

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université de TLEMCEEN
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de biologie

Mémoire de master
En Science Alimentaire
Option : NUTRITION & PATHOLOGIE

Thème

**Mécanismes cellulaires du passage du
diabète de type 2 sous metformine au
diabète de type 1 sous insuline**

Présenté par :

HAMDOUN Yasmine

HAMED Souad

Membre de jury :

Président	Mr RAHMOUN Nadjib	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice	Mme SAIDI M. Amel	MCB	Université de Tlemcen
Encadrant :	Mme SAKER M.	Professeur	Université de Tlemcen

**** Année Universitaire : 2020 – 2021 ****

Remerciement



Aux Mme SAKER, M, professeur à l'Université de Tlemcen. En tant que directrice de mémoire, elle nous a guidé dans notre travail et nous a aidé à trouver des solutions pour avancer. Nous tenons à saisir cette occasion et adresser nos profonds remerciements et nos profondes reconnaissances.

Aux membres de notre jury, pour le grand honneur qu'ils nous font en acceptant de juger ce travail.

Au corps professoral et administratif de l'Université, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée. Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères.

Un grand merci à nos parents, pour leur amour, leurs conseils ainsi que leur soutien inconditionnel, à la fois moral et économique, qui nous a permis de réaliser les études que nous voulais et par conséquent ce mémoire.

Merci du fond du cœur

Dédicace

Je dédie ce travail

A mon très cher père Abdelouahed, grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours.

A ma très chère mère ZEGHOUDI Djamila, mon vrai binôme durant mes années d'études, cette merveilleuse femme qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, ses prières, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, et les longues nuits blanches qu'elle a fait de bon cœur pour m'encourager et me remonter le moral, pour m'avoir donnée la force dans les moments difficiles d'éditer ce mémoire et le finir.

Aucun mot, aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération, et mon amour pour les sacrifices qu'ils ont consentis pour mon instruction et mon bien-être. Puisse Dieu leur accorder santé, bonheur, prospérité et longue vie

A ma belle-sœur Sihem, ta présence à mes côtés m'a toujours donné l'impression d'être proche de toute la famille. Sans toi ma vie ne serait que simple. Je voudrais t'exprimer à travers ces quelques lignes tout l'amour et toute l'affection que j'ai pour toi. Je t'aime ma sœur et je te souhaite bonheur, réussite et prospérité.

A mon cher frère Yasser, ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé.

A mes neveux, Layane et Zaid, être une tante est le plus beau cadeau qu'une sœur puisse vous offrir. Vous avez apporté beaucoup de bonheur à notre famille. Je vous aime tellement. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A toute ma famille, pour leur appui, leur encouragement et leur soutien moral.

A mes amis, collègues et bien sur mon binôme Souad, qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de ma démarche.

Yasmine

Dédicace

Je dédie ce travail

À mon père BOUANANI, écolle de mon enfance qui a été mon ombre durant toutes les années d'études, tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

À ma mère MENZEL Nadira, qui ma donnée la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite. Et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et me protéger. Tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il fallait. Puisse le puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

À mes frère Aymene et Adel, je vous remercie pour la bonne ambiance qui a joué un grand rôle dans l'aboutissement de ce mémoire. Merci beaucoup pour votre encouragement. Que dieu vous garde et vous protèges.

À mes grands-parents maternels et paternels, que dieu vous procure santé et joie pour le restant de la vie... Je vous aime.

À toute ma famille, pour leur appui, leur encouragement et leur soutien moral.

À Yasmine, je ne sais comment vous remercieriez, je vous souhaite que le meilleur des meilleurs, vous seriez toujours gravée dans ma mémoire.

À tous les amis, et toutes personnes qui me sont chères

Souad

Listes des abréviations

2HPG : 2 heures plasma glucose

2hPPG: two-hour postprandial plasma glucose

ADA : American Diabetes Association

ADO : Antidiabétiques oraux

AMPK : protéine kinase activée par AMP

AVC : accident vasculaire cérébrale

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

DME : Dossiers médicaux électroniques

DPP 4 : dipeptidyl peptidase

DT1 : diabète de type 1

DT2 : diabète de type 2

ECR : Essais contrôlés randomisés

FPG : Fasting plasma glucose

GAD 65 : Acide Glutamique Décarboxylase de 65

GLUT 4 : transporteur de glucose 4

GTP : guanosine triphosphate

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HLA : human leukocyte antigen

IB : Insuline basale

IMC : indice de masse corporelle

MAP : maladie artériel périphérique

MCV : Maladies cardiovasculaires

NAC : N-acétyl cystéine

NO : oxyde nitrique

RD : rétinopathie diabétique

TTGO : Test de Tolérance de glucose orale

Liste des figures

Figure 1 : symbole universel du diabète	5
Figure 2 : distribution du diabète dans le monde	7
Figure 3 : Mécanismes de destruction des cellules bêta à médiation immunitaire	19
Figure 4 : La stadification de la pathogenèse du diabète de type 1	20
Figure 5 : Physiopathologie du diabète sucré de type 2	24
Figure 6 : Les pourcentages de patients ayant atteint un taux d'HbA1c < 7 % pour la première fois au cours des trimestre	40

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de base des sous-cohortes au moment de l'initiation de l'IB.....**38**

Tableau 2 : Variation de l'HbA1c au cours du temps au cours des 2 premières années suivant l'initiation de l'IB **39**

SOMMAIRE

Introduction	1
Chapitre 1 : Généralités sur le diabète	4
1. Définition	5
2. Historique.....	5
3. Epidémiologie.....	6
4. Diagnostique.....	7
5. Classification et symptômes :	8
5.1.Diabète de type 1.....	8
5.2.Diabète de type 2.....	8
5.3.Diabète gestationnel.....	9
6. Les complications :	9
6.1.Les complications microvasculaires.....	9
6.1.1. La néphropathie diabétique.....	9
6.1.2. La rétinopathie diabétique.....	10
6.1.3. La neuropathie diabétique	11
6.2.Les complications macro vasculaires.....	12
6.2.1. Maladies cardiovasculaires.....	12
6.2.2. Accident vasculaire cérébrale	12
6.2.3. Maladie artérielle périphérique.....	13
6.2.4. Le pied diabétique.....	13
6.3.Autres complications	14
7. L'effet de l'alimentation et de l'activité physique sur le diabète	14
8. Covid-19 et diabète.....	15
Chapitre 2 : Diabète de type 1 et de type 2.....	16
I. Diabète de type 1	
1. Définition.....	17
2. Epidémiologie	17
3. Physiopathologie	17
4. Etiologie.....	20
4.1. Les facteurs génétiques	21

4.2.Les facteurs environnementaux	21
5. Le traitement	22
II. Diabète de type 2	
1. Définition	23
2. Epidémiologie.....	23
3. Physiopathologie.....	23
4. Etiologie	25
5. Le traitement	26
Chapitre 3 : Mécanisme cellulaire du passage du diabète de type 2 sous metformine au diabète de type 1 sous insuline.	28
1. L'insulinothérapie dans le diabète de type 2.....	29
2. Mécanisme cellulaire de passage du metformine à l'insulinothérapie dans le diabète de type 2.....	30
3. Initiation de l'insulinothérapie.....	32
3.1.Insuline basale	32
3.2.Autres options pour l'initiation d'une insulinothérapie.....	33
Matériels et méthodes.....	34
1. Etude cohorte construction.....	35
2. Approche statistique.....	35
Résultats	37
1. Données démographiques et caractéristiques cliniques	38
2. Modification de l'HbA1c au fil de temps	39
3. Patients atteignant un contrôle glycémique (HbA1c < 7%)	40
4. Estimations des probabilités conditionnelles.....	40
Discussion	41
Conclusion.....	44

Introduction

Le diabète sucré est un problème majeur de santé publique dans le monde (**International Diabetes Federation. 2017**). Il est défini par une hyperglycémie chronique, associé à d'importantes complications microvasculaire et cardiovasculaire à long terme. (**Punthakee et al., 2018**). Cette hyperglycémie chronique du diabète est associée à des dommages à long terme, à un dysfonctionnement et à une défaillance de divers organes, en particulier les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins. (**American Diabetes Association. 2007**)

Les estimations mondiales de 2019 indiquent que cette condition affecte 463 millions de personnes et devrait atteindre 700 millions d'ici 2045 (**Saeedi et al., 2019**). 15,9 millions d'adultes sont atteints de diabète en Afrique selon les estimations de 2017 de la Fédération internationale du diabète (**International Diabetes Federation. 2017**). Ainsi, en Algérie on estime qu'environ 4 millions de personnes (entre 18 et 69 ans) sont atteintes de diabète en 2018. (**Belhadj et al., 2019**)

Le vieillissement de la population et l'obésité sont les deux principales raisons de cette augmentation. En outre, il a été démontré que près de 50 % des diabétiques présumés ne sont diagnostiqués que 10 ans après le début de la maladie (**Kaul et al., 2013**).

De plus, la majorité des cas de diabète peuvent être classés en 2 catégories : le diabète de type 1 qui est principalement le résultat de la destruction des cellules bêta du pancréas avec pour conséquence une carence en insuline. Et le diabète de type 2 peut aller d'une résistance à l'insuline prédominante avec un déficit relatif en insuline à un défaut de sécrétion prédominant avec résistance à l'insuline, bien que certains cas soient difficiles à classer (**Punthakee et al., 2018**).

