

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



Université des frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de biologie animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire de master présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Génétique Moléculaire

Thème :

**ETUDE DE LA RELATION ENTRE DIABETE DE TYPE2 ET
CANCER DU PANCREAS AU COURS DE LA PANDEMIE COVID-19
(APPROCHE GENETIQUE THEORIQUE)**

Présenté et soutenu par : KHIAR Salah Eddine

Le :15/09/2021

BOUNEMEUR Anis

Président : HAYET BENHIZIA (MCA U FM Constantine 1).

Encadreur : MOUFIDA BENLATRÈCHE (MAA U FM Constantine 1).

Examineur : IBTISSEM BOUDOUKHANE (MAA U FM Constantine 1).

Année universitaire

2020-2021

Remerciement

*On tient tout d'abord à remercier et en premier lieu **DIEU**, le Tout Puissant et Miséricordieux qui nous a donné la force, la volonté et le courage pour mener à bonne fin ce travail*

*Notre remerciement s'adresse en particulier à **Melle BENLATRÈCHE MOUFIDA** encadreur de notre mémoire de master, qui a toujours été à l'écoute, nous la remercions encore pour sa disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle nous a consacré*

*Nous exprimons toutes nos gratitudeux aux membres du jury pour avoir accepté de donner de leur temps pour lire, commenter et examiner notre mémoire. **DR HAYET BENHIZIA et IBTISSEM***

BOUDOUKHANE

*Nous remercions **Pr. SATTA Dalila** Responsable de notre filière pour tous les efforts qu'elle a déployé pour réussir et mener à bien notre formation de génétique avec toute l'équipe de nos enseignants.*

*Je tiens à remercier toute **l'équipe pédagogique** responsable de la filière **génétique à l'université frères Mentouri***

Enfin, nous adressons nos remerciements à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la concrétisation de ce mémoire. Nous n'avons été que les fédérateurs qui ont permis de fusionner leurs idées, savoirs et compétence.

Dédicace

A :

*La femme la plus chère du monde, ma mère «**leila** », Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.*

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Je t'adore

*Le plus cher homme du monde, mon père » **mohamed taher** » la source de patience, de volonté, et de courage. Je t'adore*

*A ma source d'inspiration, à mon oncle «**nasser eddine** », tu resteras toujours dans mon cœur et dans ma mémoire. Que Dieu te bénisse et te fasse parmi les gens du Paradis .*

*Mes chères sœurs : **chahinez et batoul** .*

*Et bien sûr sans oublier mon binôme **anis** avec qui j'ai passé des beaux moments.*

A tous mes chers amis chacun par son nom, et tous mes familles.

A mes collègues avec qui j'ai passé avec les jours de préparation de mémoire : Aymen , , Ramzi ,Sahraoui,Oussama, Nadjib, Chouaib

Tous mes collègues de la promotion génétique U.M.Constantine 2020-2021.

A tous ceux que j'aime ; Je dédie ce modeste travail.

SALAH

Dédicace

A :

La femme la plus chère du monde, ma mère « MIMI ou MOUNIA », la plus belle chose dans ma vie, qui a tout donnée sans rien recevoir, Affable, honorable, aimable : vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence , la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. (Je t'adore du fond de mon cœur)

Le plus cher homme du monde, mon père «AZZEDINE» la source de patience, de volonté, et de courage, Rien au monde ne vaut les efforts fournis jours et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour que je sois la meilleure. (Je t'adore du fond du mon cœur)

*Et bien sûr sans oublier mon binôme **Salah** avec qui j'ai passé des beaux moments*

*A mes collègues avec qui j'ai passé avec les jours de préparation de mémoire :
Aymen, Ramzi, Nadjib , Sahraoui, Oussama, Chouaib*

. A tous mes chers amis chacun par son nom, et tous mes familles

Tous mes collègues de la promotion génétique U.M.Constantine 2020-2021.

A tous ceux que j'aime ; Je dédie ce modeste travail.

ANIS

SOMMAIRE

Introduction

Titre	Page
Chapitres 1 : Diabète type 2	
Diabète type 2	3
Historique	4
Epidémiologie	5
Physiopathologie du diabète type 2	7
Symptômes	8
Symptômes communs à tous les types de diabète	9
Les symptômes surtout présents en cas de carence en insuline	10
Complications	11
Complications métaboliques	11
Complications dégénératives	12
La Rétinopathie Diabétique(RD)	12
la néphropathie diabétique	13
la neuropathie diabétique	13
Facteurs de risque	13
Chapitres 2 : Genetique et Diabète type 2	
La protéine 2 de liaison à l'ARNm du facteur de croissance analogue à l'insuline 2 (IGF2BP2)	16
Structure des gènes et des protéines de l'IGF2BP2	16
Expression d'IGF2BP2 et Diabète	18
Les polymorphismes	19
TCF7L2 et le risque de DT2	21
Le Gene SLC30A8 (Solute Carrier Family 30 Zinc Transporter Member8 : ZnT-8)	22
le gène KCNJ11 (ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 11, BIR, Kir6.2; Anciens symboles et noms potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 11)	27
Autres gènes associés au DT2	
IRS1 et IRS-2 : Insulin Receptor Substrate 1 et 2	31
WFS-1 : Syndrome de Wolfram 1	31
Interaction entre environnement, génétique et épigénétique dans le DT2	32
Chapitres 3 : Diabète type 2-Cancer du Pancréas	
Les hypothèses physio-pathogènes	35
Diabète comme facteur du risque pour cancer du pancréas	36
L'insuline comme facteur de croissance tumoral	36
Un défaut de sécrétion de somatostatine	37
Le diabète est secondaire au cancer du pancréas	37
L'infiltration maligne pancréatique est responsable de la destruction des îlots et/ou de l'obstruction des canaux pancréatiques	37
IAPP ou amyline :	38
Intérêts des troubles glucidiques pour le diagnostic du cancer du pancréas	39
Chapitres 4 : Relation Diabète type 2-Covid-19	
Notion Covid-19	42
Les symptômes de la maladie Covid-19	42
Covid-19 et Diabète Type2	42

Mécanismes liant diabète et Covid-19	44
Mécanismes liés aux caractéristiques générales du diabète de type 2	44
Liés à des mécanismes spécifiques Pour pénétrer au sein des cellules cibles	45
Rôle de l'obésité associée à un diabète	46
Le confinement comme facteur aggravant de l'épidémie d'obésité	47
• CONCLUSION	50
• Reference bibliographique	53
• Résumé	

Liste des figures

Figure	Page
Figure N°1 : Physiopathologie du diabète type 2	8
Figure N°2 : Localisation cytogénétique du gène IGF2BP2	17
Figure N°3 : Les domaines RRM et KH de la protéine	18
Figure N°4 : Localisation cytogénétique du gène	23
Figure N°5 : Modèle de l'homodimère humain ZnT8 avec différentes formes et Génotypes	24
Figure N°6 : localisation cytogénétique de la Famille des gènes des canaux Potassiques	28
Figure N°7 : la ré-polarisation de la membrane cellulaire, conduisant à la fermeture des canaux calciques voltage-dépendants.	29
Figure N° 8 : L'interaction complexe entre divers facteurs environnementaux, la génétique et l'épigénétique	33
Figure N° 9 : mécanismes pouvant expliquer la relation entre diabète et Cov-19	46
Figure N° 10 : facteurs favorisant la prise de poids pendant la pandémie Covid-19	48

Liste des abréviations

AA: Acide Aminé

AP: Activité Physique

ABCC8 : Membre 8 de la sous-famille C du transporteur de cassettes liant l'ATP

ACE2 : Récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ADN: Acide désoxyribonucléique

ADO : Antidiabétiques oraux

ADP : Adénosine-diphosphate

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ARN : Acide Ribonucléique

ARNm: Acide Ribonucléique messenger

ATP : Adénosine-Triphosphate

Ca 2+ : Ion calcium

CDF : Facilitateurs de diffusion de cations

COVID_19 : Coronavirus Disease 2019

CORONADO : Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes

DG : Diabète sucré gestationnel

DIDMOAD : Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, and Deafness

DNID : Diabète non insulino-dépendant

DPP-4 : Dipeptidyl peptidase-4

DM : Diabetes Mellitus

DT1 : Diabète type 1

DT2 : Diabète type 2

EMT : Transition épithéliale-mésenchymateuse

FID : Federation internationale du diabete

GAD : Anti-acide glutamique décarboxylase

GADPH : Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

GIP : polypeptide insulino-trope glucose-dépendant

GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1

GLUT1 : Glucose transporteur 1

GSIS : Sécrétion d'insuline stimulée par le glucose

GWAS : Genome-wide Association Studies

H1N1 : Virus de la grippe A

HbA1C : Hémoglobine glyquée

HDL-C : High-density lipoprotein cholesterol

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute pression

HTA : Hypertension

IAPP : Islet Amyloid Polypeptide

IFG : Altération de la glycémie à jeun

IFN - γ : Interferon gamma

IGF : Insulin like growth factor

IGF2 : Insulin like growth factor 2

IGFBP : Insulin like growth factor mRNA binding protein

IGF2BP2 : Insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 2

IGF2BP3 : Insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 3

IL-10 : Interleukine-10

IL-1 β : Interleukine-1 Beta

IMC : l'indice de masse corporelle

INS-1 E : lignée cellulaire

INSP : l'Institut National de Santé Publique

IR : l'insulino-résistance

IRS1 : Insulin Receptor Substrate 1

IRS2 : Insulin Receptor Substrate 2

K+ : Ion potassium

KATP : ATP-sensitive potassium channel

KCNJ11 : ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 11

KH : K homology domain

Kir6.2 : Canal ionique potassique à redresseur entrant

LS : Rapport de la prévalence d'une affection

MENA : Middle east and north africa

MERS_COV : Syndrome respiratoire du Moyen-Orient

Mg : Magnésium

MgATP : Magnésium Adénosine-Triphosphate

MNT : Maladies non transmissibles

NBD1 : Domaine 1 de liaison aux nucléotides

NBD2 : Domaine 2 de liaison aux nucléotides

NDDG : National Diabetes Data Group

NH2 : N terminal de la protéine

OMS : Organisation mondiale de la santé

PDAC : Pancreatic Ductal Adeno Carcinoma

PH : Potentiel hydrogène

PPG : Test de glucose postprandial

RBD : Receptor binding domain

RBP : Retinol-binding protein

RD : Rétinopathie Diabétique

RR : Risque relatif

RRM : Motif de reconnaissance de ARN

SAHOS : Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil

SARS_COV-2 : Sever Acute Respiratory Syndrom Coronavirus

SLC 30A8 : Solute Carrier Family 30 Zinc Transporter Member8

SNP : Polymorphisme d'une seul nucléotide

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

SRAS : Syndrome respiratoire aigu sévère

SUR1 : Récepteur de sulfonylurée 1

TCA : Troubles des Conduites Alimentaires

TCF7L2 : Transcription factor 7-like 2

TCF4 : Transcription factor 4

TG : Triglycérides

TMD : Domaines transmembranaires

TNF α : Tumor necrosis factor-alpha

USI : Unités de soins intensifs

WFS-1 : Syndrome de Wolfram 1

Wnt : signaling pathways

ZnT8 : Transporteur de zinc 8

Introduction

Introduction

La transition démographique amorcée en Algérie depuis les années 1980 a entraîné une transition épidémiologique traduite par l'émergence de maladies non transmissibles (Mnt) alors même que persistent les maladies transmissibles. Les principaux facteurs ayant contribué à l'amélioration de l'état de santé de la population et du couple mère-enfant en particulier sont le résultat des stratégies de développement mises en oeuvre depuis le début des années 1970 (1)

La transition épidémiologique qu'a connue le pays se traduit par un poids de plus en plus lourd -des maladies non transmissibles (MNT) en particulier les cancers, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les maladies respiratoires chroniques - sur le système national de santé.

Les facteurs qui ont contribué à la transition épidémiologique sont principalement :

- La transition démographique avec l'allongement de l'espérance de vie, passant de 49 ans en 1962 à 76.2 ans en 2012, soit un gain de longévité de près d'un quart de siècle, d'où le vieillissement de la population avec un besoin spécifique de soins de santé ;
- Le changement de mode de vie du fait des efforts de développement, de l'urbanisation de la population, de la pollution, des bouleversements et des changements des habitudes alimentaires (mauvaise alimentation), du manque d'exercice physique et de la sédentarité, du tabagisme et de l'usage nocif de l'alcool à un degré moindre. (2)

Le cancer du pancréas est l'un des cancers du tube digestif dont le pronostic n'a pas été amélioré, aussi bien sur le plan du diagnostic précoce que sur le plan pronostic malgré le progrès des moyens d'investigation clinique, radiologique et biologique. Un nombre important des patients présentent au moment du diagnostic de ce cancer, ou juste avant, un diabète de déclaration relativement récente. L'association entre diabète et tumeurs du pancréas, notamment l'adénocarcinome du pancréas, est déjà connu depuis près de deux siècles ; Bright l'avait déjà citée en 1833 (3) Depuis, plusieurs études épidémiologiques ont été conduites afin d'établir si le diabète est une manifestation précoce du cancer du pancréas ou s'il s'agit d'un véritable facteur de risque du développement tumoral. Toutes ces études montrent en tous les cas une relation nette entre ces deux pathologies.

Quand à la Covid-19, qui fait référence à « *Coronavirus Disease 2019* », cette maladie est provoquée par un virus de la famille des *Coronaviridae*, le SARS-CoV-2. Cette zoonose, dont l'origine est encore débattue, qui a émergé en décembre 2019 dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubei en Chine. Et s'est propagée, d'abord en Chine, puis ailleurs provoquant une épidémie mondiale. Des études épidémiologiques ont rapidement et systématiquement signalé le diabète comme l'une des principales comorbidités associées au COVID-19 et affectant sa gravité. Une mesure clé utilisée dans le monde entier pour lutter contre la pandémie de COVID-19 a été l'application rapide et stricte de la distanciation physique et le confinement. Mais cet isolement a eu des effets négatifs sur le plan économique et psychologique. Le confinement risque ainsi d'aggraver l'épidémie d'obésité en amplifiant le stress émotionnel, l'anxiété et l'inactivité physique.

Les données de la littérature ont montré que les changements du mode de vie imposés par la pandémie et le confinement ont contribué fortement à une prise de poids de la population mondiale. Cela est lié à des changements des habitudes et du comportement alimentaires et à un mode de vie plus sédentaire (4).

Quelles sont les relations reliant ces affections : diabète- cancer du pancréas ? Diabète type2- Covid19 ? Quelles sont les caractéristiques cliniques et biologiques du diabète associé au cancer du pancréas ? Présente-il des particularités par rapport au diabète isolé ? Quelles sont les hypothèses pouvant expliquer cette relation et existe-t-il des implications pratiques pouvant faire de cette affection un élément de diagnostic précoce et pouvant aboutir à une amélioration de la prise en charge de ce cancer ?

L'objectif de notre étude est d'essayer de répondre à ces questions par une approche théorique sous la lumière des données de la littérature réalisées jusqu'à présent.

Chapitre 1 :

Diabète type 2

1. Diabète type 2 (DT2)

Le diabète est une maladie caractérisée par une hyperglycémie chronique, c'est-à-dire par un taux trop élevé de glucose (sucre) dans le sang. Cette maladie survient généralement chez les adultes avançant en âge, et touche davantage les personnes obèses ou ayant un surplus de poids. (Web 1)

Le diabète se définit aussi par une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) après un jeûne de 8 heures lors de deux examens différents ou supérieure à 2 g/l (ou 11,1 mmol/l) deux heures après l'ingestion contrôlée de sucre. Ce phénomène est provoqué par une perturbation du métabolisme glucidique. Si elle apparaît progressivement et insidieusement. (Web 2)

Le diabète de type 2 appelé également diabète gras ou de la maturité, diabète non insulino-dépendant (DNID) ; il est plus fréquent que celui de type 1, touche essentiellement les personnes de plus de 40 ans. Cette maladie est grave par ses complications, notamment sur le cœur, les vaisseaux sanguins, les reins et les nerfs. Sa prise en charge repose sur des mesures hygiéno-diététiques (alimentation équilibrée et activité physique), ainsi que sur des traitements médicamenteux. (Web 3)

Lorsque la maladie diabétique est installée, les sujets concernés ou les médecins généralistes ne constatent généralement aucun symptôme inhabituel révélateur d'un diabète de type 2 avéré, et ce, pendant des années. Néanmoins, certaines personnes peuvent ressentir des signes évocateurs, tels que :

- Douleurs et une faiblesse musculaire dans les jambes ;
- Pieds froids et sensibles ;
- Infections bactériennes ou des mycoses à répétition ;
- Des taches de couleur ocre sur la peau

Avec l'évolution de la maladie diabétique, quand le pancréas commence à s'épuiser et qu'une carence relative en insuline apparaît, des signes plus spécifiques peuvent survenir, tels que :

- Augmentation inhabituelle de la soif, surtout après les repas ;
- Augmentation du volume des urines, surtout après des repas riches ou copieux ;
- Des symptômes évocateurs d'une hyperglycémie ou d'une hypoglycémie.

Ces signes, proches des symptômes évocateurs du diabète de type 1, ne surviennent qu'après de longues années de diabète de type 2 silencieux. Là encore, seule une prise de sang pour déterminer la glycémie permet de poser avec certitude le diagnostic du diabète de type 2

Avec les années, un diabète de type 2 non traité peut se traduire, en dehors de la polyurie (augmentation du volume des urines) et de la polydipsie (augmentation de la soif et de la consommation de boissons), par :

- Des complications aiguës comme le malaise hypoglycémique et le coma diabétique ;
- Des complications chroniques tardives, notamment rénales, oculaires, nerveuses, cardiovasculaires, dentaires, infectieuses

De plus, selon une étude, les troubles cognitifs concerneraient 29 % des sujets diabétiques âgés de 75 à 79 ans et le risque de démence serait doublé chez ces patients. Il n'est pas rare que les sujets diabétiques de type 2 ne soient diagnostiqués qu'au stade de diabète évolué, lorsqu'une ou plusieurs complications tardives du diabète apparaît. (5)

✓ *la glycémie à jeun*

La glycémie à jeun normale est définie comme étant inférieure à 1,10 g/l (6 mmol/l). Les diabètes sont définis par une glycémie veineuse à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) à deux reprises. Ce taux de glycémie est celui qui est corrélé avec le risque de développer une rétinopathie. Entre 1,10 et 1,26 g/l (entre 6 et 7 mmol/l), il s'agit d'un pré-diabète (ou hyperglycémie modérée à jeun). (6)

✓ *la glycémie non à jeun*

Une autre définition possible du diabète est une glycémie veineuse supérieure à 2 g/l (11,1 mmol/l) à n'importe quel moment de la journée en présence d'un signe possible de diabète (perte de poids inexplicée, syndrome poly-uro-polydipsique). Dans cette situation, une seule valeur de glycémie veineuse suffit. (6)

2. Historique

Le diabète est signalé dès la plus haute antiquité. Ainsi le papyrus découvert à Thèbes, daté de 1550 avant J.-C. signale une maladie caractérisée par l'abondance anormale des urines (polyurie).

Le terme de diabète proprement dit est attribué à Demetrios d'Apnée (275 environ avant J.-C.) et dérive de "diabainen " c-à d "qui passe à travers ", désignant ainsi la fuite des urines qui ne sont pas retenues. Le terme latin "diabetes" est attribué à Arétée de Cappadoce (premier siècle après J.-C.) qui a aussi fait une description de la maladie.

À partir du XVIIe siècle Thomas Willis (1621-1675) a reconnu la saveur sucrée des urines, et donc la glycosurie. Ce qui permet alors de distinguer au sein des polyuries le "diabetes mellitus " ou diabète sucré du "diabetes insipidus " ou diabète insipide. En fait, 1000 ans plutôt, le légendaire Suçruta (400 avant J.-C) a découvert la glycosurie et avait alors noté le caractère poisseux des urines et leur saveur sucrée.

À partir du XVIIIe siècle, les Anglais Pool et Dobson en 1775, mettent en évidence du sucre dans les urines des diabétiques. Dès 1797, avec l'Anglais John Rollo, les premières théories métaboliques visant à expliquer le diabète voient le jour. Selon cet auteur "le sucre en excès dans les urines provient d'une transformation anormale des glucides alimentaires par l'estomac". En 1815, le chimiste français Chevreul identifie le sucre dans les urines des diabétiques comme étant du glucose. En ce basant sur cette théorie, Appollinaire Bouchardat (1830 à 1879) développe la diététique du diabétique : il proposa de réduire les apports énergétiques, surtout les glucides alimentaires.

En 1848, Claude Bernard démontre la fonction glycogénique du foie, et c'est grâce aux travaux d'Oscar Minkowski et Joseph Von Mehring que le rôle du pancréas fut découvert en 1886 à l'université de Strasbourg. L'ablation du pancréas (ou pancréatectomie) chez le chien est suivie d'un diabète, ce diabète étant corrigé par la greffe de pancréas. (7)

3. Epidémiologie

Le nombre des diabétiques en Algérie est passé d'un million de personnes en 1993, à plus de 2 500 000 en 2007, soit 10% de la population en 2010 d'après le rapport de l'Institut National de Santé Publique (INSP) datant de 2009.

Une étude menée par le ministère de la Santé, en coordination avec l'OMS, entre 2016 et 2017 a révélé que 14,4% des Algériens âgés de 18 à 69 ans sont atteints de diabète. Le taux de prévalence du diabète est passé de 8% en 2003, à 10% en 2012 pour atteindre 14% en 2017. L'enquête a été effectuée sur un échantillon de 7450 personnes.

Ces chiffres sont révélateurs d'une forte progression du diabète parmi les Algériens mais cette conclusion est à nuancer. En 2017, un diabétique sur deux n'était pas connu (ou diagnostiqué) alors qu'en 2003, pour chaque diabétique connu, deux ne l'étaient pas. En outre, la prévalence du diabète en 2004 avait été établie sur une population plus restreinte que celle de 2017, notamment en ce qui concerne la tranche d'âge concernée qui était plus réduite.

Le diabète est donc en progression en Algérie mais le dépistage fait également des progrès. Toutefois, des efforts restent à fournir dans la prévention de cette maladie puisque, sur l'ensemble des individus sondés lors de cette dernière étude, 53,3% n'avaient jamais fait de dosage glycémique auparavant. Selon la dite enquête, 53,5% des personnes interrogées n'ont jamais bénéficié d'une mesure de la glycémie par les professionnels de la santé et 29,7% des diabétiques sont sous insulines et 78,2% sous antidiabétiques oraux (A.D.O).(web 4)

Les données épidémiologiques de l'Algérie sont incluses dans le chapitre M.E.N.A (middle east and north africa) où la prévalence de diabète augmente de manière exponentielle. Les derniers chiffres de la fédération internationale de diabète (F.I.D) sur le progression de diabète dans le monde, mais aussi en Algérie font froid dans le dos. La fid le déclare comme une pathologie pandémique qui menace la santé mondiale. Tous les indicateurs son au rouge. Dans sa dernière livraison, l'atlas de la fid mentionne que la prévalence de cette maladie chronique dans le monde est passée à 9,3%, soit 463 millions de diabétiques en 2019. le taux est passé de simple au double par rapport à l'an 2000 qui était de l'ordre de 4,9% soit 151 millions de patients.

En 2045, le monde comptera 700 millions de diabétiques. les données épidémiologiques de l'Algérie son incluses dans le chapitre mena (middle east and north africa) où le prévalence de diabète augmente de manière exponentielle.

Il y aura près de 9 millions de diabétiques d'ici à 20 ans. L'Algérie a alors enregistré, dès 2003 à 2017, une augmentation de 80%, alors que la prévalence était de 8,9% de la population ciblée. Au-delà de la situation épidémiologique présentée qui renseigne sur les impacts et de cette pathologie en Algérie, de gros efforts doivent être encore déployés pour améliorer les préventions, les diagnostics et les qualités des soins pour prévenir les graves complications de diabète qui risquent d'être fatales. Selon les statistiques de la fid, 4,2 millions de personnes diabétiques sont décédées en 2019. Les pathologies cardiovasculaires en est les principales complications. les prévisions liées à l'évolution de cette maladie confirment que le diabète tue. beaucoup de cas d'infarctus de myocarde son signalés ces derniers temps, l'on découvre en

définitive qu'ils sont pré-diabétiques. Les diabétiques sous-traités ou mal traités ou qui refusent de se soigner sont exposés à un risque mortel. Le risque de mortalité augmente à partir de 50 ans. (5)

4. Physiopathologie du diabète type 2 (8)

Le diabète de type 2 dans sa forme « commune » est une maladie multifactorielle. L'hyperglycémie est due à une réduction du captage du glucose et à une production glucosée hépatique excessive, liées à une diminution de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité. Les anomalies de l'insulinosécrétion sont multiples : perte du caractère pulsatile de la sécrétion basale, perte du pic précoce induit par l'administration intraveineuse de glucose, insulino-pénie basale et stimulée par le glucose, sécrétion excessive de prohormones, réduction progressive de l'insulinosécrétion avec le temps. Ces anomalies, dont l'origine génétique est vraisemblable, apparaissent précocement.

L'insulinorésistance touche les tissus cibles, le muscle, le foie et le tissu adipeux : à concentration d'insuline égale, les patients ont un plus faible captage périphérique du glucose et une moindre « freinabilité » de la production glucosée hépatique. Le vieillissement de la population, les habitudes de vie des sociétés industrialisées, responsables d'une augmentation croissante du poids moyen du fait d'apports énergétiques excessifs, de dépenses réduites et d'une sédentarité de plus en plus complète et précoce, sont en cause dans le déterminisme de l'insulinorésistance.

