

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biochimie

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم الكيمياء الحيوية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Physiologie Cellulaire et
Physiopathologie

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Associations Génétiques Entre Le Polymorphisme Du Facteur De
Transcription 7 Like 2 Rs7903146 Et Le Diabète :
Une Méta-Analyse De 69073 Sujets.**

Présenté par : AOUATI Assala
ZERGUINE Amani

Le 24/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadrant : Dr ZEGHDAR Moufida (MC.B - UFM Constantine 1).

Examinatrice : Pr ROUABEH Leila (PROF- UFM Constantine 1).

Examinatrice : Dr DAHMANI Dahbia Ines (MC.A - UFM Constantine 1).

**Année universitaire
2021– 2022**

REMERCIEMENT :

Tout d'abord, On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la Volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

On tient à remercier tout particulièrement Madame ZAGHDAR Moufida pour tout le soutien et L'encadrement qu'elle nous a donné. On la remercie également pour son implication, ses conseils et ses encouragements tout au Long de ce travail, et surtout pour avoir su nous faire confiance

On tient à remercier madame DAHMANI Dahbia Ines pour sa généreuse Disponibilité et pour sa grande professionnalité, Elle a su mettre à disposition ses connaissances pour nous permettre d'avancer dans notre recherche, on a énormément Appris.

Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide de Monsieur REZGOUN Mohamed Larbi, on le remercie pour la qualité de son guide exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire, on tient à lui exprimer notre gratitude et notre profond respect.

Nous voudrions ensuite remercier tous les membres du jury : Madame ROUABEH Leila, DAHMANI Dahbia Ines qui nous font l'honneur d'examiner soigneusement notre travail.

Notre remerciement s'adresse également à tous nos professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

On voudrait exprimer notre reconnaissance envers les amis et collègues qui nous ont Apporté leur support moral et intellectuel tout au long de notre démarche.

Enfin, Nous tenons à remercier également tous ceux qui nous ont aidé de près et de loin pour l'élaboration de ce mémoire. A tous ceux dont le soutien nous a été utile et nécessaire.

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect :
mon cher père **Djamel**.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère **Touraya**.

A mes chers frères Mohamed, Imed et Zinne Eddine, sans oublier mes belles sœurs Amira et Soumia qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A mes adorables copines Assala, Soundous, Nadjette, Alia et Malak, sans oublier mes chers Amis Wassim, Mohamed, Amine qui savent toujours comment procurer la joie et le bonheur dans ma vie.

Spécialement À ma partenaire de classe depuis le premier cours à l'université qui est devenue mon amie intime, et ma sœur, Assala

A mes grands-mères, mes oncles et mes tantes. Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

Merci pour leurs amours et leurs encouragements.

AMANI

Dédicaces

A ma très chère mère **Segueni Faouzia**

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon très cher père **Nourredine**

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A mes très chers sœurs Nourhene, Kamelia, Melissa et Hind

A Mes adorables amies avec qui j'ai partagé les meilleurs moments : Soundous, Alia, Nadjett, Malak.

A ma meilleure amie, mon binôme, ma sœur, ma partenaire dans tout le parcours universitaire Zerguine Amani, qui a été toujours à mes côtés.

A toute ma famille de près et de loin.

Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite

A feu **Aouati Assala.**

Liste des abréviations :

AND : Acide DésoxyriboNucléique

BIOSIS :BioSciences Information Service of Biological Abstracts

CMA : le logiciel Comprehensive Meta-Analysis V3.1

CRC : le cancer colorectal

DNID: Diabète non insulino-dépendant

EMBASE: Excerpta Medica Database

GIP: gastric inhibitory polypeptide

GLP-1: glucagon-like peptide 1.

GWAS: genome-wide association study

HbA1C: hémoglobine glyquée

HWE : Hardy-WeinbergEquilibrium

L'HGPO : l'acronyme d'hyperglycémie provoquée par voie orale

Les SNP : pour single nucleotide polymorphism

MAF : fréquence allélique mineure

MEDLINE:Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MODY: Maturity Onset Diabetes in the Young

NCBI : National Center of Biotechnologies Information

OMS : organisation mondiale de la santé

OR: l'Odds Ratio

PASCAL: Preservation and Access Service Center for Colorado Academic Libraries

PMC: PubMed

pro-glucagon:glucagon-like peptide

T2DM : Type 2 Diabetes Mellitus

TCF1 : T-cell factor1 gène

TCF7L2:Transcription factor 7-like 2

TD2: Diabète de type 2

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

Wnt: Wingless-related integration site

PRISMA:Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

Table des matières

Résumés

1	Introduction	1
2	Le diabète	5
2.1	Historique.....	5
2.2	Définition du diabète	7
2.3	Types de diabète.....	7
2.3.1	Diabète de type 1	7
2.3.2	Diabète de type 2 (TD2).....	8
2.3.3	Diabète gestationnel.....	9
2.3.4	Autres diabètes :	9
2.4	Diabète non insulino-dépendant (DNID) ou (TD2).....	10
2.4.1	Définition	10
2.4.2	Physiopathologie :.....	10
2.4.3	Hérédité :.....	12
2.4.4	Biologie :.....	12
3	La méta analyse	14
3.1	Définition	14
3.2	L'intérêt de la méta-analyse.....	14
3.3	Les types de la méta analyse	15
3.3.1	La méta analyse sur données individuelles	15
3.3.2	La seconde est la méta analyse sur données agrégées (résumées)	16
3.3.3	Les étapes de la méta analyse.....	16
4	Polymorphismes.....	24
4.1	Définition	24
4.2	Le polymorphisme nucléotidique simple (SNP)	24
4.2.1	Définition	24

4.3	Le diabète de type 2 et polymorphismes.....	26
4.4	Le facteur de transcription 7-like2 (TCF7L2).....	26
4.4.1	Caractéristiques du gène TCF7L2	27
4.5	Rs7903146 dans le gène TCF7L2	28
4.6	Le Rôle possible du Snp rs7903146 TCF7L2 dans la pathogenèse du DT2.....	28
5	Méthodes	32
5.1	Polymorphismes d'intérêt.....	32
5.2	Réalisation de la méta-analyse	32
5.2.1	Stratégie de recherche	32
5.2.2	Sélection des études	33
5.2.3	Extraction des données.....	34
5.2.4	Méthodologie de travail	34
5.3	Tests statistiques.....	36
5.3.1	Graphique en forêt (Forest plot) :	37
5.3.2	Graphique en entonnoir (<i>Funnel plot</i>) :.....	38
6	Résultats et discussion.....	41
6.1	Résultats.....	41
6.1.1	Rs7903146 et diabète type 2.....	46
6.2	Discussion générale	67
7	Conclusion.....	71

Liste des figures

Figure 1 : effet standardisé (Lamoril,2008)	20
Figure 2 : effet global méta-analyse (coulm,2022)	24
Figure 3 : Les SNP sont des variabilités ponctuelles de la séquence d'ADN. © David Hall / Licence <i>Creative Commons</i>	25
Figure 4 : structure of the TCF7L2 gène. localization of the risk 4, 5, and 8 SNPs. (Laura del Bosque-Plata, 2021)	27
Figure 5 : Possible role of TCF7L2 in the pathogenesis of T2DM.....	29
Figure 6 : L'organigramme des études incluses et exclues.	35
Figure 7 : modèle de représentation graphique en forêt (<i>forest plot</i>).....	37
Figure 8 : modèlede représentationgraphiqueenentonnoir(funnelplot)	38
Figure 9 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison allélique (C vs. T).	51
Figure 10 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison allélique (C vs. T).	52
Figure 11 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison récessif (CC vs. CT+TT). ...	53
Figure 12 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison récessif (CC vs. CT+TT).	54
Figure 13 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison dominant (CC+CT vs. TT)..	55
Figure 14 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison dominant (CC+CT vs. TT).....	56
Figure 15 : en forêt selon le modèle de comparaison Co-dominant (CT vs. CC+TT).....	57
Figure 16 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison codominant (CT vs. CC+TT).....	58
Figure 17 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison (CC vs. TT).....	59
Figure 18 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison CC vs. TT.....	60
Figure 19 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison CC vs. CT.....	61
Figure 20 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison CC vs. CT.....	62
Figure 21 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison CT vs. TT.....	63
Figure 22 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison CT vs. TT.	64

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : modèles de comparaison pour l'étude de l'effet de polymorphisme TCF7L2.....	36
Tableau II : recueil des fréquences génotypiques et alléliques rapportées dans différentes études cas-témoins sur l'implication du polymorphisme rs7903146 de TCF7L2, dans la survenue du diabète.....	43
Tableau III : Résultat de la méta-analyse rs7903146 de TCF7L2 et DT2.....	48
Tableau IV : résultat de la méta-analyse TCF7L2 rs7903146 et le DT2 tenant compte de l'ethnicité.....	65

Résumé

Le diabète est une maladie chronique qui ne se guérit pas, mais que l'on peut traiter et contrôler, elle est caractérisée par une augmentation de la quantité de glucose circulant dans le sang (Ekoe et al., 2018). Elle est causée par une défaillance de régulation du glucose par un manque ou un défaut de la fonction de l'insuline. La présence d'un taux de sucre élevé dans le sang étant toxique à la longue, des lésions graves des vaisseaux sanguins et des organes surviennent, notamment au niveau oculaire, rénal, nerveux et cardiaque (Ghanem, s. d.), On distingue principalement deux types de diabète : diabète de type 1 chez 6% des diabétiques et diabète de type 2 chez 92%. Autres types seulement 2%. (Organisation mondiale de la Santé, 2016).

Le Diabète du type2 est une maladie caractérisée par une hyperglycémie chronique due à une réponse insuffisante à l'insuline, est le type le plus commun de trouble métabolique. La pathogénèse exacte de DT2 n'est pas encore parfaitement connue. Pour laquelle la prévention est bien plus efficace que les traitements actuellement disponibles pour la traiter. Encore faut-il savoir reconnaître les personnes à risque ?

Cependant, il est couramment admis que des facteurs génétiques jouent un rôle important dans le développement du DT2. Schématiquement, le DT2 est dû à une combinaison où se manifeste une résistance à l'insuline concomitante de l'incapacité de la cellule β pancréatique de compenser cette résistance par une augmentation appropriée de la sécrétion d'insuline. Sa base génétique est complexe ; de plus, l'hétérogénéité phénotypique de cette pathologie rend difficiles les études génétiques. En l'espace de plusieurs années d'efforts intenses en génétique moléculaire. Les déterminants génétiques se comptent par dizaines avec un nombre incroyablement mis en jeu ; le plus important est situé sur le facteur de transcription TCF7L2 par suite d'un mécanisme encore inconnu (Swerdlow et al., 2015) Dans ce sens, nous nous sommes intéressés dans ce travail à la détermination de la contribution du polymorphisme rs7903146 du gène TCF7L2 comme facteur de risque impliqué dans la survenue du DT2, et ce par la réalisation d'une méta-analyse de 69073 sujets dans 3 sous-groupes ethniques (afro-américaine, asiatique, caucasienne).

Nos résultats suggèrent que le polymorphisme étudié du gène TCF7L2 a été fortement associé à la susceptibilité au diabète de type 2 (DT2), plus précisément il joue un rôle important dans les anomalies du métabolisme hépatique du glucose dans le DT2.

Le diabète de type 2 constitue aujourd'hui un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Une meilleure compréhension de l'étiologie de la maladie, en étudiant notamment les facteurs de susceptibilité génétiques ainsi que les interactions gène-gène et gène-environnement, est nécessaire pour développer des stratégies préventives et thérapeutiques efficaces (Samsom et al., 2016).

Abstract

Genetic Associations Between The Polymorphism Of Transcription Factor 7 Like 2 rs7903146 And Diabetes: A Meta-Analysis Of 69073 Subjects.

Diabetes is a chronic disease that cannot be cured but can be treated and controlled. It is characterized by an increase in the amount of glucose circulating in the blood (Ekoe et al., 2018). It is caused by a failure to regulate glucose through a lack or defect in the function of insulin. The presence of a high level of sugar in the blood is toxic in the long term, and serious damage to blood vessels and organs occurs, particularly in the eyes, kidneys, nerves, and heart (Ghanem, s. d.). There are two main types of diabetes: type 1 diabetes, which affects about 6% of diabetics, and type 2 diabetes, which affects 92%. The other types of diabetes concern the remaining 2%. (Organisation mondiale de la Santé, 2016)

Type 2 Diabetes (T2DM) is characterized by chronic hyperglycemia due to an inadequate response to insulin, is the most common type of metabolic disorder. The exact pathogenesis of T2DM is not yet fully understood, but prevention is far more effective than the treatments currently available to treat it. So, it is necessary to know how to recognize people at risk?

However, it is commonly accepted that genetic factors play an important role in the development of T2DM. Schematically, T2DM is due to a combination of insulin resistance and the inability of the pancreatic β -cell to compensate for this resistance with an appropriate increase in insulin secretion. Its genetic basis is complex; moreover, the phenotypic heterogeneity of this pathology makes genetic studies difficult. In the space of several years of intense efforts in molecular genetics. The genetic determinants can be counted by the dozens with an incredible number involved; The most important one is located on the TCF7L2 transcription factor and it still unknown mechanism (Swerdlow et al., 2015) In this sense, we were interested in determining the contribution of the rs7903146 polymorphism of the TCF7L2 gene as a risk factor involved in the occurrence of T2DM, by carrying out a meta-analysis of 69073 subjects in 3 ethnic subgroups (African American, Asian, Caucasian).

Our results suggest that the studied TCF7L2 gene polymorphism was strongly associated with susceptibility to type 2 diabetes (T2DM), specifically it plays an important role in abnormalities of hepatic glucose metabolism in T2DM

Type 2 diabetes is now a major public health problem worldwide. A better understanding of the etiology of the disease, by studying genetic susceptibility factors as well as gene-gene and gene-environment interactions, is necessary to develop effective preventive and therapeutic strategies. (Samsom et al., 2016)

Keywords: T2D, meta-analysis, genetic polymorphism, TCF7L2.

ملخص

الارتباطات الجينية بين تعدد الأشكال لعامل النسخ 7 مثل 2 rs7903146 ومرض السكري: تحليل تلوي لـ 69073 شخصًا.

مرض السكري هو مرض مزمن لا يمكن علاجه والسيطرة عليه، ويتميز بزيادة كمية الجلوكوز المنتشرة في الدم. (Ekoe et al., 2018) وهو ناتج عن فشل في تنظيم الجلوكوز من خلال نقص أو خلل في وظيفة الأنسولين. وجود مستوى عالٍ من السكر في الدم يكون سامًا على المدى الطويل، حيث تمثل خطراً كبيراً على مستوى الأوعية الدموية والأعضاء، لا سيما على مستوى العين والكلى والأعصاب والقلب (Ghanem, s. d)، وهناك نوعان رئيسيان من مرض السكري: مرض السكري من النوع الأول الذي يصيب ما يقرب من 6% من مرضى السكر والسكري من النوع الثاني ويصيب 92%. الأنواع الأخرى من مرض السكري تتعلق بنسبة 2% المتبقية. (Organisation mondiale de la Santé, 2016)

داء السكري من النوع 2 (T2DM) هو مرض يتميز بفرط سكر الدم المزمن بسبب عدم كفاية استجابة الأنسولين، وهو النوع الأكثر شيوعًا من اضطرابات التمثيل الغذائي. لم يتم بعد فهم السبب الدقيق للإصابة بـ DT2 بشكل كامل. ولذلك الوقاية تعتبر أكثر فاعلية من العلاجات المتوفرة حاليًا لعلاجها. الان نحن بحاجة إلى معرفة كيفية التعرف على الأشخاص المعرضين للخطر؟

ومع ذلك، فمن المقبول عمومًا أن العوامل الوراثية تلعب دورًا مهمًا في تطوير T2D. ببساطة، يرجع T2D إلى مزيج تظهر فيه مقاومة الأنسولين بالتزامن مع عدم قدرة خلية البنكرياس على التعويض عن هذه المقاومة عن طريق زيادة مناسبة في إفراز الأنسولين. أساسه الجيني معقد. علاوة على ذلك، فإن عدم التجانس الظاهري لهذا المرض يجعل الدراسات الجينية صعبة. وبعد عدة سنوات من الجهود المكثفة في علم الوراثة الجزيئي. عدد المحددات الجينية في العشرات مع وجود عدد كبير جدًا على المحك؛ الأكثر أهمية يقع على عامل النسخ TCF7L2 ولكن لا تزال لألية غير معروفة (Swerdlow et al., 2015) ولهذا، كنا مهتمين بهذا العمل في تحديد مساهمة rs7903146 تعدد الأشكال لجين TCF7L2 كعامل خطر أدى في بداية ظهور مرض T2D، من خلال إجراء تحليل تلوي لـ 69,073 شخصًا في 3 مجموعات فرعية عرقية (أمريكي من أصل أفريقي، آسيوي، قوقازي).

تشير نتائجنا إلى أن تعدد الأشكال المدروس لجين TCF7L2 قد ارتبط بقوة مع القابلية للإصابة بمرض السكري من النوع 2 (T2DM)، وعلى وجه التحديد أنه يلعب دورًا مهمًا في تشوهات استقلاب الجلوكوز الكبدي في T2DM.

الان يعد مرض السكري من النوع 2 الآن مشكلة صحية عامة رئيسية في جميع أنحاء العالم. إذن، الفهم الأفضل لمسببات المرض، ولا سيما من خلال دراسة عوامل القابلية الوراثية بالإضافة إلى تفاعلات الجينات وتفاعلات الجينات والبيئة، أمر ضروري لتطوير استراتيجيات وقائية وعلاجية فعالة.

الكلمات المفتاحية: T2D، التحليل التلوي، تعدد الأشكال الجيني، TCF7L2.

Introduction

1 Introduction

Le diabète est une maladie chronique qui ne se guérit pas, mais que l'on peut traiter et contrôler, elle est caractérisée par une augmentation de la quantité de glucose circulant dans le sang (Ekoe et al., 2018). Elle est causée par une défaillance de régulation du glucose par un manque ou un défaut de la fonction de l'insuline. La présence d'un taux de sucre élevé dans le sang étant toxique à la longue, des lésions graves des vaisseaux sanguins et des organes surviennent, notamment au niveau oculaire, rénal, nerveux et cardiaque (Ghanem, s. d.), On distingue principalement deux types de diabète : diabète de type 1 chez 6% des diabétiques et diabète de type 2 chez 92%. Autres types seulement 2%. (Organisation mondiale de la Santé, 2016)

Le diabète de type 2 (DT2), pathologie associée à de graves complications médicales (neuropathie, néphropathie, rétinopathie et cardio vasculaire). Le DT2 est une maladie multifactorielle qui fait intervenir à la fois des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques. Il est important d'identifier ces facteurs pour une meilleure prévention de cette maladie.

Des études ont montré que l'héritabilité du DT2 est élevée. En effet, le taux de concordance du DT2 est très élevé chez les jumeaux monozygotes (si l'un développe la maladie, l'autre à 100% de risque d'en être aussi atteint). De même, le risque de diabète est élevé chez les descendants de parents atteints par la maladie (50% des malades ont des antécédents familiaux de diabète). Enfin, avoir une origine non caucasienne et/ou migrante augmente le risque de DT2 [Rathmann et al. 2011]. De nombreuses études ont permis d'identifier des gènes de susceptibilité au DT2, c'est-à-dire des gènes pouvant augmenter le risque de développer un DT2.

Notre choix, dans cette étude a porté sur un polymorphisme du gène TCF7L2 (transcription factor 7-like 2), dont l'implication dans la survenue du diabète a été prospectée dans de nombreuses études avec des résultats contradictoires. Ce gène est le facteur de prédisposition au diabète de type 2 (DT2) le plus important. Il s'agit d'un locus le plus puissant pour le diabète de type 2 et le premier locus à avoir été robustement reporté par des études de liaison génomique. Parmi ses variantes courantes, la plus grande prédisposition à la maladie est sans doute conférée par l'allèle T à rs7903146 dans TCF7L2, qui est associé à un

léger défaut de sécrétion d'insuline. Ce polymorphisme a fait également l'objet de plusieurs études de recherche dans le monde entier pour son association avec le diabète. Au cours de ces études, nous avons pu réunir une base de données conséquente sur la distribution de ce polymorphisme dans la population générale.

Nous avons réalisé ce travail pour aider à élucider l'impact potentiel du polymorphisme rs7903146 dans le gène TCF7L2 sur le risque de développer un DT2. Nous nous sommes fixé les objectifs suivants :

- Une synthèse bibliographique mise à jour sur les aspects cliniques et biologiques du diabète et sur le polymorphisme d'intérêt (rs7903146 dans le TCF7L2).
- Regroupant l'ensemble des études thématiques réalisées au travers d'une méta-analyse, à savoir la perspective que le polymorphisme (rs7903146 dans le TCF7L2) soit impliqué dans le risque de développer un diabète.

Partie bibliographie

Chapitre I

Le diabète

2 Le diabète

2.1 Historique

Le diabète occupe une place singulière dans l'histoire de la médecine. Le texte le plus ancien qui y fait mention est le papyrus d'Eber, écrit en 1550 ans avant J-C. A cause de ses symptômes typiques, (urine abondante et sucrée, soif et faim excessives), il a pu être observé et décrit par les plus grands médecins dont Aristote, Galien, Avicenne et Paracelse. Le terme de diabète à proprement dit est attribué à Démétrios d'Apnée (275 avant J-C). Il provient du grec dia-baino qui signifie « passer au travers ». Les médecins grecs anciens avaient observé ce syndrome : les malades semblaient uriner aussitôt ce qu'ils venaient de boire, comme s'ils étaient "traversés par l'eau" sans pouvoir la retenir. Le terme latin « diabètes » est attribué à Arrêtée de Cappadoce (premier siècle avant J-C) qui a fait également une description de la maladie. Le nom de diabète mellitus remonte au 16ème ou 17ème siècle lorsque le Dr Thomas Willis, médecin personnel du roi Charles II d'Angleterre, décrivit que l'urine diabétique était merveilleusement sucrée comme si elle était imprégnée de miel ou de sucre. C'est à ce moment qu'il ajouta le nom de "diabète mellitus". Durant le 18ème siècle, les médecins s'aperçurent que les patients présentant du diabète mellitus abaissaient leurs symptômes lorsqu'ils diminuaient leur consommation de sucre. Différentes diètes utilisées à cette époque permettaient de plus un amaigrissement. 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.

Ils notèrent qu'en enlevant le pancréas des chiens, ceux-ci devenaient diabétiques. À partir de ce moment, les chercheurs se mirent à chercher cette molécule appelée "Insuline" qui était responsable de la régularisation du sucre au niveau sanguin. En 1879, le Français Emile Lancereaux distingue, le premier, le diabète maigre (appelé encore diabète juvénile, diabète insulino-dépendant ou DID et plus tard diabète de type 1) du diabète gras (ou diabète de la maturité, diabète non insulino-dépendant ou DNID puis diabète de type 2 selon la dénomination actuelle).