Le principal objectif du traitement du diabète de type 1 est de contrôler la glycémie avec une insulinothérapie pour réduire les complications de la maladie. (**Vantghem et al., 2019**) Et pour le diabète de type 2 par des agents qui améliorent la sensibilité à l'insuline, arrêtent l'échec progressif des cellules β pancréatiques et préviennent ou inversent les complications microvasculaires. (**DeFronzo et al., 2015**)

Le diabète chez les patients atteints de COVID-19 est associé à une multiplication par deux de la mortalité ainsi que de la gravité du COVID-19, par rapport aux non-diabétiques (**Kumar et al., 2020**).

Notre travail est un sujet de recherche sur « les mécanismes cellulaires du passage du diabète de type 2 sous metformine au diabète de type 1 sous insuline » qui est un sujet très important

en raison de la réticence de nombreux patients à initier une insulinothérapie, et ils peuvent retarder l'initiation de l'insulinothérapie pendant de longues périodes. Il faut souligner qu'il ne doit pas être retardé chez les patients mal contrôlés par les agents oraux.

Chapitre 1 :

Généralité sur le diabète

1. Définition :

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques impliquant le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Elle se caractérise par une hyperglycémie persistante qui résulte de défauts de sécrétion d'insuline, ou d'action de cette dernière, ou les deux (**Karamanou et al., 2016**). Lorsque l'un de ces phénomènes, le corps est incapable de faire passer le sucre du sang dans les cellules. Cela conduit à des niveaux glycémiques sanguins élevés (**Savard, 2015**).

L'hyperglycémie chronique du diabète est associée à des complications microvasculaires à long terme relativement spécifiques affectant les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de maladies cardiovasculaires (MCV) (**Punthakee et al., 2018**).

Le diabète est symbolisé par un cercle bleu (**Figure 1**). Il a été introduit en 2006 pour donner au diabète une identité commune. La couleur bleue évoque la couleur du ciel et le cercle est un symbole d'unité (**International Diabetes Federation, 2006**).

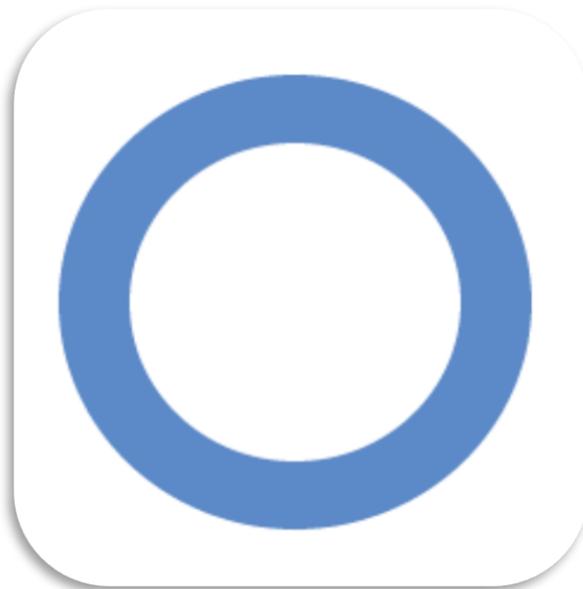


Figure 1 : symbole universel du diabète (**International Diabetes Federation, 2006**)

2. Historique :

Le diabète sucré a une longue histoire au cours de laquelle il a été considéré comme une maladie des reins jusqu'au milieu du 19^{ème} siècle. Reconnu dans l'Antiquité pour son débit urinaire

excessif et décrit comme une maladie des voies urinaires, ses caractéristiques cliniques et son issue fatale ont été enregistrées avec assez de précision au 1er siècle après JC (**Eknoyan & Nagy, 2005**).

Tandis qu'au 17ème siècle Thomas Willis a ajouté le terme sucré à la maladie, dans une tentative de décrire le goût extrêmement sucré de l'urine. Les travaux importants du physiologiste français du XIXe siècle Claude Bernard, sur l'action glycogène du foie, ont ouvert la voie à de nouveaux progrès dans l'étude de la maladie. En 1889, Oskar Minkowski et Joseph von Mering ont effectué leur célèbre expérience consistant à retirer le pancréas d'un chien et à produire un diabète grave et mortel. En 1921, Frederick Banting et Charles Best prolongent l'expérience de Minkowski et Mering. Ils ont isolé l'insuline des îlots pancréatiques et administré à des patients souffrant de diabète de type 1, sauvant ainsi la vie de millions de personnes et inaugurant une nouvelle ère dans le traitement du diabète (**Karamanou et al., 2016**).

3. Epidémiologie :

Le diabète sucré est un trouble métabolique complexe avec des sous-types distincts liés à des causes sous-jacentes différentes de l'hyperglycémie qui est la marque de la maladie. Environ 5% de tous les diabètes sont de type 1, 90% de type 2 et 5% d'autres sous-types. L'incidence et la prévalence du diabète ont augmenté dans le monde au cours des 30 dernières années (**Mekala & Bertoni, 2020**).

La prévalence mondiale du diabète en 2019 est estimée à 9,3% (463 millions de personnes), passant à 10,2% (578 millions) d'ici 2030 et 10,9% (700 millions) d'ici 2045. La prévalence est plus élevée en milieu urbain (10,8%) qu'en milieu rural (7,2%), et dans les pays à revenu élevé (10,4%) que dans les pays à faible revenu (4,0%). Une personne sur deux (50,1%) vivant avec le diabète ne sait pas qu'elle est diabétique. La prévalence mondiale de l'intolérance au glucose est estimée à 7,5% (374 millions) en 2019 et devrait atteindre 8,0% (454 millions) d'ici 2030 et 8,6% (548 millions) d'ici 2045 (**Figure 2**) (**Saeedi et al., 2019**).

Pour ce qui est de l'Afrique et de l'Algérie ; Selon les estimations de 2017 de la Fédération internationale du diabète (FID), environ 15,9 millions d'adultes atteints de diabète en Afrique, soit une prévalence régionale de 3,1%. (**International Diabetes Federation. 2017**). Et en Algérie on estime qu'environ 4 millions (14,4 %) de personnes de la population entre 18 et 69 ans sont atteintes de diabète en 2018. (**Belhadj et al., 2019**)

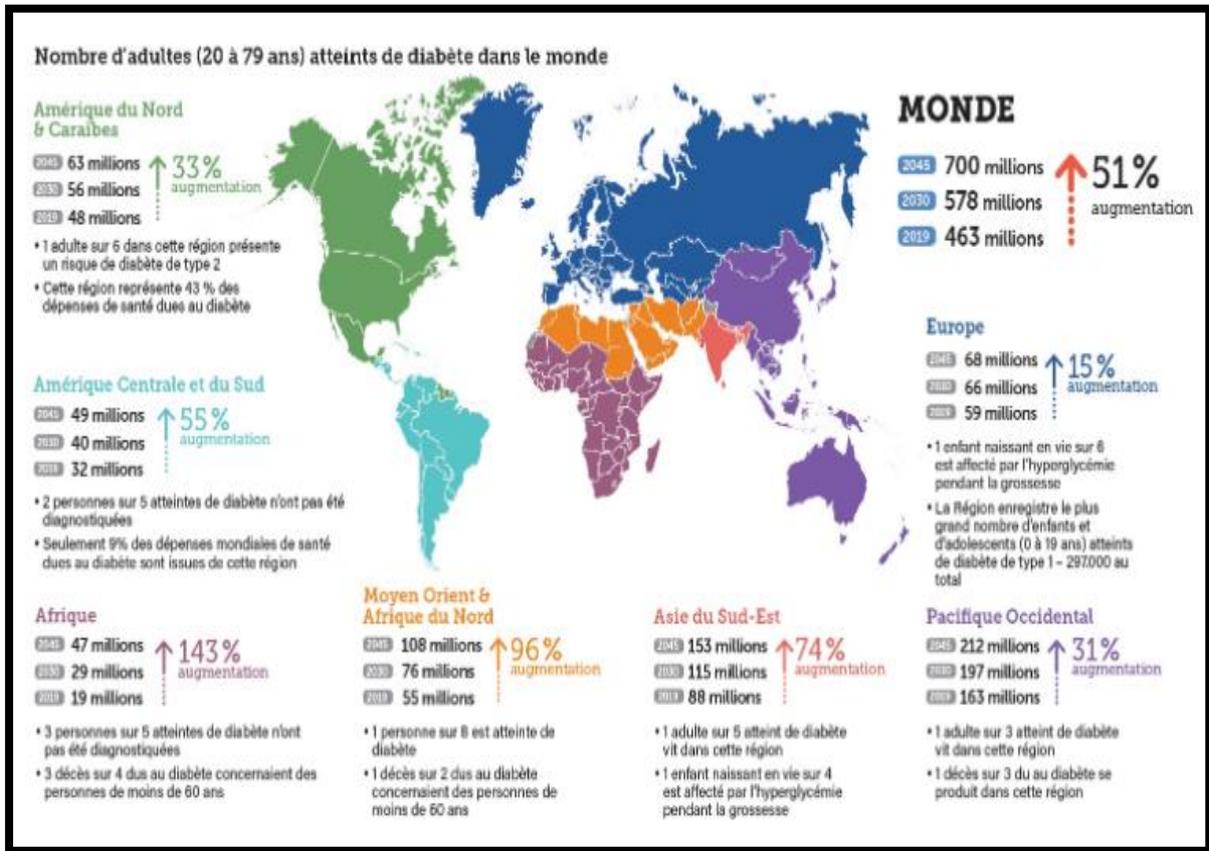


Figure 2 : distribution du diabète dans le monde (Fédération internationale du diabète. 2019)

4. Diagnostique :

Pratiquement tous les schémas de classification et de diagnostic du diabète des temps modernes reposaient sur la mesure des concentrations de glucose plasmatique (ou sanguin ou sérique) dans des échantillons chronométrés, tels que la glycémie à jeun ; dans des échantillons occasionnels indépendants du statut prandial ; ou après un test de stress métabolique standardisé, tel que le test de tolérance au glucose oral de 75 g (TTGO) (**International Expert Committee. 2009**).