Le rôle du déficit de l'insulinosécrétion, ainsi que l'interface entre insulino-pénie et insulinorésistance jusqu'à là non élucidée, sont actuellement mieux compris. Chez des sujets sans prédisposition génétique à un diabète de type 2, l'augmentation des besoins en insuline qui résulte de l'insulinorésistance est compensée par une insulinosécrétion accrue, ce qui permet de garder une glycémie normale.

En revanche, chez les sujets prédisposés à un diabète de type 2, l'incapacité de la cellule β à répondre à l'augmentation des besoins conduit à une élévation progressive de la glycémie puis à un diabète franc. Ce mécanisme d'adaptation est appelé phénomène de compensation de l'insulinorésistance par la cellule β , et c'est sa défaillance qui est à l'origine du diabète de type 2. Une fois l'hyperglycémie installée, l'insulinosécrétion décline avec le temps du fait de la glucotoxicité et de la lipotoxicité.

Des modifications simples des habitudes de vie, activité physique régulière, contrôle pondéral, devraient permettre de juguler l'épidémie annoncée de diabète de type 2.

Le bien fondé de cette approche a été démontré par les résultats d'études prospectives d'intervention qui visaient à diminuer le nombre d'évolutions de l'intolérance au glucose en diabète. Chez les patients dont l'hyperglycémie n'est pas contrôlée par les modifications des habitudes de vie, les anomalies métaboliques représentent autant de cibles pour une utilisation rationnelle des différentes classes d'antidiabétiques oraux, insulinosécrétagogues, insulinosensibilisateurs, et inhibiteurs du débit glucosé hépatique. (8)

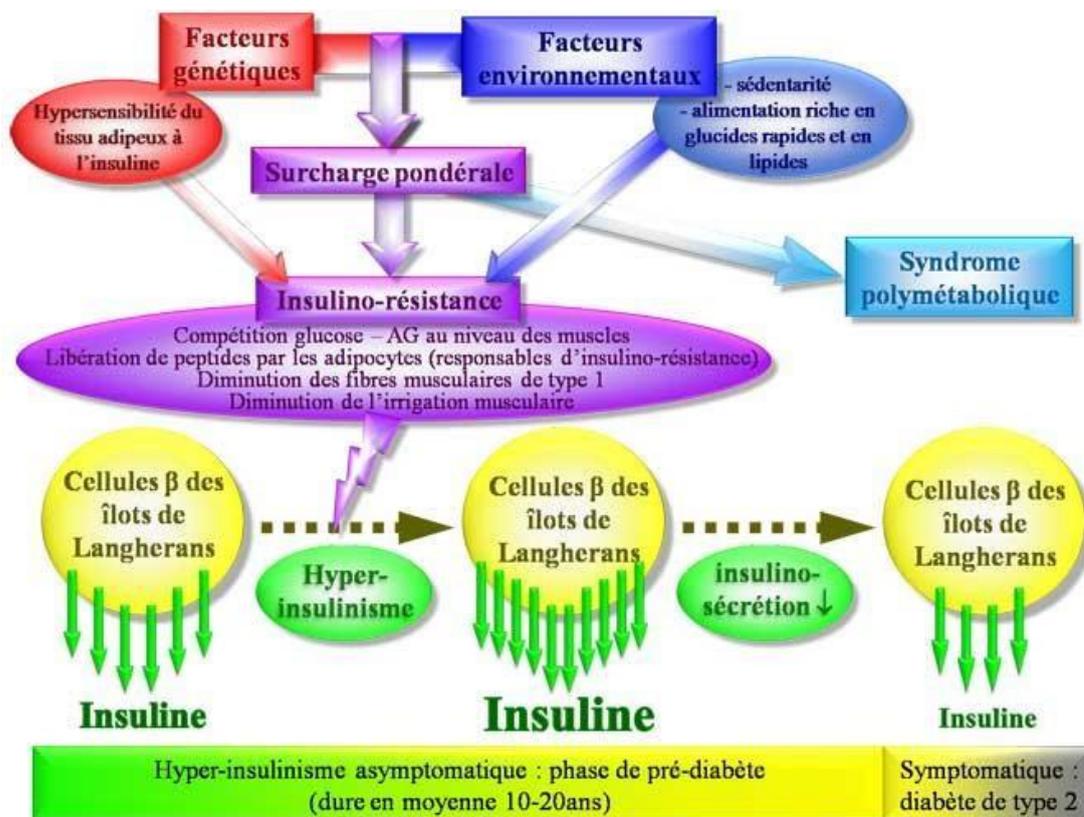


Figure N°1 : Physiopathologie du diabète type 2 (9)

5. Symptômes

Comme la maladie se développe de manière lente et asymptomatique, les symptômes arrivent très tardivement. Voici les principaux :

- Augmentation de la soif et de la miction : l'hyperglycémie prolongée provoque une accumulation de sucre dans le sang qui entraîne une perturbation dans l'équilibre

osmotique de l'organisme. Les reins vont ainsi beaucoup plus filtrer le sang pour essayer d'éliminer le sucre en excès, ce qui augmente le besoin d'eau, et pousse à boire et uriner plus que d'habitude.

- Polyphagie (Augmentation de la sensation d'avoir faim) : les tissus ne reçoivent plus de sucre et perdent de l'énergie, cela déclenche une sensation de faim intense, et chronique.
- Fatigue : les cellules ne reçoivent plus l'énergie nécessaire et donc se fatiguent plus vite.
- Vision trouble.
- Difficulté à cicatriser / infections récurrentes.
- Zone de peau foncée (Acanthosis nigricans) : certaines personnes présentent des tâches foncées et veloutées dans les replis de la peau (le plus souvent au niveau des aisselles et du cou).
- Des infections bactériennes ou à champignon plus fréquentes (infections urinaires, vaginites, etc.) (10)

5.1. Symptômes communs à tous les types de diabète

- ***Le syndrome poly-uro-polydipsique***

Un signe clinique des diabètes connu depuis l'Antiquité est la diurèse abondante. En effet, au-delà de 1,80 g/l (10 mmol/l), le rein ne peut plus réabsorber le glucose en excès et une glycosurie apparaît. Plus la glycémie est élevée, plus la glycosurie (et donc la diurèse, car le glucose est une substance osmotique) sera abondante. Ce syndrome polyurique peut prendre des proportions importantes, jusqu'à 10 mictions par jour ou plus. La perte hydrique qui s'ensuit provoque une soif compensatrice qui est la polydipsie. Celle-ci est particulière car aucun liquide n'arrive à l'étancher, la soif est permanente, la bouche reste sèche. Parfois, il est noté une appétence pour les boissons sucrées.

Tant que la soif est tenace et que les boissons compensent les pertes hydriques, la déshydratation est modérée. Si les apports hydriques sont insuffisants, une déshydratation sévère peut apparaître, avec ses conséquences comme l'insuffisance rénale fonctionnelle et une hypotension.

Les personnes dépendantes ayant un sens de la soif diminué ou une réduction de l'accès à l'eau peuvent se déshydrater rapidement en cas de diabète déséquilibré et ont un risque important de

développer un coma hyperosmolaire comportant une déshydratation globale majeure, une insuffisance rénale fonctionnelle et une glycémie dépassant 10 g/l sans acidocétose.

- ***Perte du poids***

Une glycosurie permanente provoque une perte calorique qui peut entraîner une perte de poids. Les glycosuries massives peuvent entraîner une perte de 500 kcal/jour.

5.2. Les symptômes surtout présents en cas de carence en insuline

- ***Polyphagie***

L'insuline étant une hormone anabolique, une carence relative (diabète de type 2 insulinorequérant) ou absolue (diabète de type 1) en cette hormone provoque une perte de poids importante. Celle-ci est constituée d'une perte hydrique (liée à la polyurie), une perte de masse grasse et une perte de masse musculaire (car l'insuline permet la fixation des protéines sur les muscles).

Lors du traitement de la carence en insuline par l'insulinothérapie, la glycémie va diminuer, ce qui a comme conséquence une réduction de la glycosurie et donc des pertes caloriques. Le syndrome poly-uro-polydipsique et la polyphagie diminuent. De plus, grâce à l'insulinothérapie, la masse grasse et la masse musculaire reviennent à leur niveau précédent le déséquilibre du diabète.

- ***HbA1c***

HbA1c ou hémoglobine glyquée, est une fraction de l'hémoglobine dont le dosage est utilisé pour la surveillance biologique des diabètes. Selon les recommandations actuelles, l'HbA1c doit être personnalisée pour chaque patient, ce qui permet d'ajuster les traitements hypoglycémifiants.

Le glucose circulant a la capacité de se lier à certains acides aminés des protéines (en particulier la lysine) par une réaction non enzymatique dénommée glycosylation. Plus les fluctuations glycémiques, sont élevées et pendant longtemps, plus le taux de glycosylation des protéines sera élevé. Ainsi, le dosage de l'HbA1c consiste à mesurer le taux de glycosylation de l'hémoglobine (en particulier de sa chaîne A).

Ce dosage ne nécessite pas d'être à jeun. La méthode de mesure de référence pour le dosage de l'HbA1c est l'HPLC (chromatographie en phase liquide à haute pression). La durée de vie du globule rouge étant d'environ 3 mois, le dosage de l'HbA1c permet de refléter les fluctuations

glycémiques les 3 mois précédents (mais pour 50 % environ celles du dernier mois). Le dosage est donc trimestriel et la valeur d'HbA1c s'exprime en %. Chez un non-diabétique, l'HbA1c ne dépasse pas 6 %. (6)

6. Complications

Les complications du diabète sucré, d'apparition généralement lente et évoluant selon un mode chronique, sont communes au diabète de type 1 et au diabète de type 2. Elles résultent majoritairement des dommages provoqués par les hyperglycémies répétées et/ou la carence en insuline. La plupart des complications du diabète surviennent après 10 à 20 ans d'évolution de la maladie diabétique (11)

La liste des complications des diabètes sucrés est malheureusement longue, mais les principales sont les suivantes :

6.1. Complications métaboliques

Si l'on s'accorde bien pour dire qu'il y a non pas un, mais des diabètes, nous ajouterons qu'il y a pour un sujet diabétique donné non pas un, mais des statuts métaboliques différents (12)

- ***Acidocétose diabétique :***

L'acido-cétose est la résultante clinique et biologique d'un trouble métabolique, ionique et hydrique lié à la carence absolue ou relative en insuline. Elle se définit de façon arbitraire par un PH < 7,2 et une hyperglycémie ≥ 3 g/l (16,7 m Mole/L), cette acidose étant en rapport avec une concentration excessive de corps cétoniques. La prévention et le traitement reposent sur l'administration la plus précoce possible d'insuline à dose le plus souvent faible et sur la recherche et le traitement des circonstances déclenchantes (13)

L'acidocétose est une complication métabolique aiguë qui met en jeu le pronostic vital. Sa fréquence est variable.

- ***Coma Hyperosmolaire :***

Une forme grave de décompensation du diabète sucré. Caractérisée par l'association d'une hyperglycémie et d'une déshydratation majeures avec troubles de la conscience sans cétones. Cette hyperglycémie est responsable de la glycosurie dès lors que le seuil rénal du glucose en général de 1,80g/l est dépassé. Dans la mesure où une molécule de glucose filtrée par le rein entraîne 18 molécules d'eau, la glycosurie est responsable d'une diurèse osmotique, puis d'une déshydratation (la perte d'eau est en moyenne de 5 à 10% du poids du corps, soit environ 5 à 6 litres pour un adulte de corpulence moyenne) (13)

- **Acidose Lactique :**

Les critères diagnostiques sont :

- ° Un taux de lactate artériel dans le sang total supérieur à 5-6 mmol/l ;
- ° et un pH artériel égal ou inférieur à 7,35.

L'acidose lactique est la cause la plus fréquente d'acidose métabolique. Son diagnostic doit être évoqué devant : un coma de stade I ou II, une tachypnée (c'est la dyspnée d'acidose), une asthénie musculaire majeure, des douleurs abdominales, et une hypothermie.

L'acidose lactique est considérée comme associée à une mortalité élevée.(13)

6.2. Complications dégénératives

L'hyperglycémie chronique qui définit les diabètes, quelle qu'en soit la cause, se caractérise par l'apparition retardée de lésions caractéristiques, et pour certaines spécifiques, dont les conséquences cliniques les mieux caractérisées se manifestant au niveau de la rétine, des glomérules rénaux, des nerfs périphériques, ainsi que dans la paroi des gros vaisseaux (12)

1. La Rétinopathie Diabétique(RD)

La RD est une maladie de capillaire rétinien. On observe une disparition des péricytes qui sont les cellules qui entourent les capillaires. Les cellules endothéliales des capillaires ne sont plus régulées par les péricytes et vont être plus volumineuses et plus nombreuses ; on note également une membrane basale qui devient trois fois plus épaisse que la normale. On assiste alors à une rupture de la barrière hémato-rétinienne, conséquence d'une altération des jonctions inter endothéliales. Va ainsi surgir une hyperperméabilité du réseau capillaire qui correspond à la diffusion du colorant lors de l'angiographie fluorescéinique. Des anomalies hémorhéologiques vont perturber encore plus le fonctionnement des capillaires. On décrit une augmentation de l'agrégabilité plaquettaire et érythrocytaire, et des variations de concentrations en divers facteurs (antithrombine III, facteur VIII...). La néovascularisation va être l'aboutissement de ces dysfonctionnements. La modification de l'architecture des capillaires va provoquer des zones d'ischémie rétinienne qui vont être le point d'appel de néovaisseaux, redoutables. Ils seront responsables (sans traitement) d'hémorragies dans le vitré, de voiles gliaux, de décollements de rétines, de cécité. (14)

La rétinopathie diabétique (RD) reste une cause majeure de malvoyance et de cécité dans le monde. Les patients diabétiques ont une diminution de la sensibilité cornéenne dont l'importance serait corrélée à la sévérité de la RD. Des modifications transitoires de la réfraction sont fréquentes chez les diabétiques, elles surviennent lors d'un déséquilibre glycémique aigu. Les

diabétiques peuvent présenter une diminution de leur pouvoir d'accommodation. Elle serait liée à une augmentation progressive et précoce de l'épaisseur du cristallin aboutissant à une cataracte (12)

2. la néphropathie diabétique

Pathologie du glomérule secondaire au diabète. Ainsi il s'agit d'une glomérulopathie (avec une protéinurie majoritairement constituée d'albumine, une hypertension artérielle et un déclin rapide de la filtration glomérulaire) attribuable à l'hyperglycémie chronique. En général, devant une glomérulopathie chez un diabétique, on retient le diagnostic étiologique de néphropathie diabétique, par argument de fréquence, s'il existe une rétinopathie diabétique.(15)

3. la neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est un désordre extrêmement hétérogène qui comprend une très grande variété d'anomalies qui affecte à la fois le système nerveux périphérique proximal et distal, sensitif et moteur aussi bien que le système nerveux autonome. Une manque de connaissance et une prise en charge inappropriée de la neuropathie diabétique conduisent à une augmentation substantielle des coûts en santé publique : au moins la moitié des ulcérations du pied pourrait être évitée par une éducation plus efficace des patients et une prise en charge plus adéquate. Dans le diabète de type1 et dans le diabète de type2, la prévalence d'une neuropathie varie avec à la fois la sévérité et la durée de l'hyperglycémie.

Si des facteurs génétiques et d'environnement modulent le risque de manifestation clinique des complications dégénératives chroniques, il est indiscutable, et tous les modèles animaux le démontrent, que le facteur primordial dans la genèse de ces complications est l'hyperglycémie chronique. La présence de micro-anévrismes dans le myocarde a été rapportée. Ces altérations pourraient participer néanmoins à la « cardiopathie diabétique » mais la prévalence réelle des microanévrismes dans ce contexte reste discutée (12)

7. Facteurs de risque

- **La glycémie :**

Des études prospectives ont montré que les individus ayant des glycémies, tant à jeun qu'après HGPO, juste en dessous du seuil définissant le diabète avaient un risque considérablement accru de devenir diabétiques ; ceci a entraîné la création de la catégorie des "intolérants aux hydrates

de carbone " dans la classification du NDDG de l'OMS et l'adoption de mesures préventives vis-à-vis de ces sujets.

- **L'âge :**

La prévalence et l'incidence du DNID augmentent avec l'âge dans la plupart des populations étudiées à travers le monde ; il semble que le vieillissement favorise le développement d'un surpoids et entraîne une résistance des récepteurs à l'insuline. L'allongement de l'espérance de vie est une des explications de l'accroissement de la fréquence du diabète dans le monde. Une exception apparente à cette règle est constituée par la population indienne des Pimas chez qui l'incidence du diabète est à son maximum entre 25 et 44ans chez les hommes (5,4% par an) et entre 35 et 54 ans chez les femmes (5,9 % par an) avant de chuter considérablement chez les sujets plus âgés des deux sexes ; sans doute les facteurs responsables du diabète chez les Pimas sont moins présents chez les plus vieux ou bien les individus les plus prédisposés au diabète ont démasqué leur DT2 plutôt ; cette dernière explication est sous-tendue par l'hypothèse que le DT2, déterminé par plusieurs facteurs ; apparaît lorsque la somme cumulée de ces différents facteurs atteint un certain seuil.

- **L'obésité :**

Elle est considérée par l'OMS comme le plus grand facteur de risque du diabète; mais l'interaction avec les facteurs génétiques apparaît essentielle.

- **L'activité physique :**

même si l'interaction entre le régime, l'exercice et l'obésité sont complexes, si le rôle respectif de chacun de ces facteurs apparaît difficile à isoler et si la quantification de l'exercice physique reste imprécis, le rôle protecteur de l'activité physique semble tout à fait incontestable; le transfert de la campagne vers la ville comme l'émigration s'accompagnent de façon quasi systématique d'une réduction des dépenses physiques par adoption d'un mode de vie plus sédentaire; il est certain que l'évolution sociologique très rapide des pays en voie de développement rend apparent le rôle du mode de vie. Dans les pays occidentaux, les mutations sont faites beaucoup plus lentement ; ce qui a sans doute permit aux individus de mieux s'adapter.

- **L'alimentation :**

Le régime alimentaire contribue au développement du DT2 de deux manières :

- à travers l'apport de calories et l'obésité qui peut en résulter, et si l'activité physique est réduite.(16)

- la constitution qualitative des aliments semble intervenir dans le déclenchement du DT2 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 DT2 par contre la relation inverse entre la ration des fibres alimentaires et le diabète paraît mieux établi.

Selon l'enquête TAHINA, « *les Algériens mangent mal* », la consommation alimentaire quotidienne ne respecte pas les recommandations internationales de santé. Elle est jugée faible en fruits et légumes. En revanche, la consommation des produits gras et sucrés est en deçà des normes. (17)

- **Le stress psycho-sociologique dû à la vie moderne :**

Il est possible que le stress intervienne dans l'accroissement du DT2 dans les sociétés industrialisées, indépendamment des facteurs alimentaires et de la sédentarité.

- **La génétique :**

Comme dans le cas du type 1, l'héritabilité du diabète de type 2 est indéniable : la concordance entre jumeaux monozygotes est de 50 % à 80% et le LS (rapport de la prévalence d'une affection dans la fratrie comportant un sujet affecté sur sa prévalence dans la population générale, utilisé comme indice pour apprécier l'agrégation familiale) est de 10. Il s'agit ici encore d'une pathologie à l'évidence polygénique qui, en outre, est caractérisée par l'association d'une anomalie de la réponse insulinosécrétoire au glucose et d'une diminution de la sensibilité tissulaire aux effets de l'insuline, traduisant clairement la double origine de cette pathologie. (16)

Chapitre 2:

Génétique du Diabète type2

Diabète type2 et Génétique

Il est bien établi que le diabète de type 2 est une pathologie polygénique, le DT2 est une pathologie polygénique reposant sur l'hypothèse de l'association d'un grand nombre de variants de susceptibilité dans de très nombreux gènes candidats, considérés individuellement comme mineurs car ne pouvant conférer à eux seuls une susceptibilité significative. Toutefois, il est également possible de considérer que certains de ces gènes jouent un rôle plus déterminant (gènes "majeurs"), les autres gènes ne pouvant au mieux que moduler l'expression et l'évolution de la maladie. Parmi l'ensemble des gènes candidats qui ont été étudiés à ce jour, nous citons quelques uns qui ont été décrits avec des associations significatives entre le diabète de type 2, d'une part, et un polymorphisme ou une mutation à l'intérieur du gène correspondant d'autre part. (11)

1. La protéine 2 de liaison à l'ARNm du facteur de croissance analogue à l'insuline 2 (IGF2BP2)

Les IGF et les protéines de liaison IGF (IGFBP) régulent la croissance et la prolifération cellulaires. L'ARNm de ciblage se lie à la 5'UTR, 3'UTR ou à la région codante des IGFBP (18). L'IGF2 appartient à la famille des facteurs de croissance polypeptidiques de l'insuline, qui est impliqué dans le développement et la stimulation de l'action de l'insuline. IGF2BP2, également appelé IMP2, est une protéine de liaison à l'ARNm qui régule l'IGF2 de manière post-traductionnelle, un facteur de croissance fœtale impliqué dans plusieurs stades de développement (19). IGF2BP2 est impliqué dans la liaison des transcrits IGF-2 et la régulation de leur traduction (19). L'homologue IGFBP est nécessaire pour le développement du pancréas chez *Xenopus* (20), et les souris transgéniques IGF2BP3 présentent une métaplasie pancréatique acinar-ductale (21). IGF2BP2 agit également dans la régulation de la stabilité de l'ARNm. Les interactions entre la variation génétique de l'IGF2BP2 et du DT2 peuvent s'exercer par cette voie IGF2 et par la voie de l'insuline. Le gène IGF2BP2 est situé sur le chromosome 3q27.2. L'intron 2 est le plus long intron du gène IGF2BP2 parmi les espèces de mammifères. Les SNP rs1470579 et rs4402960 sont situés dans une région de 50 kb de cet intron. Les variants prédisposant au diabète peuvent donc affecter la régulation de l'expression de l'IGF2BP2 (22).

1.1. Structure des gènes et des protéines de l'IGF2BP2

Le gène IGF2BP2 contient 16 exons au locus 3q27.2 du chromosome 3 (23), codant pour une

protéine de pleine longueur de 66 kDa (24). Alternativement, il génère une variante d'épissage en sautant l'exon 10 et code pour une isoforme IGF2BP2 de 62 kDa, p62 (voir Figure 3)(25), qui a été identifiée comme une protéine de liaison à l'ARNm IGF2 localisée dans le cytoplasme et appelée IGF2BP2 (26) . IGF2BP2 partage avec d'autres IGF2BP une identité globale de 59 % dans la séquence d'acides aminés (aa) et une structure protéique similaire caractérisée par six domaines de liaison à l'ARN, qui comprend deux RRM N-terminaux et quatre domaines KH C-terminaux (Figure 3) (23) . P62 a une perte de 43-aa entre les domaines KH2 et KH3 en raison du saut de l'exon 10 (25). Les six RBD sont hautement conservés mais espacés de régions de liaison qui sont plus flexibles en séquence et en structure et déterminent la diversité fonctionnelle des IGF2BP. Les domaines RRM et KH existent couramment dans de nombreuses RBP, telles que les ribonucléoprotéines nucléaires hétérogènes (27,28) , les protéines de liaison à l'ARN poly (A) et la famille de protéines Vigilin (29) ; cependant, le modèle disposé en tandem de deux domaines RRM et quatre domaines KH est unique aux IGF2BP (30). Les RRM ont une forte affinité pour l'ARN, déterminant les capacités de liaison des RBP à l'ARN (31). Ces motifs jouent un rôle central dans la stabilité des complexes IGF2BP-ARN et coordonnent les interactions entre le complexe et les autres RBP (29,31). Les domaines KH se lient principalement à l'ARN, préférentiellement la région polypyrimidine (32), bien que leur association avec l'ADN ait également été démontrée chez *Xenopus laevis* (33), et l'achèvement des domaines KH dans IGF2BP2 s'est avéré critique pour son ARN- obligatoire(34,35).