En août 1921, Paulesco à Bucarest fit la découverte d'une hormone pancréatique hypoglycémiant qu'il appel apancréine. Quelques mois après, en décembre 1921 à Toronto, les chercheurs canadiens, Frédéric

Grant Banting et Charles Herbert Best (Shapiro et al., 2006) publient aussi la découverte d'une hormone pancréatique hypoglycémiant qu'ils appelèrent insuline (c'est cette dernière dénomination qui sera utilisée).

Ils réussirent à isoler et à mettre au point une méthode de préparation des extraits pancréatiques à la fois sûre et efficace pour la production d'insuline, ce qui leur a valu un prix Nobel en 1923. Cette découverte a révolutionné le traitement du diabète, ainsi que la prévention de ses complications puisque jusqu'alors le diabète de type 1 était mortel pour les personnes atteintes. En effet, le 11 janvier 1922, pour la première fois, de l'insuline fut injectée à Léonard Thompson, un garçon de 14ans en état d'acidocétose et à l'article de la mort. À ce moment, l'insuline lui sauva la vie et depuis ce jour, des millions d'êtres humains sont traités à l'insuline pour contrôler le diabète.

Ce fut une découverte très importante pour les diabétiques de type 1 qui purent survivre à l'apparition de leur maladie.

Après l'apparition d'un traitement, la communauté médicale s'est aperçue graduellement que les patients mouraient peu de problèmes d'acidocétose et de coma diabétique mais que des complications à long terme apparaissaient au niveau oculaire, au niveau rénal, au niveau cardio-vasculaire. Les mécanismes conduisant aux différentes formes de la maladie commencent à être précisés à partir de la deuxième moitié du 20ème siècle, avec notamment la mise au point en 1959 par Salomon Berson et Rosalyn Yalow, de la méthode de radio-immunologie et le dosage de l'insuline (*BENHAMOU-PY-complement.pdf*, s. d.).

La compréhension du diabète de type 1 et de ses mécanismes auto-immuns progresse avec la découverte en 1965 par Willy Gepts, de « l'insuline » (Ryan et al., 2005), c'est-à-dire de l'infiltration par des cellules immunitaires des îlots de Langerhans au début du diabète de type 1. C'est en 1974 que furent découverts les auto-anticorps dirigés contre la cellule β par Gian Franco Botazzo du groupe de Deborah Doniach (Linn et al., 2006).

En 1976, Andrew Cudworth (Davalli et al., 1996) montre que la prédisposition génétique du diabète de type 1 est sous la dépendance, au moins en partie, des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité.

Enfin, la communauté médicale s'est vite rendu compte qu'il ne suffisait pas de contrôler l'acidocétose et le coma diabétique pour éviter les complications. Graduellement, le monde médical s'est aperçu qu'il fallait normaliser la glycémie chez tout patient diabétique pour éviter les complications à long terme.

2.2 Définition du diabète

« Le diabète sucré est une affection chronique due soit à une insuffisance génétique ou acquise de la production d'insuline par le pancréas, soit au fait que cette insuline n'est pas assez active. Cette insuffisance provoque une augmentation de la glycémie (concentration de glucose dans le sang) qui conduit à son tour à des lésions affectant plusieurs appareils ou systèmes, en particulier les vaisseaux et les nerfs ». OMS(organisation mondiale de la santé),(Emerging Risk Factors Collaboration et al., 2010)

2.3 Types de diabète

2.3.1 Diabète de type 1

Ce type de diabète (5-10% des patients) apparaît en général chez le sujet jeune mais peut se développer à tout âge. L'étiologie exacte reste inconnue mais une pathologie auto-immune détruisant les cellules bêta du pancréas est souvent évoquée, ainsi que des facteurs environnementaux et certains virus ou bactéries. Le pancréas ne produit plus du tout ou pas assez d'insuline ce qui provoque les symptômes classiques d'hyperglycémie :

- soif, polyurie et polydipsie
- perte de poids involontaire
- fatigue

- vision floue
- douleurs abdominales

Ces patients nécessitent un apport exogène d'insuline pour vivre.

2.3.2 Diabète de type 2 (TD2)

Ou (DNID) (90-95% des patients), Il peut apparaître à tout âge mais se développe en général chez les adultes d'âge moyen ou les personnes âgées pouvant déjà souffrir d'un syndrome métabolique (surpoids, obésité,

Dyslipidémie, hypertension...). L'étiologie est inconnue mais il apparaît plus fréquemment chez certaines ethnies ou après un diabète gestationnel. Le pancréas est en général encore fonctionnel (au moins au début) mais une production insuffisante d'insuline est observée ainsi qu'une résistance des cellules à l'action de celle-ci.

Ce type de diabète est souvent asymptomatique et peut évoluer plusieurs années de manière silencieuse et provoquer déjà des complications. Parfois certains signes sont présents tels que :

- des infections fréquentes et une cicatrisation lente
- un syndrome des ovaires polykystiques
- un Acanthosis Nigricans (taches cutanées épaisses, d'aspect bronzé, grises, brunes ou noires)

Ces patients nécessitent un traitement basé sur des règles hygiéno-diététiques, des antidiabétiques oraux et parfois aussi de l'insuline.

2.3.3 Diabète gestationnel

Ce diabète (14% des femmes enceintes) apparaît lors d'une grossesse. Il se développe une intolérance au glucose due à une sécrétion insuffisante d'insuline dans le cadre d'une résistance à l'action de celle-ci augmentée durant la grossesse. Ce diabète est en général asymptomatique d'où l'importance du dépistage chez la femme enceinte. Certains facteurs de risques sont associés à son apparition tels que :

- ethnies non-caucasienne
- obésité
- âge > 30 ans
- anamnèse familiale de diabète de type 2 positive
- femme ayant déjà accouché d'un nouveau-né de plus de 4kg

Ces patientes nécessitent un traitement d'insuline ainsi qu'une surveillance étroite de leur glycémie durant la grossesse et en post-partum. Le nouveau-né sera aussi encadré étroitement par une équipe multidisciplinaire.

2.3.4 Autres diabètes :

Les autres formes sont plus rares. On distingue par exemple :

- les MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young), en général non insulino-dépendants. Sont fortement déterminés par une composante génétique.
- les diabètes secondaires à d'autres maladies telles que des maladies pancréatiques, endocriniennes ou hépatiques.

L'hémochromatose ou certaines mutations de l'ADN (Acide Désoxyribonucléique) mitochondrial.

- le diabète lipoatrophique (disparition du tissu adipeux, hyperlipidémie, stéatose hépatique, insulino-résistance majeure).
- le diabète induit par des traitements médicamenteux (ex: corticoïdes, diurétiques, neuroleptiques, certains immunosuppresseurs...) (Organisation mondiale de la Santé, 2016)

2.4 Diabète non insulino-dépendant (DNID) ou (TD2)

2.4.1 Définition

Le diabète de type 2 qui touche les deux sexes avec une discrète majorité masculine, concerne surtout des individus âgés de plus de 50 ans, il est toutefois en progression chez les sujets entre 30 et 50 ans et même en train d'apparaître comme une complication fréquente de l'obésité de l'enfant, surtout au U.S.A. (United States of America)

On estime que 80 % de l'ensemble des diabétiques sont des diabètes de type 2, 80 % d'entre eux étant en surpoids ou obèses.

Le terme diabète non insulino-dépendant a été abandonné pour diabète de type 2, car si au moment du diagnostic et pendant au moins une décennie l'insulino-thérapie n'est pas nécessaire au traitement, celle-ci au contraire, est souvent indispensable ou très utile (diabète insulino- requérant ou insulino-nécessitant) après plusieurs années d'évolution, du fait d'une insulino-pénie progressive et inéluctable.

Cette forme de diabète, par sa fréquence, est responsable de la très grande majorité des complications liées à l'ensemble des diabètes. Ainsi, ce diabète longtemps qualifié de « petit diabète », est en réalité un redoutable et « silencieux » pourvoyeur de complications. (Halimi, s. d.)

2.4.2 Physiopathologie :

Elle est complexe et associée :

- Un trouble de l'insulino-sécrétion :
 - Qualitativement, diminution du pic de réponse précoce aux aliments, en particulier au glucose.
 - Quantitativement, diminution des capacités insulino-sécrétoires qui se majorent progressivement dans le temps pour aboutir de façon plus ou moins tardive à une insulino-pénie profonde.
 - Des troubles de la sensibilité à l'insuline ou insulino-résistance : diminution des effets de l'insuline sur les tissus insulino-sensibles (tissus musculaires, tissus adipeux, foie). Pour ce dernier le trouble est caractérisé par une hyperproduction de glucose par le foie, expliquant l'hyperglycémie à jeun et une partie des hyperglycémies interprandiales. L'insulino-résistance est donc caractérisable au niveau des tissus périphériques, en particulier, du transport du glucose dans le muscle, dans le tissu adipeux et de la production hépatique de glucose. Cette insulino-résistance est aggravée par l'hyperglycémie et l'excès d'acide gras libre circulants ou de triglycérides stockés en excès dans le muscle. L'excès de la production hépatique de glucose est aussi majoré par les taux élevés d'acides gras circulants

Ces deux troubles sont présents d'une façon plus ou moins marqués mais toujours associés chez l'ensemble des diabétiques de type 2, toutefois, les troubles de l'insulino-sécrétion semblent être les premiers à apparaître dans le temps.

De plus : la carence en insuline, en regard des niveaux glycémiques, est liée à des troubles de la cellule bêta de l'îlot de Langerhans, qui sont aggravés par l'hyperglycémie elle-même « glucotoxicité », et par les taux élevés d'acides gras circulants « lipotoxicité ». On constate de façon non constante des dépôts de substances amyloïdes dans les îlots de Langerhans. On considère que la diminution de la masse des cellules bêta est de l'ordre de 50 %, au moment du diagnostic de diabète (UKPDS diapos)(United Kingdom Prospective Diabetes Study).(Halimi, s. d.)

2.4.3 Hérité

Elle est fortement présente dans cette affection, l'absence d'hérité chez un patient suspecté de diabète de type 2, devant faire discuter une autre cause de diabète. Il existe ainsi une concordance supérieure à 90 % chez les jumeaux monozygotes, on trouve des familles ou des groupes ethniques très affectés par cette forme de diabète, enfin, certaines formes rares (MODY), sont dues à des mutations mono géniques et n'entrent pas dans le cadre du diabète de type 2. Toutefois, la plupart des diabètes de type 2 sont vraisemblablement secondaires à des troubles polygéniques.

L'environnement joue un rôle important expliquant la forte augmentation de prévalence de cette affection.

L'excès pondéral, l'excès d'apport calorique et principalement d'origine lipidique, la sédentarité jouent des rôles déterminants dans l'émergence de cette affection. De plus, parmi les obèses, ceux dans la répartition des graisses est centrale ou androïde sont ceux qui deviennent diabétiques de type 2.(Halimi, s. d.)

2.4.4 Biologie

Le diagnostic de diabète est aujourd'hui porté à partir 1,26 g/l (7mmol/l) de glycémie à jeun (vérifiée à 2 reprises), ou d'une glycémie à 2 g/l à n'importe quel moment de la journée (même après un repas). Une glycémie entre 1,10 et 1,25 g/l doit être vérifiée, si elle est confirmée, on parlera d'intolérance au glucose pouvant évoluer vers un diabète de type 2. Il est alors légitime, de mettre en place des mesures de prévention pour réduire l'évolution vers le diabète de type 2 (activité physique, modification qualitative et quantitative de l'alimentation).

Les mesures des glycémies capillaires ou de l'Hémoglobine glycosylée ou glyquée (HbA1C) ne sont pas considérées aujourd'hui comme des moyens de dépistage du diabète. Ce sont en revanche d'excellents moyens de surveillance du diabète, glycémie capillaire pour motiver le patient et l'aider à gérer sa maladie et HbA1C : examen trimestriel permettant de

connaître rétrospectivement l'équilibre glycémique moyen et de préciser si les objectifs sont atteints (objectif idéal $\leq 6,5\%$).

La glycosurie : elle est souvent un moyen de dépistage (médecine du travail) de diabète. Toutefois, le seuil rénal du glucose étant $\geq 1,8$ g/l, la glycosurie, surtout à jeun, est très en retard sur le diagnostic (5 à 10 ans).

L'HGPO (l'acronyme d'hyperglycémie provoquée par voie orale) : elle n'a pas sa place dans le diagnostic du diabète de type 2, lorsque la glycémie à jeun est $\geq 1,26$ g/l contrôlée.

Cétonurie (Les corps cétoniques dans les urines) : elle est pratiquement toujours absente dans cette forme de diabète, même en cas d'insulinopénie importante. Toutefois, sa présence signe une carence insulinaire très profonde, elle doit donc être recherchée chez tout diabétique de type 2 en cas de fortes poussées hyperglycémiques, de perte de poids rapide, ou de symptomatologie clinique tapageuse. (Halimi, s. d.)

Chapitre II

La méta-analyse

3 La méta analyse

3.1 Définition

La méta-analyse (meta-analysis) est une revue systématique à laquelle s'ajoute une analyse statistique combinant les données de toutes les publications recensées. Elle aboutit à un résultat original, comme révéler des tendances qui ne pouvaient pas être vues à partir de chaque article de recherche pris séparément. Les méta-analyses sont très utilisées pour des études sur la santé, le climat, l'occupation des sols, la production agricole, l'écologie, etc.

La méta-analyse est une compilation et une synthèse d'études variées déjà existantes sur un sujet donné. Elle permet de solidifier et de clarifier les conclusions tirées des différentes études.

Elle répond à une méthode précise, tant pour la recherche, la sélection, la présentation et l'analyse des études disponibles pour une question donnée. C'est une tâche complexe et considérable, car les informations médicales sont aujourd'hui très facilement accessibles et très nombreuses. La méta-analyse est basée sur un protocole précis, fiable et reproductible, ainsi les résultats restent les mêmes, quel que soit l'auteur de l'analyse.(Colombet, 2015).

3.2 L'intérêt de la méta-analyse

Le but de la méta-analyse est de regrouper une grande quantité d'informations sur un sujet donné. Cela permet d'augmenter la probabilité de trouver un résultat statistiquement significatif, c'est-à-dire un résultat fiable, qui prouve correctement une donnée. On parle alors d'augmentation de la puissance statistique.

Dès qu'il existe plusieurs études ayant entrepris de répondre à une même question en objectif principal ou secondaire, la méta-analyse devient possible. Elle est une méthode incontournable pour faire la synthèse de ces études. Elle permet d'apporter une réponse précise et globale en accord avec l'ensemble des connaissances du moment. Le champ d'application est seulement limité à celui des études déjà existantes.(Maison, 2010a)

Le premier domaine d'application est l'évaluation de l'efficacité et des effets secondaires des traitements médicamenteux. La méta-analyse peut également être très utile dans d'autres domaines tels que l'épidémiologie, la prise en charge thérapeutique, le soin en général, le dépistage ou le diagnostic.(MAISON, 2010)

Les premières méta-analyses datent des années 70 et leur nombre ne cesse d'augmenter depuis, car leur intérêt est indéniable.

Elle peut également aider à trancher, dans un sens ou dans l'autre, quand les résultats sont contradictoires.

Son côté synthèse permet également de rassembler les données afin d'obtenir une réponse précise à une question donnée. Cela est particulièrement utile dans les domaines de recherche où les données s'accumulent.(*La méta-analyse des essais cliniques*, s. d.)

3.3 Les types de la méta analyse

Il existe plusieurs types de méta-analyses, mais on distingue principalement :

3.3.1 La méta analyse sur données individuelles

Les données individuelles sont les données de chaque sujet (patient) ayant participé à ladite étude, elles sont obtenues à partir des questionnaires ayant été utilisés pour la collecte des données de chaque sujet de chaque étude ou bien à partir des bases de données compilant ces mêmes informations, La méta analyse sur données individuelles demeure la méthode de référence. Elle permet une vérification et une analyse approfondie des données. Elle est néanmoins plus chronophage que la méta analyse de données agrégées. (Patrick Maison Recherche en soins infirmiers 2010/2 (N° 101))(Maison, 2010a)(Truc & Alderson, 2010)

3.3.2 La seconde est la méta analyse sur données agrégées (résumées)

Les données résumées correspondent aux informations globales, par exemple sous forme de moyenne ou de fréquence pour l'ensemble des patients inclus dans l'étude. Elles sont obtenues le plus souvent par la lecture de l'article exposant les résultats de chaque étude généralement extraite de publications. (Patrick Maison Recherche en soins infirmiers 2010/2 (N° 101),)(Truc & Alderson, 2010)

Si dans l'absolu les méta-analyses sur données individuelles permettent une plus grande souplesse voire robustesse de l'analyse statistique finale, il est souvent difficile d'obtenir toutes les bases de données de toutes les études qu'il serait souhaitable d'inclure dans la méta-analyse. Cette limite peut être lourde de conséquences dans le cadre d'un travail de synthèse qui se doit, comme nous le verrons, d'être le plus exhaustif possible dans la recherche et la sélection des études afin de ne pas aboutir à un résultat global biaisé. Ainsi, les méta-analyses sur données résumées sont les plus courantes. (Patrick Maison Recherche en soins infirmiers 2010/2 (N° 101), pages 18 à 24).(Maison, 2010b)(Truc & Alderson, 2010)

3.3.3 Les étapes de la méta analyse

Ces étapes doivent être suivies par tout protocole de méta-analyse :

3.3.3.1 La recherche d'étude

La recherche d'étude doit être la plus exhaustive possible, afin de minimiser tout biais de publication. En effet, le résultat obtenu pour une étude est déterminant pour sa publication et les études avec un résultat significatif ont plus de chance d'être publiées d'une part et dans des revues à impact élevé et à large diffusion internationale d'autre part. Il est alors nécessaire de réaliser une recherche d'étude portant sur une question, la plus exhaustive possible. Pour cela, toutes les sources d'informations permettant d'avoir connaissance de l'existence d'une étude doivent être sollicitées. La simple connaissance de l'existence d'une étude terminée ou

en cours est intéressante. Elle permet de contacter les responsables et de leur demander de transmettre des données nécessaires à la réalisation de la méta-analyse. La présentation des résultats peut être sous différentes formes : des articles scientifiques publiés dans des revues biomédicales, des résumés de communications orales ou écrites lors de congrès, une déclaration auprès d'organismes d'enregistrement ou de registre d'étude ou tout rapport d'étude pouvant être détenue pas un promoteur.

La principale source et la première consultée sont les bases de données bibliographiques informatisées. Aucune base bibliographique n'étant exhaustive, il est souhaitable d'en interroger plusieurs. La principale dans le domaine biomédical est MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), disponible en accès libre sur Internet (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Trois autres bases de données généralistes existent : EMBASE (Excerpta Medica Database), BIOSIS (BioSciences Information Service of Biological Abstracts) et PASCAL (Preservation and Access Service Center for Colorado Academic Libraries). Et d'autres bases spécialisées peuvent également être utiles. Ensuite, la recherche doit s'enrichir afin de tendre vers l'exhaustivité par tous les moyens disponibles et en étant persévérant et méthodique.

La bibliographie citée par les publications constitue une source de références facile et particulièrement intéressante pour les études anciennes. Des études non publiées peuvent également être trouvées : dans les actes des congrès, en interrogeant directement des experts, chercheurs et investigateurs du domaine, en consultant des registres d'études nationaux ou internationaux. Quand le sujet porte sur un médicament ou autres produits de santé, il est possible d'interroger le ou les fabricants concernés.

3.3.3.2 Sélection et inclusion

Les études destinées à être incluses dans la méta-analyse doivent faire l'objet d'une sélection soignée, à la fin de la phase de recherche bibliographique. Une première pré-sélection a pour but d'éliminer les études sans rapport avec la problématique de la méta-analyse, mais qui ont été retenues par la recherche bibliographique qui doit ratisser très large

(très sensible et peu spécifique) pour être la plus exhaustive possible. Après cette présélection fastidieuse débute la sélection proprement dite. Le but de cette phase est de ne retenir que des travaux répondant aux critères de sélection préalablement définis dans le protocole pouvant concerner : la population, la pathologie, l'intervention, le critère de jugement et la méthodologie.

Les critères de sélection des études doivent être définis a priori afin d'éviter au maximum que le choix des études se fasse en fonction de leurs résultats ou d'autres facteurs subjectifs (renommée des auteurs, ancienneté, etc.).

Il convient ici de ne pas oublier qu'un des avantages de la méta-analyse par rapport à une seule étude est l'obtention d'une estimation de l'effet global à partir d'une population plus large. La sélection ne devra donc pas être trop sélective sous peine de perdre cet intérêt. Toujours dans ce but d'exhaustivité, autant que possible, la langue de rédaction des résultats des études ne doit pas être un critère de sélection.

Il arrive parfois qu'une même étude soit publiée à plusieurs reprises. Il est important de repérer ces publications multiples afin de ne pas sur-représenter certaines données et de conserver une indépendance entre les différentes unités statistiques de la méta-analyse. Leur identification peut se faire par : le nom des auteurs, l'acronyme de l'étude, l'intervention (traitement), le nombre de patients, le pays d'origine, les années de diffusion...

La lecture et la sélection des études par deux personnes différentes est impérative pour plusieurs raisons : des erreurs d'inattention sont inévitablement commises dans cette tâche qui s'avère fastidieuse si le nombre d'études est élevé, le manque d'information dans les publications conduit parfois à une interprétation qui peut différer suivant les lecteurs. La double lecture permet de discuter ces points. Les discordances notées à la fin de cette double lecture pourront être résolues par concertation et obtention d'un consensus entre les deux lecteurs, ou tranchées par un troisième méta-analyste.

3.3.3.3 Extraction

La phase suivante d'extraction des données est réalisée de façon concomitante à la sélection, lors de la lecture des études. Une même fiche d'extraction préétablie à partir du protocole doit être utilisée par les deux méta-analystes réalisant le travail de sélection et d'extraction des données.

Les éléments recueillis dans ce type de fiche dépendent fortement du domaine de la méta-analyse, mais ils doivent comporter des informations concernant :

- Les caractéristiques des études (la méthodologie, les effectifs, les caractéristiques de la population, de la pathologie et de l'intervention...) et
- Les données nécessaires à l'estimation de l'effet global (prévalence, incidence, moyenne de l'effet, ou fréquence de succès...)

L'extraction des données peut nécessiter un contact direct avec les auteurs des études lorsqu'il existe des discordances entre plusieurs parties de la publication, que des données ne figurent pas dans la publication ou encore si les données brutes figurent sous forme de graphique et sont donc plus difficiles à extraire. Parfois l'extraction complète ne peut être réalisée faute d'accès à l'ensemble des informations d'intérêt, l'étude ne peut alors être incluse dans la méta-analyse.