Le diagnostic de diabète a été posé lorsque :

- 1) Des symptômes classiques étaient présents.
- 2) Le glucose plasmatique à jeun (FPG « fasting plasma glucose ») veineuse était ≥ 140 mg / dl ($\geq 7,8$ mmol / l).

3) Ou après une charge de 75 g de glucose, le 2HPG (2-h plasma glucose) veineux et les taux d'un échantillon antérieur avant 2 h étaient ≥ 200 mg / dl ($\geq 11,1$ mmol / l). (**WHO Expert Committee. 1980**)

Un taux de glucose plasmatique à jeun normal est inférieur à 110 mg par dL (6,1 mmol par L) et les taux normaux de 2 hPPG (two-hour postprandial plasma glucose) sont inférieurs à 140 mg par dL (7,75 mmol par L). Des taux de glycémie supérieurs au niveau normal mais inférieurs au critère établi pour le diabète sucré indiquent une altération de l'homéostasie du glucose. Les personnes dont la glycémie à jeun varie de 110 à 126 mg par dL (6,1 à 7,0 mmol par L) auraient une glycémie à jeun altérée, tandis que celles dont le taux de PPG en 2 h est compris entre 140 mg par dL (7,75 mmol par L) et 200 mg par dL (11,1 mmol par L) auraient une tolérance au glucose altérée. Une glycémie à jeun altérée et une tolérance au glucose altérée sont associées à un risque accru de développer un diabète sucré de type 2. (**Mayfield, 1998**)

5. Classification et symptômes :

Trois principaux types de diabète peuvent se développer : le diabète de type 1, de type 2 et gestationnel.

5.1. Diabète de type 1 : appelé également diabète insulino-dépendant (DID) (**Mathiesen et al., 1984**). Il est considéré comme une maladie auto-immune. Cela signifie que le système immunitaire attaque et détruit par erreur les cellules bêta du pancréas qui produisent de l'insuline. (**Punthakee et al., 2018**)

Les symptômes présents dans ce type du diabète sont :

Excrétion excessive d'urine (polyurie), sensation de soif (polydipsie), faim constante, altération de la vision et fatigue, de plus la perte de poids. (**Organisation mondiale de la santé. 2020**)

5.2. Diabète de type 2 : ou diabète non insulino-dépendant (DNID) (**Østerby et al., 1993**). Il commence par une résistance à l'insuline. Cela signifie que votre corps ne peut pas utiliser l'insuline de manière efficace. Cela stimule votre pancréas à produire plus d'insuline jusqu'à ce qu'il ne puisse plus répondre à la demande. La production d'insuline diminue, ce qui entraîne une glycémie élevée. (**LES CRITÈRES BIOLOGIQUES & SUCRÉ., 2001**)

Chez les patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, une soif anormale, des mictions fréquentes, une perte de poids, des démangeaisons, une stomatite, des troubles visuels, une fatigue étaient fréquents. **(Drivsholm et al., 2005)**

5.3. Diabète gestationnel :

Ce type survient chez les femmes pendant la grossesse lorsque le corps peut devenir moins sensible à l'insuline. Le diabète gestationnel ne survient pas chez toutes les femmes et disparaît généralement après l'accouchement. **(Savard, 2015)**

6. Les complications :

Les complications du diabète sont fréquentes chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2, mais sont en même temps responsables d'une morbidité et d'une mortalité importantes. Les complications chroniques du diabète sont globalement divisées en microvasculaires et macrovasculaires, les premières ayant une prévalence beaucoup plus élevée que les secondes. **(Deshpande et al., 2008)**

6.1. Les complications microvasculaires :

Comprennent la neuropathie, la néphropathie et la rétinopathie :

6.1.1. La néphropathie diabétique :

Le diabète est la principale cause d'insuffisance rénale chronique qui, à son tour, peut conduire à une insuffisance rénale terminale (IRT) aboutissant à une dialyse. **(Vinod, 2012)**

De nombreuses études épidémiologiques démontrent que l'origine ethnique, les antécédents familiaux, le diabète gestationnel, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'obésité et la résistance à l'insuline sont les principaux facteurs de risque de néphropathie diabétique. **(Klemens et al., 2007)**

La pathogenèse de la néphropathie diabétique est probablement le résultat d'anomalies métaboliques et hémodynamiques, comme on le voit dans le diabète, interagissant entre elles et avec diverses voies réactives dépendant des espèces d'oxygène. La régulation des gènes et

l'activation des facteurs de transcription sont toutes deux influencées par les interactions entre les stimuli métaboliques, les facteurs hémodynamiques et la génération d'espèces réactives de l'oxygène dans le diabète. Les conséquences de cette activation ou inhibition moléculaire sont des changements fonctionnels et structurels conduisant aux caractéristiques classiques de la néphropathie diabétique. **(Cao & Cooper, 2011)**

Elle est caractérisée par l'accumulation de matrice extracellulaire dans les compartiments glomérulaire et tubulo-interstitiel et par l'épaississement et l'hyalinisation du système vasculaire intra rénal. Les divers événements cellulaires et voies de signalisations activées pendant la néphropathie diabétique peuvent être similaires dans différents types de cellules. De tels événements cellulaires comprennent une canalisation excessive des intermédiaires du glucose dans diverses voies métaboliques avec la génération de produits de glycation avancés, l'activation de la protéine kinase C et une expression accrue des protéines de liaison au GTP, et la génération d'espèces réactives de l'oxygène. En plus de ces dérangements métaboliques et biochimiques, des modifications de l'hémodynamique intra glomérulaire, modulées en partie par l'activation locale du système rénine-angiotensine, aggravent la lésion induite par l'hyperglycémie. Des événements impliquant diverses voies d'intersection se produisent dans la plupart des types de cellules du rein. **(Kanwar et al., 2011)**

6.1.2. La rétinopathie diabétique :

La rétinopathie diabétique (RD) est une complication microvasculaire potentiellement dangereuse pour la vue du diabète sucré. Elle est caractérisée par des lésions microvasculaires rétiniennes, basées sur des modifications ischémiques et une augmentation de la perméabilité capillaire. **(Schreur et al., 2018)**

Le risque de développer une RD ou d'autres complications microvasculaires du diabète dépend à la fois de la durée et de la gravité de l'hyperglycémie. **(Fowler, 2008)**

Le diagnostic de RD est posé par des manifestations cliniques d'anomalies vasculaires de la rétine. Cliniquement, Elle est divisée en deux étapes :

-La rétinopathie diabétique non proliférative (RDNP) : représente le stade précoce de la RD, dans lequel l'augmentation de la perméabilité vasculaire et de l'occlusion capillaire sont deux observations principales dans le système vasculaire rétinien. Au cours de cette étape, les pathologies rétiniennes, y compris les micro anévrysmes et les hémorragies, peuvent être

détectées par photographie du fond d'œil bien que les patients puissent être asymptomatiques. **(Wang & Lo, 2018)**

-La rétinopathie diabétique proliférative (RDP) : un stade plus avancé de la RD, est caractérisée par une néovascularisation. Au cours de cette étape, les patients peuvent présenter une déficience visuelle sévère lorsque les nouveaux vaisseaux anormaux saignent dans le vitré (hémorragie vitréenne) ou en cas de décollement rétinien par traction. **(Wang & Lo, 2018)**

La cause la plus fréquente de perte de vision chez les patients atteints de RD est l'œdème maculaire diabétique qui se caractérise par un gonflement ou un épaissement de la macula dû à une accumulation sous et intra-rétinienne de liquide dans la macula déclenchée par la rupture de la barrière hémato-rétinienne. **(Romero-Aroca et al., 2016)**

6.1.3. La neuropathie diabétique :

La neuropathie diabétique, une complication touche à la fois les nerfs périphériques et autonomes, touchant près de la moitié de la population diabétique **(Tong et al., 2006)**. Le risque de développement d'une neuropathie diabétique est directement proportionnel à la fois à la durée et à l'ampleur de l'hyperglycémie. **(Fowler, 2008)**

La neuropathie diabétique est une cause fréquente de morbidité et de décès chez les patients diabétiques. En dehors d'un contrôle glycémique strict, aucun autre traitement fondé sur des preuves n'est connu pour améliorer ou prévenir la neuropathie. **(Tesfaye et al., 2005)**