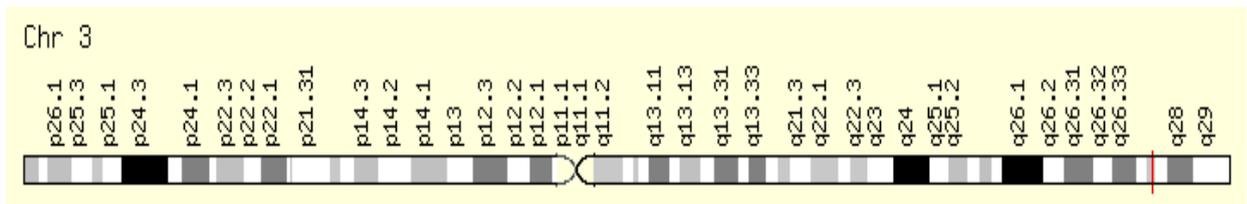


Figure N°2 : Localisation cytogénétique du gène IGF2BP2 web (5)

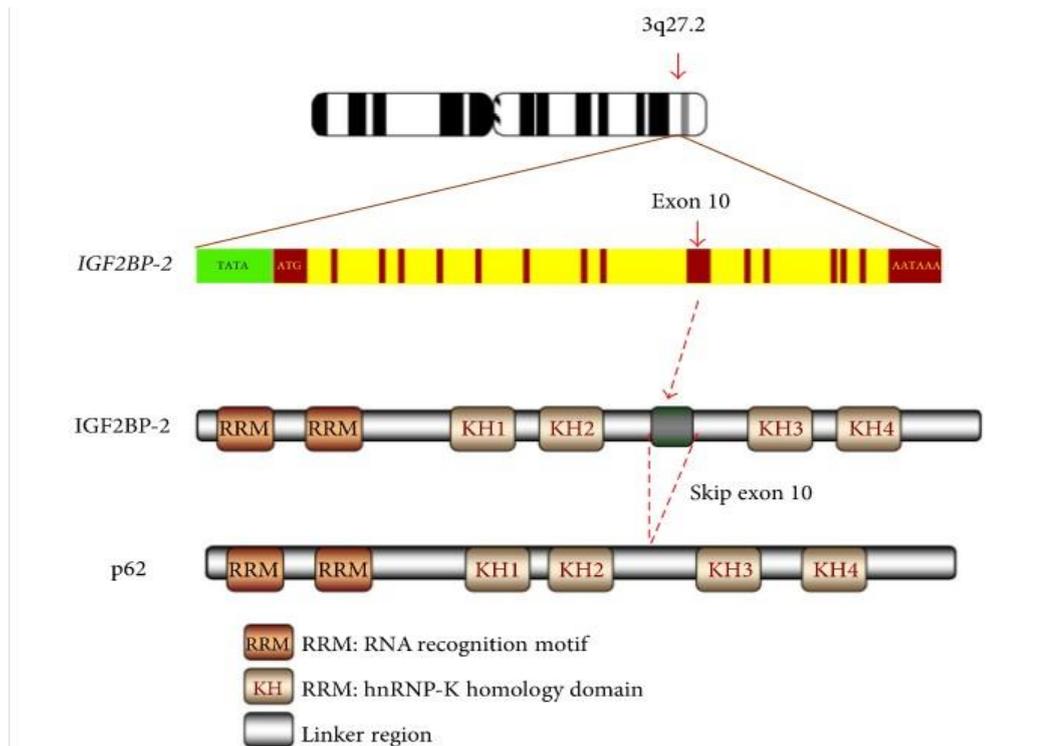


Figure N°3 : Les domaines RRM et KH de la protéine d'IGF2BP2 web (06)

1.2. Expression d'IGF2BP2 et Diabète

En 2007, Grarup et al. (36) n'ont trouvé aucune association entre les variantes génétiques de l'IGF2BP2 et le dysfonctionnement des cellules pancréatiques dans la population danoise. Plus tard, la variante IGF2BP2 s'est avérée diminuer la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose dans la première mais pas la deuxième phase du développement du diabète(37). De plus, IGF2BP2 a également été impliqué dans le développement du DT2 et l'altération de la tolérance au glucose (38). Dans les populations indiennes (39) et chinoises (40), l'IGF2BP2 s'est avéré être étroitement associé au DT2 même après ajustement pour les facteurs : âge, sexe et l'IMC. Pour les populations européennes, tchèques et suédoises, le polymorphisme IGF2BP2 a été associé à la néphropathie diabétique chez les patients du sexe masculins atteints de diabète de type 1 (DT1) (41).

1.2.1. Les polymorphismes

✓ Expression d'IGF2BP2 rs4402960 et rs1470579 dans le diabète

IGF2BP2 rs4402960 et rs1470579 sont les SNP les plus courants dans le diabète. La recherche montre que les expressions de la variante du gène IGF2BP2 rs4402960 en Chinois Han (42 , 43 , 44 , 45 , 46), Japonais (47), Asiatique (42,48), Islandais (39), Grec-chypriote (50), Tchèques (41), Allemagne (48,51), Libanaise (52), Arabe (53), Tunisienne (54), Marocaine (53) et Indienne (55) augmentent le risque de DT2. IGF2BP2 rs4402960 est également associé à un taux d'insuline à jeun plus faible et à une altération de la fonction des cellules, tous deux associés à l'obésité (49). Pendant ce temps, l'allèle sauvage C IGF2BP2 rs4402960 protège contre le DT2 chez les individus Han chinois. De plus, l'efficacité thérapeutique du répaglinide est renforcée chez les patients chinois DT2 présentant un polymorphisme IGF2BP2 rs4402960 (56). L'effet de lapioglitzone sur le glucose plasmatique postprandial, l'hémoglobine glyquée, les triglycérides sériques et le cholestérol des lipoprotéines de haute densité est chez des individus chinois présentant un polymorphisme rs4402960 (45). De plus, l'IGF2BP2 rs4402960 est fortement associé au développement du diabète sucré gestationnel (DG), en plus d'être également un marqueur diagnostique potentiel pour le DG (57). Cependant, aucune association n'a été trouvée entre le polymorphisme IGF2BP2 rs4402960 et le risque de développer un DG dans la population polonaise (58). et chinoise (59), mais il influence la durée de la période de gestation et la santé (basé sur les scores d'Apgar) des nouveau-nés dans ces populations. D'autre part, IGF2BP2 rs1470579 est également associé au DT2 dans les populations libanaise (60), Chinoise Han (44,45) et Iranienne (61). De plus, le polymorphisme IGF2BP2 rs1470579 réduit l'efficacité thérapeutique du répaglinide chez les patients DT2 dans la population chinoise (56), L'effet de la pioglitazone contre la PPG, la TG et le HDL-C est également plus faible chez les patients chinois avec la variante du gène rs1470579 (45).

Cependant, d'autres recherches n'ont pas réussi à reproduire les variantes de sensibilité confirmées rs4402960 et rs1470579 dans les populations françaises caucasiennes (62), indiennes (63,64), chinoises Han (65) et russes (66). Une méta-analyse globale de 35 études portant sur 175 965 sujets sur l'association entre IGF2BP2 rs4402960 et rs1470579 et le DT2 a révélé que même si ces polymorphismes augmentent le risque de développer le DT2, les associations varient selon les populations ethniques (67).

✓ Autres SNP IGF2BP2 dans le diabète

L'IGF2BP2 rs11705701 a été associé à une faible masse grasse corporelle, ce qui contribue à la résistance à l'insuline et, par conséquent, au risque de DT2 dans la population mexicaine américaine (68). IGF2BP2 rs11705701 a également été associé à un risque plus élevé de DT2 dans la population russe. Pendant ce temps, l'allèle A de rs11705701 a été associé à de faibles niveaux d'isoforme courte (p58) mais à des niveaux élevés d'isoforme longue (p66) de la protéine IGF2BP2 dans le tissu adipeux d'individus non obèses (66). De plus, IGF2BP2 rs11705701 a été fortement associé au prédiabète chez les patientes (69). Bien qu'aucune association n'ait été trouvée entre IGF2BP2 rs11705701 et le risque de développer un DG dans la population polonaise, il allonge la gestation et améliore la santé (basé sur les scores d'Apgar) des nouveau-nés dans cette population (58). D'autre part, rs9826022, une mutation rare dans la région 3' en aval de l'IGF2BP2, est étroitement associée au DT2 (62). En outre, IGF2BP2 rs11927381 et rs7640539 sont tous associés au risque de développer un DT2 parmi la population chinoise Han (70). Pendant ce temps, rs6777038, rs16860234 et rs7651090 de l'IGF2BP2 sont étroitement liés au diabète sans anticorps anti-acide glutamique décarboxylase (GAD) (71)

Ainsi, d'autres études ont indiqué que le SNP rs4402960 dans le gène IGF2BP2, qui code pour la protéine 2 liant l'ARNm du facteur de croissance analogue à l'insuline 2, est significativement associé à un risque accru de DT2. Des variantes de l'IGF2BP2 ont été précédemment associées de manière significative à des altérations de la sécrétion et de la résistance à l'insuline (68), et l'IGF2BP2 a été régulée à la hausse dans les cellules bêta des patients DT2 (72). De plus, un certain nombre d'études ont rapporté que l'allèle T mineur de rs4402960 confère un risque plus élevé de maladie dans différents groupes ethniques (53,46). En accord avec ces études, nous avons observé un effet génétique additif de ce variant allélique sur le risque de maladie. IGF2BP2 régule l'activité de signalisation de l'IGF2, qui, à son tour, contrôle la croissance, le développement pancréatique et les voies de signalisation de l'insuline (23).

La variation de l'IGF2BP2 est associée à la graisse corporelle. Cet effet sur la graisse corporelle influence la résistance à l'insuline dans les tissus périphériques et, combiné à un effet modeste de l'IGF2BP2 sur la sécrétion d'insuline, entraîne une mauvaise fonction des cellules β , ce qui contribue à son tour au risque de diabète de type 2. (68)

L'IGF2BP2 est également surexprimé dans PDAC (**P**ancreatic **D**uctal **A**deno **C**arcinoma ou Cancer du Pancréas) (76,76). Pendant ce temps, le transporteur de glucose 1 (GLUT1) est une protéine membranaire intégrale composée de 12 hélices transmembranaires et d'un domaine intracellulaire qui favorise la glycolyse aérobie et la prolifération des cellules cancéreuses

(77,78,79). IGF2BP2 favorise également la glycolyse aérobie et la prolifération des cellules PDAC en se liant directement à et en stabilisant l'ARNm de GLUT1 (75). D'autres analyses de corrélation ont révélé que la surexpression d'IGF2BP2 inhibe l'expression des gènes associés à l'apoptose (lymphome à cellules B-extra large) et à l'ubiquitination (E3 ubiquitine ligase Smurf1 et protéine F-Box 45). L'expression d'IGF2BP2 favorise également la progression tumorale en induisant une transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT).

2. TCF7L2 et le risque de DT2

Le TCF7L2 (Transcription Factor 7-Like 2) est le locus le plus étudié pour le risque de DT2 à ce jour. Les allèles à risque de TCF7L2 étaient associés à une expression accrue de ce gène dans les îlots humains ainsi qu'à une diminution de la sécrétion d'insuline à la fois *in vitro* et *in vivo*. Des chercheurs ont également observé une altération de l'effet incrétine (les incrétones sont des hormones peptidiques qui potentialisent l'effet du glucose sur la sécrétion d'insuline. Elles sont libérées par des cellules endocrines de l'épithélium intestinal lors du passage des nutriments) chez les sujets porteurs d'allèles à risque de TCF7L2 et ont proposé l'engagement de l'axe entéro-insulaire dans le DT2 (80). Dennis et al ont ensuite vérifié ce résultat et indiqué que le TCF7L2 la variante rs7903146 a affecté le risque de DT2, au moins en partie, en modifiant l'effet des incrétones sur la sécrétion d'insuline. Cela n'était pas dû à une sécrétion réduite du polypeptide insulino-trope glucose-dépendant (GIP) et du peptide 1 semblable au glucagon (GLP-1), qui jouent un rôle physiologique important dans l'augmentation de la sécrétion d'insuline après les repas, mais plutôt à cause de l'effet du TCF7L2 sur la sensibilité des cellules β aux incrétones (81). Le TCF7L2 a également été associé à une morphologie altérée des îlots pancréatiques, comme en témoignent l'augmentation de la taille des îlots individuels et la modification du rapport/distribution des cellules alpha et bêta dans les îlots humains (82). Ce phénomène est également observé dans d'autres travaux réalisés *in vivo* ou *in vitro* (83,84). Cela a encore renforcé les preuves du rôle de l'altération des types cellulaires associée au TCF7L2 dans les îlots dans la pathogenèse du DT2.

TCF7L2 code pour le facteur de transcription TCF4 qui est lié à la voie de signalisation Wnt (prononcez : winnt ; Voie de signalisation des protéines Wnt via la bêta-caténine , et appelée voie canonique) et qui joue un rôle essentiel dans la pathogenèse du DT2. L'effecteur majeur de la voie de signalisation canonique Wnt est connu sous le nom de β - caténine/TCF. Ce facteur de transcription bipartite est formé par connexion β β - caténine (β -cat) et un membre de la famille

de la protéine TCF, y compris TCF7L2 (précédemment connu sous le TCF-4) (85). Les GWAS ont révélé l'implication d'un ligand Wnt (Wnt-5b), d'un corécepteur Wnt (LRP-5) et de l'effecteur de la voie Wnt TCF7L2 dans le développement du diabète (86). Plusieurs études antérieures démontrent également que la β L'axe -caténine/TCF participe à la prolifération et à la différenciation des cellules pancréatiques (87,89). Traitement des β -Cells avec la protéine Wnt purifié ou activé β caténine augmenté la prolifération de ces cellules (90). Curieusement, la suppression de la -caténine dans l'épithélium pancréatique a entraîné une absence presque totale de cellules acineuses, alors que la suppression de la -caténine spécifiquement dans les cellules acineuses différenciées n'a pas eu un tel effet (88), suggérant que la signalisation Wnt liée au TCF7L2 perturbe principalement croissance pancréatique mais pas fonction pancréatique. Cependant, suppression de l'îlot TCF7L2 l'expression des cellules β n'a montré aucun effet démontrable sur la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose (GSIS) chez les souris adultes, alors que la manipulation des niveaux de TCF7L2 dans le foie a provoqué une hypoglycémie et une production de glucose hépatique réduite (91). En accord avec ces résultats, les allèles à risque du TCF7L2 étaient associés à une résistance à l'insuline hépatique mais pas périphérique et à une augmentation du taux de production hépatique de glucose chez l'homme (80). Par conséquent, la perturbation de la fonction des cellules β liée au TCF7L2 est probablement la conséquence indirecte d'événements primaires dans le foie ou d'autres organes/systèmes

3. Le Gene SLC30A8 (Solute Carrier Family 30 Zinc Transporter Member8 : ZnT-8)

Le transporteur de zinc 8, SLC30A8 code pour le transporteur de zinc ZnT8 (92). Il est exprimé dans les cellules β où il est responsable du transport du zinc dans les granules d'insuline, nécessaires au conditionnement et à la sécrétion de l'insuline(93). Bien que ce gène ait été impliqué dans la biologie des cellules β , on ne savait pas que des altérations de cette voie pouvaient conduire au DT2 jusqu'à ce que GWAS associe le variant faux-sens R325W avec le DT2 (94) ou un régime riche en graisses (95). Une étude animale ultérieure a montré que les souris nulles pour ce gène présentent des anomalies subtiles dans la sécrétion d'insuline lorsqu'elles sont provoquées par le glucose. Ces phénotypes sont évidents même chez les souris knock-out spécifiques des cellules (96) et peuvent être attribués à une perte de fonction induite par le risque Allèle R325. L'examen de la structure cristalline de la protéine, cependant, indique

que la substitution d'acide aminé impliquée peut ne pas affecter substantiellement la fonction (97).

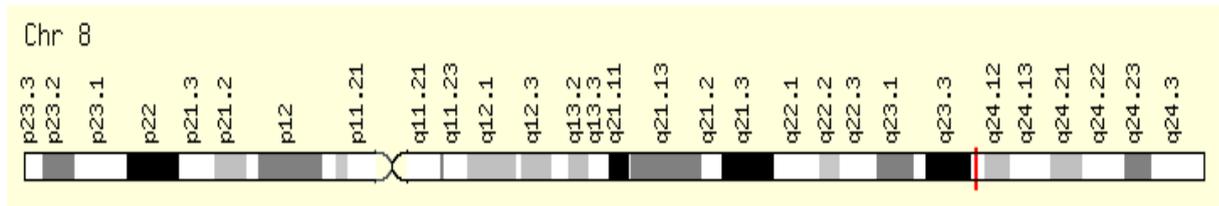


Figure N°4 Localisation cytogénétique du gène SLC30A8 web(07)

✓ Caractéristiques et expression du ZnT8

Le ZnT8 appartient à un sous-groupe de la super famille des facilitateurs de diffusion de cations (CDF). Il s'agit d'une protéine transmembranaire composée de 369 acides aminés sous forme A et de 320 acides aminés sous forme B, selon une extension N-terminale (Figure 5) (98). Bien que la structure exacte ne soit pas claire, le ZnT8 est une protéine à membrane dimère et se conforme à une structure en forme de «Y» similaire à l'architecture des immunoglobulines selon la structure bactérienne des rayons X YiiP (99,100). Chaque monomère se compose de six domaines transmembranaires (TMD) et d'une boucle riche en histidine avec à la fois les terminaisons N et C situées dans le cytoplasme (101). Le ZnT8 agit comme un échangeur Zn^{2+}/H^{+} (101) et pompe les ions zinc du cytosol dans les vésicules intracellulaires ou dans l'espace extracellulaire (98). Le mécanisme antiport pourrait être induit par des changements de conformation dans la structure de la protéine. Il y a quatre sites de liaison du zinc situés dans chaque protomère. Le site de transport primaire du zinc réside au niveau des TMD (site A) et le site secondaire est situé à l'interface entre la membrane et le domaine cytoplasmique (site B)(99,100). Le domaine cytosolique C-terminal a des fonctions importantes dans les interactions protéine-protéine et en tant que capteur de zinc (102).

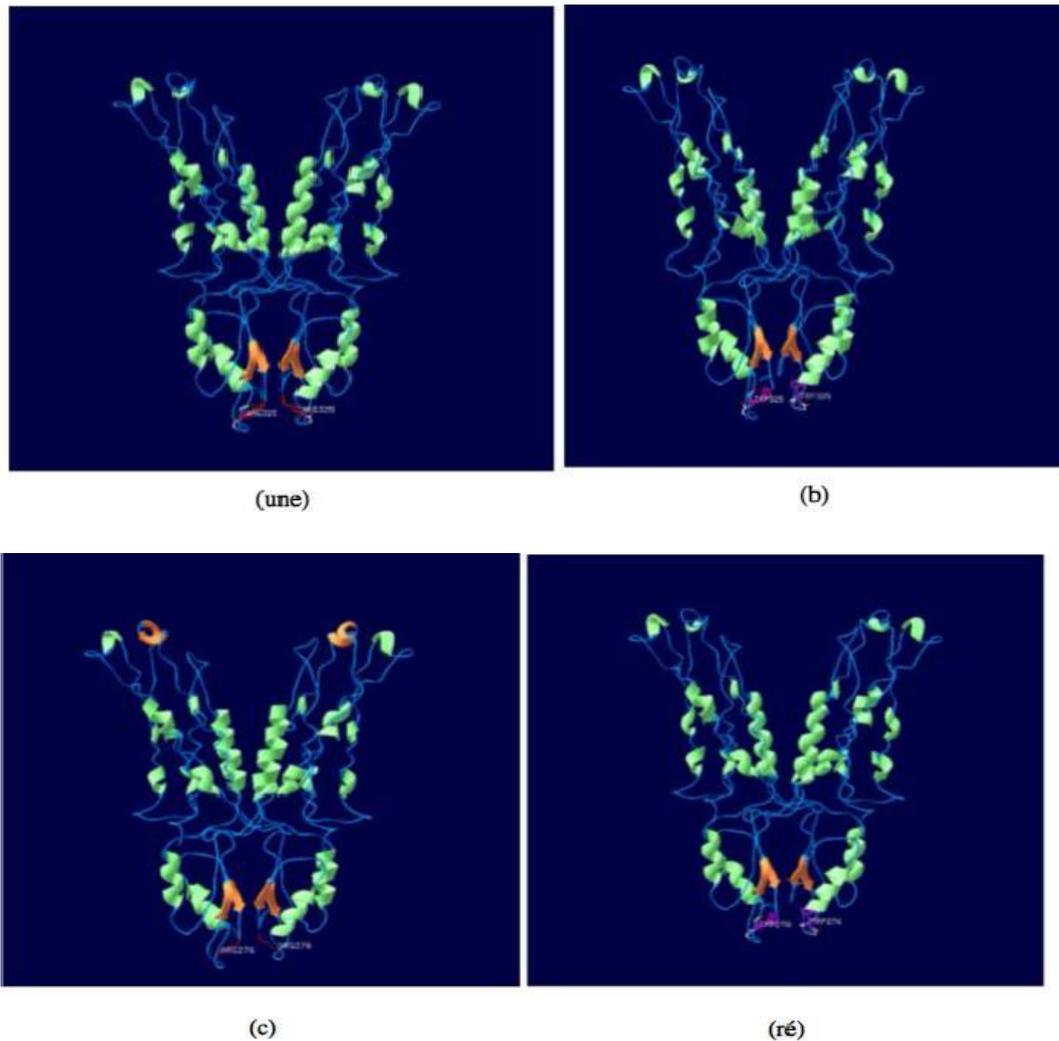


Figure №5 Modèle de l'homodimère humain ZnT8 avec différentes formes et génotypes. [L'image en (a) est R325 sous forme A. L'image en (b) est W325 en forme A. L'image en (c) est R325 sous forme B. L'image en (d) est W325 sous forme B]

Web (8)

Le ZnT8 est présenté de manière spécifique à la cellule ou au tissu. Elle est principalement exprimée dans les îlots pancréatiques et localisée à la membrane des granules d'insuline des cellules β mais peut également être détectée dans les cellules α pancréatiques (103). Au niveau de l'ARNm, le ZnT8 est de loin le transporteur de zinc avec la plus forte expression dans les tissus pancréatiques. À un niveau comparable à l'actine (104) ou à la GAPDH (105), il a plus de dix fois l'expression des autres membres de la famille ZnT. Ce schéma de distribution a été confirmé par une étude de transcriptome unicellulaire (RNA-Seq) d'îlots pancréatiques humains (106). La transcription du gène ZnT8 est contrôlée par Pdx-1, un facteur de transcription enrichi

en β cellules (107). ZnT8 semble être sensible à la cytokine en tant que son expression peut être régulée à la baisse par des cytokines telles que l'IL-1 β et IFN - γ (108). Dans nos précédentes études de localisation, nous avons utilisé l'expression stable de ZnT8 humain dans la lignée cellulaire INS-1E pour montrer la liaison spécifique d'anticorps à la surface extracellulaire de la protéine. Nous avons trouvé une coloration de surface cellulaire abondante de ZnT8 et son couplage à la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose (GSIS) qui a démontré le potentiel de ZnT8 en tant que biomarqueur pour le suivi et l'isolement des cellules β fonctionnelles dans des populations cellulaires mixtes (109). De nombreux efforts ont été déployés pour trouver des marqueurs de surface cellulaire β avec un potentiel de tri cellulaire (110,111), et ZnT8 peuvent s'avérer être un marqueur utile. ZnT8 peut agir dans l'imagerie, l'isolement de tension β cellules provenant d'une population hétérogène, ou la sélection des fonctions différenciées β cellules de progéniteurs (109).

✓ Les polymorphismes du ZnT8 et le diabète :

Les études génétiques du ZnT8 se concentrent principalement sur les mutations de son gène codant SLC30A8 qui sont associées au risque de DT2. Le test GWAS [Étude d'association pangénomique (en anglais *Genome-Wide Association Study*)] à haut débit a fourni le variant allèle C sauvage de rs13266634 dans SLC30A8 associé au risque de DT2 dans les populations française (112,113), finlandaise (113) et anglaise (114), et il a été répliqué dans d'autres populations tels que l'asiatique (115), le chinois (43,116), le japonais (47,117), le singapourien (118), le coréen (119,120), l'arabe (60), norvégienne (121), caucasiennes (122), afro-américaines (123), pakistanaïses (124), tunisiennes (125), métisses mexicaines (126), saoudiennes (127,128), kazakhes (129), Iranien (130), maya (131), thaï (132) et chypriote grec (50) Les fréquences alléliques T mutées dans la population asiatique étaient plus élevées. De plus, la méta-analyse a également rapporté que le polymorphisme rs13266634 est parmi les marqueurs génétiques les plus confirmés pour le DT2 (133,134).

Non seulement le SNP est associé au T2DM, mais il existe également une relation de rs13266634 avec un ensemble substantiel de traits métaboliques. Les porteurs avec l'allèle rs13266634 C ont montré une diminution significative de la sécrétion d'insuline (135,136) ou une conversion réduite de la proinsuline en insuline (137), L'allèle à risque montre également une relation avec la sensibilité à l'insuline (138) et la tolérance au glucose de l'Étude familiale québécoise (122)]. Le polymorphisme rs13266634 a montré une association significative avec le métabolisme du glucose ou ayant une déficience β fonction cellulaire dans les populations russes

(135) et avec HbA1c dans les populations thaïlandaises (132). L'allèle de risque C était corrélé à une réponse insulínique aiguë inférieure au glucose, et il était également corrélé à un indice de disposition inférieur dans une étude chinoise (136). Une variante C à risque génétique commune dans SLC30A8 influence, à des degrés divers, le développement d'une altération de la glycémie à jeun (IFG), la transition de l'IFG au DT2 (139,140,141) et l'altération du métabolisme du glucose (135,142).

Le polymorphisme rs13266634 est un SNP non synonyme qui amène C à être substitué par T à la position de paire de bases 973 provoquant le changement d'acide aminé de l'arginine (R) au tryptophane (W) à la position 325 (Arg325Trp, R325W). La valeur du rapport de cotes (OR) de la forme R du ZnT8 pour le risque d'avoir le DT2 est d'environ 1,2. D'autres SNP dans SLC30A8, tels que rs3802177 et rs11558471 (143), situés dans la région 3 non traduite ainsi que rs16889462, qui modifie l'acide aminé 325 de l'arginine (R) à la glutamine (Q) (Arg325Gln, R325Q) (144), ont également été significativement associée au DT2. Les polymorphismes rs3802177 et rs11558471 sont en fort déséquilibre de liaison avec rs13266634 (145,146), Ces études génétiques ont montré qu'un apport total plus élevé en zinc peut atténuer l'effet d'augmentation de la glycémie ainsi que des taux de glucose à jeun plus faibles (145) de la variante rs11558471. Le SNP rs11558471 était fortement associé au DT2 (0,95 % à 1,602) et modérément associée à la néphropathie diabétique dans une population malaise (147), Soleil et al. ont rapporté que le rs11558471 était associé à une proinsuline circulante plus élevée et à un indice insulínogénique plus faible (148).