Entre la phase initiale de recherche volontairement peu spécifique, mais très sensible et la phase finale de l'extraction, le nombre d'études finalement retenues chute habituellement de façon drastique.

3.3.3.4 Biais de publication

Les études ont d'autant plus de chance d'être publiées que leurs résultats s'avèrent statistiquement significatifs. De ce fait la littérature peut ne pas refléter la réalité, mais en donner un aperçu plutôt optimiste. Cette situation est susceptible de biaiser le résultat d'une méta-analyse (biais de publication) et justifie la recherche d'exhaustivité.

La publication sélective a plusieurs causes : les auteurs peuvent considérer d'emblée que leurs résultats sont sans intérêt, les comités de lecture des revues rejettent plus facilement un résultat non significatif, et les commanditaires (promoteurs et/ou financeurs des travaux) jugent éventuellement délétère la publication de résultats peu favorables.

La méthode la plus utilisée pour rechercher un biais de publication est graphique. Il s'agit de représenter la distribution des effets standardisés d'études en fonction de leur effectif ou au mieux de leur déviation standard. Si la répartition sur cette figure dite « funnel plot » est en entonnoir symétrique (« funnel »), on peut considérer que les effets d'un éventuel biais de publication sont limités.

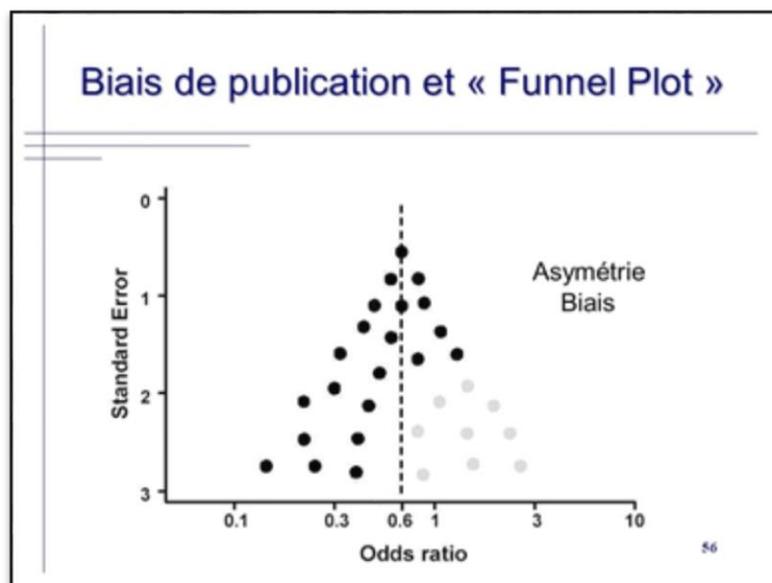


Figure 1 : effet standardisé (Lamoril,2008)

3.3.3.5 Analyse

- Effet standardisé

L'effet que l'on cherchera à quantifier et/ou à comparer dans la méta-analyse peut être une variable quantitative ou qualitative. On entend par effet ici, le paramètre que l'on souhaite estimer qui peut prendre différentes formes, par exemple : un effet d'une intervention sur un paramètre clinique (poids, pression artérielle, guérison, etc.) ou bien une prévalence ou une incidence (d'une pathologie, de l'utilisation d'une stratégie...). La méthode de quantification et d'analyse différera alors selon le type de variable. Si la méta-analyse de variables qualitatives est plus courante et la méthode plus consensuelle, il est tout aussi possible de réaliser une méta-analyse à partir d'une variable quantitative et donc par exemple à partir des moyennes et écarts-types recueillis dans les différentes études considérées.

Pour chacune des études, il est nécessaire d'avoir une estimation de l'effet étudié et donc du ou des paramètres d'intérêts. La méthode d'estimation doit être standard à toutes les études. Le principe repose sur une pondération de l'effet brut de chaque étude par l'inverse de la variance (voir par l'effectif) de chaque étude.

Effet standardisé = d_i = effet dans l'étude i / variance observée dans l'étude i

- Effet global

L'effet global correspond à la moyenne des effets standardisés de chaque essai, pondérée par l'inverse de leur variance. Cette pondération permet aux essais dont les résultats ont une faible variance de contribuer fortement à l'estimation commune, contrairement aux essais avec des résultats à forte variance. Sachant que la variance qui est aussi le reflet de la précision dépend du nombre de sujets inclus dans l'étude, les études incluant le plus grand nombre de patients auront plus d'influence sur l'effet global.

3.3.3.6 Hétérogénéité

La méta-analyse a pour but de quantifier un effet commun à toutes les études incluses. Cela suppose une homogénéité c'est-à-dire qu'elles étudient bien toutes le même effet. Afin de tester cette hypothèse, on doit réaliser un test d'homogénéité afin de vérifier si au moins l'une de ces études ne se différencie pas de l'ensemble. En cas de significativité du test et donc d'hétérogénéité, se posera la question du bien-fondé d'une analyse conjointe de toutes ces études. Il convient alors de retrouver là où les études responsables de cette hétérogénéité. Pour cela, le test d'hétérogénéité est répété en retirant la ou les études qui semblent responsables jusqu'à l'obtention d'un test non significatif. Une fois identifiée(s) la ou les études, il s'agira de trouver quelles sont leurs caractéristiques qui diffèrent : population, intervention, méthode de mesure... et qui pourrait expliquer l'hétérogénéité.

Le test statistique utilisé pour évaluer cette hétérogénéité est principalement le test Q de Cochran dont le principe est celui d'un test de Chi² à k-1 degré de liberté où k est le nombre d'études.

En cas d'hétérogénéité significative, il est possible de poursuivre la méta-analyse soit en excluant la ou les études sources d'hétérogénéité soit en utilisant un modèle aléatoire qui tiendra compte d'une variabilité entre les études contrairement au modèle fixe. Ce qui aura pour conséquence d'élargir l'intervalle de confiance de l'estimation de l'effet global.

3.3.3.7 Analyses complémentaires

Il est possible de réaliser des analyses en sous-groupes, en départageant les études en fonction de paramètres d'intérêt, par exemple : l'ancienneté des études, leurs méthodologies (observationnelles/expérimentales), la dose utilisée (les études utilisant une dose moyenne inférieure à la médiane globale versus celles utilisant une dose supérieure).

Pour les paramètres continus (comme pour l'exemple de la dose), il est possible aussi sous certaines conditions de réaliser une méta-régression, c'est-à-dire une régression linéaire

entre l'effet standardisé et la dose moyenne observée dans chaque étude par exemple, en utilisant une pondération toujours sur l'inverse de la variance.

La méta-analyse permet aussi de réaliser des comparaisons indirectes par exemple entre deux interventions n'ayant jamais été comparées entre elles directement, mais chacune ayant été comparée à de tierces interventions. Ce type de comparaisons qui peuvent être multiples et en réseau doit être interprété avec précaution.

3.3.3.8 Présentation des résultats

La présentation des résultats d'une méta-analyse est elle aussi relativement standardisée. Deux étapes importantes doivent être respectées : la présentation descriptive des études incluses dans la méta-analyse et la représentation le plus souvent graphique des effets standardisés de chaque étude et l'effet global. Des logiciels spécifiques comme le Comprehensive Meta-analysis peuvent être utilisés afin de réaliser la présentation finale, mais aussi la plupart des étapes précédentes. (St-Amand et al., 2013)

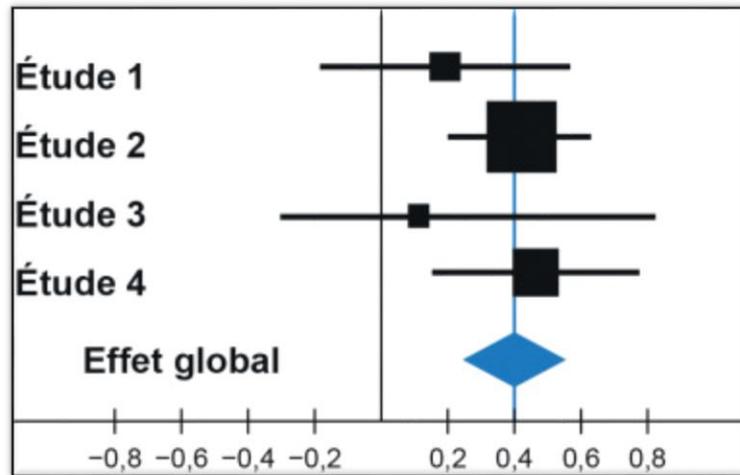


Figure 2:effet global méta-analyse (coulm,2022)

Chapitre III

Polymorphisme

4 Polymorphismes

4.1 Définition

Le polymorphisme génétique est l'existence d'états alternatifs de l'ADN, déterminant la variation des niveaux supérieurs d'intégration de l'organisme. Il existe différents types de modifications du génome qu'on appelle "mutations".

Les plus étudiées sont les substitutions nucléotidiques dans les régions codantes et régulatrices (del Bosque-Plata et al., 2021)

On peut dire aussi que ce sont des variations individuelles de la séquence nucléotidique, entraînant l'existence au même locus d'au moins 2 formes différentes de séquence, appelés "allèles", et dont la fréquence est supérieure à 1% dans la population (intra ou extra-génique), d'effet neutre.

Ces modifications peuvent avoir lieu soit :

- En dehors du gène
- Dans une région non codante d'un gène (intron)
- Ou Dans une région codante, mais sans altérer la signification.

(Patillon, s. d.)

4.2 Le polymorphisme nucléotidique simple (SNP)

4.2.1 Définition

Les SNP (pour single nucleotide polymorphism), prononcés Snips, correspondent à des variations mineures du génome au sein d'une population. Il existe une modification d'un composant de base de l'ADN qui est le "nucléotide".

Les SNP sont très répondeu dans le monde de la génétique, car en prenant deux personnes au hasard, nous retrouvons en moyenne 3 millions de SNP.

Comme la plupart du temps ces variations sont silencieuses, et à l'origine de nos différences morphologiques, elles peuvent être aussi à l'origine de maladies génétiques, ou prédisposante a d'autre maladies. (Mathur et al., 2018)

Dans un SNP, l'allèle le moins fréquent dans la population est souvent noté en minuscule et sa fréquence est dite fréquence allélique mineure (MAF).

Si la MAF d'un SNP est inférieure à 0.05 (ou inférieure à 0.01 selon la littérature) alors le SNP est dit variant rare, si ce n'est pas le cas on dit variant commun.(36695.pdf, s. d.)

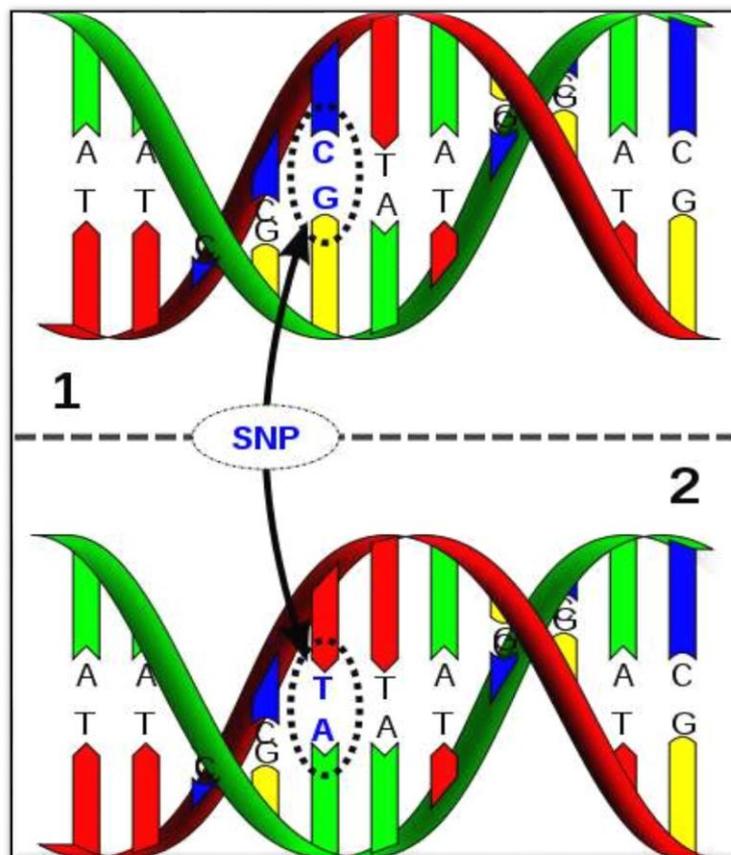


Figure 3 : Les SNP sont des variabilités ponctuelles de la séquence d'ADN. © David

Hall / Licence *Creative Commons*

4.3 Le diabète de type 2 et polymorphismes

Le diabète de type 2 est parmi les troubles métaboliques les plus courants, mais il est complexe, car il est caractérisé par des anomalies de la fonction des îlots pendant le jeûne et les états postprandiaux entraînant une hyperglycémie.

Le trouble résulte d'une interaction complexe entre la prédisposition génétique et les expositions environnementales (principalement celles affectant l'apport nutritionnel et la dépense énergétique). À ce jour, des études d'association à l'échelle du génome ont identifié plus de 200 locus hébergeant des variantes génétiques communes qui prédisposent au diabète de type 2, bien que l'ampleur de l'effet de beaucoup d'entre elles soit faible. La plupart de ces variants influencent la fonction des cellules β et la sécrétion d'insuline. (Laurenti et al., 2020)

4.4 Le facteur de transcription 7-like2 (TCF7L2)

TCF7L2 (Transcription factor 7-like 2) est le locus le plus puissant pour le diabète de type 2 (T2D) et le premier à avoir été robustement reporté par des études de liaison génomique.

C'est un trans-facteur de transcription qui forme une partie fondamentale du Wnt (Wingless-related integration site) voie de signalisation. Ce gène comprend des régions de séquences qui correspondent à des domaines fonctionnels.

Une majorité de variantes de risque associées avec T2D par GWAS (genome-wide association study) semblent affecter la fonction des îlots de Langerhans.

L'association du TCF7L2 avec le DT2 est l'une des associations les plus puissantes génétiquement découvertes dans des études de complexes maladies, car ça a été systématiquement reproduit dans plusieurs populations malgré de diverses origines génétiques. Les mécanismes dont le TCF7L2 exerce son effet sur le DT2 sont pas encore bien compris. Mais on peut décrire les principaux mécanismes moléculaires de la relation entre TCF7L2 au DT2. (Zhou et al., 2014)

4.4.1 Caractéristiques du gène TCF7L2

Le gène humain TCF7L2 a été cartographié sur le chromosome 10q25.3 et initialement séquencé dans le cancer colorectal (CRC) lignées cellulaires. TCF7L2 a 18 exons, qui présentent un schéma d'épissage complexe dans différents tissus. Ce gène comprend des régions de séquence hautement conservées qui correspondent à des domaines fonctionnels, Comme :

Le domaine de liaison de la The b-catenin binding domain Correspond à l'exon 1, et le domaine HMG box binding correspond aux exons 10 et 11 du TCF7L2 humain (hTCF4). Ces deux domaines sont hautement conservés entre les espèces.

De plus, TCF7L2 possède des séquences hautement conservées dans la région 30 de l'exon 18, avec des modèles d'épissage similaires à ceux du facteur de transcription T-cell factor1 gène (TCF1). Parmi ces variantes courantes, la plus grande prédisposition à la maladie est sans doute conférée par l'allèle T à rs7903146 dans TCF7L2

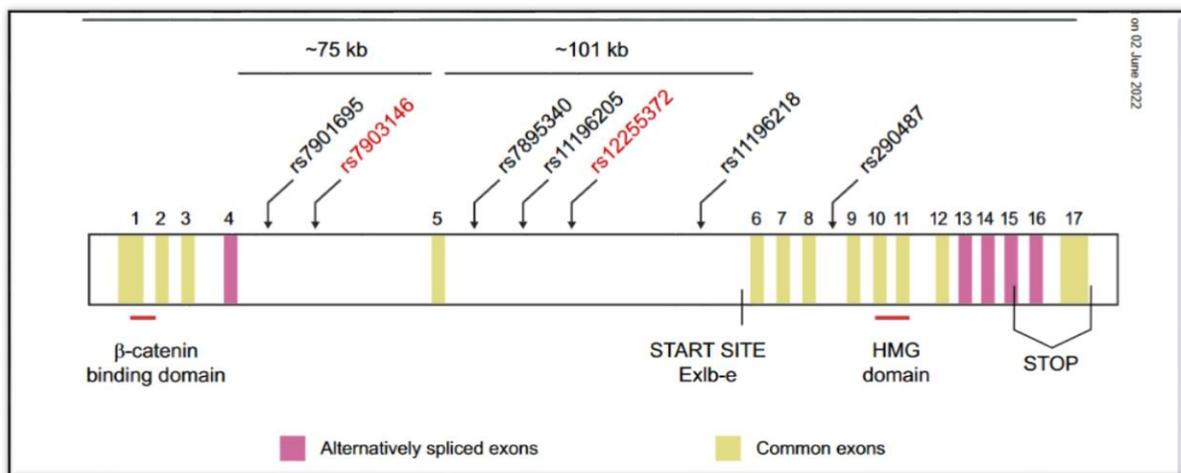


Figure 4 : structure of the TCF7L2 gène. localization of the risk 4, 5, and 8 SNPs.
(Laura del Bosque-Plata, 2021)

4.5 Rs7903146 dans le gène TCF7L2

Le polymorphisme rs7903146 dans TCF7L2 est associé à un léger défaut de sécrétion d'insuline. Ce qui entraîne une altération à la compensation de diminution de l'action de l'insuline, comme en témoigne la comparaison de la relation hyperbolique entre la sensibilité des cellules β et l'action de l'insuline chez les sujets avec et sans 2 copies de l'allèle associé au diabète (T). Une suppression postprandiale altérée de la sécrétion de glucagon est également susceptible d'engendrer une hyperglycémie postprandiale, notamment dans les situations où la sécrétion d'insuline est altérée.

Ce polymorphisme est caractérisé par la présence d'une base de cytosine (C) ou d'une base de thymine (T) qui sont définis comme le variant commun et l'allèle le moins commun, respectivement. (del Bosque-Plata et al., 2021)

4.6 Le Rôle possible du Snp rs7903146 TCF7L2 dans la pathogenèse du DT2

TCF7L2 (transcription factor 7-like 2) est un facteur de transcription jouant un rôle dans la voie de signalisation Wnt, qui régule les fonctions des cellules des îlots pancréatiques, telles que la prolifération et survie cellulaire. Une étude précédente a montré que l'augmentation de l'apoptose des cellules β était associée à une diminution de l'activité du TCF7L2, entraînant la régulation à la baisse de la sécrétion d'insuline. Le gène TCF7L2 est situé sur le chromosome 10q.25.2– 25.3, également connu sous le nom de locus TCF4. Des études antérieures ont indiqué que les personnes atteintes de DT2 sont plus susceptibles d'être portantes du variant génétique (rs7903146) de ce gène.

En outre, des études sur diverses populations ethniques ont montré que la mutation de ce gène était associée à TCF7L2 d'une manière autorégulatrice via la liaison du complexe protéique transcriptionnel sur rs7903146.

De plus, la voie de signalisation Wnt contrôle également la transcription du gène du pro-glucagon (glucagon-like peptide), qui régule les hormones incrétines comme le peptide-1

de type glucagon qui inhibe l'activité du glucagon et maintient la mobilité des aliments de l'estomac au duodénum, ainsi le polypeptide gastrique inhibiteur qui est produit par cellules K intestinales.

Des mutations dans TCF7L2 entraînent également une réduction d'expression du gène du pro-glucagon et, par conséquent, réduction de la production de peptide-1 de type glucagon.

Ainsi, le TCF7L2 est exprimé aussi dans d'autres organes, tel que le muscle squelettique, intestin, et foie, qui sont tous également impliqués comme médiateur de l'homéostasie métabolique.

La surexpression de la β -catalase produit des effets réciproques à la gluconéogenèse sur le foie. D'autre part, la voie de signalisation Wnt régule négativement l'adipogenèse, et les ligands Wnt produits par les adipocytes peuvent également fonctionner comme facteurs endocriniens et paracrines. En se basant sur ces études, les rôles possibles de TCF7L2 dans la pathogenèse de T2DM (Type 2 Diabetes Mellitus) sont résumés dans la figure.

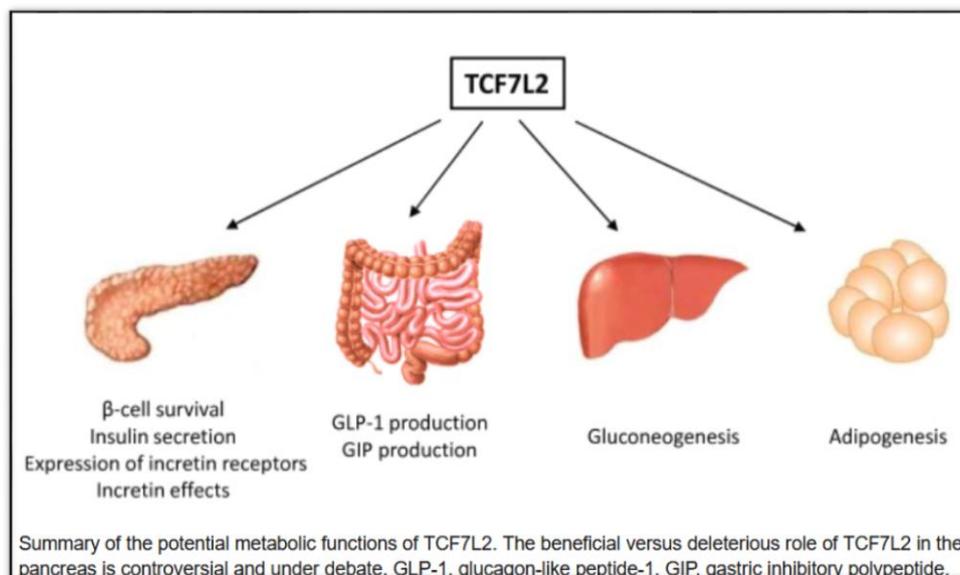


Figure 5 : Possible role of TCF7L2 in the pathogenesis of T2DM

(Beska Z Witka, 2019)

Partie pratique

Méthodes

5 Méthodes

5.1 Polymorphisme d'intérêt

Notre choix, dans cette étude a porté sur un polymorphisme du gène **TCF7L2** (transcription factor 7-like 2), dont l'implication dans la survenue du diabète a été prospectée dans de nombreuses études avec des résultats contradictoires. Il s'agit d'un locus le plus puissant pour le diabète de type 2 (**T2D**) et le premier locus à avoir été robustement reporté par des études de liaison génomique. Parmi ses variantes courantes, la plus grande prédisposition à la maladie est sans doute conférée par l'allèle **T** à **rs7903146** dans **TCF7L2**, qui est associé à un léger défaut de sécrétion d'insuline. Ce polymorphisme a fait également l'objet de plusieurs études de recherche dans le monde entier pour son association avec le diabète. Au cours de ces études, nous avons pu réunir une base de données conséquente sur la distribution de ce polymorphisme dans la population générale.