La pathologie de la neuropathie diabétique est caractérisée par une perte progressive des fibres nerveuses qui donne lieu à des signes et symptômes cliniques positifs et négatifs tels que douleur, paresthésie et perte de sensation. La perte de fibre nerveuse prend la forme d'un motif pan-modal avec un gradient proximo-distal. Le changement microangiopathique endoneurial est également une caractéristique constante de la pathologie nerveuse périphérique et est en corrélation négative avec la densité des fibres nerveuses. Le changement vasculaire et la perte de fibres nerveuses distales de petit calibre, en particulier au niveau de l'épiderme, commencent même chez les sujets présentant une tolérance au glucose altérée et précèdent la perte de fibres nerveuses dans le tronc nerveux des membres inférieurs. Les mécanismes pathogéniques sous-jacents à la perte progressive des fibres nerveuses semblent être multifactoriels, y compris la voie des polyols, la glycation, les espèces réactives de l'oxygène et l'altération de l'activité de la protéine kinase C. Des essais cliniques basés sur ce contexte ont confirmé que le traitement

fondamental est en fait bénéfique pour la prévention et l'arrêt de ce trouble insoluble. (Yagihashi et al., 2007)

6.2.Les complications macro vasculaires :

6.2.1. Maladies cardiovasculaires :

Les MCV sont les principales causes de mortalité chez les personnes atteintes de diabète. Il existe de nombreux facteurs de risque importants de MCV qui comprennent les suivants : hypertension, obésité, athérosclérose, dyslipidémie, microalbuminurie, dysfonctionnement endothélial, hyperagrégabilité plaquettaire, anomalies de la coagulation et « cardiomyopathie diabétique ». (Sowers et al., 2001)

L'absence d'insuline ou l'insensibilité des tissus à l'insuline entraîne une hyperglycémie et une élévation de la concentration plasmatique en acides gras. L'hyperglycémie peut entraîner une modification des fonctions protéiques qui peuvent contribuer à une athérosclérose accélérée. Cette dernière est la condition pathologique qui sous-tend la plupart des maladies cardiovasculaires. Une concentration élevée d'acides gras plasmatiques altère la signalisation de l'insuline dans le muscle squelettique et réduit la production d'oxyde nitrique dans le muscle. Si des concentrations élevées d'acides gras plasmatiques réduisent l'oxyde nitrique synthase endothélial dans la paroi artérielle, cela pourrait également contribuer à l'augmentation de l'athérosclérose dans le diabète. (Mangiapane, 2013)

6.2.2. Accident vasculaire cérébrale : (AVC)

Dans les modèles d'AVC diabétique, l'hyperglycémie exagère les processus dommageables suivants : acidose, accumulation d'espèces réactives de l'oxygène / azote réactif, inflammation et dysfonctionnement mitochondrial. (Zhang et al., 2013)

La mortalité par AVC est multipliée par presque trois lorsque les patients diabétiques sont jumelés à ceux qui ne le sont pas (Stamler et al., 1993). Le site le plus courant de la maladie cérébrovasculaire chez les patients diabétiques est l'occlusion de petites artères pénétrantes paramédiales (Beul, 1994). Le diabète augmente également le risque d'athérosclérose carotidienne grave (Folsom et al., 1994). De plus, les patients diabétiques risquent de subir des lésions cérébrales irréversibles avec des embolies carotidiennes qui, autrement, ne produiraient que des crises ischémiques transitoires chez les personnes non diabétiques. Environ 13% des

patients diabétiques de plus de 65 ans ont eu un accident vasculaire cérébral. (**Grundy et al., 1999**)

6.2.3. Maladie artérielle périphérique : (MAP)

La MAP est une manifestation de l'athérosclérose caractérisée par une maladie occlusive athéroscléreuse des membres inférieurs et est un marqueur de la maladie athérotrombotique dans d'autres lits vasculaires. (**Murabito et al., 1997**)

Le diabète et le tabagisme sont les facteurs de risque les plus importants de la MAP. D'autres facteurs de risque bien connus sont l'âge avancé, l'hypertension et l'hyperlipidémie. (**Criqui, 2001**)

Chez les personnes atteintes de diabète, le risque de MAP augmente avec l'âge, la durée du diabète et la présence d'une neuropathie périphérique. (**American Diabetes Association, 2003**)

La physiopathologie de la MAP dans la population diabétique est similaire à celle de la population non diabétique. Cependant, la distribution de l'athérosclérose périphérique chez les patients atteints de MAP et de diabète est souvent plus distale que chez les patients non diabétiques et implique généralement les vaisseaux tibiaux. (**Haltmayer et al., 2001**)

La plupart des patients diabétiques et atteints de MAP présentent un dysfonctionnement généralisé des cellules endothéliales. Dans les vaisseaux sains, les cellules endothéliales synthétisent l'oxyde nitrique, un puissant vasodilatateur qui inhibe l'activation plaquettaire et la migration des cellules musculaires lisses vasculaires. Le diabète altère la vasodilatation médiée par l'oxyde nitrique (**Williams et al., 1996**). Les effets du dysfonctionnement des cellules endothéliales augmentent la sensibilité artérielle à l'athérosclérose. En plus de réduire les concentrations de NO, le diabète augmente la production de vasoconstricteurs, tels que l'endothéline-1, qui augmentent le tonus vasculaire, la croissance et la migration des cellules musculaires lisses vasculaires. Le diabète stimule également d'autres voies athérogènes dans les cellules musculaires lisses vasculaires. Par exemple, l'hyperglycémie active la protéine kinase C et le facteur nucléaire kappa-B, augmentant la production d'espèces réactives de l'oxygène qui favorisent la formation de lésions athéroscléreuses. (**Inoguchi et al., 2000**)

6.2.4. Le pied diabétique :

Le syndrome du pied diabétique a été défini comme la présence d'un ulcère du pied associé à une neuropathie, une MAP et une infection, et il est une cause majeure d'amputation des membres inférieurs. (**Tuttolomondo et al., 2015**)

Dans le diabète, un dysfonctionnement des nerfs périphériques peut être associé à une MAP entraînant une mauvaise circulation sanguine vers les extrémités (angiopathie diabétique) **(Formosa et al., 2013)**. Environ la moitié des patients atteints d'un ulcère du pied diabétique ont une MAP coexistante **(Hinchliffe et al., 2016)**. On a récemment découvert qu'une carence en vitamine D était associée à des infections du pied diabétique et à un risque accru d'amputation et de décès. **(Darlington et al., 2019)**

Lorsque les plaies mettent du temps à guérir, une infection peut s'installer, se propager aux os et aux articulations, et une amputation des membres inférieurs peut être nécessaire. L'infection du pied est la cause la plus fréquente d'amputation non traumatique chez les personnes atteintes de diabète. **(Olid et al., 2015)**

La prévention du pied diabétique peut comprendre l'optimisation du contrôle métabolique via la régulation des taux de glucose sanguin ; l'identification et le dépistage des personnes à haut risque d'ulcération du pied diabétique, en particulier celles atteintes de neuropathie indolore avancée ; et l'éducation des patients afin de promouvoir l'auto-examen des pieds et la connaissance des soins des pieds. Le contrôle des chaussures est également important car les traumatismes répétés causés par des chaussures serrées peuvent être un facteur déclenchant, en particulier en cas de neuropathie périphérique. **(Stiegler, 2004)**

6.3. Autres complications :

Il existe d'autres complications du diabète qui ne peuvent pas être incluses dans les deux catégories susmentionnées telles que les maladies dentaires, la réduction de la résistance aux infections et les complications à la naissance chez les femmes atteintes de diabète gestationnel. **(Deshpande et al., 2008)**

7. L'effet de l'alimentation et de l'activité physique sur le diabète :

Une alimentation équilibrée et saine est un point important dans le traitement du prédiabète puisqu'elle favorise un meilleur contrôle glycémique et profil lipidique. **(Salas-Salvadó et al., 2011)**

Les régimes riches en grains entiers, fruits, légumes, noix, avec une consommation plus faible de viande rouge, des aliments raffinés transformés, des bonbons, des produits laitiers riches en

graisses et des boissons gazeuses ont été corrélés à une réduction du risque de diabète, mieux contrôle glycémique et profil lipidique chez les patients diabétiques. **(Cohen & Johnston, 2011)**

L'activité physique peut être décrite comme tout mouvement corporel nécessitant une utilisation musculaire et une dépense énergétique plus importante qu'au repos. **(World Health Organization, 2017)** Est largement recommandé comme stratégie thérapeutique non pharmacologique essentielle pour la prévention et le contrôle métabolique du DT2. **(International Diabetes Federation, 2015)**

8. Covid 19 et diabète :

Coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse développée par le coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). **(Zheng et al., 2020)**

Depuis l'épidémie initiale de COVID-19 en Chine, une grande attention s'est portée sur les personnes atteintes de diabète en raison du mauvais pronostic chez les personnes atteintes de l'infection. Les rapports initiaux portaient principalement sur des personnes atteintes de diabète de type 2, bien que des enquêtes récentes aient montré que les personnes atteintes de diabète de type 1 sont également à risque de COVID-19 sévère. **(Apicella, 2020)**

Le taux global de mortalité est estimé à moins de 6 pour cent chez les patients atteints de la maladie COVID-19 **(Baud et al., 2020)**, mais les patients atteints de diabète sont à un risque plus élevé **(Maddaloni & Buzzetti, 2020)**. Des études en cours suggèrent que les patients diabétiques dont la glycémie est mal contrôlée ont un taux de mortalité environ quatre fois plus élevé et une durée d'hospitalisation plus longue que les patients sans diabète **(Bloomgarden, 2020)**

Chapitre 2 :

Diabète de type 1 et de type 2

I. Diabète de type 1 :

1. Définition :

Le diabète sucré de type 1 (DT1) est une maladie chronique, également connu sous le nom de diabète auto-immun (**Katsarou et al., 2017**) dans laquelle les lymphocytes T infiltrent les îlots du pancréas et détruisent la population de cellules bêta productrices d'insuline (**Åkerblom et al., 2002**).