Toutes les études humaines ne peuvent pas identifier le lien entre le polymorphisme rs13266634 et le risque de susceptibilité au DT2. Phani et al. (149) et Khan et al. (150) ont confirmé l'association de rs13266634 avec le DT2, mais deux autres études n'ont montré aucune association détectable (55,64) Le DT2 n'a pas été trouvé en association avec ce polymorphisme dans les études rapportées parmi les familles mexicaines américaines (151) et chez les Afro-Américains d'origine européenne (152). Il existe également des résultats d'études controversés dans les populations indiennes. Les incohérences peuvent être dues à des différences raciales, à des critères de sélection d'échantillons différents ou à d'autres méthodes de détection des tests. Un autre résultat intéressant de Flannick et al. ont rapporté des mutations de perte de fonction dans le gène SLC30A8 qui pourraient protéger contre le risque de DT2 (153). Ces 12 variantes rares tronquant les protéines étaient statistiquement associées à une diminution de 65 % du risque de DT2. L'association protectrice la plus forte a été observée en Islande entre

p.Lys34SerfsX50 et la mesure des taux de glucose aléatoires chez des sujets non diabétiques (153). Ce résultat intéressant impliquait que cet allèle pourrait être une nouvelle cible pour le traitement médicamenteux antidiabétique. Une autre variation absurde, R138X (c.412 C>T), a montré une association significative avec T2DM. En outre, expériences avec la récente SLC30A8 modèle de souris knock-in R138X ont montré que la sécrétion d'insuline a été augmentée sous défi hyperglycémique, bien que la souris avait poids normal, tolérance glucose, et β masse cellulaire (105). Le phénotype pourrait être lié à une diminution de l'expression des gènes mitochondriaux et à une augmentation de l'expression du canal protonique voltage-dépendant Hv1 (Hvcn1) (105). Ces données fournissent également des preuves en faveur du ciblage du ZnT8 comme traitement possible du DT2.

4. le gène KCNJ11 (ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 11, BIR, Kir6.2; Anciens symboles et noms *potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 11*)

Le gène KCNJ11, membre de la famille des gènes des canaux potassiques, est situé en 11p15.1 et n'a pas d'intron (Figure 6: 17 385 237-17 389 331). Ce gène code pour un canal ionique potassique à redresseur entrant (Kir6.2). La protéine Kir6.2, avec le récepteur de sulfonylurée de haute affinité 1 (SUR1), forme le canal KATP. SUR1 est codé par le gène ABCC8 situé à côté du gène KCNJ11. La protéine Kir6.2 est une protéine de 390 acides aminés avec deux domaines transmembranaires (M1 et M2) et des terminaisons N et C intracellulaires. Structuellement, les tétramères Kir6.2 forment le pore et quatre sous-unités SUR1 de haute affinité entourent le pore du canal KATP situé au niveau de la membrane plasmique des cellules bêta pancréatiques. Ce canal module la production et la sécrétion d'insuline par le métabolisme du glucose (154).

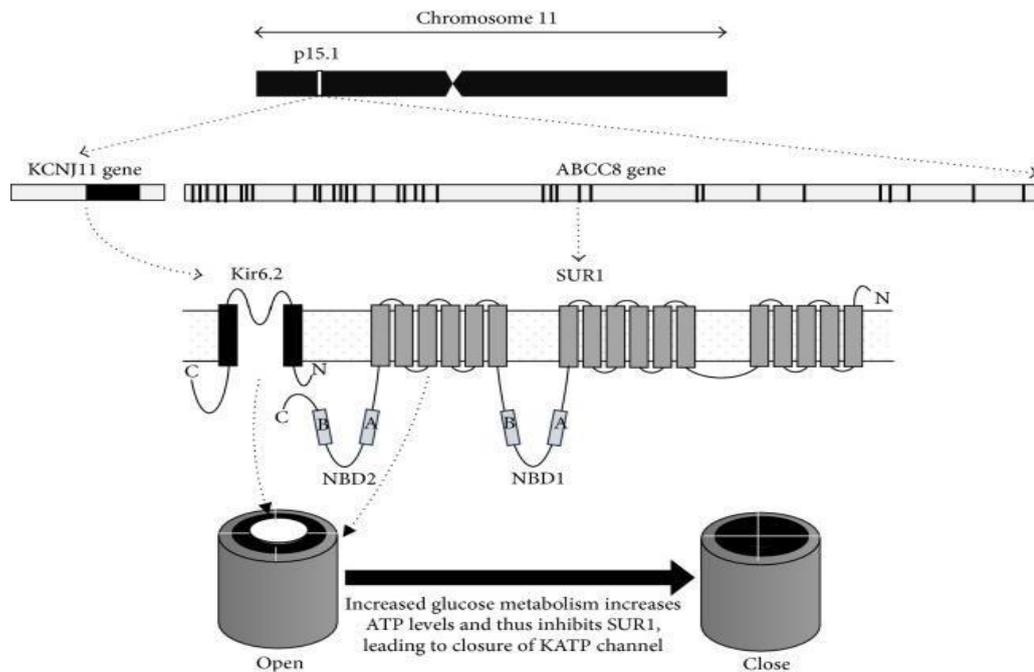


Figure N°6 localisation cytogénétique de la Famille des gènes des canaux potassiques

(Web 9)

Les gènes KCNJ11 et ABCC8 sont côte à côte sur le chromosome 11p15.1. Le KCNJ11 est un gène à exon unique (boîte sombre) codant pour la protéine Kir6.2, et ABCC8 a 35 exons (boîtes sombres) codant pour la protéine SUR1 ; les deux sont des sous-unités du canal potassique sensible à l'ATP (KATP). Le métabolisme du glucose peut affecter les niveaux d'ATP et donc la fonction du canal KATP. ABCC8 : membre 8 de la sous-famille C du transporteur de cassettes liant l'ATP ; KCNJ11 : canal potassique rectifiant vers l'intérieur, sous-famille J, membre 11 ; Kir6.2 : canal ionique potassique à redresseur entrant ; SUR1 : récepteur de sulfonylurée 1 ; NBD1 : domaine 1 de liaison aux nucléotides ; NBD2 : domaine 2 de liaison aux nucléotides ; N : NH2 terminal de la protéine ; C : terminal COOH de la protéine ; A : motif Walker A ; B : motif Walker B ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; ATP :

✓ Rôle de Kir6.2 dans la sécrétion d'insuline

La protéine Kir6.2, couplée à la protéine SUR1 dans le canal KATP, médie la sécrétion d'insuline. Ce canal est impliqué dans un large éventail de réponses physiologiques. L'augmentation du glucose induit un flux de potassium plus élevé dans la cellule via le canal KATP. L'ADP en présence de magnésium (Mg) se transforme en ATP; l'ATP ferme alors le

canal KATP en se liant à Kir6.2, augmentant la concentration intracellulaire en ions potassium, ce qui dépolarise la membrane cellulaire et active par la suite le canal des ions calcium (Ca^{2+}). Le Ca^{2+} est un second messager intracellulaire ubiquitaire essentiel au fonctionnement cellulaire. Ces canaux calciques influencent les canaux potassiques voltage-dépendants pour repolariser la membrane cellulaire, conduisant à la fermeture des canaux calciques voltage-dépendants. L'augmentation des niveaux de Ca^{2+} libre intracellulaire déclenche la libération de granules par d'autres composants de la voie de sécrétion d'insuline au niveau ou à proximité de la membrane plasmique (Figure 7). Des mutations dans le gène KCNJ11 peuvent provoquer la DM en raison de la capacité réduite de l'ATP à inhiber l'activité du canal KATP et de la capacité accrue du MgATP à stimuler simultanément la fonction de ce canal. Ceci est associé à une sécrétion d'insuline défectueuse, provoquant finalement le DM (155).

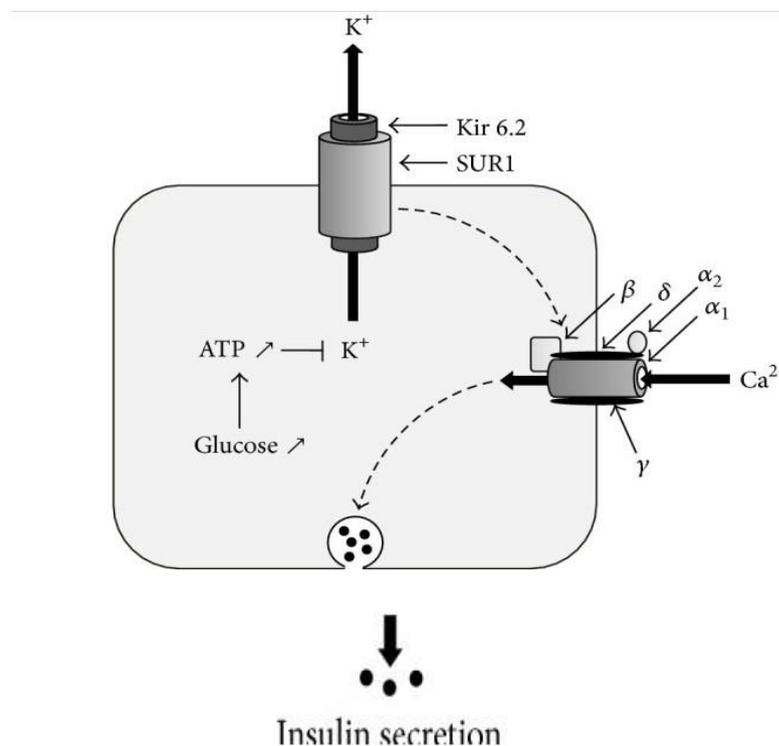


Figure N°7 la ré-polarisation de la membrane cellulaire, conduisant à la fermeture des canaux calciques voltage-dépendants. (Web 9)

Mécanisme de sécrétion d'insuline par le canal KATP dans les cellules bêta pancréatiques. Les protéines Kir6.2 et SUR1 dans le canal KATP médient la sécrétion d'insuline. Une augmentation des taux de glucose stimule le canal KATP pour permettre l'entrée des ions potassium. Une augmentation des ions potassium intracellulaires dépolarise la membrane cellulaire et induit les canaux calciques à augmenter les niveaux de Ca^{2+} libre intracellulaire. Les ions calcium

déclenchent la libération par d'autres composants de la voie de sécrétion de l'insuline de granules au niveau ou à proximité de la membrane plasmique. KATP : canal potassique sensible à l'ATP ; Kir6.2 : canal ionique potassique à redresseur entrant ; SUR1 : récepteur de sulfonylurée 1 ; ATP : adénosine triphosphate ; K⁺ : ion potassium ; Ca²⁺ : ion calcium. Le canal calcique est composé de $\alpha 1$, $\alpha 2$, β , γ , et δ sous - unités.

✓ Polymorphisme KCNJ11 rs5219

Ce locus est situé dans l'exon 1 du gène KCNJ11. La substitution de A à C (AAG → CAG) change l'acide aminé de la lysine en glutamine (Lys23Gln) à la queue NH₂-terminale de Kir6.2. La lysine a un groupe epsilon-amino chargé positivement, tandis que la glutamine est non chargée dans toutes les conditions biologiques. Malgré cette substitution d'acides aminés, théoriquement, elle n'apporte pas de changement remarquable dans la structure et la fonction de la protéine KCNJ11 (156). Des études ont montré, cependant, que la variante rs5219 peut modifier la charge de la région de liaison à l'ATP et diminuer la sensibilité des canaux à l'ATP. Vingt-quatre études d'association et une méta-analyse récente ont montré une forte relation entre le polymorphisme rs5219 et la susceptibilité au DT2 (157,158), alors que 21 études n'ont pas confirmé ce résultat (159,160). Cette méta-analyse a montré que le polymorphisme rs5219 est un facteur de risque de développer le DT2 chez les Caucasiens et dans certaines populations asiatiques. Les populations d'Asie de l'Est étaient plus sujettes à cette maladie, où la fréquence de l'allèle A chez la plupart des patients était plus fréquente que chez les témoins. Par conséquent, le fond génétique peut affecter la susceptibilité au DT2 (161).

Le polymorphisme rs5219 peut affecter la voie de sécrétion d'insuline. L'allèle A de ce locus altère cette voie en réduisant la sensibilité à l'ATP du canal KATP, entraînant ainsi une suractivité du canal et une suppression ultérieure de la sécrétion d'insuline. Cet effet sur la sécrétion d'insuline est plus important chez les porteurs du génotype AA que chez les porteurs du génotype GA (162). Des résultats similaires ont été observés pour la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale chez les patients atteints de DT2. L'allèle A a augmenté la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale chez ces patients, tandis que les porteurs de GA avaient une glycémie postprandiale plus élevée à 2 h que les porteurs de GG avec DT2 (163,164), Cet allèle était également associé à une réduction des taux d'insuline sérique dans un test de tolérance au glucose post-oral (165).

L'hypertension (HTA) est une complication majeure du DT2. Le polymorphisme rs5219 joue un rôle important dans les niveaux d'HbA1c et de pression artérielle dans cette maladie. Les porteurs de l'allèle A de rs5219 avaient des taux d'HbA1c et une pression artérielle plus élevés que les porteurs de l'allèle G (166,167,168,169,170). Dans le DT2, une relation a été suggérée entre l'allèle A et l'augmentation de la sensibilité à l'insuline de l'hépatite (163). Des études de pharmacogénomique ont démontré que les porteurs de l'allèle A du polymorphisme rs5219 qui ont le DT2 ont une meilleure réponse thérapeutique au gliclazide que les porteurs de l'allèle G. Dans le groupe des allèles A, l'HbA1c était également plus réduite chez les patients prenant du glimépiride et du glibenclamide que chez les patients prenant un traitement par gliclazide (169). La fraction pyrrole fusionnée en cycle dans ces deux médicaments se lie à l'allèle A, soulignant le pouvoir inhibiteur de ces médicaments sur les canaux KATP (170). Le polymorphisme rs5219 joue également un rôle dans la détermination de l'efficacité du répaglinide (165,166) Les porteurs de l'allèle C se sont également avérés avoir une réponse réduite à la thérapie aux sulfonyles (171,158).

5. Autres gènes associés au DT2

5.1 IRS1 et IRS-2 : Insulin Receptor Substrate 1 et 2 :

Les gènes IRS-1 et IRS-2 du substrat du récepteur de l'insuline codent pour des peptides qui jouent un rôle important dans la transduction du signal de l'insuline. Les polymorphismes de ces gènes se sont avérés être associés à une diminution de la sensibilité à l'insuline dans certaines populations (172) mais comme avec d'autres gènes candidats, le rôle joué par ces polymorphismes dans le fardeau global du diabète et des troubles de résistance à l'insuline associés comme le SOPK reste faible.(173)

5.2. WFS-1 : Syndrome de Wolfram 1 :

Le gène WFS-1 : code pour Wolframine, une protéine défectueuse chez les individus souffrant du syndrome de Wolfram (Le syndrome de Wolfram, également connu sous son acronyme anglophone DIDMOAD, pour **D**iabetes **I**nsipidus, **D**iabetes **M**ellitus, **O**ptic **A**trophy, and **D**eafness) est un syndrome rare, appartenant au groupe des maladies dites orphelines, qui associe un diabète de type 1, un diabète insipide, un trouble grave de la vision (atrophie optique) et des troubles neurologiques.). Le gène WFS1 semble être impliqué dans la fonction des cellules

bêta et 2 SNP dans WFS-1 se sont avérés être significativement associés au DT2 dans une grande étude cas-témoins impliquant environ 24 000 échantillons (174). Ceci a été confirmé par la suite dans d'autres études dans différentes populations (175). Ces études ont fourni des preuves que le dysfonctionnement des cellules bêta joue un rôle essentiel dans le développement du DT2 et ont mis en évidence de nouveaux gènes qui jouent un rôle auparavant inconnu dans la survie et la fonction des cellules bêta, mais leur rôle dans le fardeau mondial du diabète reste mineur.

6. Interaction entre environnement, génétique et épigénétique dans le DT2

Différents travaux scientifiques suggèrent que la pathogenèse du DT2 implique une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux. Bien qu'il puisse y avoir divers mécanismes pour une interaction gène-environnement. Les facteurs environnementaux peuvent exercer leur effet en modulant les changements épigénétiques. Le changement épigénétique peut également être déterminé par des facteurs génétiques. Il existe des preuves substantielles de ces interactions. Dans un rapport intéressant de Kim et al. (176), les auteurs ont explicitement montré comment des facteurs environnementaux tels que l'obésité pouvaient modifier l'état de méthylation du promoteur de l'adiponectine, une adipokine bien connue qui régule la sensibilité à l'insuline. Dans la condition obèse, l'ADN méthyltransférase 1 est activée et hyperméthyle une région spécifique du gène de l'adiponectine, entraînant une diminution de l'expression. Il convient de noter que les loci génétiques confirmés (rs17300539 et rs266729) pour la concentration plasmatique d'adiponectine résident au site CpG du promoteur de l'adiponectine et peuvent introduire ou supprimer le site CpG selon le génotype (appelé polymorphisme CpG-single nucleotide (SNP)). En ce qui concerne la résistine, une autre adipokine bien connue, les variantes de l'ADN du promoteur ont été associées à une diminution de la méthylation de cg02346997, qui est également située au niveau du promoteur de la résistine. (177) L'état de méthylation de cg02346997 a été associé à une concentration plasmatique de résistine significativement diminuée. Ces résultats mettent en évidence l'interaction complexe entre l'environnement, la génétique et l'épigénétique. Le modèle de ces interactions est décrit dans la Figure 8. L'épigénétique peut moduler l'expression des gènes spécifiques aux tissus par la méthylation de l'ADN, la modification des histones et le microARN. Ces régulations épigénétiques peuvent être influencées par des facteurs environnementaux tels que l'âge,

l'obésité, l'activité physique et l'alimentation. De plus, les variations de séquence d'ADN telles que CpG-SNP, les variations structurelles et les interactions gène-gène peuvent également moduler la régulation épigénétique.

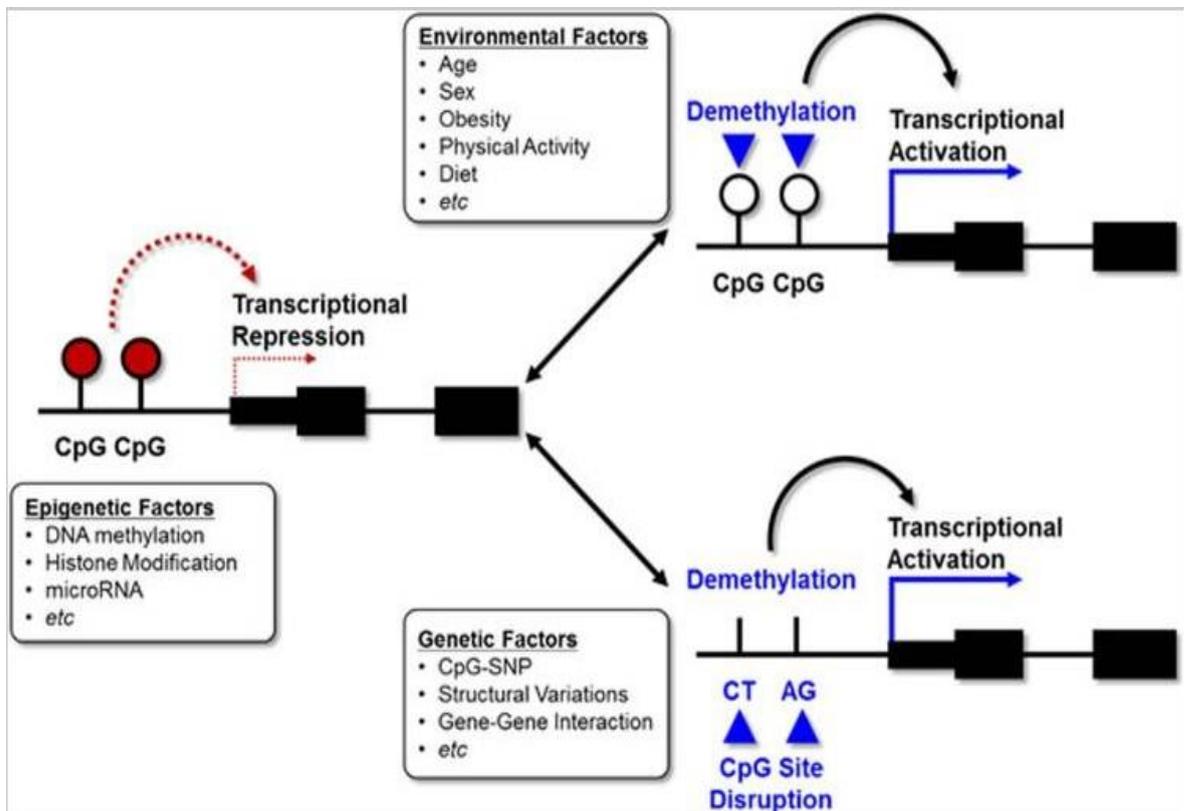


Figure N° 8 L'interaction complexe entre divers facteurs environnementaux, la génétique et l'épigénétique (web 10)

D'autres travaux aussi ont montré que les changements épigénétiques ont un rôle important dans la pathogenèse du DT2. Tel que, la malnutrition intra-utérine qui a été liée au DT2. Épidémiologiquement, les enfants nés de mères qui ont connu la famine pendant la grossesse pendant l'hiver de la faim aux Pays-Bas ou la Seconde Guerre mondiale avaient considérablement diminué leur poids à la naissance et présentaient un risque élevé de futur DT2 (178,179). Plusieurs mécanismes pour expliquer ce «phénotype économe» comprennent des modifications épigénétiques altérées des cellules β pancréatiques (180) et une diminution du contenu en ADN mitochondrial(181). Ces changements pourraient être médiés par de faibles niveaux de donneurs de méthyle et l'épuisement des pools de nucléotides. Deuxièmement, l'exposition intra-utérine à l'hyperglycémie peut entraîner le diabète et l'obésité chez la

progéniture. Dans une étude sur les familles indiennes Pima, les enfants conçus après que la mère a reçu un diagnostic de DT2 étaient plus susceptibles d'avoir un indice de masse corporelle plus élevé et un risque plus élevé de DT2 que les frères et sœurs nés avant que leur mère ne développe le DT2(182). Troisièmement, les facteurs environnementaux peuvent affecter la fonction des cellules β en médiant les changements épigénétiques. Dans une étude récente, l'exposition au palmitate aux îlots pancréatiques humains a induit des altérations globales et spécifiques de la méthylation de l'ADN qui ont entraîné des changements coordonnés dans l'expression de l'ARNm et une diminution de la sécrétion d'insuline(183).

Chapitre 3:
Cancer du Pancréas
& Diabète type2

1. Les hypothèses physio-pathogènes

Les maladies cancéreuses existaient déjà il y a plus de 5000 ans, comme en témoignent les travaux réalisés sur les momies de l’Egypte pharaonique. On peut dater de la fin du V^{ème} siècle avant J.C les premières notions de cancérologie. Elles sont dues à Hippocrate. (184)

Le pancréas est l’organe dans lequel l’insuline est fabriquée. Plus précisément, cette hormone est sécrétée dans les îlots bêta (**B**) de Langerhans, par des cellules spécifiques situées au cœur du pancréas. Sachant que l’insuline est l’élément clé pour gérer la quantité de sucre dans le sang et donc la glycémie, rien d’étonnant à ce qu’il existe une relation entre pancréas et diabète. Et des études confirment que le diabète représente un facteur de risque de cancer du pancréas, ou plus. Le cancer du pancréas a un pronostic particulièrement mauvais et est d’évolution rapide. Le lien entre le diabète et le cancer du pancréas est établi ; selon différentes travaux un diabète de type 2 précède un cancer du pancréas précisément que les diabétiques sont plus à risque de développer un cancer du pancréas.

Trois hypothèses différentes peuvent être proposées pour expliquer l’association des deux maladies

- ✓ Le diabète et le cancer se développent de façon concomitante suite à un élément commun
- ✓ Le diabète a une signification étiologique dans le développement du cancer du pancréas
- ✓ Le cancer pancréatique cause l’intolérance glucidique

Dernièrement, il a été avancé que l’association entre diabète évoluant depuis plusieurs années, et cancer du pancréas, pouvait être due à une variable commune (185). Des études anatomopathologiques ont montré une augmentation de la prévalence de l’hyperplasie des canaux pancréatiques chez les patients porteurs d’un cancer du pancréas et chez les diabétiques, pouvant trouver des facteurs étiologiques communs aux deux maladies.

(186).

Selon une meta-analyse (187) : des auteurs ont évalué le diabète comme possible facteur de risque du cancer du pancréas, pouvant en être aussi une conséquence. Un total de 20 études (11 cas témoins et 9 cohortes) ont été sélectionnées Parmi les 20 études incluses dans la méta-analyse, 16 ont démontré une association positive entre un diabète préexistant et la survenue

d'un cancer du pancréas. Le risque relatif moyen des études de cohorte était de 2.6 [à95% CI 1.6-4.1], celui des études cas-témoins RR 1.88 [95% CI 1.1-2.7] Dans cette méta-analyse, on voit également que les RR les plus faibles et les RR les plus forts sont quasiment identiques (1.9 et 2.3).

Les données épidémiologiques actuelles malgré leurs limites méthodologiques montrent qu'existe un lien incontestable entre certains cancers (digestifs, pancréas, sein, endomètre...) et le diabète de type 2 (DT2). Celui-ci semble lié à l'hyperinsulinémie satellite de l'insulino-résistance (IR) ainsi qu'à certains facteurs de croissance (IGF1 en particulier) et à l'inflammation chronique de bas grade. Les médicaments insulino-sensibilisateurs tels que la metformine ou les thiazolidinediones semblent avoir un effet protecteur vis-à-vis de certains cancers alors que ceux qui augmentent l'insulinémie ont des effets opposés. Si la morbi-mortalité du patient diabétique reste préférentiellement de cause cardiovasculaire, une meilleure connaissance de la physiopathologie commune de ces deux pathologies majeures et de l'impact des traitements antidiabétiques sur l'émergence et l'évolution des cancers apparaît comme un enjeu essentiel de prévention et de santé publique.

En 2005, des chercheurs de la célèbre clinique Mayo aux États-Unis montraient que les personnes âgées d'une cinquantaine d'années chez qui l'on diagnostiquait un diabète de type 2 avaient 8 fois plus de risques de développer un cancer du pancréas. Ce résultat est issu du suivi entre 1950 et 1995 de 2.000 cinquantenaires nouvellement diabétiques. Si le cancer du pancréas n'est la cause du diabète que pour 1% des patients, en revanche les diabétiques sont à haut risque de développer un cancer du pancréas : entre 55 et 65% des personnes touchées par un cancer du pancréas sont diabétiques.(188).