5.2 Réalisation de la méta-analyse

5.2.1 Stratégie de recherche

Notre travail de recherche consiste en une méta-analyse regroupant des études tirées de la littérature électronique (*en ligne*) sur notre thématique en utilisant la base de données **PubMed** (**PMC**) ; c'est le principal moteur de recherche de données bibliographiques de l'ensemble des domaines de spécialisation de la biologie et de la médecine. Il a été développé par le centre américain pour les informations biotechnologiques (**National Center of Biotechnologies Information : NCBI**), et est hébergé par la bibliothèque américaine de médecine des instituts américains de la santé. PubMed est un moteur de recherche gratuit donnant accès à la base de données bibliographique **MEDLINE** rassemblant des citations et des résumés d'articles de recherche biomédicale. Cette base de données est gérée et mise à jour par la bibliothèque américaine de médecine. Dans la présente méta-analyse, nous avons utilisé les moteurs de recherche des bases de données suivantes :

- NCBI

- PubMed
- Google scholar.
- Science direct Elsevier.

Afin de prospecter l'implication de notre polymorphisme d'intérêt sélectionné dans la survenue du diabète de type 2. Nous avons procédé à une recherche en utilisant le mot-clef suivant :

- Polymorphism, TCF7L2, DT2, Snp rs7903146
-

5.2.2 Sélection des études

5.2.2.1 Critères d'inclusion

Les études ainsi trouvées sur la base de données **PubMed** ont été sélectionnées selon les critères suivants :

- Une exploration de l'association du polymorphisme en question et le risque de l'apparition du **DT2**.
- Une étude construite selon le modèle du type cas-témoins établi selon des critères définis :deux groupes indépendants(cohortes)de patients et de témoins, avec des critères bien définis de chaque groupe.
- La disponibilité dans la publication de la taille des deux cohortes (patients et témoins) avec les fréquences génotypiques des trois génotypes (homozygote sauvage, hétérozygote e et homozygote muté) et/ou alléliques (allèle sauvage et allèle muté) permettant le calcul de l'**Odds Ratio (OR)** et de la valeur ***p* (*p-value*)**.
- Présentant une clarté de la présentation des résultats et de la discussion.
- Publier entre 2006 et 2019.
- Réaliser en temps qu'études de cas-témoins.
- Comparant le même génotype.

5.2.2.2 Critères d'exclusion

Ont été exclues

- Les études sur le **TD2** prospectant l'effet de polymorphismes autres que ceux sélectionnés dans notre étude, et ce même s'il s'agit de ceux du même gène.
- Les études seraient exclues de la méta-analyse si le type de diabète n'est pas **TD2**
- Les études seraient exclues de la méta-analyse si la distribution des génotypes n'est pas conforme à l'équilibre de *Hardy-Weinberg* (**HWE :Hardy-Weinberg Equilibrium**) ou si cela n'est pas mentionné dans la publication.
- Les résultats non détaillés.

5.2.3 Extraction des données

De chaque étude incluse dans notre méta-analyse, nous avons extrait les informations suivantes : nom de(s) auteur(s), année de la publication (référence bibliographique), pays, ethnie de la population d'étude, les tailles des populations de malades et de témoins, les répartitions génotypiques et alléliques. Dans le cas où ces fréquences ne sont pas mentionnées, elles seront calculées à partir de l'effectif brut en rapport avec l'effectif de chaque cohorte.

5.2.4 Méthodologie de travail

Nous avons réalisé une étude analytique qui porte sur 86 articles scientifiques qui a pour objectif principal d'identifier l'association du polymorphisme majeur avec la pathologie du TD2. Notre étude s'est étendue de 30 avril 2022 à 20 juin 2022 ou on a travaillé selon la méthode Prisma (Gedda, 2015)

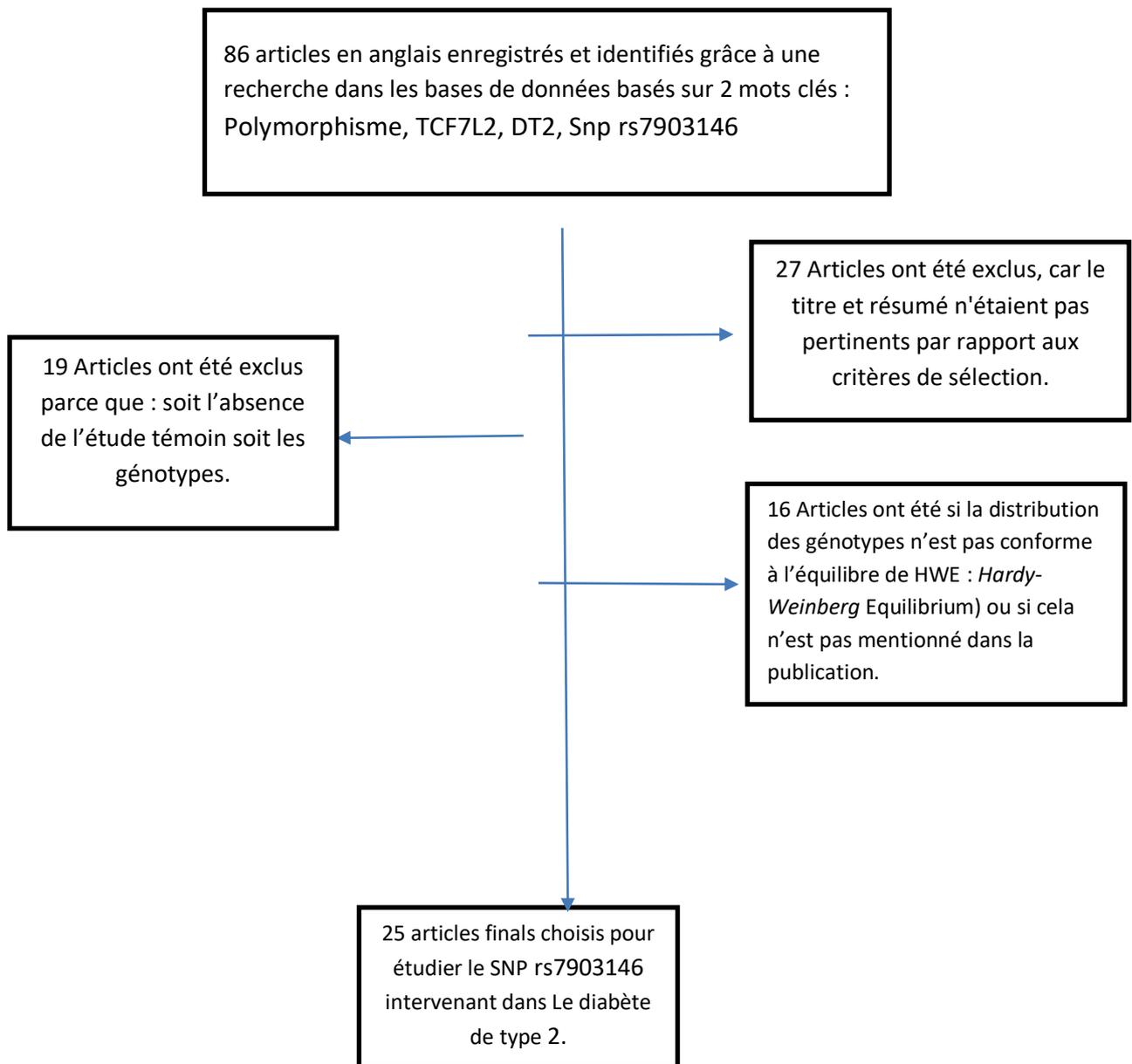


Figure 6 : L'organigramme des études incluses et exclues.

5.3 Tests statistiques

Pour prospecter l'association entre le polymorphisme sélectionné et le diabète dans cette méta-analyse, nous avons étudié précisément l'effet des allèles mutés dans les groupes de patients et témoins. Il s'agit d'une étude statistique basée sur le calcul de l'**OR** à Intervalle de Confiance (**IC**) et la valeur **p** dans le but de déterminer s'il existe une association significative entre le polymorphisme étudié et le risque d'apparition du **TD2**. Nous avons fait cela par la comparaison du nombre de fois où l'allèle est observé chez les patients par rapport au nombre de fois où il est présent chez les témoins. Si la valeur de **p** est inférieure au seuil de 0,05 ; la différence de distribution est statistiquement significative entre patients et témoins avec un effet probable de l'implication de l'allèle muté dans l'apparition de la pathologie en question. Cela a été fait pour chacune des études cas-témoins incluse dans notre prospection.

La méta-analyse a été faite avec le logiciel **Comprehensive Meta-Analysis V3.1 (CMA®)** (*Download Free Trial Software / CMA, s. d.*) (Téléchargeable sur le site www.meta-analysis.com). Le biais des publications utilisées est déterminé par le logiciel. Selon les mêmes critères, nous allons prospecter l'effet des allèles récessifs sous trois modèles :

Le modèle dominant : génotype homozygote sauvage + génotype hétérozygote *vs* génotype homozygote muté

Le modèle récessif : génotype homozygote sauvage *vs* génotype hétérozygote +génotype homozygote muté.

Le modèle allélique : allèle sauvage *vs* allèle muté.

Tableau I : modèles de comparaison pour l'étude de l'effet de polymorphisme TCF7L2

Effet analysé	TCF7L2
Effet dominant	CC+CT <i>vs</i> TT
Effet récessif	CC <i>vs</i> CT+TT
Effet allélique	C <i>vs</i> T
Effet co-dominant	CT <i>vs</i> CC+TT

PairW1	CC vs TT
PairW2	CC vs CT
PairW3	CT vs TT

- Le seuil de significativité est fixé à 0,05 (IC=95%). Toute valeur de p est inférieure au seuil de 0,05 implique que la différence de distribution est statistiquement significative entre patients et témoins selon le modèle de comparaison étudié.
- Pour illustrer et interpréter les résultats de la méta-analyse deux types de représentations graphiques seront générées:

5.3.1 Graphique en forêt (Forest plot) :

Il montre comment on représente les résultats individuels inclus dans la méta-analyse. Chaque ligne représente une étude. Les extrémités indiquent l'intervalle de confiance et le carré central est la statistique sommaire. Plus le carré est large plus l'étude est importante (poids plus élevé) dans la méta-analyse. Le diamant représente le résultat final sommaire. Le centre du diamant est le risque relatif final est les extrémités nous donnent les limites de l'intervalle de confiance à 95% pour les résultats (**figure 7**). (Gopalakrishnan & Ganeshkumar, 2013)

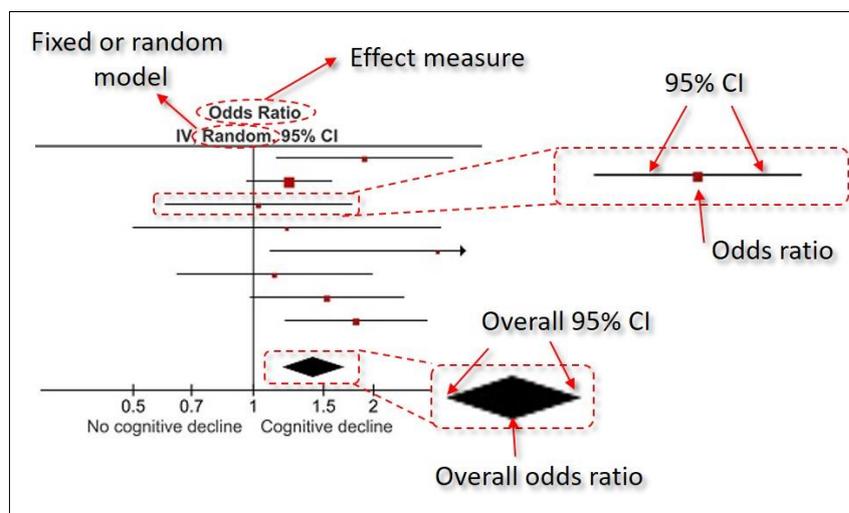


Figure 7 : modèle de représentation graphique en forêt (*forest plot*)

(Gopalakrishnan S, 2013)

5.3.2 Graphique en entonnoir (*Funnel plot*) :

C'est une représentation visuelle de données statistiques en nuage de point permettant de vérifier l'existence d'un biais de publication dans une méta-analyse. Il permet de représenter les estimations ponctuelles en fonction de la taille de l'échantillon pour chaque étude, pour être utile à cet effet. Dans un funnel plot, les estimations ponctuelles des différentes études, après une recherche systématique dans la littérature, sont reportées sur l'axe des x, de même que la moyenne de la méta-analyse. L'erreur standard des différentes études est reportée sur l'axe des y. Si le nombre d'études est suffisant (> 10), il est possible de montrer l'existence d'un biais de signalement ou de l'exclure, en fonction de la symétrie du funnel plot.

La symétrie dans cette représentation nous permet de conclure que, si l'on ne peut affirmer l'existence d'un biais dans le signalement, on ne peut pas non plus l'exclure complètement (**figure 8**). (Sterne et al., 2011)

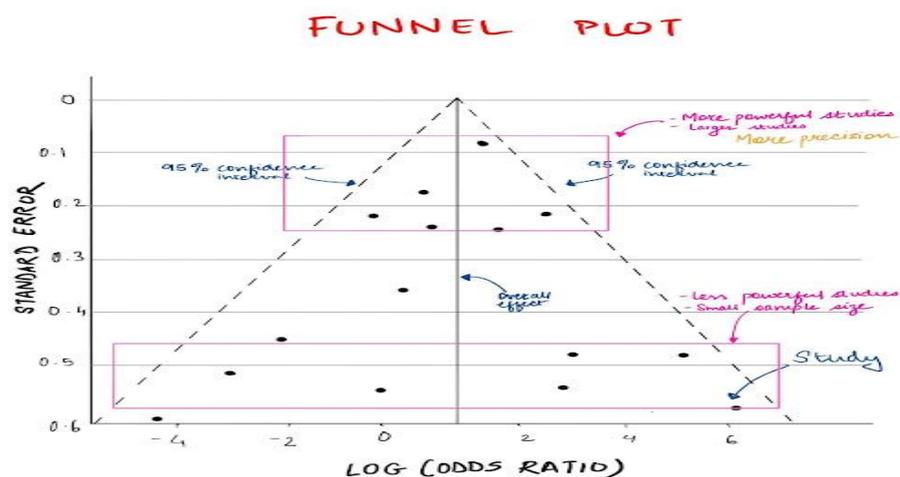


Figure 8 : modèle de représentation graphique en entonnoir (funnel plot)

(Sterne, 2011)

Une information importante à retracer dans une méta-analyse est l'évaluation

de l'hétérogénéité. On définit l'hétérogénéité par la variabilité entre les résultats pour différentes études. Il est important d'évaluer jusqu'à quel point les résultats des études incluses sont divergents. On peut avoir une idée de cette hétérogénéité en regardant si les intervalles de confiance se superposent. L'interprétation de cette hétérogénéité s'est faite valeur de $p < 0,05$ signifie qu'il y a de l'hétérogénéité.

Résultats et Discussions

6 Résultats et discussion

6.1 Résultats

Le polymorphisme nucléotidique simple (SNP) est la forme la plus fréquente de variation génétique chez l'homme. Présents avec des fréquences variables dans la population générale, ils constituent une des sources majeures de variation interindividuelle génétique et phénotypique. Ils sont associés à la diversité des populations, aux différences de vulnérabilité aux maladies et aux traitements. À ce jour, plus de 13 000 SNP ont été associés à des pathologies. Il s'agit de « mutations » germinales présentes aussi bien dans les régions codantes que dans les régions non codantes. Les SNP concernant les régions codantes se répartissent en trois catégories : les SNP synonymes, les SNP non synonymes et les SNP non-sens. Du fait de la redondance du code génétique, la substitution d'un codon par un autre codon peut engendrer le même acide aminé : c'est le cas pour les SNP synonymes. À l'inverse, les SNP non synonymes ou non-sens engendrent, respectivement, l'incorporation d'un acide aminé différent ou l'arrêt de la traduction ; ils modifient donc la structure primaire du polypeptide (Korzeniewskiet *al.*, 2013).

Un gène est considéré comme polymorphe s'il existe au moins deux allèles à une fréquence égale ou supérieure à 1%. Ils représentent plus de 90% de toutes les différences entre individus. En moyenne un SNP est rencontré tous les 300 à 1200 nucléotides et il y en a de l'ordre de 10 millions dans le génome humain. Dans une population déterminée, l'allèle ayant la fréquence la plus petite est appelée allèle mineur (Dorak et *al.*, 1995).

Des études d'association à l'échelle du génome ont identifié plus de 200 locus hébergeant des variantes génétiques communes qui prédisposent au diabète du type 2, bien que l'ampleur de l'effet de beaucoup d'entre elles soit faible, La plupart de ces variantes influencent la fonction des cellules β et la sécrétion d'insuline.(Laurenti et *al.*, 2020)

Dans ce sens nous avons entrepris un travail de recherche visant à prospecter, par

une méta-analyse, l'implication des polymorphismes T à rs7903146 de TCF7L2, dans la survenue du diabète type 2. Après une recherche bibliographique approfondie en utilisant la base de données NCBI, PubMed, Google scholar, Science direct Elsevier, et l'application des critères d'exclusions fixés en amont, nous avons recueilli 25 études sur le variant rs7903146. Les données recueillies dans ces études sont précisées dans les tableaux et ainsi que les figures ci-après.

Résultats et Discussions

Tableau II : recueil des fréquences génotypiques et alléliques rapportées dans différentes études cas-témoins sur l'implication du polymorphisme rs7903146 de TCF7L2, dans la survenue du diabète.

	Auteur et année de l'étude	Présence ou absence de diabète	Pays	Patients										Témoins											
				Cohorte	TT	TT (%)	TC	TC (%)	CC	CC (%)	T	T (%)	C	C (%)	Cohorte	TT	TT (%)	TC	TC (%)	CC	CC (%)	T	T (%)	C	C (%)
1	Ezzidi et al., 2009	S	Tunisienne (arabe)	863	250	28,97	396	45,89	21	25,14	896	51,91	830	48,09	511	18,11	35,42	235	45,99	95	18,59	597	58,41	425	41,59
2	Saadi et al., 2008	S/N	Arabe (arabe)	95	30	31,58	54	56,84	11	11,58	114	60,00	760	40,00	188	71,88	37,77	94	50,00	23	12,36	236	62,77	140	37,23
3	Humphries et al., 2006	S/N	Afro-caribéenne (black africain)	307	141	45,93	136	44,30	90	9,77	418	68,88	196	31,92	311	16,11	51,77	124	39,87	26	8,636	446	71,70	176	28,30
4	Yu et al., 2009	S	Afro-américaine (black africain)	515	255	49,52	212	41,18	98	9,32	722	70,12	308	29,89	2242	11,56	51,55	921	41,06	76	3,36	3233	72,11	1251	27,89

Résultats et Discussions

					1		7				0		0			6		8	5			0		0	
5	Danquah et al., 2013	S	Ghanéenne (black africain)	67 4	27 3	40 ,5 0	32 3	47 ,9 2	7 8	11 ,5 7	86 9	64 ,4 7	47 9	35 ,5 3	37 5	18 2	48 ,5 3	16 5	44 ,0 0	2 8	7, 47	52 9	70 ,5 3	22 1	29 ,4 7
6	Groves et al., 2006	S	Anglaise (caucasien)	20 01	77 1	38 ,5 3	96 0	47 ,9 8	2 7	13 ,4 9	25 02	62 ,5 2	15 00	37 ,4 8	24 53	11 75	47 ,9 0	10 81	44 ,0 7	1 9	8, 03	34 31	69 ,9 3	14 75	30 ,0 7
7	Humphries et al., 2006	S	Européenne (caucasien)	14 59	60 1	41 ,1 9	66 5	45 ,5 8	1 9	13 ,2 3	18 67	63 ,9 8	10 51	36 ,0 2	24 93	12 95	51 ,9 5	10 01	40 ,1 5	1 9	7, 90	35 91	72 ,0 2	13 95	27 ,9 8
8	Cauchi et al., 2006	S	Autrichienne (caucasien)	48 6	20 0	41 ,1 5	20 8	42 ,8 0	7 8	16 ,0 5	60 8	62 ,5 5	36 4	37 ,4 5	10 75	55 5	51 ,6 3	43 2	40 ,1 9	8 8	8, 19	15 42	71 ,7 2	60 8	28 ,2 8
9	Dahlgren et al., 2007	S	Suédoise (caucasien)	16 8	67	39 ,8 8	83	49 ,4 0	1 8	10 ,7 1	21 7	64 ,5 8	11 9	35 ,4 2	88 5	49 6	56 ,0 5	32 7	36 ,9 5	6 2	7, 01	13 19	74 ,5 2	45 1	25 ,4 8
10	Mayans et al., 2007	S	Suédoise (caucasien)	82 4	45 2	54 ,8 5	31 8	38 ,5 9	5 4	6, 55	12 22	74 ,1 5	42 6	25 ,8 5	82 0	53 2	64 ,8 8	25 3	30 ,8 5	3 5	4, 27	13 17	80 ,3 0	32 3	19 ,7 0
11	Van et al., 2007	S	Néerlandaise (caucasien)	49 6	20 3	40 ,9 3	22 1	44 ,5 6	7 2	14 ,5 2	62 7	63 ,2 1	36 5	36 ,7 9	90 7	45 9	50 ,6 1	36 5	40 ,2 4	8 3	9, 15	12 83	70 ,7 3	53 1	29 ,2 7
12	Kimber et al., 2007	S	Anglaise (caucasien)	32 25	14 05	43 ,5 7	14 59	45 ,2 4	3 6	11 ,1 9	42 69	66 ,1 9	21 81	33 ,8 1	32 91	17 14	52 ,0 8	13 29	40 ,3 8	2 4	7, 54	47 57	72 ,2 7	18 25	27 ,7 3
13	De Silva et al., 2007	S	Anglaise (caucasien)	10 88	42 0	38 ,6 0	50 7	46 ,6 0	1 6	14 ,8 0	13 47	61 ,9 0	82 9	38 ,1 0	20 99	10 32	49 ,1 7	88 7	42 ,2 6	1 8	8, 58	29 51	70 ,3 0	12 47	29 ,7 0
1	Yasuharu et	N	Japonaise (East	48	43	90	45	9, 2	0, 0	91	94	49	5, 5	39	37	93	26	6, 0	0, 0	0, 0	77	96	26	3, 3	