Et donc une perte de fonction et une destruction ce qui entraîne une diminution progressive de la production d'insuline, une perte de contrôle de la glycémie (une hyperglycémie) et une dépendance subséquente à l'administration d'insuline exogène ; le risque de développer des complications à long terme s'ensuit. (**Regnell & Lernmark, 2017**)

2. Epidémiologie :

Le diabète de type 1 ne représente qu'environ 5 à 10% de tous les cas de diabète (**Daneman, 2006**). Le pourcentage de ce type de diabète était plus élevé chez les jeunes adultes (âgés de 20 à 44 ans), ceux ayant un niveau d'éducation supérieur et ceux ayant un IMC inférieur. (**Xu et al., 2018**)

Cependant, leur incidence a considérablement augmenté au cours des 30 dernières années en raison de changements dans l'environnement qui n'ont été que partiellement identifiés (**Rewers & Ludvigsson, 2016**). Les estimations de la prévalence indiquent qu'il y a près de 500 000 enfants âgés de moins de 15 ans atteints de DT1 dans le monde, le plus grand nombre se trouvant en Europe (129 000) et en Amérique du Nord (108 700). Les pays ayant le plus grand nombre estimé de nouveaux cas par an étaient les États-Unis (13 000), l'Inde (10 900) et le Brésil (5 000). (**Patterson et al., 2014**)

3. Physiopathologie :

Dans des conditions physiologiques normales, l'entrée de glucose dans les cellules bêta déclenche la sécrétion d'insuline (**Bell & Polonsky, 2001**). L'insuline libérée est transportée dans le sang vers les tissus périphériques où elle se lie aux récepteurs de l'insuline, qui sont des membres de la famille des récepteurs tyrosine kinases. Cela déclenche une cascade d'événements transmembranaires entraînant l'absorption du glucose par les cellules et son

métabolisme en énergie ou en stockage sous forme de glycogène. Des défauts n'importe où le long de la voie des tissus périphériques des cellules bêta peuvent entraîner une hyperglycémie. **(Saltiel & Kahn, 2001)**

Mais pour le DT1, une réponse auto-immune médiée par les lymphocytes T contre les cellules bêta semble être le principal mécanisme de la maladie **(Rother, 2007)**. On estime à partir d'études animales qu'entre 80 et 90% des cellules bêta doivent être détruites avant que le diabète ne devienne cliniquement apparent. **(Atkinson & Leiter, 1999)**

Chez l'homme, il existe deux grandes classes de lymphocytes T : les lymphocytes cytotoxiques CD8+, qui reconnaissent les antigènes traités liés aux molécules du CMH de classe I à la surface des cellules (par exemple les cellules bêta) et les lymphocytes CD4+ auxiliaires, qui reconnaissent les antigènes traités liés aux molécules du CMH de classe II à la surface des macrophages présentateurs d'antigène et des cellules dendritiques. Dans le diabète de type 1, l'interaction directe (de cellule à cellule) entre les lymphocytes T cytotoxiques CD8 + spécifiques de l'antigène et les auto-antigènes sur les cellules bêta entraîne la destruction des cellules bêta **(Figure 3 : A)**. En revanche, les lymphocytes T auxiliaires CD4 + spécifiques de l'antigène ne reconnaissent pas les auto-antigènes sur les cellules bêta parce que les cellules bêta n'expriment pas les molécules du CMH de classe II. Au lieu de cela, ils agissent en reconnaissant les auto-antigènes qui ont été captés et traités par des cellules présentatrices d'antigènes exprimant des molécules de classe II. Ce mécanisme indirect se traduit par la libération d'une variété de molécules effectrices et est connu sous le nom de destruction des spectateurs **(Figure 3 : B)**. On pense que la destruction directe et indirecte se produit par apoptose après l'activation des caspases, mais la nécrose pourrait également jouer un rôle. Sur la base de modèles animaux, il est maintenant généralement admis que de multiples molécules effectrices et voies sont impliquées dans la destruction des cellules bêta. **(Notkins, 2002)**

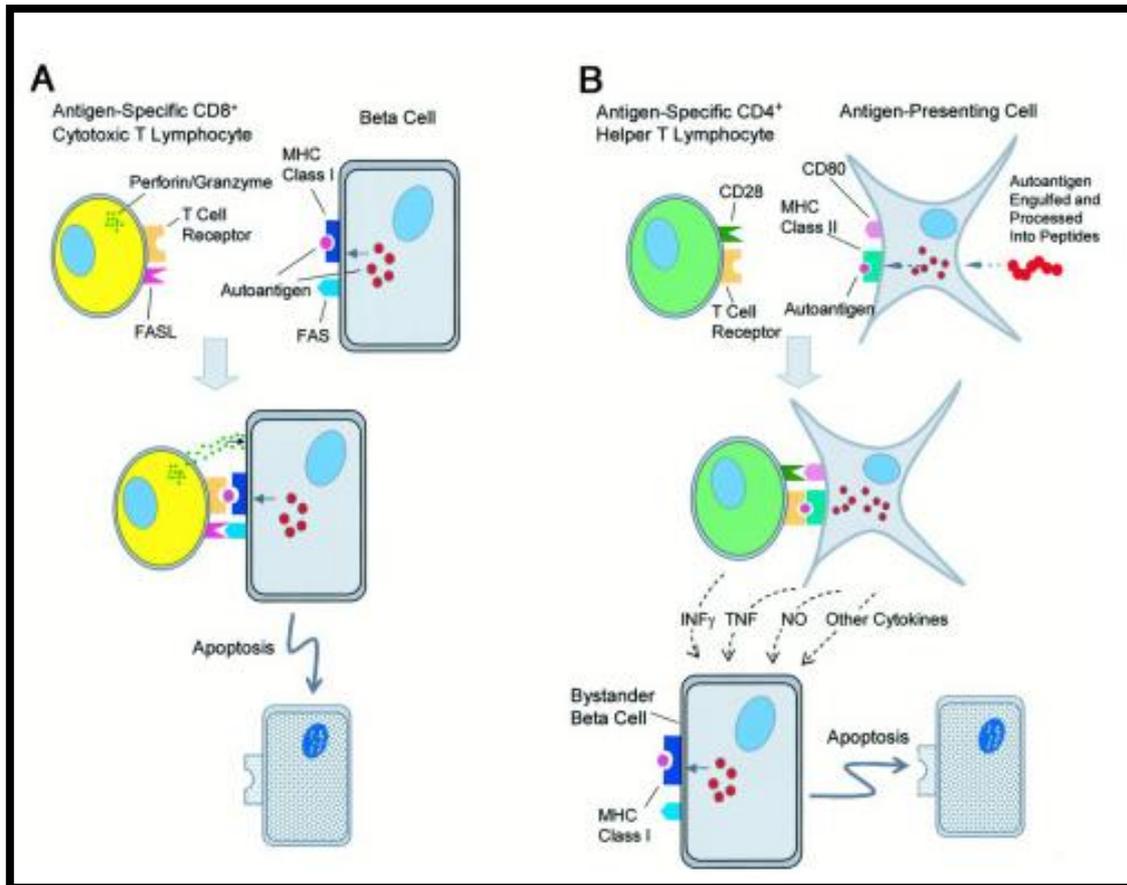


Figure 3 : Mécanismes de destruction des cellules bêta à médiation immunitaire (Notkins, 2002)

La pathogénèse est représentée par trois stades ou étapes : **(Figure 4)**

1) Auto-immunité asymptomatique des cellules bêta avec normo glycémie : les autoanticorps à cellules bêta sont persistants, la normoglycémie prévaut et il n'y a pas de symptômes.

2) Auto-immunité asymptomatique des cellules bêta avec dysglycémie : le nombre d'autoanticorps à cellules bêta peut affecter la pathogénèse pour induire une dysglycémie mais il n'y a toujours pas de symptômes du diabète.