2. Diabète comme facteur du risque pour cancer du pancréas

2.1. L'insuline comme facteur de croissance tumoral

L'hyperinsulinisme est une caractéristique du diabète type 2 (189) : retrouvée le plus souvent associée à une obésité type androïde et pourrait jouer un rôle clé dans la carcinogénèse pancréatique. (190).

Dans la pathogénie du cancer du pancréas, il pourrait y avoir une augmentation du flux sanguin local avec une exposition plus importante à l'insuline qui serait un promoteur de la croissance de la lignée des cellules cancéreuses du pancréas.(191) La croissance serait exercée par une

interaction avec les récepteurs spécifiques de l'insuline ou par réactivité croisés avec les récepteurs de l'IGF1. Des études expérimentales ont montré le rôle de l'insuline comme facteur de croissance. Ainsi, lorsque des cellules carcinomateuses pancréatiques étaient implantées chez des hamsters diabétiques et non diabétiques, une taille tumorale significativement plus importante était retrouvée parmi les animaux diabétiques.(192) Dans une étude récente, l'examen de six pancréas humains retrouve des récepteurs à l'insuline sur les 6 séries et la croissance tumorale est dose dépendante à l'exposition d'insuline.

2.2. Un défaut de sécrétion de somatostatine

La sécrétion de somatostatine par les ilots pancréatiques est inhibée dans le diabète de type II, donnant lieu à une diminution de la réponse à cette hormone connue comme étant un facteur inhibiteur de la croissance hormonale (192). In vitro, la somatostatine a démontré pouvoir inhiber la croissance des cellules cancéreuses pancréatiques (193)

3. Le diabète est secondaire au cancer du pancréas

3.1. L'infiltration maligne pancréatique est responsable de la destruction des ilots et/ou de l'obstruction des canaux pancréatiques

Il a été supposé que le cancer du pancréas pouvait causer un diabète par infiltration tumorale de la glande avec destruction des ilots de langerhans, mais la plupart des tumeurs pancréatiques sont d'origines exocrines (localisation au niveau de la tête). Pour les rares cas se localisant au niveau de la queue (majorité des ilots de langerhans), le diabète ne peut être simplement expliqué par la destruction de ces ilots d'autant plus le diabète régresse après pancréatectomie subtotale (194) soutenant plutôt l'hypothèse du rôle de la tumeur sur le métabolisme glucidique. De même, l'obstruction du canal excréteur des sécrétions pancréatiques (au niveau de la tête du pancréas) par la tumeur ne peut expliquer les troubles glucidiques car :

- Les troubles glucidiques sont également retrouvés dans les autres localisations et pour des plus petites tumeurs de la tête sans envahissement du canal excréteur.

- Les troubles glycémiques peuvent apparaître bien avant (des mois voir des années) avant le diagnostic du cancer.

3.2. IAPP ou amyline :

L'amyline est une protéine découverte en 1901 par Eugène L Opie (195) identifiée comme une protéine ayant pour origine les cellules β en 1986. Elle fut appelée IAPP (Islet Amyloid Polypeptide) et retrouvée chez plus de 90% des diabétiques non insulinodépendants (DNID : DT2)(186). En 1988, on identifie le gène codant de l'IAPP (situé au niveau du chromosome12) (196). L'amyline est produite et sécrétée de manière pulsatile par les cellules β , avec l'insuline en réponse aux stimuli nutriments. La concentration plasmatique d'IAPP est 10 fois moindre que celle de l'insuline et s'accroît approximativement de deux fois à la suite d'une prise alimentaire ou d'une charge glucidique (197). Chez les diabétiques de type II non obèses, il existe une sécrétion physiologique basale d'amyline en parallèle à l'insuline. Elle a une action sur l'homéostasie du glucose :

- Elle supprime la sécrétion post-prandiale du glucagon
- Elle supprime la sécrétion d'insuline dans un certain nombre d'expérimentation in vivo et in vitro.(198,199)
- Elle ralentit la vidange gastrique, agissant comme un agent de satiété.
- Inhibe la synthèse de glycogène au niveau des muscles squelettiques in vitro (200)
- In vivo et in vitro, l'amyline induit une insulino-résistance.(201).

Donc IAPP est un facteur diabétogène pouvant donner lieu à une insulino-résistance ainsi qu'une insulino-pénie(202).Les îlots amyloïdes sont observés chez une vaste majorité des individus avec un diabète type II, alors que pratiquement inexistant chez les non diabétiques ;

Une des hypothèses la plus probable, est une altération des cellules β , donnant lieu à la modification dans la production et la sécrétion d'IAPP.

- **Etablissement du lien entre cancer du pancréas et amyline**

Dans une étude concernant 30 patients présentant un cancer du pancréas et un diabète type II, il a été retrouvé une sécrétion plus importante d'amyline par rapport à un groupe témoin. Dès que l'IAPP peut causer une insulino-résistance, sa surproduction peut contribuer au développement du diabète chez ces patients. Le rapport IAPP/insuline se normalisait en post opératoire dans le sous groupe de patient ayant subi une pancréatectomie sub totale, retirant 95% du pancréas. Il a été retrouvé des concentrations d'amyline augmentés chez des patients porteurs de cancer du pancréas, mais non diabétique, ces patients avaient un taux d'insuline normal(203). Une équipe internationale(204) a prouvé qu'un facteur soluble issu de cellules cancéreuses pancréatiques stimulait la sécrétion sélective d'amyline sans action sur l'insuline. Ce facteur soluble serait identifié comme une protéine. L'élévation de la concentration d'amyline très tôt dans le cancer du pancréas pourrait en faire un élément de dépistage mais sa sensibilité est faible (40% contre 75% pour le CA 19-9 $p < 0.001$) Au total, les expérimentations et les données cliniques suggèrent que les modifications de sécrétion d'IAPP par îlots dans les cancers du pancréas contribuent à des altérations du métabolisme glucidique.

3.3. Intérêts des troubles glucidiques pour le diagnostic du cancer du pancréas

Du fait de la faible fréquence du cancer du pancréas dans la population, le dépistage effectué de manière systématique au sein de la population générale n'aurait pas de sens. La tumeur est fréquemment diagnostiquée à un stade avancé avec des métastases ou non résecable chirurgicalement avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 5%. Après chirurgie curative, le taux de survie à 5 ans serait de 10 à 30% avec une mortalité opératoire inférieure à 5%. Ariyama (205) a décrit la fréquence de l'altération du métabolisme glucidique chez les patients présentant une tumeur pancréatique inférieure à 2 cm, 89 carcinomes ont été vérifiés histologiquement par chirurgie ou par biopsie.

Le symptôme initial était l'ictère pour 37 (41.5%), douleur abdominale pour 9 (10.1 %), un diabète pour 9 (10.1 %), une perte de poids pour 6 (6.7%), une perte d'appétit pour 5 (5.5%), une masse palpable pour 3 (3.4%), aucun symptôme pour 6 (6.7 %) diagnostiqués par échographie lors d'un bilan systématique. 25 patients avaient une tumeur inférieure à 2 cm.

Pour des petites tumeurs pancréatiques sans ictère, l'altération du métabolisme glucidique était la plus fréquente parmi les tests biologiques (bilan hépatique, marqueurs tumoraux). Lorsque la taille de la tumeur pancréatique s'accroît, le diabète devient plus fréquent atteignant la prévalence de 80% au moment du diagnostic et le diabète peut précéder le diagnostic de tumeur des mois voir des années. Quand le diabète s'accompagne d'autres signes comme la douleur, ictère, il perd alors toute valeur sémiologique pour, un diagnostic précoce. En effet, une telle

symptomatologie lorsqu'elle est constatée, témoigne d'une tumeur trop avancée dont seules 10 à 15% des patients peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical curative.

Donc le diabète pourrait être le premier symptôme pouvant mener à la détection d'un cancer du pancréas. Faire un dépistage du cancer du pancréas parmi les individus asymptomatiques appartenant à une population présentant plus de risque que la population générale, implique d'une part de définir le dépistage, la population à risque et les objectifs de ce dépistage :

- ***Peut-on réaliser un dépistage du cancer du pancréas ?***

Pour qu'il y est un dépistage, il faut :

- ✓ Que la maladie soit un problème de santé publique majeur avec une incidence et un taux de mortalité élevé
- ✓ Définir une population cible
- ✓ Un test de diagnostic fiable avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité
- ✓ Accepté par la population (faisabilité et coût)
- ✓ Que la maladie puisse disposer d'un traitement curatif améliorant la qualité et la survie à long terme. (205)

- ***Le cancer du pancréas est-il un problème de santé publique majeur ?***

En Algérie, selon le registre des tumeurs d'Alger, l'incidence est estimée à 3.2/105 habitants, pour l'homme et 1.7/105 habitants pour les femmes. (206)

Dans le monde, on estime à 232 000 nouveaux cas de cancer du pancréas chaque année (207). Aux États-Unis environ 30.000 personnes meurent de ce cancer chaque année (207). L'incidence en Europe est de 96 000 nouveaux cas par an (50,8% d'homme contre 49,26% de femme) et la mortalité tout sexe cumulé est de 95 200 patients (208).

Le nombre de diabétiques ne cesse d'augmenter dans le monde, évalués à 190 millions aujourd'hui, le nombre de diabétiques pourrait atteindre 370 millions d'ici 2030. (209)

Le cancer du pancréas, bien qu'il a une faible incidence dans la population générale, est certainement sous estimée du fait de l'absence de confirmation histologique lorsque la maladie

est découverte à un stade avancé. Il représente la quatrième cause de mortalité par cancer chez l'homme en France. Le diabète notamment le diabète type 2, ne cesse d'augmenter dans le monde, évalué à 190 millions aujourd'hui, doublerait d'ici 30 ans devenant un vrai problème de santé publique. La relation entre la néoplasie pancréatique et le diabète a été montrée dans différentes études, sans que l'on puisse véritablement dire s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence du diabète. Les tumeurs pancréatiques sont trois fois plus élevées chez la population diabétique que la population générale. Les différentes études montrent la précocité des perturbations des valeurs glucidiques dans le cancer du pancréas pouvant apparaître quelques mois, voir quelques années avant le diagnostic de la tumeur. Le diagnostic de cancer du pancréas se fait le plus souvent à un stade avancé de la tumeur, ne permettant pas la prise en charge curative par résection, La résection de la tumeur permet d'augmenter le taux de survie à 5 ans passant d'un taux inférieur à 5% à un taux de 10% jusqu'à 30%. Afin d'améliorer le diagnostic précoce du cancer du pancréas, les caractéristiques atypiques du diabète devraient attirer l'attention du praticien et faire pratiquer des examens morphologiques sur le pancréas :

- *Diabète récent chez un patient de plus de 50 ans, sans antécédents familiaux de diabète, présentant un amaigrissement, constatant avec l'obésité androïde des diabétiques type 2 de la population générale*
- *Diabète instable avec glycémies élevées, mal contrôlées nécessitant un traitement d'emblée par antidiabétiques oraux ou insuline.*
- *Diabète ancien chez un diabétique jusqu'au la bien équilibré, devenant instable nécessitant brutalement une insulinothérapie.*

Bien que les tumeurs du pancréas soient trois fois plus fréquentes chez les diabétiques que dans la population générale, il n'y a pas de possibilité d'un dépistage de masse de la population diabétique. Des travaux (210,211,212) ont proposé néanmoins, de prendre en compte les caractéristiques du diabète citées ci-dessus pour dépister cas par cas les tumeurs du pancréas à un stade permettant sa résection et peut être d'améliorer le taux de survie à long terme.

Chapitre 4:

Relation Diabète type2-Covid19

1. Notion Covid-19

Covid-19 fait référence à « *Coronavirus Disease 2019* », la maladie provoquée par un virus de la famille des *Coronaviridae*, le SARS-CoV-2. Cette maladie infectieuse est une zoonose, dont l'origine est encore débattue, qui a émergé en décembre 2019 dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubei en Chine. Elle s'est rapidement propagée, d'abord dans toute la Chine, puis à l'étranger provoquant une épidémie mondiale. (4)

Le Covid-19 est une maladie respiratoire pouvant être mortelle chez les patients fragilisés par l'âge ou une autre maladie chronique. Elle se transmet par contact rapproché avec des personnes infectées. La maladie pourrait aussi être transmise par des patients asymptomatiques mais les données scientifiques manquent pour en attester avec certitude.(4)

2. Les symptômes de la maladie Covid-19

Les symptômes principaux de la maladie sont la fièvre, la fatigue et une toux sèche. Certains patients ont aussi présenté des douleurs, une congestion et un écoulement nasal, des maux de gorge et une diarrhée. Ces symptômes sont généralement bénins. Mais environ une personne sur six présente des symptômes plus sévères, notamment la dyspnée. La pneumonie est la complication la plus fréquente du Covid-19. Il existe aussi des cas asymptomatiques, c'est-à-dire que les patients n'ont aucun symptôme apparent malgré la détection du virus. (04)

3. Covid-19 et Diabète Type2

Il est bien connu que les personnes atteintes de diabète ont un risque accru d'infection, en particulier pour la grippe et la pneumonie (213,214). De plus, le diabète était auparavant signalé comme un facteur de risque majeur de mortalité chez les personnes infectées par la grippe pandémique H1N1 de 2009 et, plus récemment, par le coronavirus lié au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) (215,216). Des études épidémiologiques ont rapidement et systématiquement signalé le diabète comme l'une des principales comorbidités associées au COVID-19 et affectant sa gravité. La prévalence du diabète chez les patients atteints de COVID-19 a d'abord été signalée comme allant de 5 % à 20 % dans les études chinoises, augmentant avec la gravité de la maladie (217). Plus récemment, Grasselli et al ont rapporté une prévalence du diabète de 17% chez les patients admis dans les unités de soins intensifs (USI) pour une infection sévère au COVID-19 en Lombardie, Italie (218). De plus, le COVID-19-Associated

Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET) a signalé une prévalence du diabète de 28,3 % chez les patients hospitalisés aux États-Unis (219). Plus important encore, toutes les études publiées jusqu'à présent ont signalé une prévalence du diabète deux à trois fois plus élevée chez les patients en soins intensifs par rapport à ceux atteints d'une maladie moins grave et une mortalité accrue chez les personnes diabétiques (220,221,222,223,224). Par exemple, dans une étude rétrospective de Wuhan, le diabète était présent chez 19% des 191 patients hospitalisés COVID-19 mais sa prévalence est passée à 31% chez les personnes décédées contre 14% chez celles qui ont survécu (222). Une méta-analyse récente a en outre démontré que le diabète était associé à un risque plus que doublé d'admission en soins intensifs et à un risque plus que triplé de décès (224). Dans ce contexte, les patients diabétiques ont été répertoriés comme des personnes à plus haut risque de maladie grave due au COVID-19 par plusieurs autorités sanitaires et sociétés médicales savantes (225). Cependant, les données précises concernant les caractéristiques du diabète chez les personnes hospitalisées atteintes de COVID-19 font toujours défaut. De plus, la relation entre les phénotypes liés au diabète et la gravité du COVID-19 reste inconnue. CORONADO (Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes) est une étude observationnelle multicentrique nationale qui vise à identifier les caractéristiques cliniques et biologiques associées à la gravité de la maladie et au risque de mortalité chez les personnes atteintes de diabète hospitalisées pour COVID-19.

A contrario, l'infection par le SARS-CoV-2 semble aussi pouvoir entraîner l'éclosion de nouveaux diabètes s'apparentant à des formes de diabète de type 1 (DT1). C'est ce qu'ont mis en évidence plusieurs observations publiées depuis le début de la pandémie (226). Ceci nous rappelle que les virus, y compris des coronavirus comme celui du SRAS, peuvent être à l'origine de maladies auto-immunes, telles que le DT1.

Une des hypothèses est que le pancréas et d'autres organes impliqués dans le contrôle de la glycémie sont riches en inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), protéine qui constitue une porte d'entrée du SARS-CoV-2. Le virus serait ensuite capable d'entraver la sécrétion d'insuline, voire détruire les cellules β -pancréatiques. Une autre possibilité est que l'infection par le SARS-CoV-2 induise la production de chimiokines et de cytokines responsables d'une réponse immunitaire pouvant également entraîner une destruction cellulaire. Quoi qu'il en soit, plusieurs études suggèrent que ces diabètes de novo semblent associés à un moins bon pronostic de l'infection par le SARS-CoV-2, avec un taux plus élevé de complications et de décès, par comparaison avec les patients normoglycémiques, mais également ayant un diabète préexistant. Les patients présentant une hyperglycémie d'apparition récente, même sans diabète franc, quelle qu'en soit la cause (dysglycémie induite par le stress/induite par

la COVID-19/ou préexistante), sont associés à un pronostic plus défavorable que les individus normoglycémiques ainsi que ceux avec diabète préexistant et la COVID-19. Et les diabètes nouvellement apparus chez les patients atteints de la COVID-19 sont associés à des complications significativement plus élevées et à plus de décès toutes causes confondues, par rapport aux personnes atteintes de normoglycémie ou de diabète préexistant (227).

4. Mécanismes liant diabète et COVID-19

Le risque accru des patients diabétiques d'évoluer vers une plus grande sévérité du COVID-19 est probablement d'origine multifactorielle (228). A côté des caractéristiques intrinsèques du diabète, d'autres mécanismes plus spécifiques à l'infection liée au SARS-CoV-2 expliquent cette évolution péjorative.

4.1. Mécanismes liés aux caractéristiques générales du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est associé, dans plus de 80 %, des cas à un excès pondéral à disposition abdominale, voire à une obésité franche (229). Les risques spécifiques liés à l'obésité en relation avec l'infection par le SARS-CoV-2 sont abordés en détail dans un autre article de cette revue (230) et nous ne reprendrons ici que les éléments principaux. Dans l'étude observationnelle française CORONADO chez des patients diabétiques hospitalisés, l'IMC est indépendamment associé avec la sévérité de la COVID-19 en analyse multivariée (231). L'obésité altère les performances ventilatoires, ce qui est particulièrement préjudiciable chez les patients COVID-19 avec atteinte pulmonaire sévère. Les patients obèses avec syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) sont plus à risque d'avoir une issue défavorable en cas de COVID-19. Outre le diabète, l'obésité est souvent associée à d'autres pathologies telles que l'hypertension artérielle ou des maladies cardiovasculaires. L'hypertension artérielle augmente le risque de présenter une COVID-19 sévère et l'implication du système rénine-angiotensine est souvent avancée, même si elle est encore discutée (232). L'obésité favorise également la survenue de maladies athéromateuses et d'insuffisance cardiaque et il a été démontré que les patients avec pathologies cardiovasculaires préalables ont plus de risque d'évoluer vers un état critique ou fatal en cas d'infection par SARS-CoV-2 (233). Au niveau mécanistique, le caractère pro-inflammatoire du tissu adipeux intra-abdominal (234) jouerait un rôle important dans la sévérité de l'infection par le SARSCoV-2 observé chez le sujet obèse (230).

Comme souligné ci-dessus, les sujets diabétiques sont à risque accru d'infection en raison d'anomalies de leur immunité innée et de leur immunité humorale et cellulaire (235). Bien que les mécanismes qui lient la diabète et les troubles de l'immunité sont probablement multiples et

complexes, plusieurs études soulignent le rôle déterminant de la sévérité de l'hyperglycémie, basée sur la mesure de l'HbA1C (236). Le phénomène de glycation inhibe le libération d'interleukine-10 (IL-10) et de tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) à partir des lymphocytes et des macrophages. On observe, également, des troubles de la phagocytose et de la chimiotaxie des neutrophiles. La glycation peut également altérer l'immunité cellulaire en supprimant l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 sur les cellules myéloïdes. Le délai d'activation des cellules TH1 qui modulent l'immunité cellulaire est retardé. Enfin, la glycation des immunoglobulines peut, également, entraver l'efficacité de l'immunité humorale (236).

En outre, la fréquence élevée de diabète observée dans les cas sévères COVID-19 pourrait également refléter la haute prévalence du DT2 chez les sujets âgés. De plus, le diabète chez les sujets âgés est associé aux maladies cardiovasculaires, qui pourraient, elles-mêmes, expliquer l'évolution défavorable du COVID-19 chez les patients diabétiques.

4.2. Liés à des mécanismes spécifiques Pour pénétrer au sein des cellules cibles

Le SARS-CoV-2 emprunte une voie endocrine qui joue un rôle majeur dans la régulation de la pression sanguine, du métabolisme et de l'inflammation (237). En effet, le SARS-CoV-2 utilise le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), enzyme exprimée au niveau de différents tissus (pancréas, rein, tissus insulinosensibles) et qui dégrade l'angiotensine II en angiotensine, ceci engendrant des effets protecteurs, notamment au niveau des reins et des poumons. De plus, ACE2 occupe, probablement, un rôle important dans l'homéostasie glucidique et différents éléments indiquent qu'il possède, également, un rôle protecteur dans le diabète. L'infection par le SARS-CoV-2 induirait une réduction de l'expression membranaire d'ACE2, engendrant une diminution de la sécrétion d'insuline et une aggravation de l'insulinorésistance. Une atteinte directe de la cellule B est renforcée par les cas rapportés d'acidocétose sévère à l'admission à l'hôpital chez des patients COVID-19 (238). Une autre observation, fréquemment relevée, est l'augmentation majeure des besoins en insuline au cours des évolutions sévères de la COVID-19 chez les patients diabétiques. L'augmentation de la résistance à l'insuline impliquée dans ce phénomène semble disproportionnée comparée à des situations critiques analogues causées par d'autres conditions pathologiques, ce qui renforce encore l'hypothèse d'une action spécifique délétère du SARS-CoV-2 sur les tissus insulinosensibles. Enfin, les anomalies rapportées cidessus suggèrent, également, que le diabète ne constituerait pas seulement un risque pour développer une forme sévère de COVID-19, mais aussi que l'infection pourrait, elle-même, induire de nouveaux cas de diabète (239)

Un second mécanisme potentiel qui pourrait expliquer le lien COVID-19 et diabète implique la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), qui constitue une cible pharmacologique courante dans le traitement du DT2. L'enzyme DPP-4 est une glycoprotéine transmembranaire exprimée de façon ubiquitaire et a été identifiée comme un récepteur fonctionnel pour le coronavirus impliqué dans le MERS-CoV (240). Il reste à démontrer si ce mécanisme s'applique au COVID-19 et si le traitement par inhibiteur de la DPP-4, largement utilisé en clinique, influence le déroulement de l'infection (241)

Les différents mécanismes reliant diabète et COVID-19 sont résumés dans la Figure N° 9 ci-dessous.

PAQUOT N, RADERMECKER RP

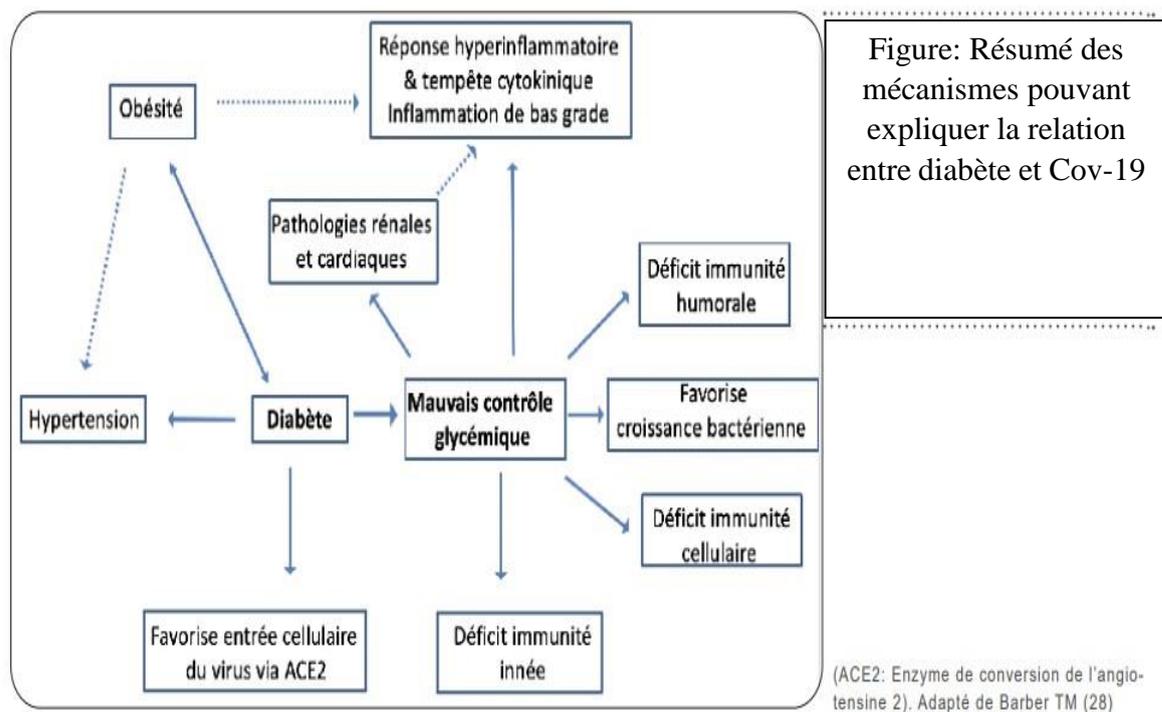


Figure N° 9 : mécanismes pouvant expliquer la relation entre diabète et Cov-19 (web11)

4.3. Rôle de l'obésité associée à un diabète

Le lien fréquent entre diabète et obésité peut compliquer l'interprétation des données, et ainsi la définition du rôle de chacune des conditions. Les effets négatifs de l'obésité sur la gravité de la COVID-19 (242) et la nécessité d'une ventilation mécanique (243) ont déjà été signalés

indépendamment de la présence de diabète. De plus, l'étude nationale multicentrique française « Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes » (CORONADO) a confirmé le rôle délétère de l'obésité, et même du surpoids, comme facteur de létalité dans une large population de personnes diabétiques atteintes de la COVID-19 (principalement DT2) (244). Dans cette étude, en analyses multivariées, l'indice de masse corporelle (IMC) est resté le seul facteur pronostique pour le critère principal composite ; l'impact de l'obésité sur les résultats était largement influencé par son effet sur l'intubation trachéale avec ventilation mécanique, alors que son effet sur la mortalité était plus bas. Les patients obèses ont une mécanique respiratoire défaillante résultant d'une combinaison d'une force musculaire respiratoire plus faible, d'un volume pulmonaire réduit, d'une augmentation des résistances sur les voies respiratoires et d'échanges gazeux altérés. Par ailleurs, il a été observé dans certaines études un lien entre élévation des transaminases et mauvais pronostic chez des sujets avec la COVID-19 (245). De plus, des interactions complexes peuvent se jouer entre le tissu adipeux et le système immunitaire (246) . Le tissu adipeux peut enfin constituer un réservoir viral. En somme, il est difficile à ce jour de distinguer le rôle de l'excès pondéral ou de l'obésité sur la gravité des infections à SARS-CoV-2 chez les patients avec DT2 et de l'état diabétique proprement dit.