Résultats et Discussions

4	al., 2009	S	Asian)	1	4	,2		36		42	3	,9		09	8	2	,4		53		00	0	,7		27
						3						1					7					3			
1	Assmann et	S	Brésilienne	95	38	40	41	43	1	16	11	61	72	38	53	26	48	21	40	5	11	73	68	33	31
	al., 2014		(Brazilian)			8	5	,5	5	,3	79	,8	7	,1	5	1	,7	5	,1	9	,0	7	,8	3	,1
								5	6	7		6		4		9		9		3		8		2	
1	Ress et al.,	S	Royaume-Uni sud-	82	35	42	36	43	1	14	10	64	59	35	43	22	51	16	38	4	10	61	70	25	29
	2008		asiatique (South			1	0	,4	1	,0	64	,2	2	,7	2	,3	6	,4	4	,1	0	,6	4	,4	
			Asian)					8	6	1		5		5		9		3		9		0		0	
1	Hussain et	S	Indienne (South	68	25	36	36	52	7	10	86	63	50	36	82	43	52	35	42	4	4,	12	73	43	26
	al., 2014		Asian)			,7		,9		,2		,2		,7		,4		,6		88		1	,7		,2
						6		4		9		4		6		4		8				8		2	
1	Wrzosek et	S	Polonaises	12	67	51	50	38	1	9,	18	71	74	28	34	21	63	11	32	1	3,	55	79	13	20
	al., 2019		(caucasien)			,9		,7	2	30	4	,3		,6	9	,4	3	,7	3	77	1	,8	9	,1	
						4		6				2		8		8		5				6		4	
1	Papandreou	S	Espagnole	86	38	43	38	44	1	11	11	66	59	34	24	10	43	10	42	3	14	31	64	17	35
	et al., 2019		(caucasien)			,9	3	,0	0	,9	47	,0	1	,0	6	,4	3	,2	5	,3	5	,5	3	,4	
						6		7	4	7		0		0		4		1		4		5		5	
2	Zhuang et	S	Chinoise (East	90	54	60	26	28	1	11	13	74	46	25	96	69	71	24	25	3	3,	16	84	30	15
	al., 2018.		Asian)			,0		,8	0	,1	4	,4		,5		,8		,0		13	2	,3		,6	
						0		9		1		4		6		8		0				8		3	
2	Plengvidhy	S	Thaïlandaise (East	50	42	85	67	13	4	0,	92	92	75	7,	50	45	91	44	8,	0	0,	95	95	44	4,
	a et al.,		Asian)			,8		,4		80	5	,5		50	6	,2		80		00	6	,6		40	
	2018					0		0			0	0				0						0			
2	Palizban et	S	Iranienne (South	20	10	54	68	34	2	11	28	71	11	28	20	12	63	59	29	1	7,	31	77	89	22
	al., 2017		Asian)			,5		,0	3	,5	6	,5	4	,5	0	,0		,5	5	50	1	,7		,2	
						0		0		0		0		0		0		0				5		5	
2	Reyes-	S	Mexicaine (mixed)	23	14	60	6	26	3	13	34	73	12	26	83	59	71	24	28	0	0,	14	85	24	14
	lopez et al.,					,8		,0		,0		,9		,0		,0		,9		00	2	,5		,4	
	2019					7		9		4		1		9		8		2				4		6	

Résultats et Discussions

2 4	Yako et al., 2015	N S	Sud-africaine (African.)	15 2	66	43 ,4 2	74	48 ,6 8	1 2	7, 89	20 6	67 ,7 6	98	32 ,2 4	32 8	18 4	56 ,1 0	12 9	39 ,3 3	1 5	4, 57	49 7	75 ,7 6	15 9	24 ,2 4
2 5	Zhang et al., 2016	S	Chinoise (East Asian)	22 5	20 0	88 ,8 9	24	10 ,6 7	1	0, 44	42 4	94 ,2 2	26	5, 78	52 84	45 67	86 ,4 3	70 1	13 ,2 7	1 6	0, 30	98 35	93 ,0 6	73 3	6, 94

6.1.1 Rs7903146 et diabète type 2

L'association du polymorphisme T à rs7903146 de TCF7L2 avec le diabète a été évoquée pour la première fois en 2009 par (Ezzidi et al., 2009), lors d'une étude menée en Tunisie. Cette étude ayant porté sur 863 patients atteints de diabète et 511 témoins supposés sains a conclu au fait que l'allèle T ne constitue pas un facteur de risque probable dans la genèse de cette pathologie. En effet, la valeur de p obtenue était supérieure au seuil de significativité choisi de 0,05.

En 2006, (Humphries et al., 2006), ont mené une étude similaire sur la population afro-caribéenne et ont conclu au même résultat. Néanmoins, la taille de la cohorte de patients dans cette étude était relativement réduite. En effet, elle se composait de 307 patients, dont les résultats de l'analyse génotypique pour le polymorphisme étudié ont été comparés avec ceux d'une population témoin dont l'effectif était de 311.

Par la suite, d'autres études ont confirmé l'absence de cette hypothétique association dans le risque de survenue de diabète (Saadi et al., 2008), (Yan et al., 2009), (Danquah et al., 2013), (Groves et al., 2006), (Humphries et al., 2006), (Cauchi et al., 2006), (Dahlgren et al., 2007), (Mayans et al., 2007), (van Vliet-Ostaptchouk et al., 2007), (Kimber et al., 2007), (De Silva et al., 2007), (Tabara et al., 2009), (Assmann et al., 2014), (Rees et al., 2008), (Hussain et al., 2014), (Wrzosek et al., 2019), (Papandreou et al., 2019), (Yuan et al., 2018), (Plengvidhya et al., 2018), (Ye et al., 2016) et (Reyes-López et al., 2019).

Au total 23 études sur les 25 sélectionnées sont arrivées à cette conclusion. La dernière en date, de 2019, est celle de (Reyes-López et al., 2019), qui ont mené cette prospection sur une cohorte de la population Mexicaine composée de 23 patients et de 83 témoins, et n'ont rapporté aucun effet de l'allèle T, supposé délétère, dans le risque de développer DT2. Il est intéressant de constater que toutes ces études qui sont arrivées à la même conclusion ont été menées dans différents pays et sur des ethnies distinctes : arabe (tunisienne, arabe), black africaine (afro-américaine, afro-caribéenne, ghanéenne), caucasienne (anglaise, autrichienne, suédoise, néerlandaise, anglaise, polonaises), East Asian (japonaise, chinoise), brésilienne (Brésil), l'Asie du Sud (sud-asiatique, iranienne

Indienne), africaine (Sud-africaine), mixte (Mexicaine). À notre connaissance, aucune étude ayant prospecté spécifiquement le rôle de ce polymorphisme dans la survenue du DT2.

Il est important de mentionner également que plusieurs études que nous avons trouvées, ayant prospecté cette association, ont conclu à la présence d'un effet délétère du polymorphisme en question. Ces études indiquent que les individus hétérozygotes (CT) et homozygotes mutés (TT) ont un risque plus important, statistiquement significatif, de développer un diabète, et ce en comparaison avec les individus porteurs du génotype homozygote sauvage (CC).

La première étude en date ayant conclu à cette association significative était celle réalisée sur une population asiatique de Chine, en 2016, par (Xiancheng et al., 2016). Cette conclusion a été tirée après le génotypage de 225 patients atteints de DT2 et de 5284 témoins. Autres études : (Palizban et al., 2017) (Iran). Cette étude ayant porté sur 863 patients atteints de diabète et 511 témoins, est arrivées ultérieurement à la même conclusion.

À la lumière de ce constat, il nous a paru clair que de nombreuses études ont exploré l'association entre le polymorphisme et le risque de DT2 et ont rapporté des résultats contradictoires et parfois même incohérents. Par conséquent, une méta-analyse a été menée pour mieux apprécier et clarifier l'effet de ce polymorphisme sur cette hémopathie.

Les données des 25 études retenues prises ensemble ont été ordonnées et soumises au logiciel CMA® pour faire une méta-analyse. Ces données concernent au total 42896 patients et 26177 témoins. Les résultats obtenus sont précisés dans le tableau ci-après.

Résultats et Discussions

Tableau III : Résultat de la méta-analyse rs7903146 de TCF7L2 et DT2

Model	Ethnicity	Number of studies	Test of association			Test of heterogeneity	
			OR	95% CI	p-val	p-val	I ²
Allele contrast (T vs. C)	Overall	25	1,3567	[1.2893; 1.4275]	0	0,0113	0,4357
	Afro-Americans	4	1,2113	[1.0962; 1.3384]	0,00016799	0,2482	0,2729
	Asian	5	1,5959	[1.3243; 1.9233]	9,111E-07	0,8639	0
	Caucasian	16	1,3656	[1.2912; 1.4443]	0	0,0172	0,4785
Recessive model (TT vs. TC+CC)	Overall	25	1,6215	[1.5088; 1.7426]	0	0,1431	0,2352
	Afro-Americans	4	1.3910	[1.1034; 1.7535]	0,00522454	0,721	0
	Asian	5	2,1314	[1.2546; 3.6212]	0,00513166	0,6292	0
	Caucasian	16	1,6178	[1.4491; 1.8063]	0	0,0545	0,392
Dominant model (TT+TC vs. CC)	Overall	25	1,4296	[1.3684; 1.4935]	0	0,1222	0,2546

Résultats et Discussions

	Afro-Americans	4	1,2448	[1.0933; 1.4173]	0,00094226	0,1859	0,3768
	Asian	5	1,6097	[1.2978; 1.9966]	1,4769E-05	0,9432	0
	Caucasian	16	1.4480	[1.3807; 1.5186]	0	0,1432	0,279
Overdominant (TC vs. TT + CC)	Overall	25	1,1982	[1.1468; 1.2518]	0	0,5416	0
	Afro-Americans	4	1,1247	[0.9867; 1.2820]	0,07840917	0,3416	0,1028
	Asian	5	1,4124	[1.1326; 1.7612]	0,00217147	0,9006	0
	Caucasian	16	1.1990	[1.1434; 1.2574]	0	0,4372	0,0131
pairw1 (TT vs. CC)	Overall	25	1,8421	[1.6538; 2.0518]	0	0,0522	0,3374
	Afro-Americans	4	1,5099	[1.1874; 1.9201]	0,00077781	0,4879	0
	Asian	5	2,4383	[1.4176; 4.1940]	0,00127711	0,6384	0
	Caucasian	16	1,8733	[1.6562; 2.1189]	0	0,0279	0,4465
pairw2 (TT vs. TC)	Overall	25	1,3972	[1.2950; 1.5075]	0	0,5783	0
	Afro-Americans	4	1,2741	[0.9996; 1.6241]	0,0504244	0,8774	0
	Asian	5	1,7285	[0.9833; 3.0382]	0,05722675	0,7513	0

Résultats et Discussions

	Caucasian	16	1,4054	[1.2963; 1.5237]	0	0,2474	0,1802
pairw3 (TC vs. CC)	Overall	25	1,3417	[1.2813; 1.4050]	0	0,4647	0
	Afro- Americans	4	1,1985	[1.0461; 1.3730]	0,00906652	0,2345	0,2962
	Asian	5	1,4975	[1.1972; 1.8733]	0,00040732	0,9499	0
	Caucasian	16	1.3550	[1.2887; 1.4248]	0	0,4336	0,0164

L'analyse de certains résultats obtenus et indiqués dans le tableau ci-dessous ainsi que les représentations graphiques en Forest plot ci-après, suggèrent que le polymorphisme rs7903146 de TCF7L2, ne présente aucune conséquence notable sur le risque de survenue du diabète type 2. En effet, selon le modèle de comparaison récessif (CC vs. CT+TT). (**Figure 11**), dominant (CC+CT vs. TT). (**Figure 13**), Co-dominant (CT vs. CC+TT). (**Figure 15**), comparaison CC vs. CT (**Figure 19**) et comparaison CT vs. TT (**Figure 21**). Les valeurs de p obtenues étaient non significatives, respectivement de : 0.14, 0.12, 0.54, 0.58, 0.46.

Tandis que l'analyse d'autres résultats obtenus et indiqués dans le tableau ci-dessous ainsi que les représentations graphiques en Forest plot ci-après, suggèrent que le polymorphisme rs7903146 de TCF7L2, présente une conséquence notable sur le risque de survenue du diabète type 2. En effet, selon le modèle de comparaison allélique (C vs. T). (**Figure 9**), et comparaison CC vs. TT (**Figure 17**). Les valeurs de p obtenues étaient significatives, respectivement de : 0.01, 0.05.

L'hétérogénéité et le biais statistique entre les publications incluses dans notre méta-analyse ont été évalués. Selon les différents modèles de comparaison (tab) et appréciée sur le funnel plot (**figures 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22**). Toutes les valeurs de p étaient statistiquement non significatives.

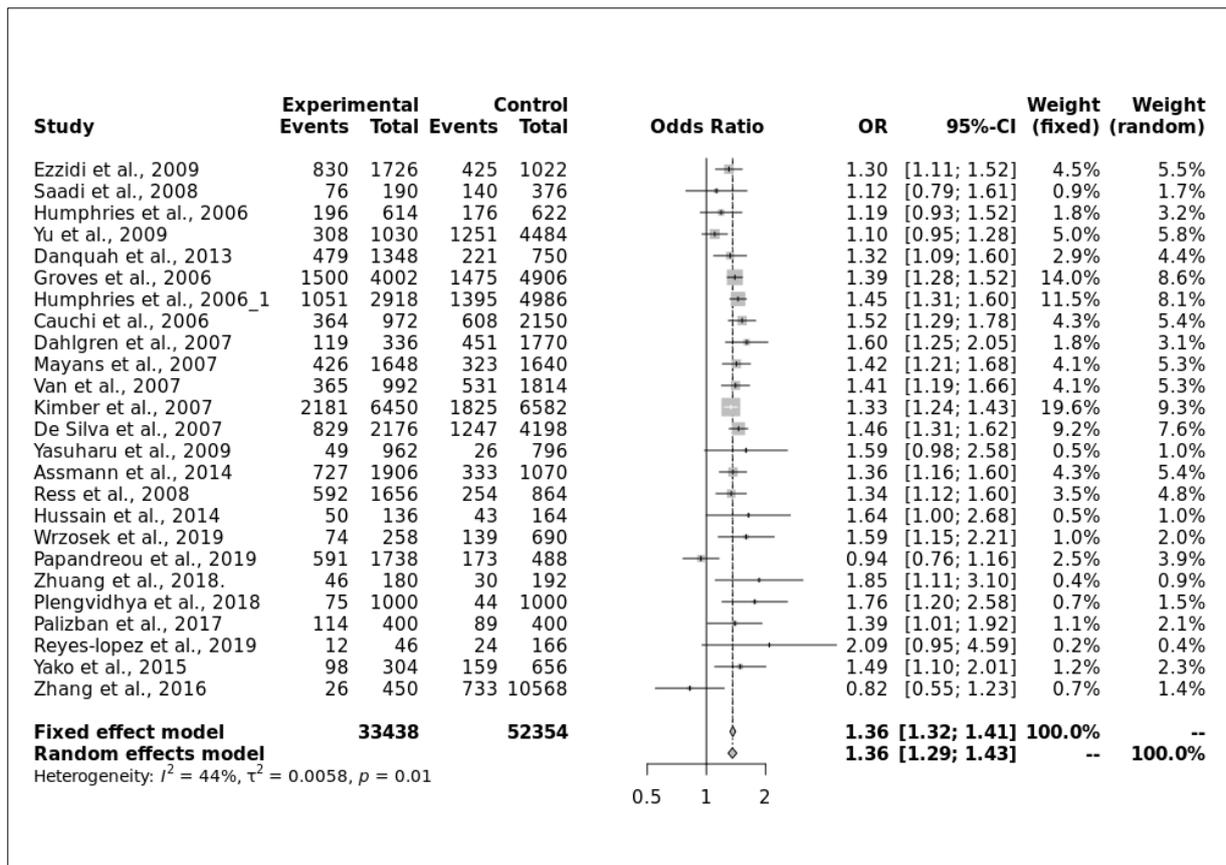


Figure 9 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison allélique (C vs. T).

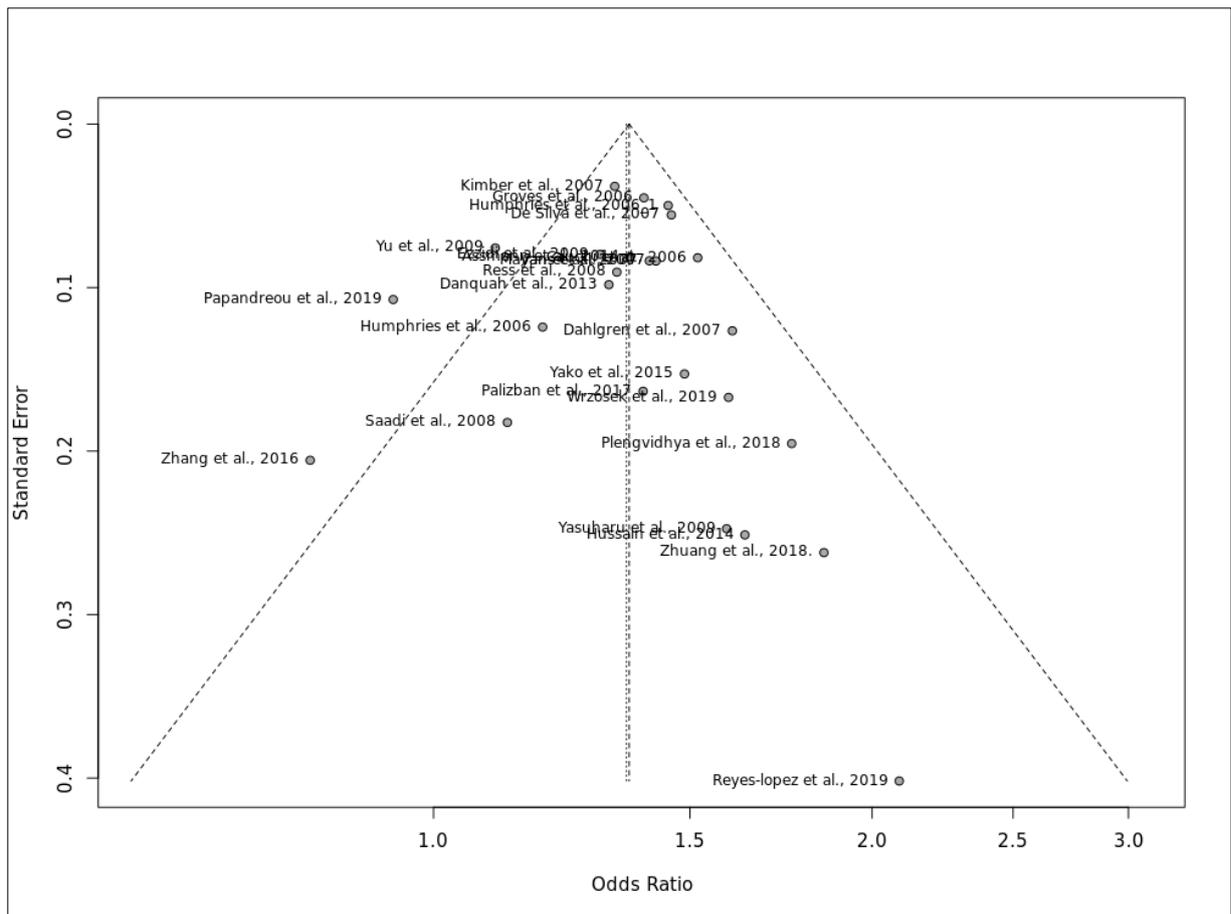


Figure 10 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison allélique (C vs. T).

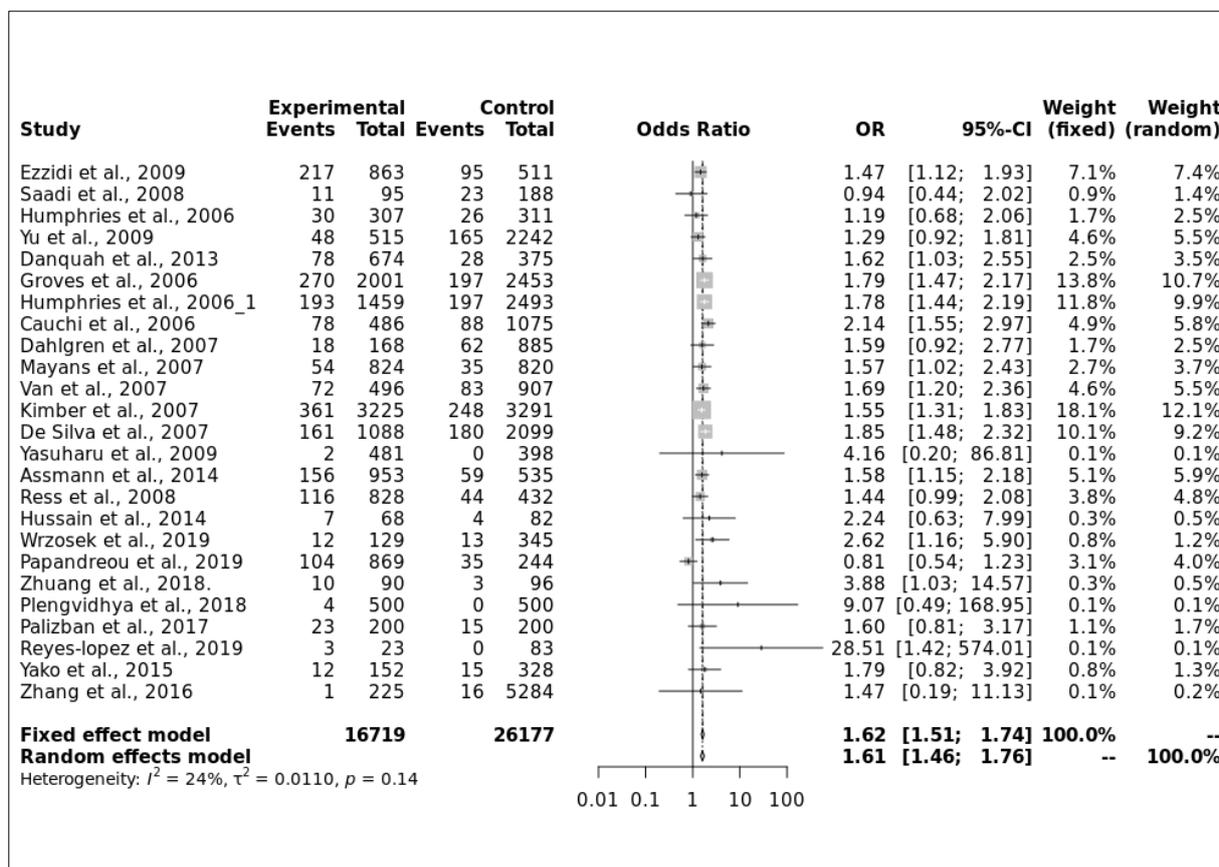


Figure 11 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison récessif (CC vs. CT+TT).