3) Diabète de type 1 symptomatique : les auto-anticorps des cellules bêta sont encore répandus (certains d'entre eux peuvent avoir été perdus) et il existe des symptômes de diabète. **(Insel et al., 2015)**

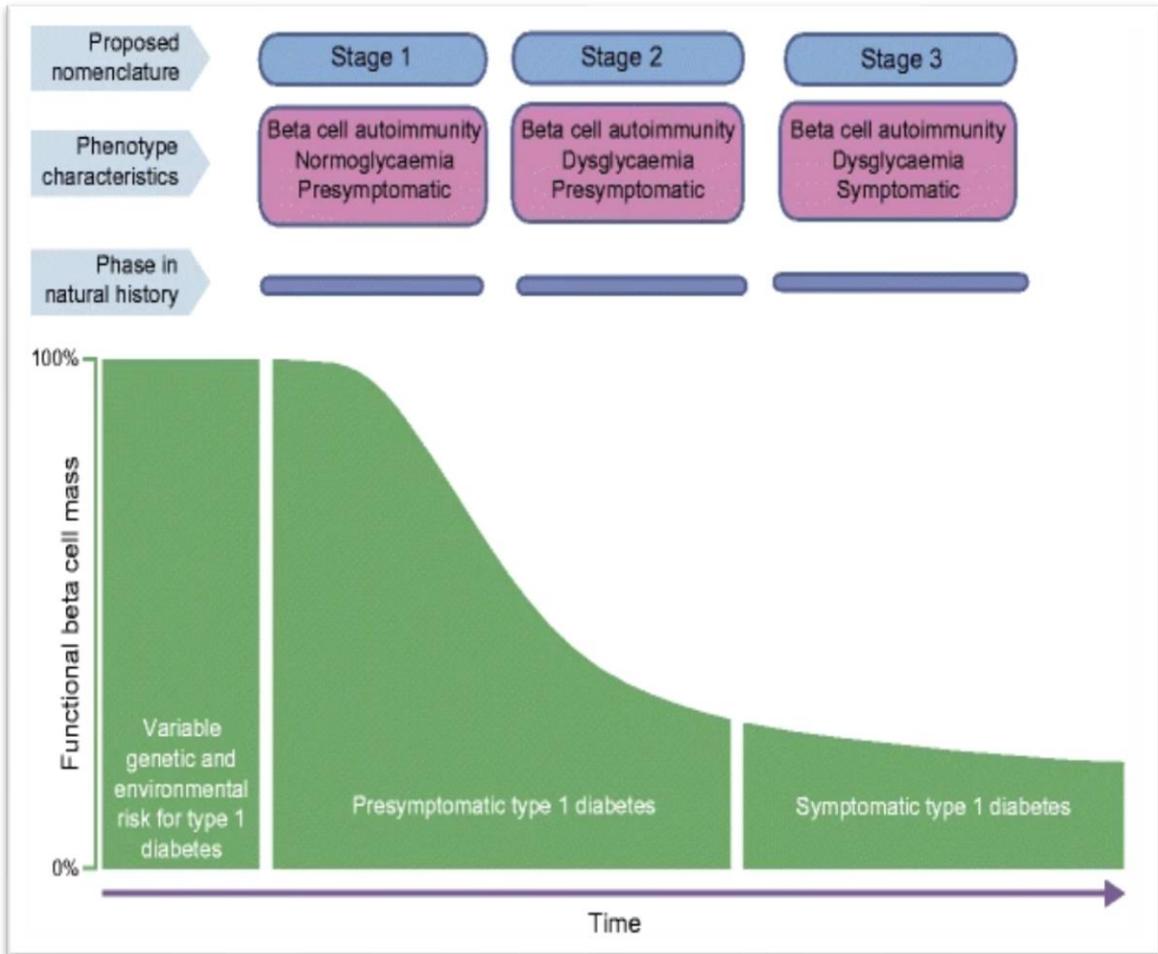


Figure 4 : La stadification de la pathogenèse du DT1 (Insel et al., 2015)

4. Etiologie :

L'étiologie du DT1 n'est toujours pas claire, on pense que la pathogenèse de la maladie implique la destruction des cellules β médiée par les lymphocytes T. Les auto-anticorps ciblant les îlots qui ciblent : l'insuline, l'acide glutamique décarboxylase de 65 (GAD65), la protéine 2 associée à l'insulinome et le transporteur de zinc 8 - qui sont tous des protéines associées à des granules sécrétoires dans les cellules β - sont des biomarqueurs de l'auto-immunité associée au diabète de type 1 qui se trouvent des mois à ans avant l'apparition des symptômes et peut être utilisé pour identifier et étudier les personnes à risque de développer un DT1. Le type d'auto-anticorps qui apparaît en premier dépend du déclencheur environnemental et des facteurs génétiques. (Katsarou et al., 2017)

4.1. Les facteurs génétiques :

Le DT1 a un bagage génétique complexe et n'a pas de modèle clair d'hérédité. La maladie se regroupe dans certaines familles, mais seulement 13% environ des patients ont un parent au premier degré atteint de diabète de type 1 (**Dahlquist et al., 1985**). Le risque de DT1 dépend des membres de la famille concernés : 3% si la mère, 5% si le père et 8% si un frère ou une sœur est atteint de DT1 (**Pociot & Lernmark, 2016**). Avoir plusieurs parents au premier degré atteints de DT1 augmente le risque (**Bonifacio et al., 2004**). Seulement environ la moitié des jumeaux monozygotes sont concordants pour le DT1 (**Hyttinen et al., 2003**), ce qui suggère des influences environnementales et / ou épigénétiques (**Gupta & Hawkins, 2015**). Près de 60 locus génétiques ont été associés à une susceptibilité au DT1 (**Rich et al., 2009**). Les variations dans la région HLA représentent environ la moitié du risque génétique familial, avec des variantes d'autres gènes apportant de plus petites contributions individuelles. Il convient également de noter que certains facteurs génétiques peuvent être importants pour l'apparition d'un premier auto-anticorps des îlots, reflétant un déclenchement de l'auto-immunité des cellules bêta plutôt que du diabète en tant que tel. (**Törn et al., 2015**)

4.2. Les facteurs environnementaux :

Les facteurs environnementaux peuvent déclencher soit l'auto-immunité des cellules bêta et l'apparition d'un premier auto-anticorps (**Krischer et al., 2015**), soit la progression vers l'apparition clinique du DT1 (**Rewers & Ludvigsson, 2016**).

Les agents infectieux sont parmi les déclencheurs environnementaux possibles les plus étudiés. Des études épidémiologiques, sérologiques et histologiques, également chez des animaux de laboratoire, soutiennent l'implication des infections virales dans l'étiologie du DT1. Les mécanismes proposés comprennent la réactivité croisée des cellules T entre les virus et les auto-antigènes des îlots ou l'exposition des auto-antigènes des cellules bêta à une inflammation voisine. (**Boettler & Von Herrath, 2011**)

Il existe aussi les facteurs étiologiques putatifs alimentaires, les protéines du lait de vache ont retenu la plus grande attention. De nombreuses études indiquent une association entre une exposition précoce aux protéines alimentaires du lait de vache et un risque accru de DT1. (**Åkerblom et al., 2002**)

5. Le traitement :

Le principal objectif du traitement du DT1 est de contrôler la glycémie avec une insulinothérapie pour réduire les complications de la maladie. **(Vantygheem et al., 2019)**

Une insulinothérapie efficace doit donc être fournie en fonction des besoins, des préférences et des ressources de l'individu et de la famille pour une gestion optimale du DT1. Pour atteindre le contrôle glycémique cible, la meilleure option thérapeutique pour les patients atteints de DT1 est le traitement basal-bolus soit avec des injections quotidiennes multiples ou une perfusion sous-cutanée continue d'insuline. De nombreuses formulations d'insuline sont disponibles pour aider à simuler la sécrétion endogène d'insuline aussi étroitement que possible dans le but d'éliminer les symptômes et les complications de l'hyperglycémie, tout en minimisant le risque d'hypoglycémie secondaire au traitement. **(Malik & Taplin, 2014)**

Bien que l'insuline soit clairement le pilier du traitement des patients atteints de DT1, de nombreux autres traitements sont actuellement utilisés ou étudiés. Le pramlintide est un analogue d'amyline injectable indiqué en complément de l'insuline de repas pour les patients atteints de DT1 qui n'ont pas atteint les objectifs de glycémie après l'optimisation de l'insulinothérapie. Le pramlintide retarde la vidange gastrique, émousse la sécrétion pancréatique de glucagon et augmente la satiété. Si le pramlintide est utilisé, la posologie prandiale d'insuline doit être réduite pour minimiser le risque d'hypoglycémie sévère. **(Chamberlain et al., 2017)**

Pour certains patients, les approches technologiques de l'administration d'insuline sont inadéquates. Depuis 2000, la transplantation intrahépatique d'îlots s'est avérée efficace pour alléger le fardeau du diabète labile et prévenir les complications liées au diabète, qu'il y ait ou non une transplantation rénale antérieure. L'âge, l'indice de masse corporelle, l'état rénal et l'état cardio-pulmonaire influent sur le choix entre la transplantation de pancréas ou d'îlots. **(Vantygheem, 2019)**

II. Diabète de type 2 :

1. Définition :

Le DT2 est un problème de santé mondial en expansion, étroitement lié à l'épidémie d'obésité **(DeFronzo et al., 2015)**. Est un trouble métabolique courant caractérisé par une hyperglycémie chronique. Elle est associée à une espérance de vie réduite en raison d'un risque accru de maladie cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, de neuropathie périphérique, de maladie rénale, de cécité et d'amputation. **(Smushkin & Vella 2010)**

Le DT2 est une maladie caractérisée par une résistance à l'insuline et une défaillance progressive des cellules β . **(Moreira et al., 2013)**

La résistance à l'insuline est définie cliniquement comme l'incapacité d'une quantité connue d'insuline exogène ou endogène à augmenter l'absorption et l'utilisation du glucose chez un individu autant que dans une population normale. **(Lebovitz, 2001)**