En ce qui concernait le phénotype des formes graves chez les patients diabétiques, l'étude CORONADO, détaillée dans un autre article de ce dossier thématique « COVID-19 et maladies subites » de Médecine des maladies Métaboliques , montre que la présence de complications micro- et macro vasculaires est associée indépendamment au risque de décès à j7 post-admission (244) .

4.4. Le confinement comme facteur aggravant de l'épidémie d'obésité

La santé métabolique dépend de la capacité du cerveau à contrôler l'apport alimentaire et l'utilisation des nutriments par rapport au stockage, processus qui nécessitent des signaux périphériques. Une mesure clé utilisée dans le monde entier pour lutter contre la pandémie de COVID-19 a été l'application rapide et stricte de la distanciation physique. Mais cet isolement a eu des effets négatifs sur le plan économique et psychologique.

Le confinement risque ainsi d'aggraver l'épidémie d'obésité en amplifiant le stress émotionnel, l'anxiété et l'inactivité physique. (4)

Les données de la littérature montrent que les changements du mode de vie imposés par la pandémie et le confinement contribuent fortement à une prise de poids de la population

mondiale. Cela est lié à des changements des habitudes et du comportement alimentaires et à un mode de vie plus sédentaire (figure 10).

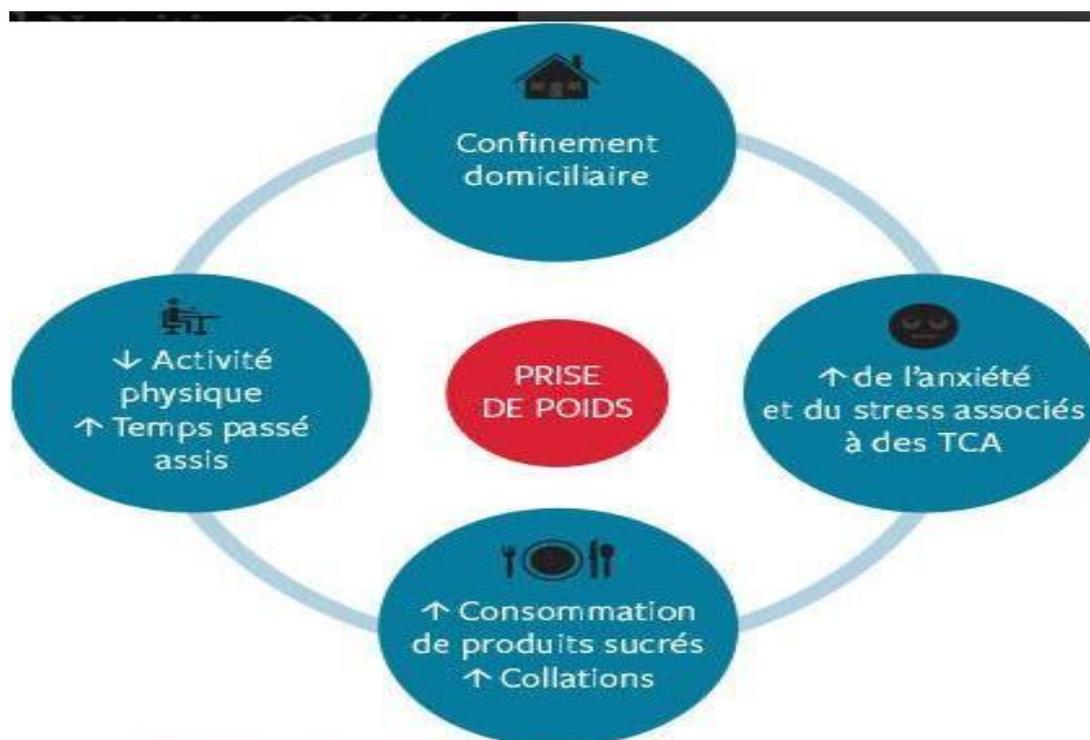


Figure N°10
Facteurs favorisant la prise de poids pendant la pandémie
↑ : augmentation ; ↓ : diminution ; TCA : trouble du comportement alimentaire

(Web 12)

Sur le plan alimentaire, on observe en particulier une consommation plus fréquente d'aliments en dehors des repas principaux. Cela peut être lié, d'une part, à l'ennui, un facteur bien connu pour favoriser la prise alimentaire chez certains individus (247). Le stress peut être aussi un autre facteur contributif comme discuté ci-dessus. Cela pourrait expliquer l'augmentation observée de la consommation d'aliments riches en glucides, qui sont connus pour promouvoir la libération de sérotonine, ce qui a un effet positif sur l'humeur et peut être vu en quelque sorte comme une forme inconsciente d'automédication.(248)

Une attention particulière doit être portée aux personnes souffrant de TCA (**T**roubles des **C**onduites **A**limentaires), qui voient leur pathologie aggravée dans ces temps de stress accru. Vu la surcharge de travail des équipes cliniques et la redistribution des effectifs, le suivi de ces patients a été affecté. Le manque de suivi peut accroître l'anxiété et la perte de contrôle déjà ressenties face à la pandémie.(249) De plus, les personnes souffrant de TCA ont un risque suicidaire plus élevé dans des conditions normales, et des facteurs de stress supplémentaires liés à la pandémie pourraient encore augmenter ce risque.(250) Bien que certains patients puissent

avoir accès à des thérapies en ligne grâce au développement de la télémédecine, cela requiert une adaptation de la part des soignants et de leur approche thérapeutique, ainsi que de celle du patient.(249) Il est donc impératif de continuer à soutenir les patients chroniques pendant cette période critique afin d'atténuer les effets à long terme de la pandémie, y compris le risque accru de suicide.(250)

Sur le plan de l'AP (**A**ctivité **P**hysique), le télétravail s'est répandu et les activités physiques liées au travail et au transport ont nettement diminué pour une grande partie de la population active. À cela s'ajoute la fermeture des installations sportives et d'exercices en plein air, ce qui a affecté les activités de loisirs. Ces situations ont contribué à une baisse des niveaux d'AP déjà faibles au niveau de la population obèse.(251) Particulièrement inquiétante est l'augmentation de la proportion de la population qui passe plus de 8 heures par jour en position assise, ce qui augmente de manière conséquente non seulement la prise de poids, mais aussi la mortalité.(252)

Conclusion

Conclusion

À l'instar de plusieurs pays en développement, l'Algérie est en phase de transition épidémiologique. Les maladies non transmissibles telles que les cardiopathies, le diabète et le cancer sont désormais des problèmes de santé publique. En Algérie, le diabète reste cependant une réalité préoccupante puisqu'il s'agit de la deuxième maladie chronique après l'hypertension (HTA). Le nombre des diabétiques en Algérie est passé d'un million de personnes en 1993, à plus de 2 500 000 en 2007, soit 10% de la population en 2010. À l'échelle mondiale, le nombre de diabétiques devrait augmenter de 130% au cours des 25 prochaines années. Le diabète de type 2 (diabète non insulino-dépendant : DNID) est la forme la plus répandue des diabètes. Il s'agit d'une forme multifactorielle. A côté des facteurs environnementaux et culturels, il existe une forte composante génétique. L'hérédité, la consanguinité, les variations géographiques et ethniques jouent également un rôle important. Les facteurs tels que l'indice de masse corporelle (IMC), la tranche d'âge, la réduction de l'activité physique et la dyslipidémie sont aussi déterminants. De nombreuses études ont été réalisées afin de déterminer les facteurs de risques liés à cette maladie dans différents pays. Dans les pays arabes et particulièrement au Moyen-Orient (population Qatari et Saoudienne), l'expression de la maladie est favorisée par la prédisposition héréditaire, la consanguinité et l'obésité. Pour la population adulte du Canada et des USA, le facteur essentiel est une conséquence d'une pyramide des âges avancés (la proportion de la population de plus de 50 ans devrait augmenter de 32% en 2010 à 36% en 2030). En Inde, l'augmentation de la prévalence du diabète est une conséquence de l'augmentation de l'espérance de vie (la proportion de la population de plus de 50 ans devrait augmenter de 16 à 23% entre 2010 et 2030) et de l'urbanisation des populations (la proportion devant augmenter de 33 à 46%). La mise en œuvre de l'approche Steps de L'OMS dans les deux régions de Sétif et de Mostaganem a montré que les facteurs de risques pour le diabète sont essentiellement l'âge, le niveau de vie, la sédentarité, l'obésité et l'hypercholestérolémie. Une enquête réalisée en 2007 dans la région de Tlemcen (ouest Algérien) montre que la prévalence globale du diabète est de 15,3 % en milieu urbain et de 12,9 % en milieu rural. Plus de 50 % des diabétiques ont au moins un membre de leur famille atteint de la maladie et 56,7 % sont obèses. Le dépistage du diabète de type 2 est aujourd'hui une priorité. Afin de faciliter son dépistage et d'envisager une prévention, il est indispensable de mettre à jour les facteurs sous-jacents.

Le cancer du pancréas, bien qu'il a une faible incidence dans la population générale, est certainement sous estimée du fait de l'absence de confirmation histologique lorsque la maladie est découverte à un stade avancé.

Il représente la quatrième cause de mortalité par cancer chez l'homme en France. Le diabète notamment le diabète type 2, ne cesse d'augmenter dans le monde, devenant un vrai problème de santé publique. La relation entre la néoplasie pancréatique et le diabète a été montrée dans différentes études, sans que l'on puisse véritablement dire s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence du diabète. Les tumeurs pancréatiques sont trois fois plus élevées chez la population diabétique que la population générale. Les différentes études montrent la précocité des perturbations des valeurs glucidiques dans le cancer du pancréas pouvant apparaître quelques mois, voir quelques années avant le diagnostic de la tumeur. Le diagnostic de cancer du pancréas se fait le plus souvent à un stade avancé de la tumeur, ne permettant pas la prise en charge curative par résection, La résection de la tumeur permet d'augmenter le taux de survie à 5 ans passant d'un taux inférieur à 5% à un taux de 10% jusqu'à 30%. Afin d'améliorer le diagnostic précoce du cancer du pancréas, les caractéristiques atypiques du diabète devraient attirer l'attention du praticien et faire pratiquer des examens morphologiques sur le pancréas :

- Diabète récent chez un patient de plus de 50 ans, sans antécédents familiaux de diabète, présentant un amaigrissement, constatant avec l'obésité androïde des diabétiques type 2 de la population générale
- Diabète instable avec glycémies élevées, mal contrôlées nécessitant un traitement d'emblée par antidiabétiques oraux ou insuline.
- Diabète ancien chez un diabétique jusqu'au là bien équilibré, devenant instable nécessitant brutalement une insulinothérapie.

Bien que les tumeurs du pancréas soient trois fois plus fréquentes chez les diabétiques que dans la population générale, il n'y a pas de possibilité d'un dépistage de masse de la population diabétique.

Après la pandémie de Covid-19, des études épidémiologiques ont rapidement et systématiquement signalé le diabète tout type confondu comme l'une des principales comorbidités associées au COVID-19 et affectant sa gravité. Une mesure clé utilisée dans le monde entier pour lutter contre la pandémie de COVID-19 a été l'application rapide et stricte de la distanciation physique. Mais cet isolement a eu des effets négatifs sur le plan économique et psychologique. Le confinement risque ainsi d'aggraver l'épidémie d'obésité en amplifiant le stress émotionnel, l'anxiété et l'inactivité physique. Les données de la littérature montrent que les changements du mode de vie imposés par la pandémie et le confinement contribuent fortement à une prise de poids de la population mondiale. Cela est lié à des changements des habitudes et du comportement alimentaires et à un mode de vie plus sédentaire.

Ces données soulignent l'importance de la mise en œuvre d'une campagne de sensibilisation des populations à risque et une prise en charge plus efficace de lutte contre les facteurs de risque des complications potentielles.

Références

Bibliographiques

1. **Lebane D.** (2011). Le point sur la santé périnatale en Algérie. *Rev. Med. Perinat.* 3 :76–85.
2. Plan National Algérien Stratégique Multisectoriel de Lutte Intégrée contre les Facteurs de Risque (FR) des Maladies Non Transmissibles (MNT) 2015-2019.
3. **Bright, R.** (1833). Cases and Observations Connected with Disease of the Pancreas and Duodenum. *Journal of the Royal Society of Medicine*, MCT-18(P1), 1–56.
4. **Clemmensen C., Petersen M B., & Sørensen T I A.** (2020). Will the COVID-19 pandemic worsen the obesity epidemic? *Nature Reviews Endocrinology*.
5. **Federation internationale du diabete (F.I. D).**, L'ATLAS DU DIABÈTE ; 9ème Édition (2019).
6. **Hartemann A., Grimaldi A.** (2019). Guide pratique du diabète. 6 eme edition. Lieu de publication : Elsevier Masson.,360.
7. **Delluc G, Delluc B, Roques M.** (1996). La nutrition préhistorique, Périgueux, Pilote 2 Ed. Dr Salah laouar A.
8. **Ryder jw. et al.** (2000). Use of a novel impermeable biotinylated photolabeling reagent to assess insulin and hypoxiastimulated cell surface GLUT 4 content in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 49 : 647-654.
9. **Association française des diabétiques**, le diabète aujourd'hui -guide des diabétiques-, Paris, Hachette Ed., 1990.
10. **Guillausseau PJ., et Laloi-Michelin M.** (2003). Physiopathologie du diabète de type 2. *La Revue de Médecine Interne*, 24(11), 730–737.
11. **Jacques Delattre., Geneviève Durand., Jean-Claude Jardillier.** (2003). *Biochimie pathologique*, 186-199.
12. **André Grimaldi et al.** *Traité de Diabétologie.* (Ed) Flammarion. (2005) : 1-522.
13. : **Tourniaire. J.**, *Endocrinologie, diabète nutrition pour le praticien*, ed : SIMEP, (1994) : 323-341.
14. **Henricsson M. et al.** (2003). The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care*, 26: 349-354.
15. **Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM complicatio Study.** (1994). *Diabetologia*, 37:278-285.
16. **Benlatrèche M.** (2008). Étude de la relation entre le polymorphisme de la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR), et la survenue des complications dégénératives chez le diabétique de type 2 (DNID) dans la commune de Constantine, mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Magister en Génétique moléculaire Option : génétique des pathologies humaines, Université de frères Mentouri Constantine1, Algérie.)
17. **Kourta D.**, *Enquête nationale sur la santé, Les Algériens mangent mal.* El watan, 17 décembre 2006, p. 6

18. **Christiansen J., Kolte AM., Hansen Tv O., and Nielsen F C,** (2009) “IGF2 mRNA-binding protein 2: biological function and putative role in type 2 diabetes,” *Journal of Molecular Endocrinology*,43(5):187–195.
19. **Nielsen J, Christiansen J, Lykke-Andersen J, Johnsen AH, Wewer UM, Nielsen FC.** (1999). A family of insulin-like growth factor ii mrna-binding proteins represses translation in late development. *Mol Cell Biol.*; 19:1262–70.
20. **Spagnoli FM, Brivanlou AH.** (2006). The rna-binding protein, VG1RBP, is required for pancreatic fate specification. *Dev Biol*; 292:442–56.
21. **Wagner M, Kunsch S, Duerschmied D, Beil M, Adler G, Mueller F, et al.** (2003). Transgenic overexpression of the oncofetal RNA binding protein KOC leads to remodeling of the exocrine pancreas. *Gastroenterology*; 124:1901–14.
22. **Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL, et al.** (2007); A genome-wide association study of type 2 diabetes in finns detects multiple susceptibility variants. *Science*. 316:1341–5
23. **Christiansen J., Kolte AM., Hansen Tv O., and Nielsen F C,** (2009) “IGF2 mRNA-binding protein 2: biological function and putative role in type 2 diabetes,” *Journal of Molecular Endocrinology*,43(5):187–195.
24. **Nielsen J, Christiansen J, Lykke-Andersen J, Johnsen AH, Wewer UM, Nielsen FC.** (1999). A family of insulin-like growth factor ii mrna-binding proteins represses translation in late development. *Mol Cell Biol.*; 19:1262–70
25. **Zhang J.-Y., E. Chan K. L., Peng X.-X., and Tan E. M.,** (1999) “A novel cytoplasmic protein with RNA-binding motifs is an autoantigen in human hepatocellular carcinoma,” *Journal of Experimental Medicine*,189(7):1101–1110.
26. **Raedle J., Oremek G., Truschnowitsch M. et al.,** (1998). “Clinical evaluation of autoantibodies to p53 protein in patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma,” *European Journal of Cancer*,34(8):1198–1203.
27. **He Y., Brown MA., Rothnagel JA., Saunders N A., and Smith R.,** (2005). “Roles of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A and B in cell proliferation,” *Journal of Cell Science*,118(14):3173–3183.
28. **He Y. and R. Smith.** (2009), “Nuclear functions of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A/B,” *Cellular and Molecular Life Sciences*,66(7)1239–1256.
29. **Lunde B M., Moore C., & Varani G.** (2007). *RNA-binding proteins: modular design for efficient function. Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(6), 479–490.
30. **Bell JL., Wächter K., Mühleck B. et al.** (2013) “Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding proteins (IGF2BPs): post-transcriptional drivers of cancer progression?” *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70(15): 2657–2675.
31. **Git A. and Standart N,** (2002). “The KH domains of *Xenopus* Vg1RBP mediate RNA binding and self-association,” *RNA*, 8(10):1319–1333.
32. **Amarasinghe AK., MacDiarmid R., Adams MD., and Rio DC.,** (2001) “An in vitro-selected RNA-binding site for the KH domain protein PSI acts as a splicing inhibitor element,” *RNA*, 7(9),1239–1253.
33. **Griffin D., Penberthy W T., Lum H., Stein R W., and Taylor W. L.** (2003). *Isolation of the B3 transcription factor of the Xenopus TFIIA gene. Gene*, 313, 179–188.

34. **Farina K L., Huttelmaier S., Musunuru K., Darnell R., and Singer R H.,** (2003) “Two ZBP1 KH domains facilitate β -actin mRNA localization, granule formation, and cytoskeletal attachment,” *Journal of Cell Biology*,160(1):77–87.
35. **F. C. Nielsen, J. Nielsen, M. A. Kristensen, G. Koch, and J. Christiansen.** (2002). “Cytoplasmic trafficking of IGF-II mRNA-binding protein by conserved KH domains,” *Journal of Cell Science*,115(10):2087–2097.
36. **Grarup N, Rose CS, Andersson EA, Andersen G, Nielsen AL, Albrechtsen A, et al.** (2007). Studies of association of variants near the HHEX, CDKN2A/B, and IGF2BP2 genes with type 2 diabetes and impaired insulin release in 10,705 Danish subjects: validation and extension of genome-wide association studies. *Diabetes*.56:3105–11.
37. **Groenewoud MJ, Dekker JM, Fritsche A, Reiling E, Nijpels G, Heine RJ, et al.** (2008). Variants of CDKAL1 and IGF2BP2 affect first-phase insulin secretion during hyperglycaemic clamps. *Diabetologia*; 51:1659–63.
38. **Van Hoek M, Langendonk JG, de Rooij SR, Sijbrands EJ, Roseboom TJ.** (2009). Genetic variant in the IGF2BP2 gene may interact with fetal malnutrition to affect glucose metabolism. *Diabetes*; 58:1440–4.
39. **Sanghera DK, Ortega L, Han S, Singh J, Ralhan SK, Wander GS, et al.** (2008). Impact of nine common type 2 diabetes risk polymorphisms in Asian Indian Sikhs: PPARG2 (Pro12Ala), IGF2BP2, TCF7L2 and FTO variants confer a significant risk. *BMC Med Genet.*;9:59.
40. **Han X, Luo Y, Ren Q, Zhang X, Wang F, Sun X, et al.** (2010). Implication of genetic variants near SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, FTO, TCF2, KCNQ1, and WFS1 in type 2 diabetes in a Chinese population. *BMC Med Genet*; 11:81.
41. **Gu T, Horová E, Möllsten A, Seman NA, Falhammar H, Prázný M, et al.** (2012). IGF2BP2 and IGF2 genetic effects in diabetes and diabetic nephropathy. *J Diabetes Complicat*; 26:393–8.
42. **Ng M C Y., Park K S., Oh B et al.,** (2008). “Implication of genetic variants near TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, and FTO in type 2 diabetes and obesity in 6,719 Asians,” *Diabetes*,57(8):2226–2233.
43. **Wu Y, Li H, Loos RJ, Yu Z, Ye X, Chen L, et al.** (2008). Common variants in CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, SLC30A8, and HHEX/IDE genes are associated with type 2 diabetes and impaired fasting glucose in a Chinese Han population. *Diabetes* ;57 :2834–42.
44. **Zhang SM, Xiao JZ, Ren Q, Han XY, Tang Y, Yang WY, et al.** (2013). Replication of association study between type 2 diabetes mellitus and IGF2BP2 in Han Chinese population. *Chin Med J (Engl)*; 126:4013–8.
45. **Zhang LF, Pei Q, Yang GP, Zhao YC, Mu YF, Huang Q, et al.** (2014). The effect of IGF2BP2 gene polymorphisms on pioglitazone response in Chinese type 2 diabetes patients. *Pharmacology*; 94:115–22.
46. **Rao P, Wang H, Fang H, Gao Q, Zhang J, Song M, et al.** (2016). Association between IGF2BP2 polymorphisms and type 2 diabetes mellitus: a case–control study and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*; 13:574.

47. **Omori S, Tanaka Y, Takahashi A, Hirose H, Kashiwagi A, Kaku K, et al.** (2008). Association of CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/B, HHEX, SLC30A8, and KCNJ11 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetes*; 57:791–5.
48. **Jia H, Yu L, Jiang Z, Ji Q.** (2011). Association between IGF2BP2 rs4402960 polymorphism and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Med Res*; 42:361–7.
49. **Rodriguez S, Eiriksdottir G, Gaunt TR, Harris TB, Launer LJ, Gudnason V, et al.** (2010). IGF2BP1, IGF2BP2 and IGF2BP3 genotype, haplotype and genetic model studies in metabolic syndrome traits and diabetes. *Growth Horm IGF Res*; 20:310–8.
50. **Votsi C, Toufexis C, Michailidou K, Antoniadis A, Skordis N, Karaolis M, et al.** (2017). Type 2 diabetes susceptibility in the Greek-Cypriot population: replication of associations with TCF7L2, FTO, HHEX, SLC30A8 and IGF2BP2 polymorphisms. *Genes (Basel)*; 8:16.
51. **Herder C, Rathmann W, Strassburger K, Finner H, Grallert H, Huth C, et al.** (2008). Variants of the PPARG, IGF2BP2, CDKAL1, HHEX, and TCF7L2 genes confer risk of type 2 diabetes independently of BMI in the German KORA studies. *Horm Metab Res*; 40:722–6.
52. **Nemr R, Echtay A, Dashti EA, Almawi AW, Al-Busaidi AS, Keleshian SH, et al.** (2012). Strong association of common variants in the IGF2BP2 gene with type 2 diabetes in Lebanese Arabs. *Diabetes Res Clin Pract*; 96:225–9.
53. **Benrahma H, Charoute H, Lasram K, Boulouiz R, Atig RK, Fakiri M, et al.** (2014). Association analysis of IGF2BP2, KCNJ11, and CDKAL1 polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in a Moroccan population: a case–control study and meta-analysis. *Biochem Genet*; 52:430–42.
54. **Lasram K, Ben Halim N, Benrahma H, Mediene-Benchekor S, Arfa I, Hsouna S, et al.** (2015). Contribution of CDKAL1 rs7756992 and IGF2BP2 rs4402960 polymorphisms in type 2 diabetes, diabetic complications, obesity risk and hypertension in the Tunisian population. *J Diabetes*; 7:102–13.
55. **Chauhan G., Spurgeon C J., Tabassum R., Bhaskar S., Kulkarni S. R., Mahajan A., Chandak GR.** (2010). *Impact of Common Variants of PPARG, KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, IGF2BP2, and CDKAL1 on the Risk of Type 2 Diabetes in 5,164 Indians.* *Diabetes*, 59(8), 2068–2074.
56. **Huang Q, Yin JY, Dai XP, Pei Q, Dong M, Zhou ZG, et al.** (2010). IGF2BP2 variations influence repaglinide response and risk of type 2 diabetes in Chinese population. *Acta Pharmacol Sin*; 31:709–17.
57. **Chon S J., Kim S Y., Cho NR., Min D L., Hwang Y J., & Mamura M.** (2013). *Association of Variants in PPAR γ 2, IGF2BP2, and KCNQ1 with a Susceptibility to Gestational Diabetes Mellitus in a Korean Population.* *Yonsei Medical Journal*, 54(2), 352.
58. **Tarnowski M, Bujak J, Kopytko P, Majcher S, Ustianowski P, Dziedziczko V, et al.** (2019). Effect of FTO and IGF2BP2 gene polymorphisms on duration of pregnancy and Apgar scores in women with gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol*; 39:151–6.