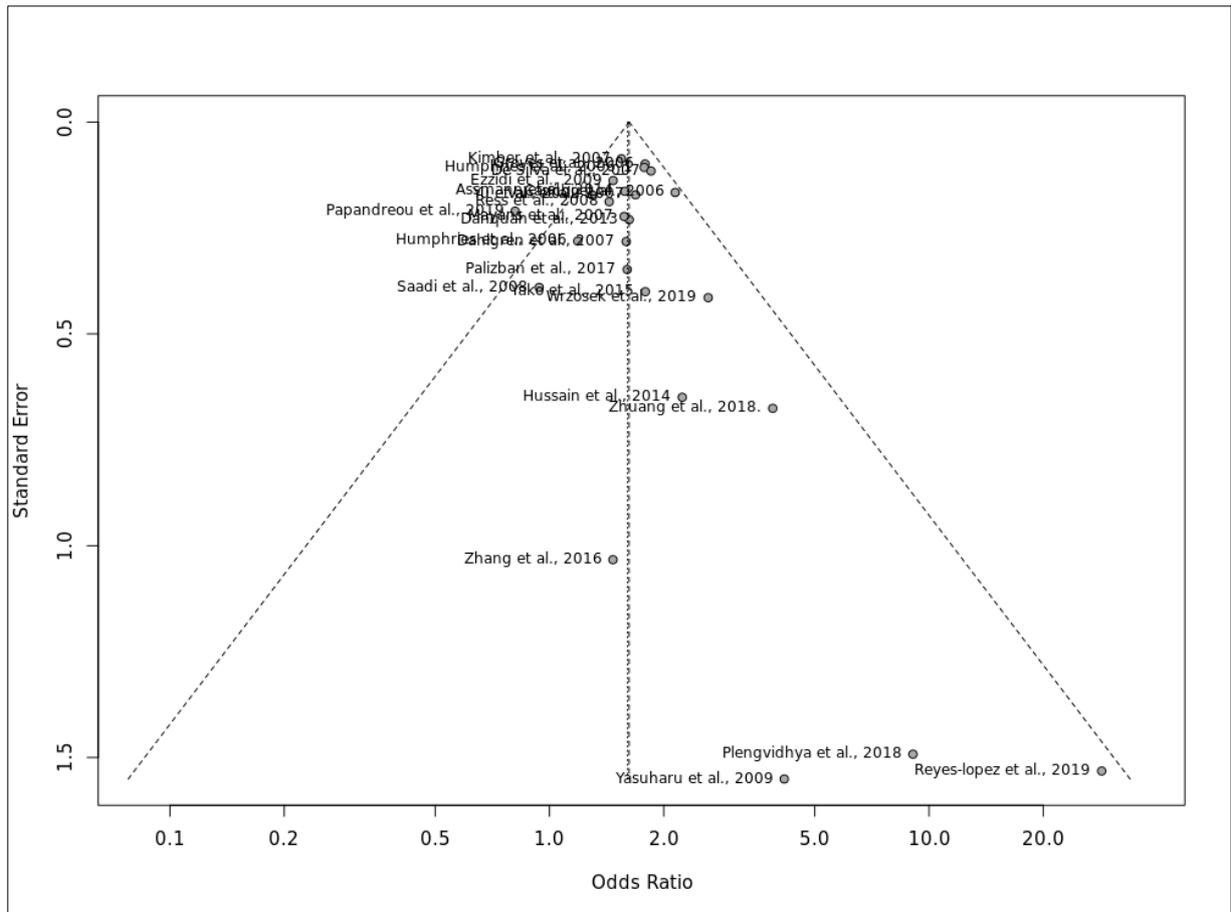


Figure 12 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison récessif (CC vs. CT+TT).

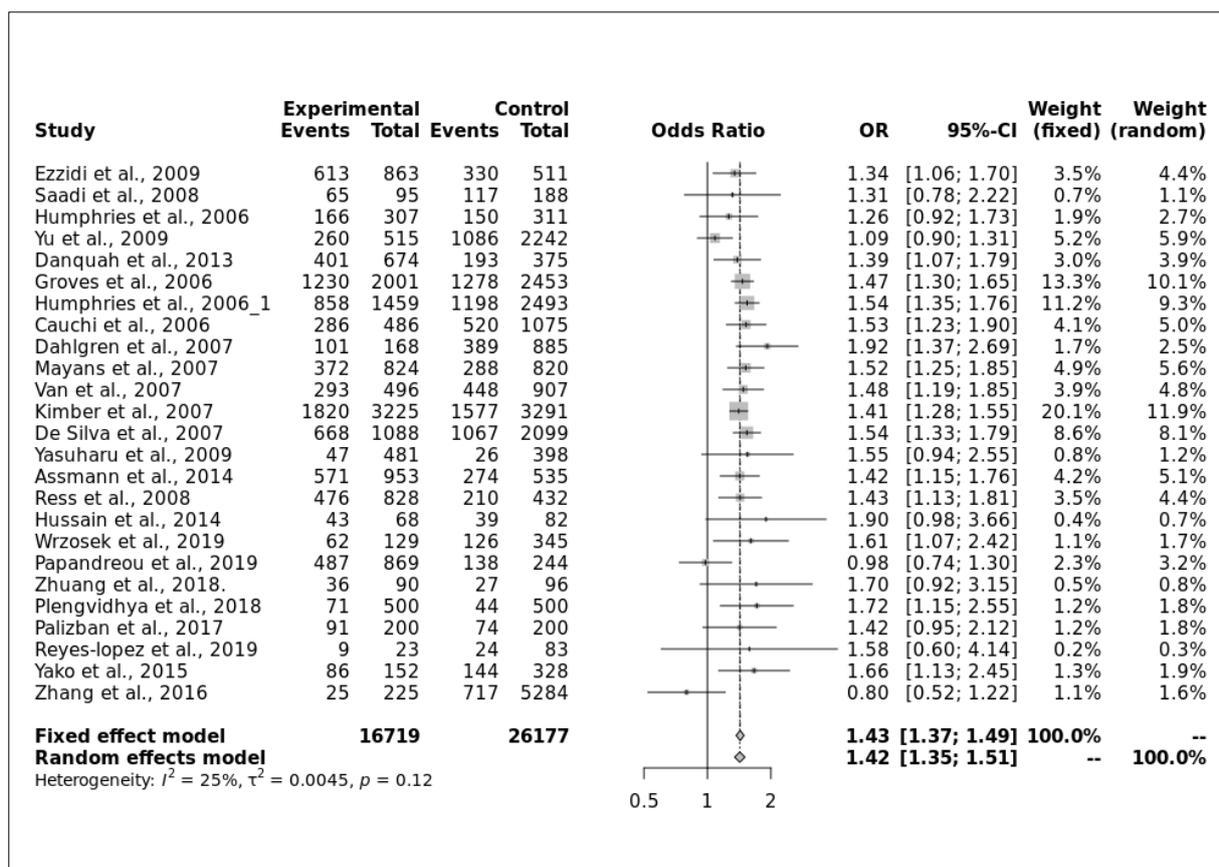


Figure 13: graphique en forêt selon le modèle de comparaison dominant (CC+CT vs. TT).

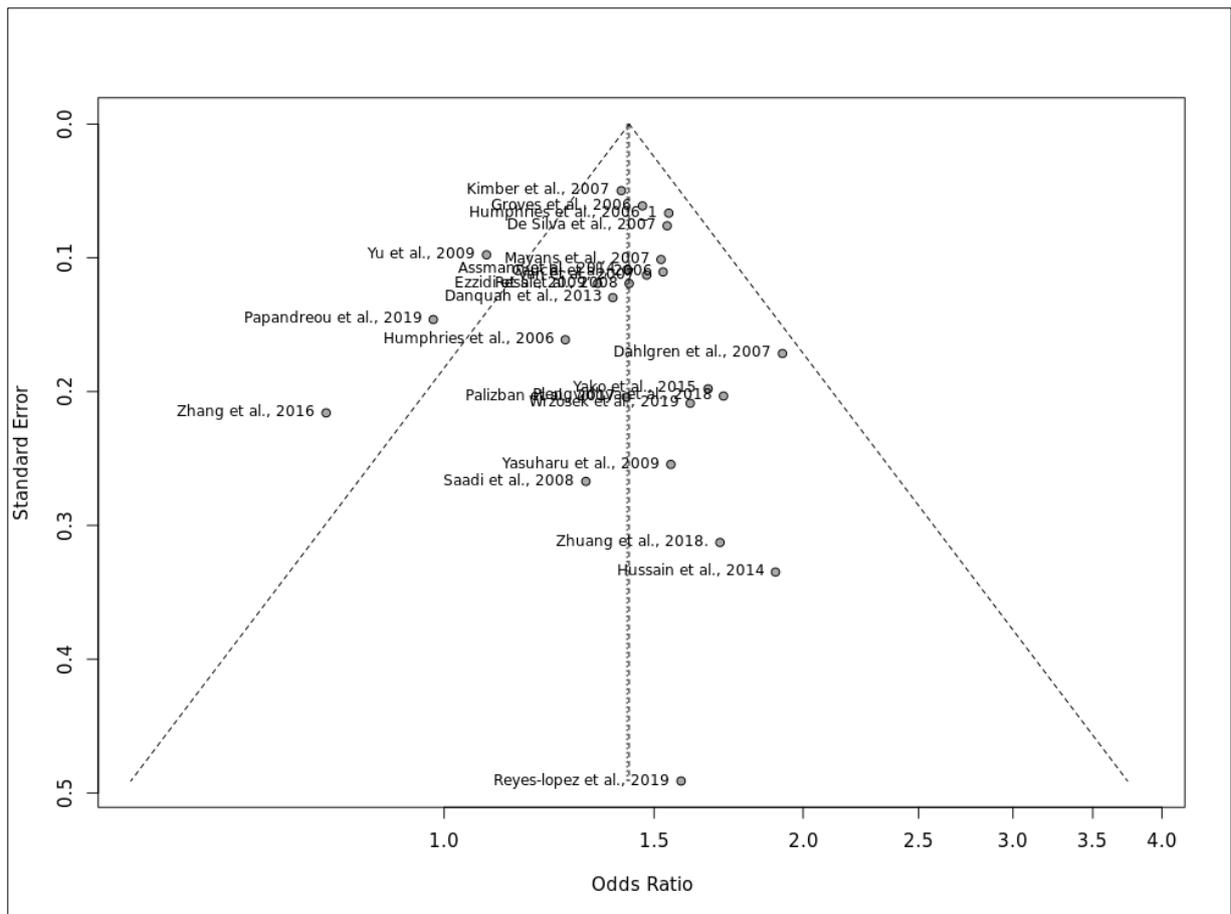


Figure 14 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison dominant (CC+CT vs. TT).

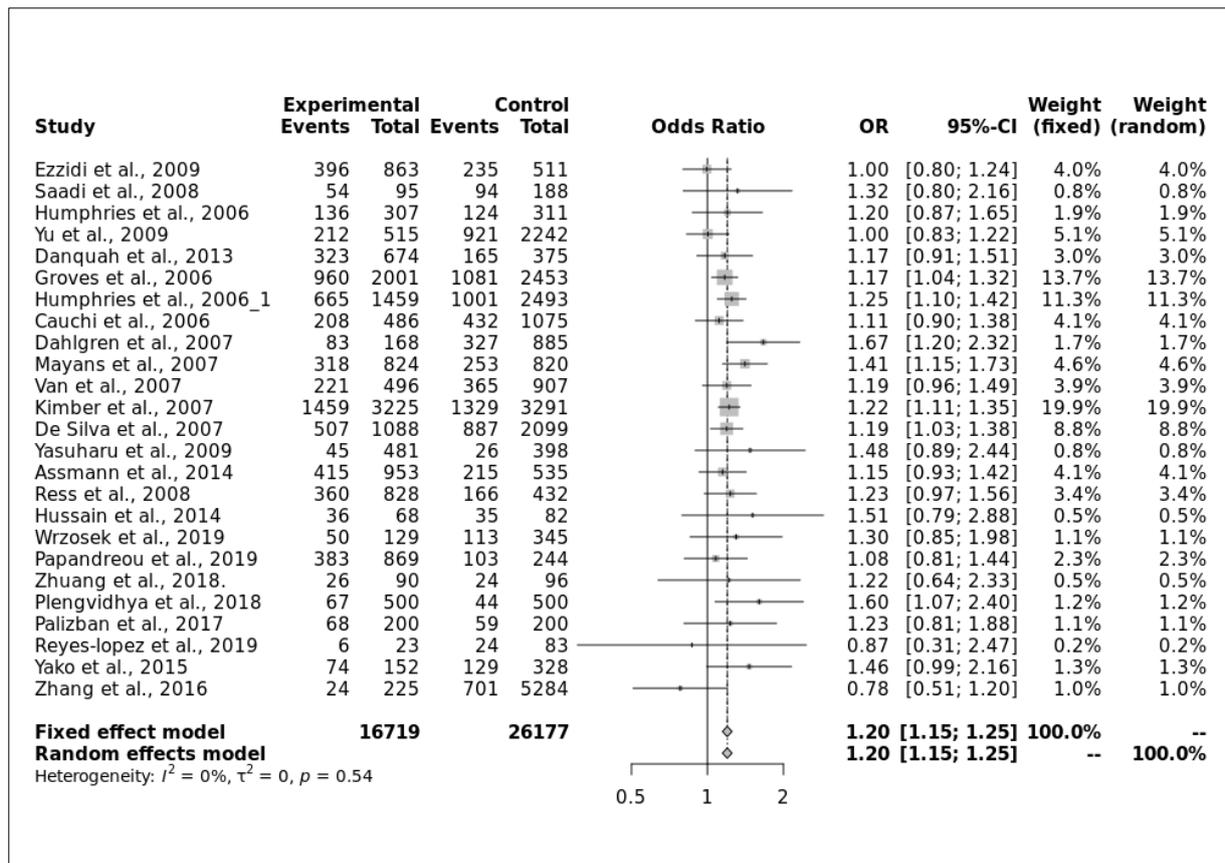


Figure 15 : en forêt selon le modèle de comparaison Co-dominant (CT vs. CC+TT).

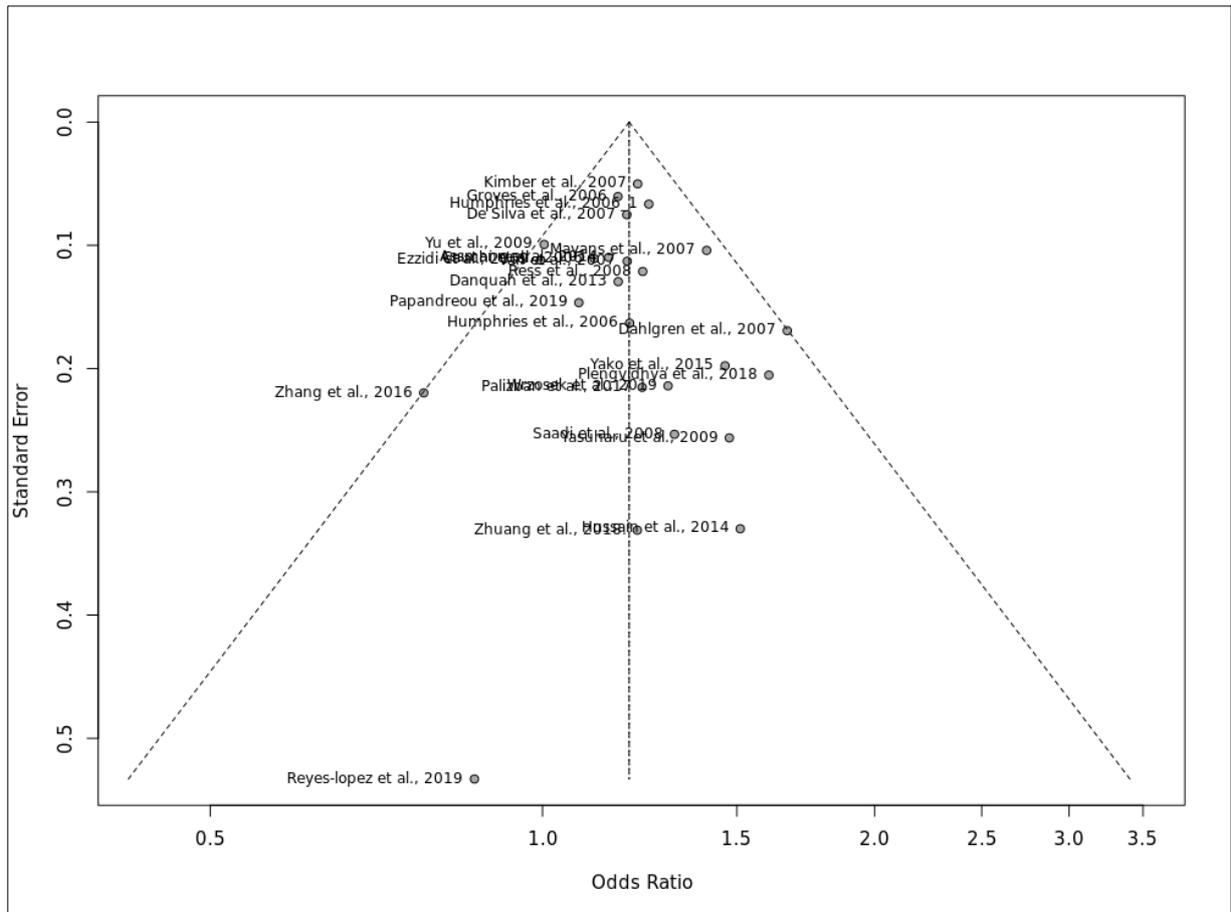


Figure 16 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison codominant (CT vs. CC+TT).

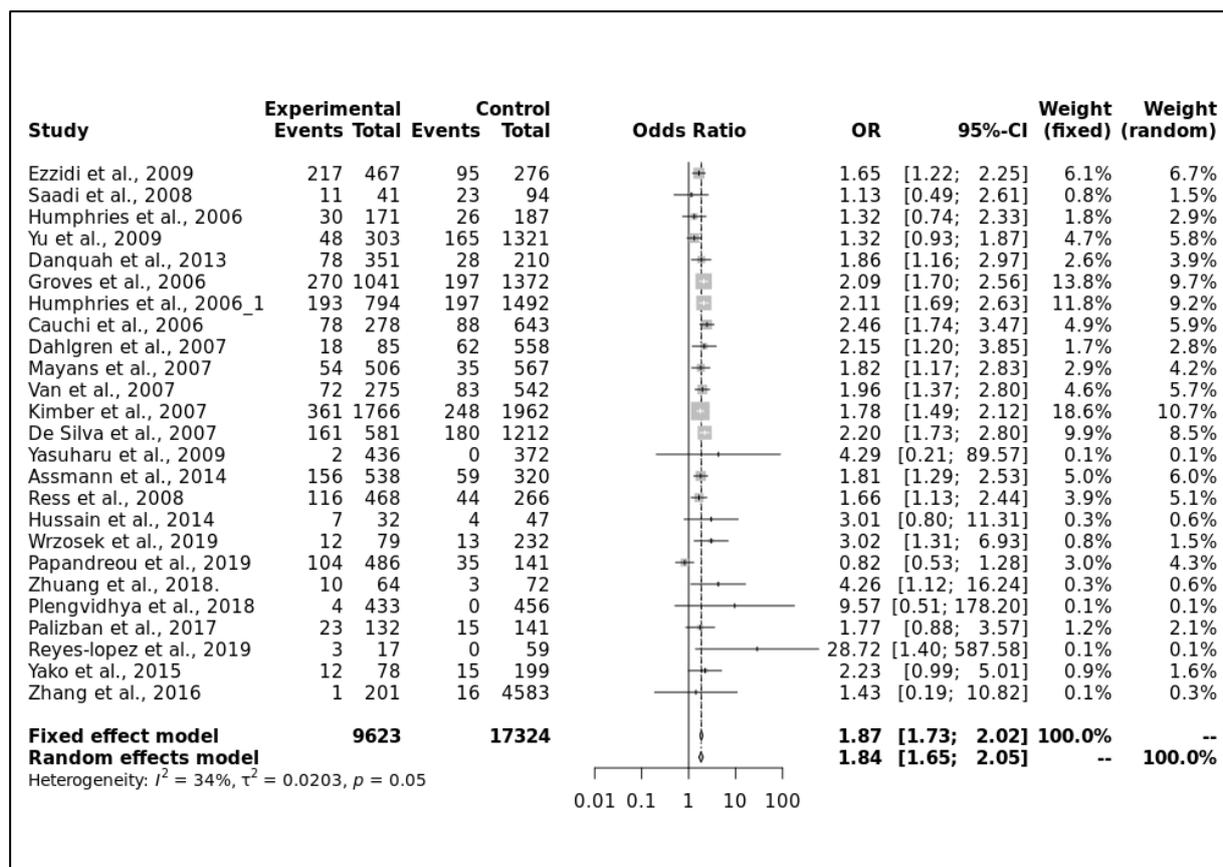


Figure 17 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison (CC vs. TT)

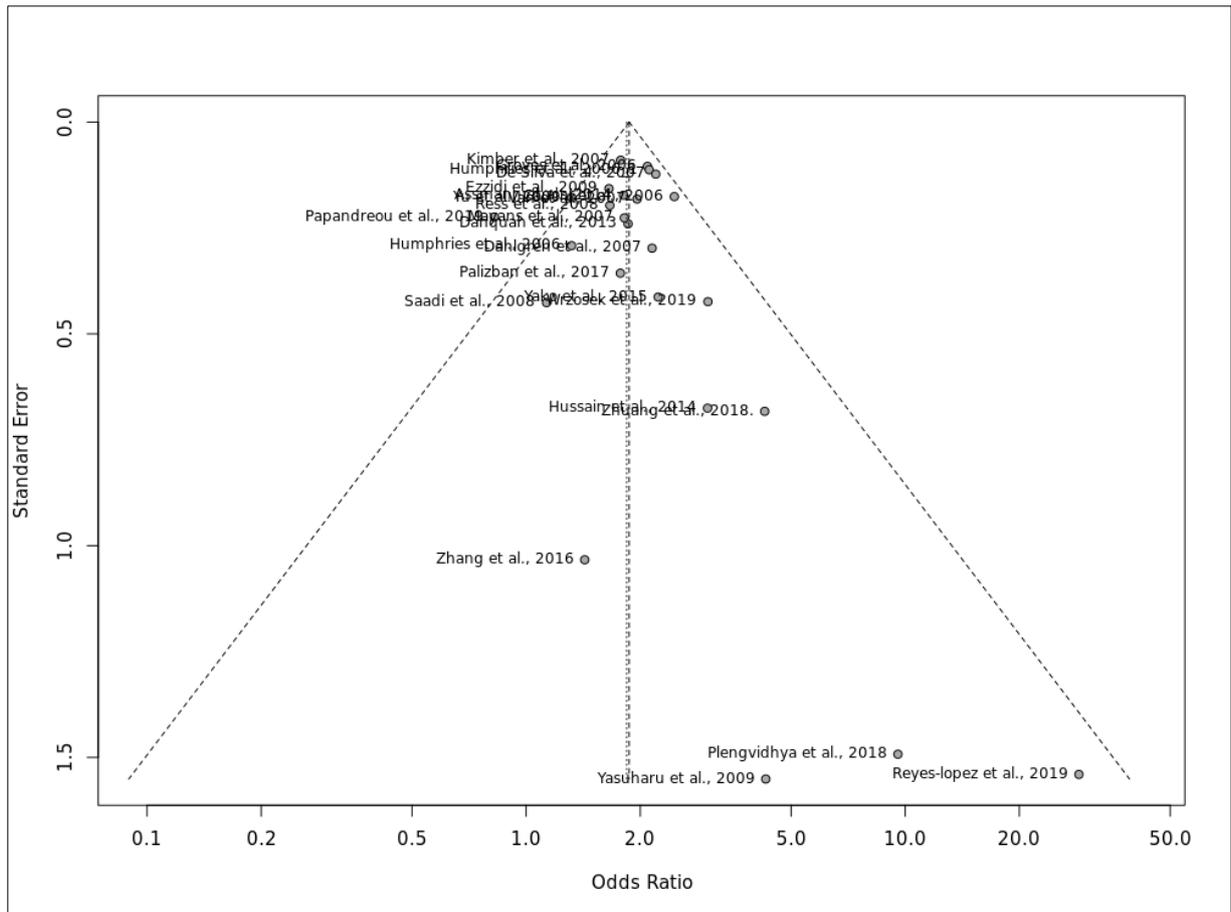


Figure 18 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison CC vs. TT.