2. Epidémiologie :

Le DT2 se caractérise principalement par une résistance à l'insuline avec une carence relative en insuline, survient généralement à l'âge adulte et représente 90 % de tous les cas de diabète. **(Egede & Dagogo-Jack, 2005)**

Le pourcentage de DT2 était plus élevé chez les adultes plus âgés (âge ≥ 65 ans), les Asiatiques non hispaniques, ceux qui ont un niveau d'éducation inférieur et ceux qui ont un IMC plus élevé. **(Xu et al., 2018)**

En 2017, environ 462 millions de personnes étaient atteintes de diabète de type 2, soit 6,28% de la population mondiale (4,4% des 15 à 49 ans, 15% des 50 à 69 ans et 22% des 70 ans et plus). **(Khan et al., 2020)**

3. Physiopathologie :

Le DT2 est une maladie métabolique complexe dans laquelle la physiopathologie implique une interaction entre la prédisposition génétique et les déclencheurs environnementaux. L'hyperglycémie se développe à la suite d'une défaillance des îlots pancréatiques au lieu d'une résistance systémique à l'insuline. L'échec des îlots dans le DT2 est associé à un déficit de la

masse et de la fonction des cellules β et à une augmentation de la sécrétion de glucagon. La résistance à l'insuline dans le DT2 se manifeste principalement au niveau du muscle squelettique, du foie et du tissu adipeux, et se caractérise par une diminution de l'élimination du glucose stimulée par l'insuline, une incapacité à supprimer la production hépatique de glucose et une lipolyse et une inflammation du tissu adipeux élevées (**Figure 5**). (Javed & Matveyenko, 2018)

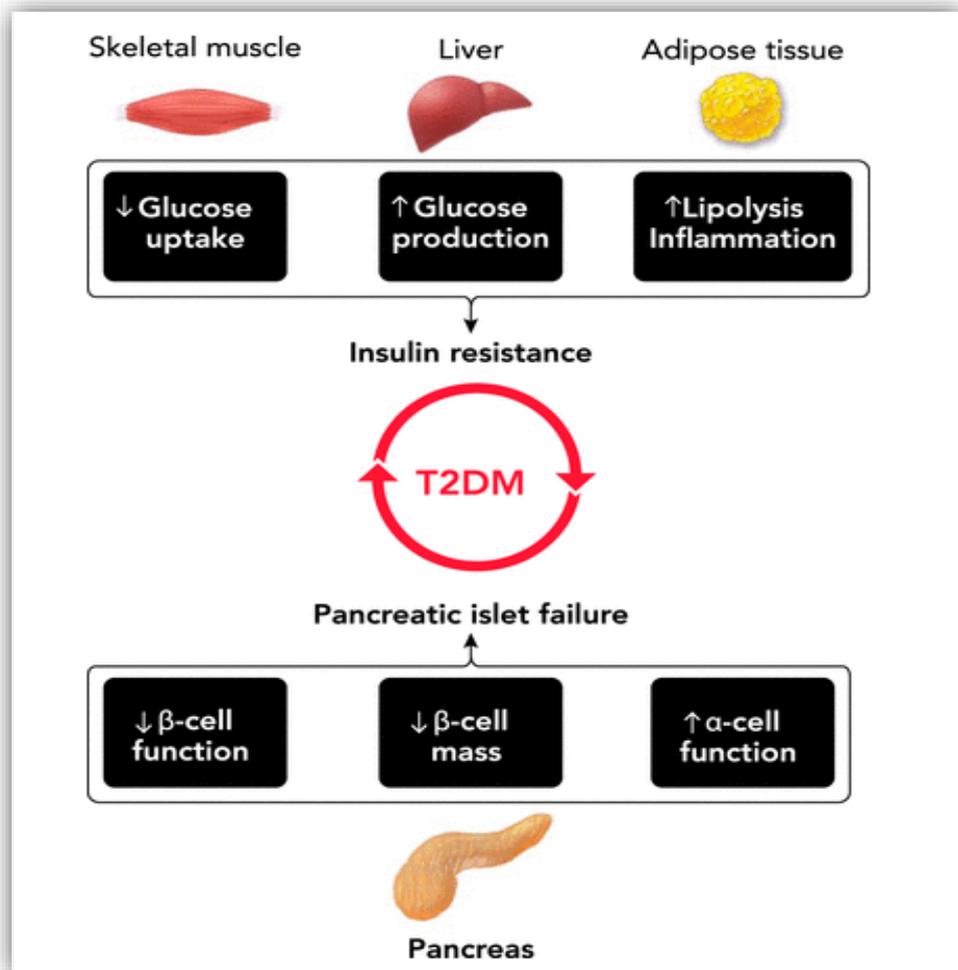


Figure 5 : Physiopathologie du diabète sucré de type 2 (Javed & Matveyenko, 2018)

La résistance à l'insuline se manifeste par une réduction de la capacité de l'insuline à activer la cascade de signalisation cellulaire de l'insuline et par conséquent, à stimuler les processus cellulaires à médiation par l'insuline. La physiopathologie du DT2 est principalement motivée par l'induction de la résistance à l'insuline des muscles squelettiques, hépatiques et adipeux (DeFronzo, Banting Lecture. 2009).

Le muscle squelettique étant le principal organe responsable de l'élimination postprandiale du glucose, la résistance à l'insuline dans le muscle squelettique limite considérablement la capacité de clairance du glucose chez les patients atteints de DT2 (**Pendergrass et al., 2007**). Au niveau cellulaire, la résistance à l'insuline musculaire s'exprime en raison de :

- 1) Un recrutement altéré par l'insuline des protéines de transport du glucose GLUT4 vers la membrane plasmique.
- 2) Une capacité atténuée de stockage du glycogène.
- 3) Une réduction de l'oxydation du glucose.
- 4) Une fonction mitochondriale altérée. (**DeFronzo, Banting Lecture. 2009**)

Dans le foie, la résistance à l'insuline est associée à des taux excessifs de production hépatique de glucose pendant le jeûne, attribués en partie à l'échec de la suppression de la gluconéogenèse médiée par l'insuline (**Magnusson et al., 1992**). L'insulinorésistance hépatique est également associée à l'échec de la suppression de la production hépatique de glucose à l'état postprandial en raison d'une altération de la suppression de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse (**Rizza, 2010**).

Enfin, la résistance à l'insuline du tissu adipeux est caractérisée par un transport défectueux du glucose médié par l'insuline, une diminution de la capacité d'absorption des lipides et une incapacité à supprimer la lipolyse et l'inflammation, entraînant une élévation des acides gras libres plasmatiques et des cytokines. (**Shulman, 2014**)

4. Etiologie :

L'étiologie du DT2 implique l'induction d'une résistance à l'insuline ainsi que la perturbation de la fonction des cellules β pancréatiques et la perte de la masse des cellules β . (**Alonso-Magdalena, et al., 2011**)

De plus l'étiologie des formes courantes de DT2 est multifactorielle et implique une interaction complexe entre des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux. (**Berends, & Ozanne, 2012**)

Il existe des preuves claires suggérant que le DT2 a un profil héréditaire plus fort que leDT1. La majorité des patients atteints de la maladie ont au moins un parent atteint de DT2. **(Klein, et al., 1996)**

Bien que la prédisposition génétique détermine en partie la susceptibilité individuelle au DT2, une alimentation malsaine et un mode de vie sédentaire sont des moteurs importants de l'épidémie mondiale actuelle ; les facteurs de développement précoce (tels que les expositions intra-utérines) ont également un rôle dans la susceptibilité au DT2 plus tard dans la vie. De nombreux cas de DT2 pourraient être évités grâce à des changements de mode de vie, notamment le maintien d'un poids corporel sain, une alimentation saine, une activité physique, l'arrêt du tabac et la consommation d'alcool avec modération. **(Zheng et al., 2018)**

5. Le traitement :

Plusieurs nouveaux médicaments sont en cours de développement, mais le plus grand besoin concerne des agents qui améliorent la sensibilité à l'insuline, arrêtent l'échec progressif des cellules β pancréatiques qui est caractéristique du DT2 et préviennent ou inversent les complications microvasculaires. **(DeFronzo et al., 2015)**

Dans le contrôle du DT2, la metformine, un composé relativement sûr de la classe des biguanides, est généralement le premier médicament utilisé **(Rena et al., 2013)**.

La metformine est un puissant anti hyperglycémiant utilisé comme traitement oral du DT2. Le principal effet de ce médicament de la famille des biguanides est de diminuer fortement la production hépatique de glucose, principalement par une inhibition légère et transitoire du complexe de la chaîne respiratoire mitochondriale I. En outre, la diminution résultante de l'état énergétique hépatique active l'AMPK (protéine kinase activée par l'AMP), un capteur métabolique cellulaire, fournissant un mécanisme généralement accepté pour l'action de la metformine sur la gluconéogenèse hépatique. La démonstration que le complexe de la chaîne respiratoire I, mais pas l'AMPK, est la cible principale de la metformine a été récemment renforcée en montrant que l'effet métabolique du médicament est préservé chez les souris déficientes en AMPK spécifiques du foie. Au-delà de son effet sur le métabolisme du glucose, il a été rapporté que la metformine rétablissait la fonction ovarienne dans le syndrome des ovaires polykystiques, réduisait la stéatose hépatique et réduisait les complications microvasculaires et macrovasculaires associées au DT2 **(Viollet et al., 2012)**.