59. **Liu J, Song G, Zhao G, Meng T.** (2020). Lack of association between IGF2BP2 rs4402960 polymorphism and gestational diabetes mellitus: a case-control study, meta-analysis and trial sequential analysis. *Biosci Rep* ;40.
60. **Mtiraoui N, Turki A, Nemr R, Echtay A, Izzidi I, Al-Zaben GS, et al.** (2012). Contribution of common variants of ENPP1, IGF2BP2, KCNJ11, MLXIPL, PPAR γ , SLC30A8 and TCF7L2 to the risk of type 2 diabetes in Lebanese and Tunisian Arabs. *Diabetes Metab.*;38:444–9.
61. **Vatankhah Yazdi K, Kalantar SM, Houshmand M, Rahmanian M, Manaviat MR, Jahani MR.** SLC30A8, CDKAL1, TCF7L2, KCNQ1 and IGF2BP2 are associated with type 2 diabetes mellitus in Iranian patients. *DMSO.* 2020; 13:897–906.
62. **Duesing K, Fatemifar G, Charpentier G, Marre M, Tichet J, Herberg S, et al.** (2008). *Evaluation of the Association of IGF2BP2 Variants With Type 2 Diabetes in French Caucasians.* *Diabetes*, 57(7), 1992–1996.
63. **Rong R, Hanson RL, Ortiz D, Wiedrich C, Kobes S, Knowler WC, et al.** .2009 Association analysis of variation in/near FTO, CDKAL1, SLC30A8, HHEX, EXT2, IGF2BP2, LOC387761, and CDKN2B with type 2 diabetes and related quantitative traits in Pima Indians. *Diabetes*; 58:478–88.
64. **Kommoju UJ, Maruda J, Kadarkarai S, Irgam K, Kotla JP, Velaga L, et al.** (2013). No detectable association of IGF2BP2 and SLC30A8 genes with type 2 diabetes in the population of Hyderabad. *India Meta Gene.*;1:15–23.
65. **Wu HH, Liu NJ, Yang Z, Tao XM, Du YP, Wang XC, et al.** (2014) IGF2BP2 and obesity interaction analysis for type 2 diabetes mellitus in Chinese Han population. *Eur J Med Res.*; 19:40
66. Chistiakov D A., Nikitin A G., Smetanina, S A., Bel'chikova L N., Suplotova, L A., Shestakova M V., & Nosikov V V. (2012). *The rs11705701 G>A Polymorphism of IGF2BP2 is Associated With IGF2BP2 mRNA and Protein Levels in the Visceral Adipose Tissue - A Link to Type 2 Diabetes Susceptibility.* *The Review of Diabetic Studies*, 9(2-3), 112–122.
67. **Zhao Y, Ma YS, Fang Y, Liu L, Wu SD, Fu D, et al.** (2012). IGF2BP2 genetic variation and type 2 diabetes: a global meta-analysis. *DNA Cell Biol.*; 31:713–20
68. **Li X, Allayee H, Xiang AH, Trigo E, Hartiala J, Lawrence JM, et al.** (2009). Variation in IGF2BP2 interacts with adiposity to alter insulin sensitivity in Mexican Americans. *Obesity (Silver Spring)*; 17:729–36.
69. **Han L, Li Y, Tang L, Chen Z, Zhang T, Chen S, et al.** (2016). IGF2BP2 rs11705701 polymorphisms are associated with prediabetes in a Chinese population: a population-based case–control study. *Exp Ther Med*; 12:1849–56.
70. **Huang T, Wang L, Bai M, Zheng J, Yuan D, He Y, et al.** (2020). Influence of IGF2BP2, HMG20A, and HNF1B genetic polymorphisms on the susceptibility to Type 2 diabetes mellitus in Chinese Han population. *Biosci Rep*;40.
71. **Salem SD, Saif-Ali R, Ismail IS, Al-Hamodi Z, Poh R, Muniandy S.** (2012). IGF2BP2 alternative variants associated with glutamic acid decarboxylase antibodies negative diabetes in Malaysian subjects. *Nat Commun.*;7: e45573.
72. **Marselli L, Thorne J, Dahiya S, Sgroi DC, Sharma A, Bonner-Weir S, Marchetti P, Weir GC.** (2010). Gene expression profiles of Beta-cell enriched tissue obtained by

- laser capture microdissection from subjects with type 2 diabetes. *PLoS One.*; 5: e11499. 10.1371/journal.pone.0011499.
73. **Dai N., Zhao L., Wrighting D., Krämer D., Majithia A., Wang Y., Avruch J.** (2015). *IGF2BP2/IMP2-Deficient Mice Resist Obesity through Enhanced Translation of Ucp1 mRNA and Other mRNAs Encoding Mitochondrial Proteins. Cell Metabolism, 21(4), 609–621.*
 74. **Blake R, Trounce IA.** (2014) Mitochondrial dysfunction and complications associated with diabetes. *Biochim Biophys Acta,1840:1404–12.*
 75. **Huang S, Wu Z, Cheng Y, Wei W, Hao L.** (2019). Insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2 promotes aerobic glycolysis and cell proliferation in pancreatic ductal adenocarcinoma via stabilizing GLUT1 mRNA. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) ;51 :743–52.*
 76. **Dahlem C, Barghash A, Puchas P, Haybaeck J, Kessler SM.** (2019). The insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein IMP2/IGF2BP2 is overexpressed and correlates with poor survival in pancreatic cancer. *IJMS.;20:3204.*
 77. **Wang J, Xu W, Wang B, Lin G, Wei Y, Abudurexiti M, et al.** (2020). GLUT1 is an AR target contributing to tumor growth and glycolysis in castration-resistant and enzalutamide-resistant prostate cancers. *Cancer Lett.;485:45–55.*
 78. **Renaudin F, Orliaguet L.** (2020). Gout and pseudo-gout-related crystals promote GLUT1-mediated glycolysis that governs NLRP3 and interleukin-1 β activation on macrophages. *Ann Rheum Dis.; 79:1506.*
 79. Åbacka, H., Hansen, J. S., Huang, P., Venskutonytė, R., Hyrenius-Wittsten, A., Poli, G et al. (2020). *Targeting GLUT1 in acute myeloid leukemia to overcome cytarabine resistance. Haematologica, haematol.2020.246843.*
 80. **Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, et al.** (2007). Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Investigation.;117(8):2155–2163.*
 81. **Villareal DT, Robertson H, Bell GI, et al.** (2010). TCF7L2 variant rs7903146 affects the risk of type 2 diabetes by modulating incretin action. *Diabetes.;59(2):479–485*
 82. **Le Bacquer O, Kerr-Conte J, Gargani S, et al.** (2012). TCF7L2 rs7903146 impairs islet function and morphology in non-diabetic individuals. *Diabetologia.;55(10):2677–2681.*
 83. **Takeda Y, Fujita Y, Honjo J, et al.** (2012). Reduction of both β cell death and alpha cell proliferation by dipeptidyl peptidase-4 inhibition in a streptozotocin-induced model of diabetes in mice. *Diabetologia;55(2):404–412.*
 84. **Kirkpatrick CL, Marchetti P, Purrello F, et al.** (2010). Type 2 diabetes susceptibility gene expression in normal or diabetic sorted human alpha and beta cells: correlations with age or BMI of islet donors. *PLoS ONE.;5(6):11053*
 85. **Korinek V, Barker N, Moerer P, et al.** (1998). Depletion of epithelial stem-cell compartments in the small intestine of mice lacking Tcf-4. *Nature Genetics.;19(4):379–383.*

86. **Ip W, Chiang YT, Jin T.** (2012). The involvement of the Wnt signaling pathway and TCF7L2 in diabetes mellitus: the current understanding, dispute, and perspective. *Cell & Bioscience*;2(1, article 28).
87. **Dessimoz J, Bonnard C, Huelsken J, Grapin-Botton A.** (2005). Pancreas-specific deletion of β -catenin reveals Wnt-dependent and Wnt-independent functions during development. *Current Biology*;15(18):1677–1683.
88. **Murtaugh LC, Law AC, Dor Y, Melton DA.** (2005). B-catenin is essential for pancreatic acinar but not islet development. *Development.*;132(21):4663–4674.
89. **Heller RS, Dichmann DS, Jensen J, et al.** (2002). Expression patterns of Wnts, Frizzleds, sFRPs, and misexpression in transgenic mice suggesting a role for Wnts in pancreas and foregut pattern formation. *Developmental Dynamics*;225(3):260–270.
90. **Rulifson IC., Karnik S K., Heiser P. W., Ten Berge D., Chen H., Gu X., Kim, S K.** (2007). *Wnt signaling regulates pancreatic beta cell proliferation. Proceedings of the National Academy of Sciences, 104(15): 6247–6252.*
91. **Boj SF., van Es, J. H., Huch, M., Li, V. S. W., José, A., Hatzis, Pet al.** (2012). *Diabetes Risk Gene and Wnt Effector Tcf7l2/TCF4 Controls Hepatic Response to Perinatal and Adult Metabolic Demand. Cell, 151(7), 1595–1607.*
92. **Chimienti F., Devergnas S., Favier A., & Seve, M.** (2004). *Identification and cloning of a -Cell-Specific Zinc Transporter, ZnT-8, Localized into Insulin Secretory Granules. Diabetes, 53(9), 2330–2337.*
93. **Chimienti F., Devergnas S., Pattou F., Schuit F., Garcia-Cuenca R., Vandewalle B., Seve M.** (2006). *In vivo expression and functional characterization of the zinc transporter ZnT8 in glucose-induced insulin secretion. Journal of Cell Science, 119(20), 4199–4206.*
94. **Sladek, R., Rocheleau, G., Rung, J., et al.,** (2007). A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 445, 828–830
95. **Lemaire K., Ravier MA., Schraenen A., et al.,** (2009). Insulin crystallization depends on zinc transporter ZnT8 expression, but is not required for normal glucose homeostasis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 106 :14,872–14,877.
96. **Wijesekara, N., Dai, F.F., Hardy, A.B., et al.,** (2010). Beta cell-specific Znt8 deletion in mice causes marked defects in insulin processing, crystallisation and secretion. *Diabetologia* 53 :1656–1668.
97. **Weijers, R.N.,** (2010). Three-dimensional structure of beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, predicted from the type 2 diabetes-associated gene variant SLC30A8 R325W. *Diabetol Metab Syndr* 2, 33
98. **Parsons D S., Hogstrand C., and Maret W.** (2018) “The C-terminal cytosolic domain of the human zinc transporter ZnT8 and its diabetes risk variant,” *The FEBS Journal*, 285 (7):1237–1250.
99. **Lu M., Chai J., and Fu D.,** (2009). “Structural basis for autoregulation of the zinc transporter YiiP,” *Nature Structural & Molecular Biology*, 16(10):1063–1067.
100. **Lu Mand Fu D.,** (2007). “Structure of the zinc transporter YiiP,” *Science*, 31(5845):1746–1748.
101. **Kambe T.,** (2012). “Chapter eight. Molecular architecture and function of ZnT transporters,” *Current Topics in Membranes*, 69: 199–220,

102. **Jansen J., Rosenkranz E., Overbeck S. et al.,** (2012). “Disturbed zinc homeostasis in diabetic patients by in vitro and in vivo analysis of insulinomimetic activity of zinc,” *The Journal of Nutritional Biochemistry*,23(11):1458–1466.
103. Solomou A., Meur G., Bellomo E et al. (2015). *The Zinc Transporter Slc30a8/ZnT8 Is Required in a Subpopulation of Pancreatic α -Cells for Hypoglycemia-induced Glucagon Secretion.* *Journal of Biological Chemistry*, 290(35), 21432–21442.
104. **Lemaire K., Chimienti F., and Schuit F.,** (2012). “Zinc transporters and their role in the pancreatic β -cell,” *Journal of Diabetes Investigation*, 3(3):202–211
105. **Kleiner S. Gomez D. Megra B et al.,** (2018) “Mice harboring the human SLC30A8 R138X loss-of-function mutation have increased insulin secretory capacity,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*,115(32): E7642–E7649.
106. Segerstolpe, Å., Palasantza, A., Eliasson, P et al. (2016). *Single-Cell Transcriptome Profiling of Human Pancreatic Islets in Health and Type 2 Diabetes.* *Cell Metabolism*, 24(4), 593–607.
107. **Pound L D., Hang Y., Sarkar S A. et al.,** (2011). “The pancreatic islet β -cell-enriched transcription factor Pdx-1 regulates Slc30a8 gene transcription through an intronic enhancer,” *Biochemical Journal*, 433 (1)95–105.
108. **Egefjord L., Jensen J L., Bang-Berthelsen C H. et al.,** (2009). “Zinc transporter gene expression is regulated by pro-inflammatory cytokines: a potential role for zinc transporters in beta-cell apoptosis?” *BMC Endocrine Disorders*, 9(1):7.
109. **Huang Q., Merriman C., Zhang H., and Fu D.,** (2017). “Coupling of insulin secretion and display of a granule-resident zinc transporter ZnT8 on the surface of pancreatic beta cells,” *Journal of Biological Chemistry*, 292(10): 4034–4043
110. **Hald J., Galbo T., Rescan C. et al.,** (2012) “Pancreatic islet and progenitor cell surface markers with cell sorting potential,” *Diabetologia*, 55(1), 154–165.
111. **Martens G A., de Punt V., and Stangé G.** (2018). “CD99 as surface anchor for human islet endocrine cell purification,” *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*,12(1): e171–e176.
112. **Cauchi S., Proença C., Choquet H. et al.,** (2008). “Analysis of novel risk loci for type 2 diabetes in a general French population: the D.E.S.I.R. study,” *Journal of Molecular Medicine*,86(3):341–348.
113. **Scott L J., Mohlke K L., Bonnycastle L L. et al.,** (2007). “A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants,” *Science*, 316(5829):1341–1345.
114. Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research, R. Saxena, B. F. Voight et al. (2007). “Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels,” *Science*,316(5829): 1331–1336.
115. **Ng MC, Park KS, Oh B, Tam CH, Cho YM, Shin HD, et al.** (2008). Implication of genetic variants near TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, and FTO in type 2 diabetes and obesity in 6,719 Asians. *Diabetes.*;57:2226–33

116. **Liu J., Wang L., Qian Y. et al.**, (2018). “Association of 48 type 2 diabetes susceptibility loci with fasting plasma glucose and lipid levels in Chinese Hans,” *Diabetes Research and Clinical Practice*,139:114–121.
117. **Tabara Y., Osawa H., Kawamoto R. et al.**, (2009). “Replication study of candidate genes associated with type 2 diabetes based on genome-wide screening,” *Diabetes*, 58(2):493–498.
118. **Tan JT., Ng D P K., Nurbaya S. et al.**, (2010). “Polymorphisms identified through genome-wide association studies and their associations with type 2 diabetes in Chinese, Malays, and Asian-Indians in Singapore,” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(1): 390–397.
119. **Cho Y M., Kim TH., Lim S. et al.**, (2009). “Type 2 diabetes-associated genetic variants discovered in the recent genome-wide association studies are related to gestational diabetes mellitus in the Korean population,” *Diabetologia*, 52(2):253–261.
120. **Lee Y H., Kang E S., Kim S H. et al.**, (2008). “Association between polymorphisms in SLC30A8, HHEX, CDKN2A/B, IGF2BP2, FTO, WFS1, CDKAL1, KCNQ1 and type 2 diabetes in the Korean population,” *Journal of Human Genetics*, 53(11-12).991–998.
121. **Hertel JK., Johansson S., Ræder H. et al.**, (2008) “Genetic analysis of recently identified type 2 diabetes loci in 1,638 unselected patients with type 2 diabetes and 1,858 control participants from a Norwegian population-based cohort (the HUNT study),” *Diabetologia*,51 (6):971–977.
122. **Ruchat SM., Elks CR. Loos JF. et al.**, (2009) “Association between insulin secretion, insulin sensitivity and type 2 diabetes susceptibility variants identified in genome-wide association studies,” *Acta Diabetologica*,46(3): 217–226.
123. **Ramos E., Chen G., Shriner D. et al.** (2011). “Replication of genome-wide association studies (GWAS) loci for fasting plasma glucose in African-Americans,” *Diabetologia.*, 54(4):783–788.
124. **Rees SD., M. Hydrie Z I., Shera AS. et al.**, (2011). “Replication of 13 genome-wide association (GWA)-validated risk variants for type 2 diabetes in Pakistani populations,” *Diabetologia*,54(6):1368–1374.
125. **Chauhan G., Spurgeon C J., Tabassum R., Bhaskar S., Kulkarni S. R., Mahajan A., Chandak GR.** (2010). *Impact of Common Variants of PPAR γ , KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, IGF2BP2, and CDKAL1 on the Risk of Type 2 Diabetes in 5,164 Indians.* *Diabetes*, 59(8), 2068–2074.
126. **Gamboa-Melendez M. Huerta-Chagoya A., Moreno-Macias AH et al.**, (2012). “Contribution of common genetic variation to the risk of type 2 diabetes in the Mexican mestizo population,” *Diabetes*, 61(12):3314–3321,
127. **Al-Daghri NM., Alkharfy KM., Alokail M S. et al.**, (2014). “Assessing the contribution of 38 genetic loci to the risk of type 2 diabetes in the Saudi Arabian population,” *Clinical Endocrinology*,80(4):532–537,
128. **Bazzi M D., Nasr F A., Alanazi M S. et al.**, (2014). “Association between FTO, MC4R, SLC30A8, and KCNQ1 gene variants and type 2 diabetes in Saudi population,” *Genetics and Molecular Research*,13(4):10194–10203.

129. **Sikhayeva N., Iskakova A., Saigi-Morgui N., Zholdybaeva E., Eap C. B., and Ramanculov E.**, (2017). “Association between 28 single nucleotide polymorphisms and type 2 diabetes mellitus in the Kazakh population: a case-control study,” *BMC Medical Genetics*, 18(1) :76.
130. **Faghih H., Khatami S R., Azarpira N., and Foroughmand A M.**, (2014). “SLC30A8 gene polymorphism (rs13266634 C/T) and type 2 diabetes mellitus in south Iranian population,” *Molecular Biology Reports*. 41(5):2709–2715.
131. **Lara-Riegos JC., Ortiz-López MG., Peña-Espinoza B I. et al.**, (2015). “Diabetes susceptibility in Mayas: evidence for the involvement of polymorphisms in HHEX, HNF4 α , KCNJ11, PPAR γ , CDKN2A/2B, SLC30A8, CDC123/CAMK1D, TCF7L2, ABCA1 and SLC16A11 genes,” *Gene*, 565(1), 68–75.
132. **Plengvidhya N., Chanprasert, Chongjaroen C N., Yenchitsomanus PT., Homsanit M., and Tangjittipokin W.**, (2018). “Impact of KCNQ1, CDKN2A/2B, CDKAL1, HHEX, MTNR1B, SLC30A8, TCF7L2, and UBE2E2 on risk of developing type 2 diabetes in Thai population,” *BMC Medical Genetics*, 19(1):93.
133. **Cauchi S., Guerra S D., Choquet H. et al.**, (2010). “Meta-analysis and functional effects of the SLC30A8 rs13266634 polymorphism on isolated human pancreatic islets,” *Molecular Genetics and Metabolism*,100(1):77–82,
134. **Y. Y. Li, X. Z. Lu, H. Wang et al.**, (2018). “Solute carrier family 30-member 8 gene 807C/T polymorphism and type 2 diabetes mellitus in the Chinese population: a meta-analysis including 6,942 subjects,” *Frontiers in Endocrinology*,9:263.
135. **Nikitin A G., Potapov V Y., Brovkina O I. et al.** (2017). “Association of polymorphic markers of genes FTO, KCNJ11, CDKAL1, SLC30A8, and CDKN2B with type 2 diabetes mellitus in the Russian population,” *PeerJ*, 5(3414).
136. **Tan JT., Ng D P K., Nurbaya S. et al.**, (2010). “Polymorphisms identified through genome-wide association studies and their associations with type 2 diabetes in Chinese, Malays, and Asian-Indians in Singapore,” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(1): 390–397.
137. **Kirchhoff K., Machicao F., Haupt A. et al.**, (2008). “Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion,” *Diabetologia*, 514,597–601.
138. **Haupt A., Guthoff M., Schäfer SA. et al.**(2009). “The inhibitory effect of recent type 2 diabetes risk loci on insulin secretion is modulated by insulin sensitivity,” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(5) ,1775–1780.
139. **Walford G. A., Green T., Neale B. et al.**, (2012). “Common genetic variants differentially influence the transition from clinically defined states of fasting glucose metabolism,” *Diabetologia*, 55 (2):331–339,
140. **Kelliny C., Ekelund U., Andersen L B. et al.**, (2009). “Common genetic determinants of glucose homeostasis in healthy children: the European Youth Heart Study,” *Diabetes*, 58(12):2939–2945,
141. **Dimas A S., Lagou V., Barker A et al**, (2014). Impact of Type 2 Diabetes Susceptibility Variants on Quantitative Glycemic Traits Reveals Mechanistic Heterogeneity. *Diabetes*, 63(6), 2158-2171.

142. Hu, C., Zhang, R., Wang, C., Wang, J., Ma, X., Hou, X., ... Jia, W. (2010). *Variants from GIPR, TCF7L2, DGKB, MADD, CRY2, GLIS3, PROX1, SLC30A8 and IGF1 Are Associated with Glucose Metabolism in the Chinese. PLoS ONE, 5(11), e15542.*
143. Lin Y., Li P., Cai L. et al., (2010) "Association study of genetic variants in eight genes/loci with type 2 diabetes in a Han Chinese population," *BMC Medical Genetics*, 11(1):97.
144. **Huang Q., Yin J Y., Dai XP. et al.,** (2010) "Association analysis of SLC30A8 rs13266634 and rs16889462 polymorphisms with type 2 diabetes mellitus and repaglinide response in Chinese patients," *European Journal of Clinical Pharmacology*,66(12):1207–1215.
145. **Liu J., Wang L., Qian Y. et al.,** (2018). "Association of 48 type 2 diabetes susceptibility loci with fasting plasma glucose and lipid levels in Chinese Hans," *Diabetes Research and Clinical Practice*,139:114–121.
146. **Davidson H W., Wenzlau J M., & O'Brien, R. M.** (2014). *Zinc transporter 8 (ZnT8) and β cell function. Trends in Endocrinology & Metabolism, 25(8), 415–424.*
147. **Seman NA., Mohamud W N. W., Östenson CG., Brismar K., and Gu H F.,** (2015). "Increased DNA methylation of the SLC30A8 gene promoter is associated with type 2 diabetes in a Malay population," *Clinical Epigenetics*, 7(1): 30.
148. **Sun Q., van Dam R M., Willett WC., and Hu F B.,** (2009). "Prospective study of zinc intake and risk of type 2 diabetes in women," *Diabetes Care*,32(4): 629–634.
149. **Phani NM., Adhikari P., Nagri SK., D'Souza, SC. K. Satyamoorthy, and Rai PS.** (2016)., "Replication and relevance of multiple susceptibility loci discovered from genome wide association studies for type 2 diabetes in an Indian population," *PLoS One*,11(6): e0157364
150. **Khan IA., Poornima S., Jahan P., Rao P., and Hasan Q.,** (2015). "Type 2 diabetes mellitus and the association of candidate genes in Asian Indian population from Hyderabad, India," *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(11),01-05.
151. **Kulkarni H., Mamtani M., Peralta J M. et al.** (2016). "Lack of association between SLC30A8 variants and type 2 diabetes in Mexican American families," *Journal Diabetes Research*, 2016 ,1-9
152. **Lewis JP., Palmer ND., Hicks PJ. et al.,** (2008). "Association analysis in African Americans of European-derived type 2 diabetes single nucleotide polymorphisms from whole-genome association studies," *Diabetes*,57(8)2220–2225.
153. **Go-T2D Consortium, T2D-GENES Consortium, J. Flannick et al.,** (2014). "Loss-of-function mutations in SLC30A8 protect against type 2 diabetes," *Nature Genetics*.46(4):357–363,
154. **McTaggart J. S., Clark R. H., Ashcroft F. M.** (2010). The role of the KATP channel in glucose homeostasis in health and disease: more than meets the islet. *Journal of Physiology* ;588(17) :3201–3209.
155. **Ashcroft F M.** (2006). KATP channels and insulin secretion: a key role in health and disease. *Biochemical Society Transactions*.,34(2):243–246.
156. **Harakalova M., Van Harssel J J. T., Terhal P A., et al.** (2012). Dominant missense mutations in ABCC9 cause Cantú syndrome. *Nature Genetics* .;44(7) :793–796.

