinatriuretic Effect of Insulin: An Unappreciated Mechanism for Hypertension Associated with Insulin Resistance?. *Am J Nephrol*. 2007; 27:44–54.
- **Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, Boutin P, Vincent D, Belisle A, Hadjadj S, Balkau B, Heude B, Charpentier G, Hudson TJ, Montpetit A, PshezhetskyAV, Prentki M, Posner BI, Balding DJ, Meyre D, Polychronakos C, Froguel P.** A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007 Feb 22;445(7130):881-5.
- **UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS).** Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998 Sep 12, Vol. 317, (7160):703-13.
- **Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ et al.** The sequence of the human genome.Science. 2001; 291: 1304-1351.
- **Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C et al.** Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat.Genet*. 2010; 42: 579-589.
- **Wang SL, Head J, Stevens L, Fuller JH.** Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. The world health organization multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1996;19: 305-12.
- **Williams RC, Long JC, Hanson RL, Sievers ML, Knowler WC.** Individual estimates of European genetic admixture associated with lower body-mass index, plasma glucose, and prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians. *Am J Hum Genet*. 2000 Feb;66(2):527-38.
- **Yahia-Berrouiguet.** prévalence du diabète de type 2 en Algérie de 1994 à 2008 (Algérie). Médecine des maladiesmétaboliques. 2011.
- **Zeggini E, McCarthy MI.** Identifying susceptibility variants for type 2 diabetes. *Methods Mol Biol*. 2007;376:235-50.
- **Zimmet P, Alberti KG, Shaw J.** Global and societal implications of the diabetes epidemic.*Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):
- **Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J.** The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(6):295-300.
- **Zimmet P, King H, Taylor R, Raper LR, Balkau B, Borger J, Heriot W, Thoma K.** The high prevalence of diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and diabetic retinopathy in Nauru--the 1982 survey. *Diabetes Res*. 1984 May;1(1):13-8
- **Zhang L, Curhan GC, Hu FB, Rimm EB, Forman JP.** Association between passive and active smoking and incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4):892-7.