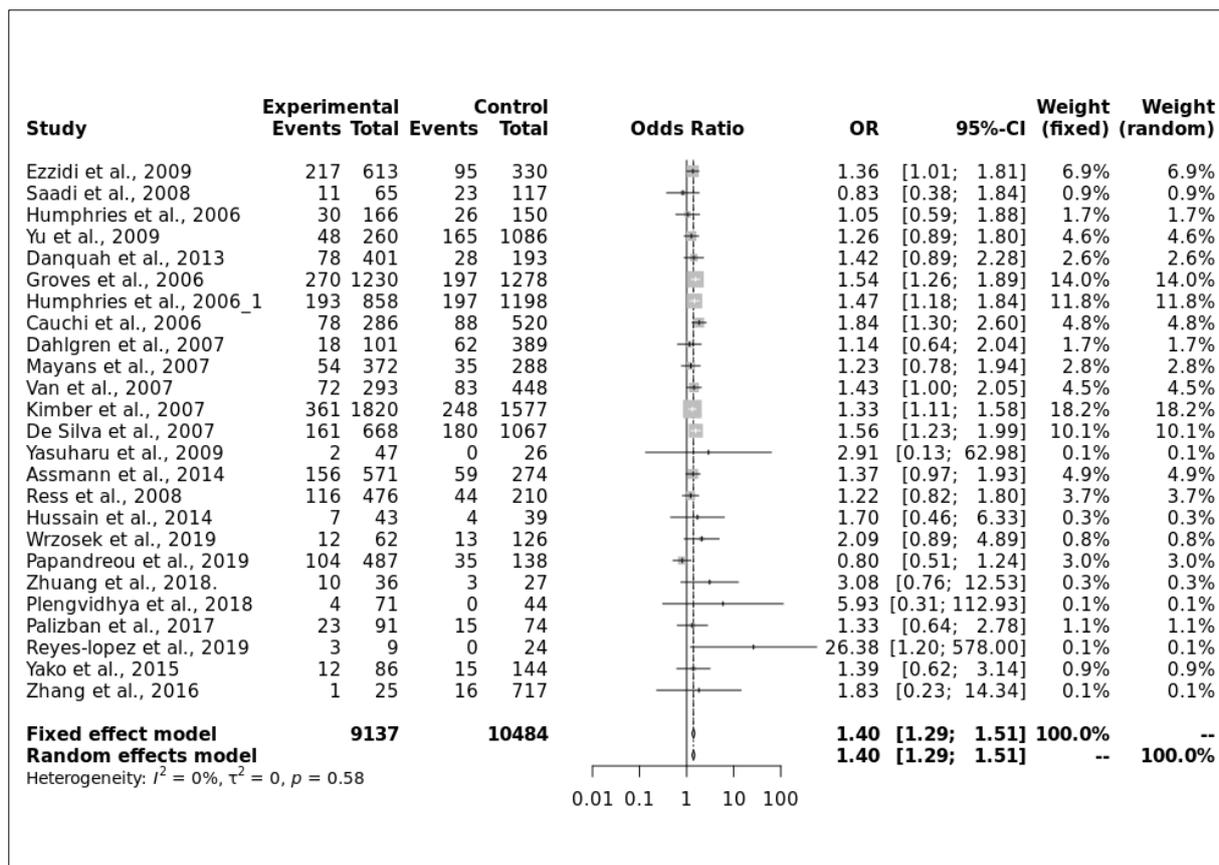


Figure 19 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison CC vs. CT.

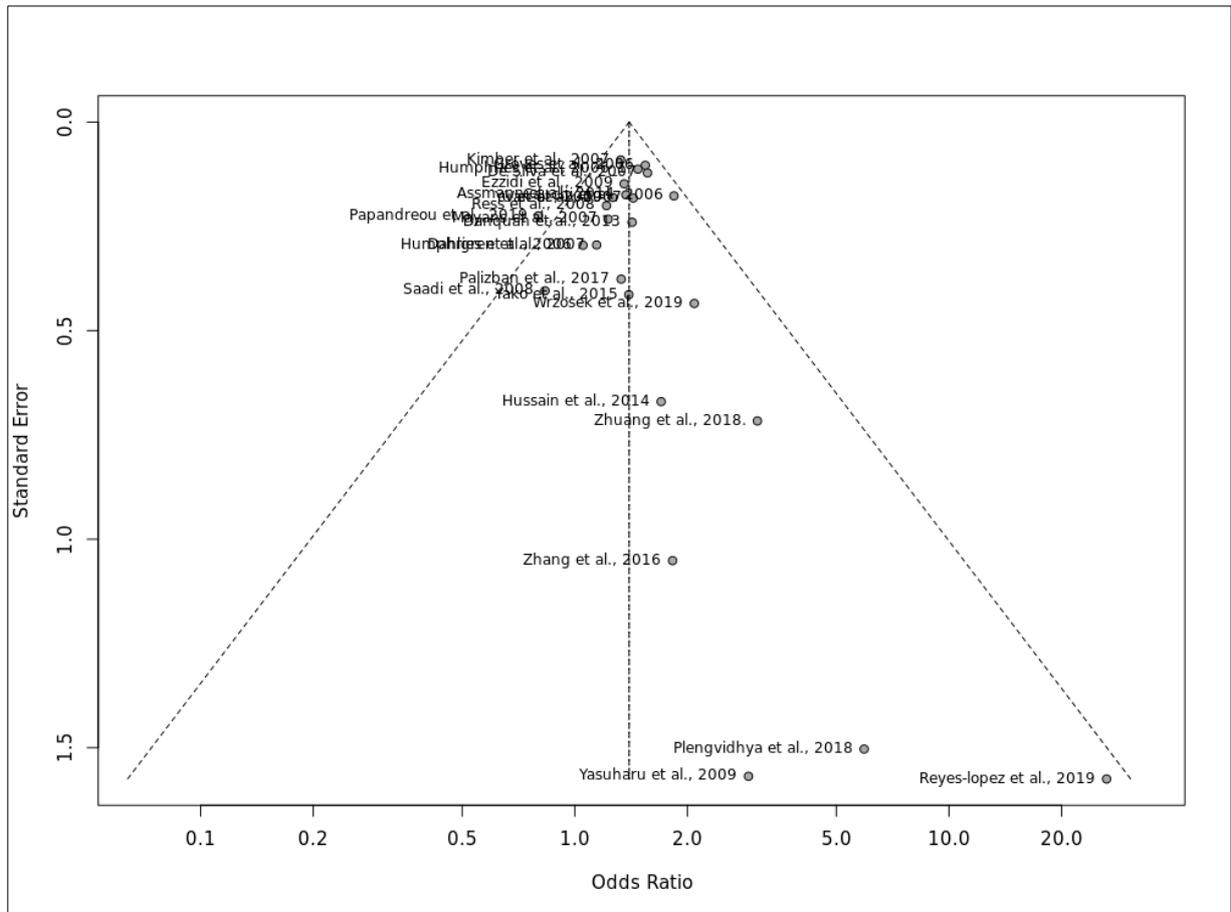


Figure 20 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison CC vs. CT.

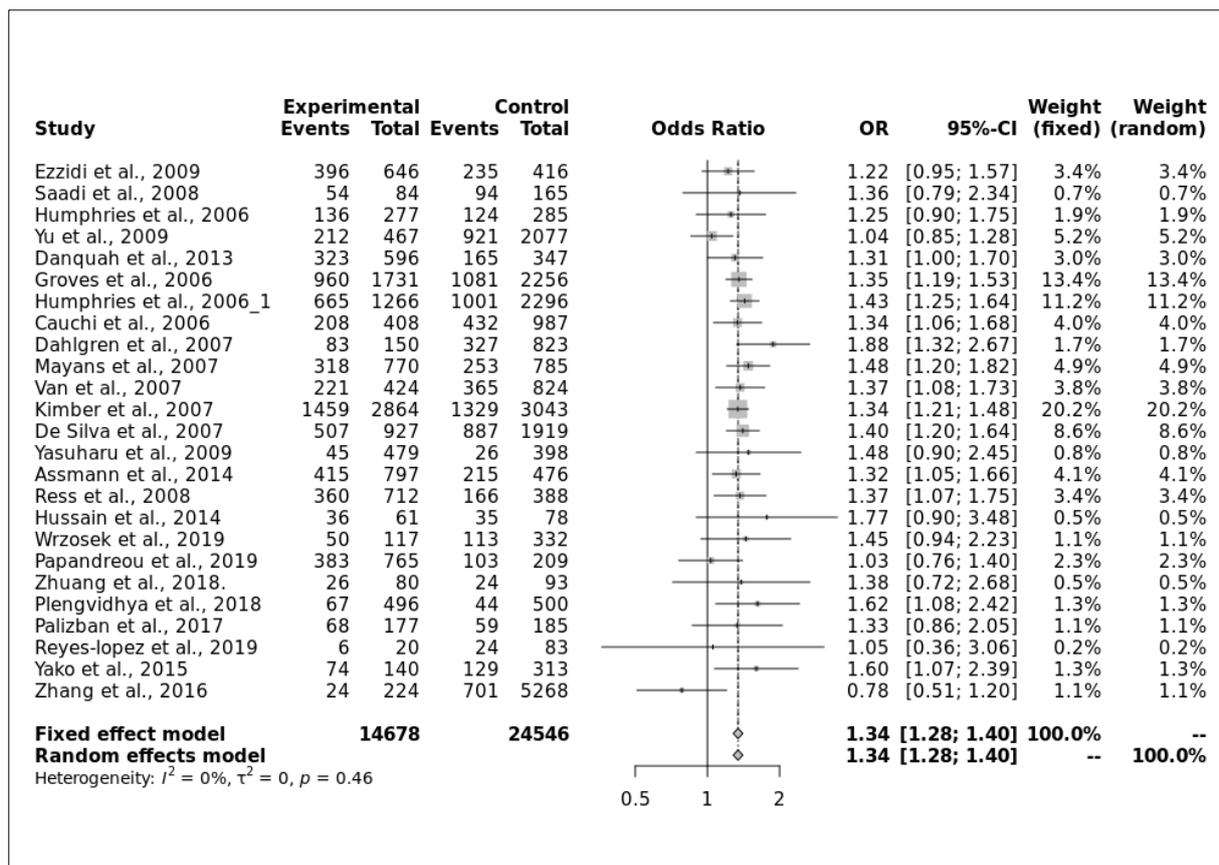


Figure 21 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison CT vs. TT.

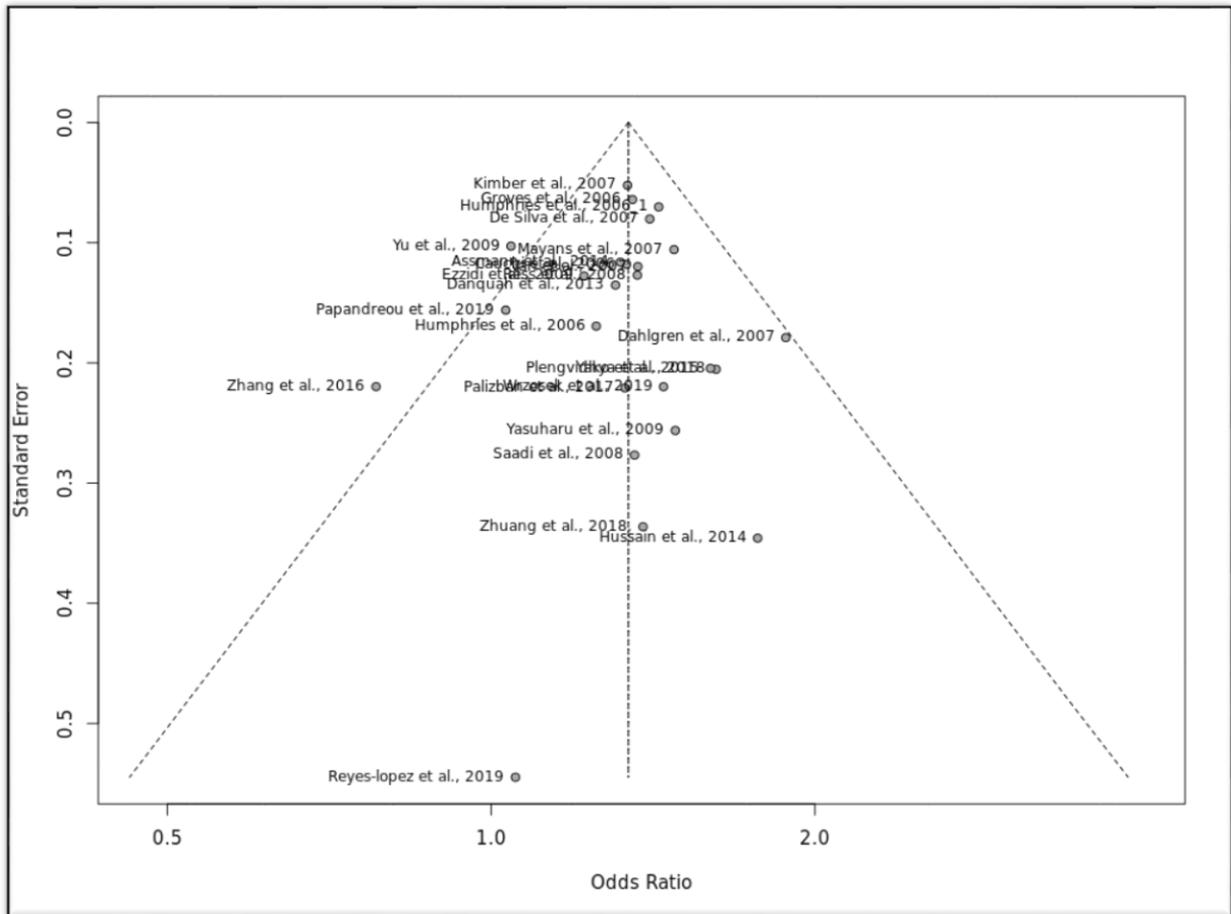


Figure 22: graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison CT vs. TT.

En tenant compte de l'ethnicité, les résultats obtenus sont mentionnés dans le tableau ci-après.

Tableau IV : résultat de la méta-analyse TCF7L2 rs7903146 et le DT2 tenant compte de l'ethnicité.

Model	Ethnicity	Number of studies	Test of association		
			OR	95% CI	P-val
Allele contrast (T vs. C)	Overall	25	1,3567	[1.2893; 1.4275]	0
	Afro-Americans	4	1,2113	[1.0962; 1.3384]	0,00016799
	Asian	5	1,5959	[1.3243; 1.9233]	9,111E-07
	Caucasian	16	1,3656	[1.2912; 1.4443]	0
Recessive model (TT vs. TC+CC)	Overall	25	1,6215	[1.5088; 1.7426]	0
	Afro-Americans	4	1.3910	[1.1034; 1.7535]	0,00522454
	Asian	5	2,1314	[1.2546; 3.6212]	0,00513166
	Caucasian	16	1,6178	[1.4491; 1.8063]	0
Dominant model (TT+TC vs. CC)	Overall	25	1,4296	[1.3684; 1.4935]	0
	Afro-Americans	4	1,2448	[1.0933; 1.4173]	0,00094226
	Asian	5	1,6097	[1.2978; 1.9966]	1,4769E-05
	Caucasian	16	1.4480	[1.3807; 1.5186]	0
Overdominant (TC vs. TT + CC)	Overall	25	1,1982	[1.1468; 1.2518]	0
	Afro-Americans	4	1,1247	[0.9867; 1.2820]	0,07840917
	Asian	5	1,4124	[1.1326; 1.7612]	0,00217147
	Caucasian	16	1.1990	[1.1434; 1.2574]	0
Pairw1 (TT vs. CC)	Overall	25	1,8421	[1.6538; 2.0518]	0
	Afro-Americans	4	1,5099	[1.1874; 1.9201]	0,00077781
	Asian	5	2,4383	[1.4176; 4.1940]	0,00127711
	Caucasian	16	1,8733	[1.6562; 2.1189]	0
Pairw2 (TT vs. TC)	Overall	25	1,3972	[1.2950; 1.5075]	0
	Afro-Americans	4	1,2741	[0.9996; 1.6241]	0,0504244
	Asian	5	1,7285	[0.9833; 3.0382]	0,05722675
	Caucasian	16	1,4054	[1.2963; 1.5237]	0
Pairw3 (TC vs. CC)	Overall	25	1,3417	[1.2813; 1.4050]	0
	Afro-Americans	4	1,1985	[1.0461; 1.3730]	0,00906652
	Asian	5	1,4975	[1.1972; 1.8733]	0,00040732
	Caucasian	16	1.3550	[1.2887; 1.4248]	0

En tenant compte de l'ethnicité, et selon tous les modèles de comparaisons étudiées (dominant, récessif, allélique, (TC vs. TT + CC), (TT vs. CC), (TT vs. TC), (TC vs. CC), une association statistiquement significative a été relevée dans les trois ethnicités (Afro-Américaine, Asiatique et caucasienne) sauf les modèles de comparaison (TC vs. TT + CC), PairW2) dans l'ethnicité Afro-Américaine et le modèle (TT vs. TC) dans l'Asie.

En effet, les valeurs de p-value étaient tout inférieures au seuil de significativité fixée à 0,05 ; comme la partie colorée en rouge du tableau ci-dessus montre. Cela pourrait confirmer l'association du gène TCF7L2 rs7903146 avec le TD2 et le risque accru établie par l'allèle T muté.

En revanche, pour les modèles de comparaison (TC vs. TT + CC) p-value=0.07840917, OR=1.1247, CI= [0.9867 ; 1.2820], (TT vs. TC) p-value=0.0504244, OR=1.2741, CI= [0.9996 ; 1.6241]) dans l'ethnie Afro-Américaine et le modèle (TT vs. TC) p-value= 0.05722675, OR=1.7285, CI= [0.9833 ; 3.0382] Dans l'Asie. Cela pourrait être expliqué par le nombre réduit d'études incluses dans le sous-groupe ethnique Afro-Américain ou, par l'absence d'effet du variant sous les modèles de comparaison (TT vs. TC) et (TC vs. TT + CC) sur le risque de survenue du DT2. Et dans ce sens, ne pourrait être relevé que sur une cohorte d'une taille beaucoup plus importante ou dans des conditions particulières.

6.2 Discussion générale

Il est maintenant admis par la communauté scientifique que le développement du diabète est influencé par des facteurs génétiques et environnementaux. Cependant, il reste difficile de déterminer les parts relatives de ces deux composantes dans la survenue du diabète, souvent complémentaires.

Le gène TCF7L2 est situé sur le chromosome 10q.25.2-25.3, également connu sous le nom de locus TCF4. TCF7L2 (facteur de transcription 7-like 2) est un facteur de transcription qui fonctionne dans la voie de signalisation Wnt et régule les fonctions des cellules des îlots pancréatiques telles que la prolifération et la survie des cellules. Une apoptose accrue des cellules β est associée à une diminution de l'activité du TCF7L2, entraînant une régulation à la baisse de la sécrétion d'insuline. D'autre part, il régule la transcription du gène du proglucagon, qui régule l'hormone incrétine (glucagon-like peptide-1) et maintient le flux des aliments de l'estomac vers le duodénum. Des recherches antérieures ont montré que les personnes atteintes de DT2 sont plus susceptibles de porter une variante génétique de ce gène (rs7903146). (Witka et al., 2019)

Ainsi, le polymorphisme rs7903146 dans TCF7L2 entraîne une altération de la compensation de la diminution de l'action de l'insuline, comme le démontre la comparaison de la relation hyperbolique entre la sensibilité des cellules bêta et l'action de l'insuline. Une inhibition postprandiale altérée de la sécrétion de glucagon peut également contribuer à l'hyperglycémie postprandiale, en particulier si la sécrétion d'insuline est altérée. (del Bosque-Plata et al., 2021)

Les chercheurs expliquent que le mécanisme d'action de ce variant reste à explorer mais on sait que le gène TCF7L2 est impliqué dans le contrôle de la glycémie (Grant et al., 2006)

Les résultats des différentes études cas-témoins concernant l'association entre le SNP (rs7903146 de TCF7L2) avec le diabète type 2 ont montré qu'une association statistiquement significative a été relevée dans les trois ethnies (Afro-Américaine, Asiatique et caucasienne).

Il est à signaler que pour les ethnies Afro-Américaines et Asiatiques, une association statistiquement non significative a été constatée pour les modèles de comparaison (TC vs. TT + CC), et (TT vs. TC) respectivement.

La discordance dans les résultats inclus dans notre méta-analyse pourrait être expliquée par le nombre réduit d'études incluses dans le sous-groupe ethnique Afro-Américaine ou par l'effet d'autres variations non prises en considération dans cette analyse. Et dans ce sens Il se pourrait que ce polymorphisme ait un effet également dans ces ethnies. Néanmoins, il ne pourra être relevé que sur des cohortes de taille plus importante.