157. **Abdelhamid I., Lasram K., Meiloud G., Ben Halim, N., Kefi, R., Samb, A et al.**(2014). *E23K variant in KCNJ11 gene is associated with susceptibility to type 2 diabetes in the Mauritanian population. Primary Care Diabetes, 8(2), 171–175.*
158. **El-sisi A E., Hegazy S K., Metwally S S., Wafa A M., Dawood N A.** (2011). Effect of genetic polymorphisms on the development of secondary failure to sulfonylurea in egyptian patients with type 2 diabetes. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism.*;2(4):155–164.
159. **Keshavarz P., Habibipour R., Ghasemi M., Kazemnezhad E., Alizadeh M., Omami M. H.** (2014).Lack of genetic susceptibility of KCNJ11 E23K polymorphism with risk of type 2 diabetes in an Iranian population. *Endocrine Research.*;39(3):120–125.
160. **Raj S. M., Howson J. M., Walker N. M., et al.** (2009). No association of multiple type 2 diabetes loci with type 1 diabetes. *Diabetologia* ;52(10) :2109–2116.
161. **Qiu L., Na R., Xu R., et al.** (2014). Quantitative assessment of the effect of KCNJ11 gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes. *PLoS ONE.*;9(4).
162. **Liu Z., Zhang Y.-W., Feng Q.-P., et al.** (2006); Association analysis of 30 type 2 diabetes candidate genes in Chinese Han population. *Acta Academiae Medicinae Sinicae.* 28(2) :124–128.
163. **Gonen M S., Arikoglu H., Erkoc Kaya D., et al.** (2012). Effects of single nucleotide polymorphisms in KATP channel genes on type 2 diabetes in a Turkish population. *Archives of Medical Research.*;43(4):317–323.
164. **Shaat N., Ekelund M., Lernmark Å., et al.** (2005); Association of the E23K polymorphism in the KCNJ11 gene with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia.* 48(12):2544–2551.
165. **Yu M., Xu X.-J., Yin J.-Y., et al.** (2010). KCNJ11 Lys23Glu and TCF7L2 rs290487(C/T) polymorphisms affect therapeutic efficacy of repaglinide in Chinese patients with type 2 diabetes. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*;87(3):330–335.
166. **He Y.-Y., Zhang R., Shao X.-Y., et al.** (2008). Association of KCNJ11 and ABCC8 genetic polymorphisms with response to repaglinide in Chinese diabetic patients. *Acta Pharmacologica Sinica*;29(8):983–989.
167. **Sakamoto Y., Inoue H., Keshavarz P., et al.** (2007). SNPs in the KCNJ11-ABCC8 gene locus are associated with type 2 diabetes and blood pressure levels in the Japanese population. *Journal of Human Genetics.*;52(10):781–793.
168. **Koo BK., Cho YM., Park B L., et al.** (2007). Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabetic Medicine.*;24(2):178–186.
169. **Javorsky M., Klimcakova L., Schroner Z., et al.** (2012). KCNJ11 gene E23K variant and therapeutic response to sulfonylureas. *European Journal of Internal Medicine*;23(3):245–249.
170. **Lang V. Y., Fatehi M., Light P. E.** (2012). Pharmacogenomic analysis of ATP-sensitive potassium channels coexpressing the common type 2 diabetes risk variants E23K and S1369A. *Pharmacogenetics and Genomics*;22(3):206–214.

171. **Holstein A., Hahn M., Stumvoll M., Kovacs P.** (2009). The E23K variant of KCNJ11 and the risk for severe sulfonylurea-induced hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Hormone and Metabolic Research*;41(5):387–390.
172. **Clausen JO, Hansen T, Bjørbaek C, Echwald SM, Urhammer SA, Rasmussen S, Andersen CB, Hansen L, Almind K, Winther K.** (1995). Insulin resistance: interactions between obesity and a common variant of insulin receptor substrate-1. *Lancet*,346:397–402
173. **Le Fur S, Le Stunff C, Bougnères P.** (2002). Increased insulin resistance in obese children who have both 972 IRS-1 and 1057 IRS-2 polymorphisms. *Diabetes* ;51 Suppl 3 : S304–S307.
174. **Sandhu MS, Weedon MN, Fawcett KA, Wasson J, Debenham SL, Daly A, Lango H, Frayling TM, Neumann RJ, Sherva R, et al.** (2007). Common variants in WFS1 confer risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.*;39:951–953.
175. **Franks PW, Rolandsson O, Debenham SL, Fawcett KA, Payne F, Dina C, Froguel P, Mohlke KL, Willer C, Olsson T, et al.** (2008) Replication of the association between variants in WFS1 and risk of type 2 diabetes in European populations. *Diabetologia*; 51:458–463.
176. **Im AY, Park YJ, Pan X, Shin KC, Kwak SH, Bassas AF et al.** (2015). Obesity-induced DNA hypermethylation of the adiponectin gene mediates insulin resistance. *Nat Commun*; 6: 7585.
177. **Nakatochi M, Ichihara S, Yamamoto K, Ohnaka K, Kato Y, Yokota S et al.** (2015). Epigenome-wide association study suggests that SNPs in the promoter region of RETN influence plasma resistin level via effects on DNA methylation at neighbouring sites. *Diabetologia*; 58: 2781–2790.
178. **Hales CN, Barker DJ.** (1992). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* ; 35 : 595–601
179. **Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN et al.** (1998). Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet*; 351: 173–177.
180. **Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD, Simmons RA.** (2008). Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J Clin Invest*; 118: 2316–2324.
181. **Lee YY, Park KS, Pak YK, Lee HK.** (2005). The role of mitochondrial DNA in the development of type 2 diabetes caused by fetal malnutrition. *J Nutr Biochem*; 16: 195–204.
182. **Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM et al.** (2000). Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*; 49: 2208–2211.
183. **Hall E, Volkov P, Dayeh T, Bacos K, Ronn T, Nitert MD et al.** (2014). Effects of palmitate on genome-wide mRNA expression and DNA methylation patterns in human pancreatic islets. *BMC Med*; 12: 103.
184. **Eric Barthelmé,** (1981). Société française d'histoire de la médecine
185. **Kheira Mechehoud.**Diabète et cancer du pancréas,étude rétrospective sur 10 ans. Thèse 109/2 .faculté de médecine de Limoges.

186. **Permet J, Ihse I, Jofelt L, Von Schenck, Arnquist HJ, Larsson J.,** (1993). Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer *Br J Surg*;80:1047-50
187. **Calle E E., Murphy T K., Rodriguez C., Thun M J., & Heath Jr., C W.** (1998). *Cancer Causes and Control*, 9(4), 403–410.
188. **Mizuno S, et al.,** *Pancreatology*. 2013 May-Jun;13(3):285-9. doi: 10.1016/j.pan.2013.03.013. Epub 2013 Apr 2. Cui Y. et al, Publié par Rédaction E-sante.fr, le 29/07/2013 à 12:16
189. **Walker AM.,** Diabetes and pancreatic cancer. *Cancer prevention. Vital statistics to intervention Interpress* 1933:152-4.
190. **De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E.** (1997). Pathogenesis of NIDDM. In Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, eds: *International Textbook of diabetes mellitus* New York: John Wiley;635:701.
191. **Everhart J, Wright D.** (1995). Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. a meta-analysis. *J Amer Med Assoc*; 273:1605-9.
192. **Henderson JR, Daniel P, Fraser PA.** (1981). The pancreas as a single organ: the influence of the endocrine part of the gland. *Gut*; 22:158-67.
193. **Fisher WE, Mc Cullough PJ, Ray MB, Rogers DH, Bell RH.** (1988). Diabetes enhances growth of pancreatic carcinoma cells. *Surgery*,104:431-6.
194. **Grill V, Gutniak M, Roovete A, Efendic S., A.** (1984). stimulating effect of glucose on somatostatin release is impaired in non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*; 59:293-7.
195. **Liebow C, Hierowski M, Sapin K.,** (1986); Hormonal control o pancreatic cancer growth. *Pancreas*; 1:44-8,
196. **Opie El** (1901).The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas:hyaline degeneration of the islands of langerhans *J Exp Med*;5:527-40.
197. **Arnelo U., Reidelberger RD., Adrian TE., Larsson J., Permet J.,** (1998). Sufficiency of postprandial plasma levels of islets amyloid polypeptide for suppression of feeling in rats. *Am J Physiol*; 275:1537-42.
198. **Bretherton-Watt D, Gilbey S, Ghatel MA, Beacham J, Bloom SR.** (1990). Lack of effect of amylin amide on carbohydrate metabolism in man. *Diabetologia*; 33:115-7.
199. **Wang F, Adrian TE, Westermarck GT, Ding X, Gasslander T,PermertJ.,** (1999).Islet amyloid polypeptide tonally inhibits B cell secretion in isolated rat pancreatic islets. *Am J Physiol*; 276:19-24.
200. **Gedulin BR, Rink TJ, Young AA.,** (1997). Dose reponse for glucagonostatic effect of amylin in rats. *Metabolism*; 46:67-70.
201. **Karlsson E.,** (1999). IAPP as a regulator of glucose homeostatis and pancreatic hormone secretion. *Int J Mol Med*; 3:577-84
202. **Schmitz O, Nyholm B, Juhl CB, Lund S, Orskov L.,** (1999); Aspects of secretion and actrions of amylin: interplay between amylin and other hormones. *JEndocrinol invest*; 22:33-6.

203. **Sowa R, Sanke T, Hirayama J, Tabata H, Furata H, Nishimura S, et al.**, (1990). Islet amyloid polypeptide amide causes peripheral insulin resistance in vivo in dogs. *Diabetologia* ;33 :118-20.
204. **Hoppener JW, Oosterwijk C, Nienwenhuis MJ, Posthuma G, Thijssen JH, Vroom TM et al.**, (1999). Extensive islet amyloid formation is induced by development of type 2 diabetes mellitus and contributes to its progression: pathogenesis of diabetes in a mouse model. *Diabetologia*,42:427-34.
205. **Markimattila S, Hietaniemi K, Kiviluoto T, Timonen T, Yki Jarvinen H.** (2001). In vivo glucose stimulated amylin secretion is increased in non diabetic patients with pancreatic cancer. *Metabolism*; 50:1036-42.
206. **Oukkal M, Bouzid K.** (2012). Mise au point sur le traitement médical du cancer du pancréas. *Santé-mag* ;03
207. **Neoptoleme JP et al.** Cancer du pancréas. Springer-Verlag New York, 2010, 1390 page.
208. **Thibaut Fouquet.** Facteurs de risque de récurrence précoce après duodéno pancréatectomie céphalique pour adénocarcinome canalaire de la tête du pancréas. Université Henri Poincaré Nancy 1, 2011,90 pages.
209. **Ding X, Flatt PR, Permet J, Adrian TE.** (1998). Pancreatic cancer cells selectively stimulate islet B cells to secrete amylin. *GastrGastroenterology*; 114:130-8.
210. **World health organizations.**, (2002). (Diabetes mellitus) fact sheet N138.Revised April.
211. **International Diabètes federation (FID).**, (2003): Diabètes atlas seconde édition.
212. **Monge JJ, Dockerty MB, Wollaeger EE, Waugh JM, Priestley JT.**, (1964). Clinicopathological observations on radical pancreatoduodenal resection for peri ampullary carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* ;118 :275-83.
213. **Shah BR, Hux JE** (2003) Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 26(2) :510–513.
214. **Muller LM, Gorter KJ, Hak E et al** (2005) Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 41(3):281–288.
215. **Yang JK, Feng Y, Yuan MY.** (2006) Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* 23(6) :623–628.
216. **Alqahtani FY, Aleanizy FS, Ali El Hadi Mohamed R et al.** (2018) Prevalence of comorbidities in cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a retrospective study. *Epidemiol Infect* 147 :1–5.
217. **Yang J, Zheng Y, Gou X et al** (2020) Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 94 :91–95.
218. **Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A et al** (2020) Baseline characteristics and outcome of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 323(16):1674–1581.
219. **Garg S, Kim L, Whitaker M et al** (2020) Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 –

- COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69(15):458–464.
220. **Onder G, Rezza G, Brusaferro S** (2020) Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*
221. Bhatraju P K., Ghassemieh B J., Nichols M., Kim R., Jerome K R., Nalla A K et al. (2020). Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *New England Journal of Medicine* ; 382(21), 2012–2022.
222. **Zhou F, Yu T, Du R et al** (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395(10229):1054–1062.
223. **Wu C, Chen X, Cai Y et al** (2020) Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.*
224. **Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G** (2020) Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol* 127:104354.
225. **Centers for Disease Control and Prevention** (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): groups at higher risk for severe illness.
226. **Chee Y.J., Ng S.J., Yeoh E.** (2020). Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*,164:108166.
227. **Singh A.K., Singh R.** (2020). Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract.* ; 167:108382
228. **Muniyappa R, Gubbi M.** (2020). COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* ;318: E736-41.
229. **Paquot N, Fery F.** (2005) ; Ethiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liege* 60 :361-8.
230. **Scheen AJ, DeFlines J.** (2020). COVID-19 sévère, une nouvelle complication à ajouter aux nombreuses comorbidités associées à l'obésité. *Rev Med Liege* ;75.
231. **Cariou, B., Hadjadj, S., Wargny, M., Pichelin, M., Al-Salameh, A., Gourdy, P.** (2020). *Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study.* *Diabetologia*,63 :1500-15.
232. **Valdes H, Jouret F, Vroonen L, et al.** (2020). Système rénine-angiotensine-aldostérone : bref historique et questionnements face à la pandémie COVID-19. *Rev Med Liege* ;75
233. **Zheng Z, Peng F, Xu B, et al.** (2020). Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and metaanalysis. *J Infect*;81: e16-e25.
234. **Esser N, L'Homme L, De Roover A, et al.** (2013). Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. *Diabetologia*; 56:2487-97.
235. **Moutschen M, Scheen AJ, Lefebvre PJ** (2005). Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the

- increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabetes Metab* ;60 :541-4.
236. **Barber T M.** (2020). COVID-19 and diabetes mellitus: implications for prognosis and clinical management. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 15(4), 227–236.
237. **Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al.** (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*; 181:271-80.
238. **Li J, Wang X, Chen J, et al.** (2020). COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*.
239. Bornstein S R., Rubino F., Khunti K., Mingrone G., Hopkins D., Birkenfeld A L et al. (2020). *Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. The Lancet Diabetes & Endocrinology*.
240. **Raj VS, Mou H, Smits SS, et al.** (2013). Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*; 495:251-4.
241. **Iacobellis G.** (2020). COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract*; 162:108-125.
242. **Petrakis D., Margină D., Tsarouhas K.** (2020). Obesity – a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review) *Mol Med Rep* ;22:9–19.
243. **Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., LICORN.** (2020). the Lille COVID-19 and Obesity study group High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*; 28:1994.
244. **Cariou, B., Hadjadj, S., Wargny, M., Pichelin, M., Al-Salameh, A., Gourdy, P.** (2020). *Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. Diabetologia*,63 :1500-15.
245. **Zippi M., Fiorino S., Occhigrossi G., Hong W.** (2020). Hypertransaminasemia in the course of infection with SARS-CoV-2: incidence and pathogenetic hypothesis. *World J Clin Cases.* ;8:1385–1390.
246. **Scheen A.J., Marre M., Thivolet C.** (2020). Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes Metab.*;46:265–271.
247. **Moynihan AB, van Tilburg WA, Igou ER, et al.** (2015). Eaten Up by Boredom: Consuming Food to Escape Awareness of the Bored Self. *Front Psychol*; 6:369
248. **Zupo R, Castellana F, Sardone R, et al.** (2020). Preliminary Trajectories in Dietary Behaviors during the COVID-19 Pandemic: A Public Health Call to Action to Face Obesity. *Int J Environ Res Public Health* 17 :7073.
249. **Fernández–Aranda F, Casas M, Claes L, et al.** (2020). *COVID - 19 and implications for eating disorders. European Eating Disorders Review*, 28(3), 239–245.
250. **Shah M, Sachdeva M, Johnston H.** (2020). Eating Disorders in the Age of COVID-19. *Psychiatry Res*; 290:113-122.
251. **Füzéki E, Groneberg DA, Banzer W.** (2020). Physical Activity during COVID-19 Induced Lockdown: Recommendations. *J Occup Med Toxicol*; 15:25.

252. **Ammar A, Brach M, Trabelsi K, et al.** (2020). Effects of COVID-19 Home Confinement on Eating Behaviour and Physical Activity: Results of the ECLB-COVID19 International Online Survey *Nutrients*; 12:1583.

WEBOGRAPHIE

1. Ask DrWeil, Polaris Health (Ed). Health Centers – Diabetes, DrWeil.com. [Consulté le 2 février2021]. www.drweil.com
2. Diabète de type 2.lefigaro.fr. [consulté le 02 février2021] .
<https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/diabete-type-2/quest-ce-que-cest-0>
3. DIABÈTE DE TYPE 2 . vital.fr [consulté le 04 février2021] .
<https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2/sources-references.html>
4. Algérie : le taux de prévalence du diabète est de 14% . santenews-dz.com [consulté le 06février2021] . <http://www.santenews-dz.com/algerie-le-taux-de-prevalence-du-diabete-est-de-14/>
5. IGF2BP2 Gene . genecards. [consulté le 3 mars 2021] <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IGF2BP2>
6. The Roles of Insulin-Like Growth Factor 2 mRNA-Binding Protein 2 in Cancer and Cancer Stem Cells hindawi.com. [consulté le 9 mars 2021].
<https://www.hindawi.com/journals/sci/2018/4217259>
7. SLC30A8 Gene . genecards.org . [consulté le 14 mars 2021.]<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SLC30A8&keywords=slc30a8>
8. Genetic, Functional, and Immunological Study of ZnT8 in Diabetes.hindawi.com. [consulté le 18 mars 2021]. <https://www.hindawi.com/journals/ije/2019/1524905>
9. KCNJ11: Genetic Polymorphisms and Risk of Diabetes Mellitus . ncbi.gov. [consulté le 20 mars 2021]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584059/>
10. Recent progress in genetic and epigenetic research on type 2 diabetes . ncbi.gov. [consulté le 21 mars 2021].<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4892885/>
11. COVID-19 et diabète [consulté le 01 juin 2021].
<https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/252970/1/23%20PAQUOT%20COVID-Diab%C3%A8te%20%288%29.pdf>
12. Double pandémie : impact des mesures anti-Covid-19 sur l'obésité [consulté le 15 juin 2021].
<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2021/revue-medicale-suisse-731/double-pandemie-impact-des-mesures-anti-covid-19-sur-l-obesite>

Résumé

Résumé

Dans toutes les études de taille suffisante pour se prêter à ce type d'analyse, la génétique est liée au diabète type2 et au cancer du pancréas, indépendamment des autres facteurs de risque. Cela ne signifie pas autant que l'implication des certains gènes ne soit pas corrélée à certains de ces facteurs. Par exemple comme le suggèrent certaines études, l'implication de la génétique, est plus fréquente chez le sujet âgé, et chez le sexe masculin dans les deux pathologies.

Avec une histoire familiale, ces deux pathologies affectent aujourd'hui essentiellement les adultes, de la 3ème à la 7ème décennie et le rapport hommes/femmes est généralement compris entre 1,5 et 2,5 et se situerait même au-dessous de 1,5 aujourd'hui du moins aux États-Unis.

En Algérie, l'évolution de l'épidémiologie de ces deux pathologies "associées, existant simultanément chez les patients " n'est pas bien connue.

De plus actuellement et avec la pandémie de Covid-19, des études épidémiologiques ont rapidement et systématiquement signalé le diabète tout type confondu comme l'une des principales comorbidités associées au Covid-19 et affectant sa gravité. Et pour lutter contre la pandémie de Covid-19, Le confinement a été utilisé comme une mesure clé dans le monde entier. Mais cet isolement a eu des effets négatifs sur le plan économique et psychologique et risque ainsi d'aggraver l'épidémie d'obésité.

L'objectif de cette étude a été d'étudier, théoriquement, le lien entre le diabète de type2 et, le cancer du pancréas, ainsi qu'avec l'infection au Covid-19.

La conclusion de notre étude théorique révèle que le diabète de type2 est une pathologie fréquente et souvent elle existe simultanément avec un cancer du pancréas, pouvant évoluer de longues années à bas bruit tout comme nécessiter un traitement en urgence et engager le pronostic vital. Ce que confirme que, le diabète de type2, constitue une pathologie insidieuse

Les Travaux doivent se poursuivre ; il nous apparait intéressant de réaliser des études multicentriques, en étudiant des polymorphismes génétiques avec d'autres facteurs non génétiques.

Mots Clés : *Cancer du Pancréas- Covid-19- Diabète type2- Génétique*

Abstract

In all studies of sufficient size to be amenable to this type of analysis, genetics is linked to type 2 diabetes and pancreatic cancer, independently of other risk factors. This does not mean that the involvement of certain genes is not correlated with some of these factors. For example, as some studies suggest, the involvement of genetics is more frequent in the elderly and in males in both diseases.

With a family history, these two pathologies affect today essentially adults, from the 3rd to the 7th decade and the male/female ratio is generally between 1.5 and 2.5 and would even be below 1.5 today at least in the United States.

In Algeria, the evolution of the epidemiology of these two pathologies "associated, existing simultaneously in patients" is not well known.

Moreover, currently and with the Covid-19 pandemic, epidemiological studies have rapidly and systematically reported diabetes of all types as one of the main comorbidities associated with Covid-19 and affecting its severity. And to combat the Covid-19 pandemic, containment has been used as a key measure worldwide. However, this seclusion has had negative economic and psychological effects and thus may worsen the obesity epidemic.

The objective of this study was to investigate, theoretically, the link between type 2 diabetes and, pancreatic cancer, as well as with Covid-19 infection.

The conclusion of our theoretical study reveals that type 2 diabetes is a frequent pathology and often exists simultaneously with pancreatic cancer, which can evolve for many years in a low-key manner, as well as require emergency treatment and be life threatening. This confirms that type 2 diabetes is an insidious pathology.

The work must continue; it appears interesting to us to carry out multicenter studies, by studying the genetic polymorphisms with other non-genetic factors.

Keywords : Pancreatic cancer- Covid-19- Type 2 diabetes- Genetics

ملخص

في جميع الدراسات الكبيرة التي تعتمد على التحليل ، تم فيها ربط الجينات بكل من مرض السكري النوع 2 وسرطان البنكرياس ، بغض النظر عن عوامل الخطر الأخرى . هذا لا يعني ان مشاركة بعض الجينات غير مرتبطة ببعض هذه العوامل. مثلا كما تشير بعض الدراسات فان تأثير علم الوراثة يكون اكثر شيوعا عند كبار السن ، وعند الذكور في كلى المرضين .

في وجود تاريخ مرضي ، يؤثر هذان المرضان اليوم بشكل رئيسي على البالغين من العقد الثالث الى العقد السابع. ويتراوح معدل الذكور/الاناث بشكل عام بين 1.5 و 2.5 وقد تكون اقل من 1.5 اليوم في الولايات المتحدة

في الجزائر ، تطور علم الاوبئة يحدد جيدا الربط الموجود بين المرضين عند وجودهما في وقت واحد

بالإضافة إلى ذلك ، في الوقت الحالي ومع جائحة Covid-19 ، سرعان ما أبلغت الدراسات الوبائية عن وجود علاقة بين مرض السكري بكل انواعه و COVID-19 واعتبرته احد الامراض الاساسية المصاحبة له والتي تؤثر على شدته. ولمكافحة جائحة COVID-19 ، تم استخدام الحجر الصحي كإجراء رئيسي في جميع أنحاء العالم. لكن هذه العزلة كانت لها آثار اقتصادية ونفسية سلبية ، وبالتالي فهي تهدد بتفاقم داء السمنة.

كان الهدف من هذه الدراسة هو دراسة العلاقة نظريًا بين مرض السكري من النوع 2 وسرطان البنكرياس، وكذلك الإصابة بعدوى Covid-19.

تكشف خاتمة دراستنا النظرية أن داء السكري من النوع 2 هو مرض شائع وغالبًا ما يحدث في وقت واحد مع سرطان البنكرياس، والذي يمكن أن يتطور لسنوات عديدة مع ضوضاء منخفضة، فضلاً عن أنه يتطلب علاجًا طارئًا ويهدد الحياة. ما يؤكد أن مرض السكري من النوع 2 هو مرض خبيث

يجب أن تستمر الأعمال ؛ يبدو من المثير للاهتمام بالنسبة لنا إجراء دراسات متعددة المراكز ، من خلال دراسة تعدد الأشكال الجينية مع عوامل أخرى غير وراثية

الكلمات المفتاحية :

السكري النوع 2- سرطان البنكرياس – علم الوراثة - COVID-19

Etude de la relation : Diabète type2, Cancer du Pancréas, Covid-19 et Génétique (Approche théorique)

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en génétique moléculaire.

Résumé

Dans toutes les études de taille suffisante pour se prêter à ce type d'analyse, la génétique est liée au diabète type2 et au cancer du pancréas, indépendamment des autres facteurs de risque. Cela ne signifie pas autant que l'implication des certains gènes ne soit pas corrélée à certains de ces facteurs. Par exemple comme le suggèrent certaines études, l'implication de la génétique, est plus fréquente chez le sujet âgé, et chez le sexe masculin dans les deux pathologies.

Avec une histoire familiale, ces deux pathologies affectent aujourd'hui essentiellement les adultes, de la 3ème à la 7ème décennie et le rapport hommes/femmes est généralement compris entre 1,5 et 2,5 et se situerait même au-dessous de 1,5 aujourd'hui du moins aux États-Unis.

En Algérie, l'évolution de l'épidémiologie de ces deux pathologies "associées, existant simultanément chez les patients " n'est pas bien connue.

De plus actuellement et avec la pandémie de Covid-19, des études épidémiologiques ont rapidement et systématiquement signalé le diabète tout type confondu comme l'une des principales comorbidités associées au Covid-19 et affectant sa gravité. Et pour lutter contre la pandémie de Covid-19, Le confinement a été utilisé comme une mesure clé dans le monde entier. Mais cet isolement a eu des effets négatifs sur le plan économique et psychologique et risque ainsi d'aggraver l'épidémie d'obésité.

L'objectif de cette étude a été d'étudier, théoriquement, le lien entre le diabète de type2 et, le cancer du pancréas, ainsi qu'avec l'infection au Covid-19.

La conclusion de notre étude théorique révèle que le diabète de type2 est une pathologie fréquente et souvent elle existe simultanément avec un cancer du pancréas, pouvant évoluer de longues années à bas bruit tout comme nécessiter un traitement en urgence et engager le pronostic vital. Ce que confirme que, le diabète de type2, constitue une pathologie insidieuse

Les Travaux doivent se poursuivre ; il nous apparaît intéressant de réaliser des études multicentriques, en étudiant des polymorphismes génétiques avec d'autres facteurs non génétiques.

Mots Clés : Cancer du Pancréas- Covid-19- Diabète type2- Génétique