Les études d'association construites sur le modèle cas-témoins constituent un outil formidable en génétique et cela, en dépit du fait que les résultats rapportés ne sont pas toujours reproductibles et souvent discordants. Différents effets fondateurs pourraient ainsi expliquer ces associations contradictoires. Dans ce type d'études, plusieurs paramètres sont importants : la taille et la composition des populations étudiées (en particulier des populations de témoins), le type de polymorphisme (SNP ou de répétition), les techniques utilisées pour le mettre en évidence (PCR/digestion, séquençage ou autres), l'hétérogénéité phénotypique du dysfonctionnement, la variabilité interindividuelle des effets phénotypiques ainsi que les différences ethniques et géographiques contribuant aux variations génétiques. Tout cela sans compter avec les artefacts statistiques. D'autant que la grande majorité des journaux scientifiques aura plutôt tendance à ne publier que les résultats positifs des études d'associations, et refuser la publication de résultats négatifs, ce qui entraîne indéniablement un biais lors des méta-analyses.

Les résultats de plusieurs centaines d'études d'association entre des polymorphismes génétiques relativement fréquents dans la population générale et le risque de DT2 ont été publiés durant ces dernières années. En dépit de cet effort considérable, le bilan des connaissances acquises est assez étourdissant ; à quelques exceptions près, les associations positives mises en évidence ont généralement été confirmées. La taille relativement faible des populations étudiées (généralement quelques dizaines de cas) et de ce fait la puissance statistique insuffisante pour mettre en évidence des effets modestes, pourrait en partie expliquer la discordance des résultats. De plus, les effets phénotypiques des polymorphismes génétiques sont eux-mêmes modulés par d'autres facteurs génétiques ainsi que par des facteurs environnementaux. Cette interférence est un exemple important de l'interaction gène-environnement dans le développement phénotypique. Il est donc probable que certains polymorphismes n'entraînent une altération minimale du métabolisme qu'en présence d'un fond génétique particulier et/ou en présence des facteurs environnementaux favorisant.

Conclusion et perspectives

7 Conclusion

La détermination des facteurs impliqués dans le développement du diabète constitue une piste de recherche très intéressante, en vue des preuves disponibles qui entraînent de nombreux facteurs de risque, dans ce sens les facteurs de risque génétique, on s'intéresse de plus en plus à l'étude des polymorphismes des variants supposés délétères conférant un risque de développer un diabète. Parmi les pistes les plus prometteuses, le polymorphisme rs7903146 dans le gène TCF7L2, dans ce sens nous avons voulu apporter une contribution de l'implication de ce polymorphisme dans la genèse du diabète type 2 en réalisant une méta-analyse d'après plusieurs autres travaux de recherches.

Dans le cadre de ce travail, nos résultats appuient les données de la littérature, en démontrant que ce variant constitue un facteur de risque de DT2 indépendamment de l'ethnie. Nous avons vérifié que l'allèle T du SNP (rs7903146) était à risque de diabète type 2. Les individus avec un génotype C/T étaient 24% fois plus à risque de diabète type 2 par rapport aux individus de génotype C/C, et les individus avec un génotype T/T étaient 73% fois plus à risque de diabète type 2 par rapport aux individus de génotype C/C.

Il convient de noter qu'il existe plusieurs polymorphismes dans le gène TCF7L2 qui sont associés au risque de diabète, et le SNP (rs7903146) est le variant présentant le risque le plus élevé. Il existe d'autres facteurs génétiques qui augmentent le risque de DT2, et également des facteurs environnementaux (hygiène de vie et alimentation). Notre variant génétique d'intérêt par lui-même serait probablement capable de conférer un risque partiellement mineur qui pourrait être exacerbé par la présence d'autres facteurs génétiques et/ou environnementaux.

Sur la base de ce travail, nous pouvons constater les points suivants :

- Des cohortes importantes doivent être analysées pour mettre en évidence l'impact réel de ces polymorphismes.

- Collaboration avec les laboratoires de biologie moléculaire du pays pour établir une base de données du polymorphisme TCF7L2 pour les patients (pathologies diverses) et les témoins. Ces données nous permettront de comprendre la composition génétique (pour ces SNP) de la population algérienne et serviront de point de départ pour de futures recherches.

- Des études complémentaires doivent être menées pour explorer précisément l'état du métabolisme glucidique en interaction avec les facteurs environnementaux (régimes nutritifs influencés par les différences socio-économiques) afin de déterminer son rôle dans le diabète.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. *36695.pdf*. (s. d.). Consulté 14 juin 2022, à l'adresse <https://corpus.ulaval.ca/jspui/bitstream/20.500.11794/67891/1/36695.pdf>
2. Assmann, T. S., Duarte, G. C. K., Rheinheimer, J., Cruz, L. A., Canani, L. H., & Crispim, D. (2014). The TCF7L2 rs7903146 (C/T) polymorphism is associated with risk to type 2 diabetes mellitus in Southern-Brazil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58(9), 918-925. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003510>
3. *BENHAMOU-PY-complement.pdf*. (s. d.). Consulté 15 juin 2022, à l'adresse <http://ceed-diabete.org/public/uploads/2015/10/BENHAMOU-PY-complement.pdf>
4. Cauchi, S., Meyre, D., Dina, C., Choquet, H., Samson, C., Gallina, S., Balkau, B., Charpentier, G., Pattou, F., Stetsyuk, V., Scharfmann, R., Staels, B., Frühbeck, G., & Froguel, P. (2006). Transcription Factor TCF7L2 Genetic Study in the French Population : Expression in Human β -Cells and Adipose Tissue and Strong Association With Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 55(10), 2903-2908. <https://doi.org/10.2337/db06-0474>
5. Colombet, I. (2015). Revue systématique et méta-analyse en médecine palliative. *Médecine palliative*, 4750(4), e19-e20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medpal.2015.04.001>
6. Dahlgren, A., Zethelius, B., Jensevik, K., Syvänen, A.-C., & Berne, C. (2007). Variants of the TCF7L2 gene are associated with beta cell dysfunction and confer an increased risk of type 2 diabetes mellitus in the ULSAM cohort of Swedish elderly men. *Diabetologia*, 50(9), 1852-1857. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0746-5>
7. Danquah, I., Othmer, T., Frank, L. K., Bedu-Addo, G., Schulze, M. B., & Mockenhaupt, F. P. (2013). The TCF7L2 rs7903146 (T) allele is associated with type

- 2 diabetes in urban Ghana: A hospital-based case-control study. *BMC Medical Genetics*, 14(1), 96. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-14-96>
8. Davalli, A. M., Scaglia, L., Zangen, D. H., Hollister, J., Bonner-Weir, S., & Weir, G. C. (1996). Vulnerability of islets in the immediate posttransplantation period. Dynamic changes in structure and function. *Diabetes*, 45(9), 1161-1167. <https://doi.org/10.2337/diab.45.9.1161>
9. De Silva, N. M. G., Steele, A., Shields, B., Knight, B., Parnell, K., Weedon, M. N., Hattersley, A. T., & Frayling, T. M. (2007). The transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene is associated with Type 2 diabetes in UK community-based cases, but the risk allele frequency is reduced compared with UK cases selected for genetic studies. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 24(10), 1067-1072. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02253.x>
10. del Bosque-Plata, L., Martínez-Martínez, E., Espinoza-Camacho, M. Á., & Gragnoli, C. (2021). The Role of TCF7L2 in Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 70(6), 1220-1228. <https://doi.org/10.2337/db20-0573>
11. *Download Free Trial Software | CMA*. (s. d.). Consulté 15 juin 2022, à l'adresse <https://www.meta-analysis.com/pages/demo.php>
12. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S. R. K., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Ingelsson, E., Lawlor, D. A., Selvin, E., Stampfer, M., Stehouwer, C. D. A., Lewington, S., Pennells, L., Thompson, A., Sattar, N., White, I. R., Ray, K. K., & Danesh, J. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)*, 375(9733), 2215-2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
13. Ezzidi, I., Mtiraoui, N., Cauchi, S., Vaillant, E., Dechaume, A., Chaieb, M., Kacem, M., Almawi, W. Y., Froguel, P., Mahjoub, T., & Vaxillaire, M. (2009). Contribution of type 2 diabetes associated loci in the Arabic population from Tunisia: A case-

- control study. *BMC Medical Genetics*, 10(1), 33. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-10-33>
14. Gedda, M. (2015). Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie, la Revue*, 15(157), 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.004>
15. Gopalakrishnan, S., & Ganeshkumar, P. (2013). Systematic Reviews and Meta-analysis : Understanding the Best Evidence in Primary Healthcare. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2(1), 9. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.109934>
16. Groves, C. J., Zeggini, E., Minton, J., Frayling, T. M., Weedon, M. N., Rayner, N. W., Hitman, G. A., Walker, M., Wiltshire, S., Hattersley, A. T., & McCarthy, M. I. (2006). Association analysis of 6,736 U.K. subjects provides replication and confirms TCF7L2 as a type 2 diabetes susceptibility gene with a substantial effect on individual risk. *Diabetes*, 55(9), 2640-2644. <https://doi.org/10.2337/db06-0355>
17. Halimi, P. S. (s. d.). *Le diabète de type 2 ou diabète non insulino- dépendant (DNID) (223b)*. 12.
18. Humphries, S. E., Gable, D., Cooper, J. A., Ireland, H., Stephens, J. W., Hurel, S. J., Li, K. W., Palmen, J., Miller, M. A., Cappuccio, F. P., Elkeles, R., Godsland, I., Miller, G. J., & Talmud, P. J. (2006). Common variants in the TCF7L2 gene and predisposition to type 2 diabetes in UK European Whites, Indian Asians and Afro-Caribbean men and women. *Journal of Molecular Medicine*, 84(12), 1005-1014. <https://doi.org/10.1007/s00109-006-0108-7>
19. Hussain, H., Ramachandran, V., Ravi, S., Sajan, T., Ehambaram, K., Gurramkonda, V. B., Ramanathan, G., & Bhaskar, L. V. (2014). TCF7L2 rs7903146 polymorphism and diabetic nephropathy association is not independent of type 2 diabetes—A study in a south Indian population and meta-analysis. *Endokrynologia Polska*, 65(4), 298-305. <https://doi.org/10.5603/EP.2014.0041>

20. Kimber, C. H., Doney, A. S. F., Pearson, E. R., McCarthy, M. I., Hattersley, A. T., Leese, G. P., Morris, A. D., & Palmer, C. N. A. (2007). TCF7L2 in the Go-DARTS study: Evidence for a gene dose effect on both diabetes susceptibility and control of glucose levels. *Diabetologia*, 50(6), 1186-1191. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0661-9>
21. *La méta-analyse des essais cliniques : Son utilité et ses pièges – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps.* (s. d.). Consulté 15 juin 2022, à l'adresse <https://www.academie-medicine.fr/la-meta-analyse-des-essais-cliniques-son-utilite-et-ses-pieges/>
22. Laurenti, M. C., Man, C. D., Varghese, R. T., Andrews, J. C., Rizza, R. A., Matveyenko, A., Nicolao, G. D., Cobelli, C., & Vella, A. (2020). Diabetes-associated genetic variation in *TCF7L2* alters pulsatile insulin secretion in humans. *JCI Insight*, 5(7). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.136136>
23. Linn, T., Schmitz, J., Hauck-Schmalenberger, I., Lai, Y., Bretzel, R. G., Brandhorst, H., & Brandhorst, D. (2006). Ischaemia is linked to inflammation and induction of angiogenesis in pancreatic islets. *Clinical and Experimental Immunology*, 144(2), 179-187. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03066.x>
24. Maison, P. (2010a). La méta-analyse sur données résumées. *Recherche en soins infirmiers*, 101(2), 18-24. <https://doi.org/10.3917/rsi.101.0018>
25. Maison, P. (2010b). La méta-analyse sur données résumées. *Recherche en soins infirmiers*, 101(2), 18-24. <https://doi.org/10.3917/rsi.101.0018>
26. MAISON, P. (2010). La méta-analyse sur données résumées. *Recherche en soins infirmiers*, N°101, 18-24.
27. Mathur, R., Singh, B., & Jha, A. (2018). *S Single Nucleotide Polymorphism (SNP)*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-47829-6_2049-1

28. Mayans, S., Lackovic, K., Lindgren, P., Ruikka, K., Ågren, Å., Eliasson, M., & Holmberg, D. (2007). TCF7L2 polymorphisms are associated with type 2 diabetes in northern Sweden. *European Journal of Human Genetics*, *15*(3), 342-346. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201773>
29. Organisation mondiale de la Santé. (2016). *Rapport mondial sur le diabète*. Organisation mondiale de la Santé. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254648>
30. Palizban, A., Rezaei, M., Khanahmad, H., & Fazilati, M. (2017). Transcription factor 7-like 2 polymorphism and context-specific risk of metabolic syndrome, type 2 diabetes, and dyslipidemia. *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, *22*, 40. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.202141>
31. Papandreou, C., Li, J., Liang, L., Bulló, M., Zheng, Y., Ruiz-Canela, M., Yu, E., Guasch-Ferré, M., Razquin, C., Clish, C., Corella, D., Estruch, R., Ros, E., Fitó, M., Arós, F., Serra-Majem, L., Rosique, N., Martínez-González, M. A., Hu, F. B., & Salas-Salvadó, J. (2019). Metabolites related to purine catabolism and risk of type 2 diabetes incidence; modifying effects of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism. *Scientific Reports*, *9*, 2892. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39441-6>
32. Patillon, B. (s. d.). *Différenciation génétique des populations humaines pour les gènes de la réponse aux médicaments*. 335.
33. Plengvidhya, N., Chanprasert, C., Chongjaroen, N., Yenchitsomanus, P., Homsanit, M., & 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. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0614-9>
34. Rees, S. D., Bellary, S., Britten, A. C., O'Hare, J. P., Kumar, S., Barnett, A. H., & Kelly, M. A. (2008). Common variants of the TCF7L2 gene are associated with increased risk of type 2 diabetes mellitus in a UK-resident South Asian population. *BMC Medical Genetics*, *9*(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-9-8>

35. Reyes-López, R., Perez-Luque, E., & Malacara, J. M. (2019). Relationship of lactation, BMI, and rs12255372 TCF7L2 polymorphism on the conversion to type 2 diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes. *Gynecological Endocrinology*, 35(5), 412-416. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1531984>
36. Ryan, E. A., Paty, B. W., Senior, P. A., Bigam, D., Alfadhli, E., Kneteman, N. M., Lakey, J. R. T., & Shapiro, A. M. J. (2005). Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes*, 54(7), 2060-2069. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.7.2060>
37. Saadi, H., Nagelkerke, N., Carruthers, S. G., Benedict, S., Abdulkhalek, S., Reed, R., Lukic, M., & Nicholls, M. G. (2008). Association of TCF7L2 polymorphism with diabetes mellitus, metabolic syndrome, and markers of beta cell function and insulin resistance in a population-based sample of Emirati subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 80(3), 392-398. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.01.008>
38. Shapiro, A. M. J., Ricordi, C., Hering, B. J., Auchincloss, H., Lindblad, R., Robertson, R. P., Secchi, A., Brendel, M. D., Berney, T., Brennan, D. C., Cagliero, E., Alejandro, R., Ryan, E. A., DiMercurio, B., Morel, P., Polonsky, K. S., Reems, J.-A., Bretzel, R. G., Bertuzzi, F., ... Lakey, J. R. T. (2006). International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 355(13), 1318-1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061267>
39. St-Amand, A., Saint-Jacques, M.-C., Université Laval, & Centre de recherche sur l'adaptation des jeunes et des familles à risque. (2013). *Comment faire? : Une méta-analyse, méthode agrégative de synthèse des connaissances*. https://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/300/univ_laval/centre_recherche_jefar/collection_devenir/comment_faire_metaanalyse.pdf
40. Sterne, J. A. C., Sutton, A. J., Ioannidis, J. P. A., Terrin, N., Jones, D. R., Lau, J., Carpenter, J., Rücker, G., Harbord, R. M., Schmid, C. H., Tetzlaff, J., Deeks, J. J., Peters, J., Macaskill, P., Schwarzer, G., Duval, S., Altman, D. G., Moher, D., & Higgins, J. P. T. (2011). Recommendations for examining and interpreting funnel plot

- asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 343, d4002. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4002>
41. Tabara, Y., Osawa, H., Kawamoto, R., Onuma, H., Shimizu, I., Miki, T., Kohara, K., & Makino, H. (2009). Replication Study of Candidate Genes Associated With Type 2 Diabetes Based On Genome-Wide Screening. *Diabetes*, 58(2), 493-498. <https://doi.org/10.2337/db07-1785>
42. Truc, H., & Alderson, M. (2010). Mieux comprendre l'écologie humaine dans le contexte de la pratique des soins infirmiers. *Recherche en soins infirmiers*, 101(2), 4-16. <https://doi.org/10.3917/rsi.101.0004>
43. van Vliet-Ostaptchouk, J. V., Shiri-Sverdlov, R., Zhernakova, A., Strengman, E., van Haeften, T. W., Hofker, M. H., & Wijmenga, C. (2007). Association of variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) with susceptibility to type 2 diabetes in the Dutch Breda cohort. *Diabetologia*, 50(1), 59-62. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0477-z>
44. Witka, B. Z., Oktaviani, D. J., Marcellino, M., Barliana, M. I., & Abdulah, R. (2019). Type 2 Diabetes-Associated Genetic Polymorphisms as Potential Disease Predictors. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, Volume 12*, 2689-2706. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S230061>
45. Wrzosek, M., Sawicka, A., Wrzosek, M., Piątkiewicz, P., Tałałaj, M., & Nowicka, G. (2019). Age at onset of obesity, transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) rs7903146 polymorphism, adiponectin levels and the risk of type 2 diabetes in obese patients. *Archives of Medical Science*, 15(2), 321-329. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.69638>
46. Xiancheng, Z., Noda, S., Himeno, R., & Liu, H. (2016). *Zhang et al-2016-International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering-2*.

47. Yan, Y., North, K. E., Ballantyne, C. M., Brancati, F. L., Chambless, L. E., Franceschini, N., Heiss, G., Kottgen, A., Pankow, J. S., Selvin, E., West, S. L., & Boerwinkle, E. (2009). Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2) Polymorphism and Context-Specific Risk of Type 2 Diabetes in African American and Caucasian Adults : The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes*, 58(1), 285-289. <https://doi.org/10.2337/db08-0569>
48. Ye, D., Fei, Y., Ling, Q., Xu, W., Zhang, Z., Shu, J., Li, C., & Dong, F. (2016). Polymorphisms in TCF7L2 gene are associated with gestational diabetes mellitus in Chinese Han population. *Scientific Reports*, 6(1), 30686. <https://doi.org/10.1038/srep30686>
49. Yuan, H., Li, X., Wan, G., Sun, L., Zhu, X., Che, F., & Yang, Z. (2018). Type 2 diabetes epidemic in East Asia : A 35-year systematic trend analysis. *Oncotarget*, 9(6), 6718-6727. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22961>
50. Zhou, Y., Park, S.-Y., Su, J., Bailey, K., Ottosson-Laakso, E., Shcherbina, L., Oskolkov, N., Zhang, E., Thevenin, T., Fadista, J., Bennet, H., Vikman, P., Wierup, N., Fex, M., Rung, J., Wollheim, C., Nobrega, M., Renström, E., Groop, L., & Hansson, O. (2014). TCF7L2 is a master regulator of insulin production and processing. *Human Molecular Genetics*, 23(24), 6419-6431. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu359>

Résumé

Année universitaire:2021-2022

Présenté par : AOUATI Assala et ZERGUINE Amani

Associations Génétiques Entre Le Polymorphisme Du Facteur De Transcription 7 Like 2 Rs7903146 Et Le Diabète : Une Méta-Analyse De 69073 Sujets.

**Mémoire Pour L'Obtention Du Diplôme De Master En
Physiologie Cellulaire Et Physiopathologie.**

Le diabète est une maladie chronique qui ne se guérit pas, mais que l'on peut traiter et contrôler, elle est caractérisée par une augmentation de la quantité de glucose circulant dans le sang (Ekoe et al., 2018). Elle est causée par une défaillance de régulation du glucose par un manque ou un défaut de la fonction de l'insuline. La présence d'un taux de sucre élevé dans le sang étant toxique à la longue, des lésions graves des vaisseaux sanguins et des organes surviennent, notamment au niveau oculaire, rénal, nerveux et cardiaque (Ghanem, s. d.), On distingue principalement deux types de diabète : diabète de type 1 chez 6% des diabétiques et diabète de type 2 chez 92%. Autres types seulement 2%. (Organisation mondiale de la Santé, 2016).

Le Diabète du type2 est une maladie caractérisée par une hyperglycémie chronique due à une réponse insuffisante à l'insuline, est le type le plus commun de trouble métabolique. La pathogénèse exacte de DT2 n'est pas encore parfaitement connue. Pour laquelle la prévention est bien plus efficace que les traitements actuellement disponibles pour la traiter. Encore faut-il savoir reconnaître les personnes à risque ?

Cependant, il est couramment admis que des facteurs génétiques jouent un rôle important dans le développement du DT2. schématiquement, le DT2 est dû à une combinaison où se manifeste une résistance à l'insuline concomitante de l'incapacité de la cellule β pancréatique de compenser cette résistance par une augmentation appropriée de la sécrétion d'insuline. Sa base génétique est complexe ; de plus, l'hétérogénéité phénotypique de cette pathologie rend difficiles les études génétiques. En l'espace de plusieurs années d'efforts intenses en génétique moléculaire. Les déterminants génétiques se comptent par dizaines avec un nombre incroyablement mis en jeu ; le plus important est situé sur le facteur de transcription TCF7L2 par suite d'un mécanisme encore inconnu (Swerdlow et al., 2015) Dans ce sens, nous nous sommes intéressés dans ce travail à la détermination de la contribution dupolymorphismers7903146dugène TCF7L2comme facteurderisque impliqué dans la survenue du DT2, et ce par la réalisation d'une méta-analyse de 69073sujets dans 3 sous-groupes ethniques (afro-américaine, asiatique, caucasienne).

Nos résultats suggèrent que le polymorphisme étudié du gène TCF7L2 a été fortement associé à la susceptibilité au diabète de type 2 (DT2), plus précisément il joue un rôle important dans les anomalies du métabolisme hépatique du glucose dans le DT2.

Le diabète de type 2 constitue aujourd'hui un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Une meilleure compréhension de l'étiologie de la maladie, en étudiant notamment les facteurs de susceptibilité génétiques ainsi que les interactions gène-gène et gène-environnement, est nécessaire pour développer des stratégies préventives et thérapeutiques efficaces (Samsom et al., 2016).

Mots-clefs:DT2, méta-analyse, polymorphisme génétique, TCF7L2.

Laboratoires de recherche : Biologie Moléculaire et Cellulaire (UFM Constantine1).

Encadrant : Dr ZEGHDAR Moufida (MC.B-UFM Constantine1).

Examinatrice : Pr ROUABEH Leila (PROF-UFMConstantine1).

Examinatrice: Dr DAHMANI Dahbia Ines (MC.A -UFMConstantine1).