Les sous-classes spécifiques de médicaments comprennent les sulfonylurées, les méglitinides, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les thiazolidinediones, l'agoniste du glucagonlike-peptide-1, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), les amylinomimétiques sélectifs et le transporteur sodium-glucose-2 inhibiteurs. L'administration d'insuline peut également être nécessaire pour les patients atteints de DT2, en particulier ceux dont la gestion du glucose est inadéquate aux stades avancés de la maladie. (**Knowler et al., 2002**)

Chapitre 3 :

**Mécanisme cellulaire de
passage de diabète de type 2
sous metformine au diabète de
type 1 sous insuline.**

1. L'insulinothérapie dans le diabète de type 2 :

Le DT2 est caractérisé par une résistance à l'insuline et une altération de la fonction des cellules pancréatiques au moment du diagnostic et un dysfonctionnement progressif des cellules au fil du temps. Les gènes identifiés comme prédisposant au diabète diminuent principalement la sécrétion d'insuline basale ou stimulée par le glucose ou la masse des cellules. La glucotoxicité, la lipotoxicité, l'accumulation accrue de polypeptides amyloïdes dans les îlots et les cytokines inflammatoires excessives ont été identifiées comme des mécanismes pathogènes probables conduisant à une défaillance des cellules β dans le DT2 (**Leahy et al., 2010**). Collectivement, ceux-ci provoquent une diminution de la sécrétion d'insuline de première phase et, plus tard, de deuxième phase, une accélération de l'apoptose des cellules et une réduction de la masse des cellules. La perte progressive de la fonction cellulaire chez les patients atteints de DT2 conduit souvent à une diminution de l'efficacité et à un échec éventuel du traitement anti hyperglycémiant non insulinique seul. Les essais VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), and ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), démontrent un besoin croissant d'insulinothérapie chez les patients atteints de DT2 de longue date et soumis à des cibles d'HbA1c inférieures. (**Donner & Muñoz, 2012**)

L'administration d'insuline exogène peut améliorer les anomalies métaboliques dans le diabète de type 2 : elle compense la diminution de la sécrétion d'insuline endogène, réduit la production hépatique excessive de glucose et stimule l'absorption du glucose, améliorant à la fois l'oxydation et le stockage du glucose dans le tissu musculaire. De plus, l'insulinothérapie a des effets anti-athérogènes sur le profil lipidique sérique. Les principales préoccupations de l'insulinothérapie sont la prise de poids, l'hyperinsulinémie, l'hypoglycémie et éventuellement la rétention de sodium et d'eau. L'insulinothérapie chez les patients diabétiques de type 2 peut être utilisée soit temporairement lorsque les besoins en insuline sont augmentés (par exemple, chirurgie, infection, grossesse), soit à long terme lorsque la sécrétion endogène d'insuline disparaît ou que l'hyperglycémie ne répond pas à un autre traitement. La décision concernant le début de l'insulinothérapie et les cibles doivent être établies individuellement, en tenant compte de facteurs tels que l'âge, d'autres maladies ou l'espérance de vie. Divers schémas thérapeutiques peuvent être utilisés, y compris l'insuline du soir seule ou en association avec des agents oraux, des injections multiples, l'utilisation d'insulines prémélanges (insuline à action courte et intermédiaire dans diverses combinaisons). Une perfusion sous-cutanée continue d'insuline a également été utilisée (**Koivisto, 1993**).

L'insulinothérapie peut être initiée au diagnostic ou au cours du suivi :

- Au début de la maladie, en cas de perte de poids, de cétonurie sévère ou de symptômes cardinaux du diabète, notamment avec une HbA1c > 9 %.
- Au cours du suivi, une insulinothérapie transitoire ou permanente peut être nécessaire.

(Girbés et al., 2018).

2. Mécanisme cellulaire du passage du metformine à l'insulinothérapie dans le diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 est une maladie évolutive caractérisée par le double défaut d'une baisse progressive de la sécrétion d'insuline et de la résistance à l'insuline. Ces deux défauts sont présents au début de la maladie chez les personnes destinées au DT2. La résistance à l'insuline est un trouble dans lequel le corps ne réagit pas ou n'utilise pas l'insuline de manière appropriée. Alors que la résistance à l'insuline reste généralement constante tout au long de la maladie, les cellules bêta du pancréas deviennent progressivement incapables de sécréter suffisamment d'insuline pour surmonter le degré de résistance à l'insuline. Au fur et à mesure que la fonction des cellules β pancréatiques se détériore, un certain degré de carence absolue en insuline se développe, entraînant une hyperglycémie chronique. En conséquence, pratiquement tous les patients qui développent un DT2 ont finalement des niveaux réduits de sécrétion d'insuline **(Dailey, 2005).**

Cependant, la disparition des cellules productrices d'insuline peut être compensée dans une certaine mesure par la régénération. Nous proposons que le glucose joue un rôle central parmi les facteurs contribuant au « burnout » des cellules β . Alors que des excursions hyperglycémiques postprandiales transitoires peuvent principalement induire une prolifération des cellules β chez les individus résistants à l'insuline, ce mécanisme adaptatif peut échouer à long terme et être annulé par l'apoptose des cellules β . Cependant, il est peu probable que la glucotoxicité agisse seule, et la contribution négative des acides gras saturés, des lipoprotéines, de la leptine et des cytokines circulantes et produites localement brûlera davantage les cellules β . Ces facteurs vont induire l'apoptose et/ou la nécrose, qui en présence de cytokines pro-inflammatoires peuvent activer des phénomènes immunologiques spécifiques, qui aboutissent finalement à une auto-immunité. De plus, il existe maintenant des preuves que les agents

thérapeutiques peuvent influencer, en bien ou en mal, le sort des cellules β (**Donath et al., 2005**).

La défaillance des cellules β dans le DT2 est un processus évolutif qui, quelle que soit la nature du défaut initial, s'aggrave progressivement avec le temps. Une glycémie chroniquement élevée affecte négativement la sécrétion d'insuline. Les mécanismes de glucotoxicité : l'altération de l'expression du gène de l'insuline après une exposition prolongée à des taux élevés de glucose est associée à une diminution de l'activité de deux principaux facteurs de transcription des cellules β , l'homéobox-1 pancréatique-duodénum et l'activateur de l'élément promoteur d'insuline de rat 3b1. Une augmentation de l'expression du répresseur transcriptionnel du gène de l'insuline CCAAT / Enhancer-binding protein β et du proto-oncogène c-myc ont également été rapportées. Ce dernier a été postulé pour refléter une perte de différenciation des cellules exposées à une glycémie élevée, ce qui pourrait expliquer, en partie, une fonction défectueuse des cellules. Les mécanismes biochimiques de la glucotoxicité ont été proposés pour impliquer la génération de stress oxydatif chronique. Dans la cellule HIT-T15 sécrétrice d'insuline, la génération d'espèces réactives de l'oxygène en présence d'un sucre réducteur ou d'une exposition chronique à une glycémie élevée entraîne une diminution de la transcription du gène de l'insuline, un effet empêché par les antioxydants aminoguanidine et N-acétyl-cystéine (NAC). L'exposition chronique d'îlots isolés à des niveaux élevés de glucose in vitro entraîne une accumulation de produits finaux de glycation avancée, une altération de la fonction des cellules et l'apoptose, qui peuvent tous être évités par l'aminoguanidine et la NAC. Enfin, le traitement de rats gras diabétiques Zucker avec de l'aminoguanidine ou de la NAC normalise les taux de glucose plasmatique et restaure la sécrétion d'insuline, la teneur en insuline et les taux d'ARNm de l'insuline. Ces résultats soutiennent fermement l'hypothèse que la glucotoxicité est médiée, au moins en partie, par le stress oxydatif chronique (**Poitout & Robertson, 2002**).

Ainsi, glucotoxicité et lipotoxicité sont étroitement liées, au sens où la lipotoxicité n'existe pas sans hyperglycémie chronique. De plus, les effets du glucose sur le métabolisme des lipides sont si profonds que la lipotoxicité peut être considérée comme un mécanisme de glucotoxicité. La génération d'espèces réactives de l'oxygène peut être un mécanisme alternatif de glucotoxicité et de lipotoxicité. L'exposition des îlots au palmitate induit la génération d'espèces réactives de l'oxygène (**Carlsson et al., 1999**). Et le traitement des îlots par la metformine, qui possède des propriétés antioxydantes, protège des effets délétères des acides gras (**Patanè et al., 2000**). Il est donc concevable que la glucotoxicité et la lipotoxicité convergent de manière

interdépendante vers la génération d'effecteurs dommageables sur la fonction des cellules. **(Poitout & Robertson, 2002).**

La metformine (un sensibilisateur à l'insuline) agit principalement en diminuant la production hépatique de glucose. **(Tielmans et al., 2007).** Les effets indésirables du traitement par la metformine comprennent des troubles gastro-intestinaux, tels que des douleurs abdominales, des nausées et des diarrhées, chez jusqu'à 50 % des patients. D'autres contre-indications incluent le dysfonctionnement hépatique, l'insuffisance cardiaque congestive, l'acidose métabolique, la déshydratation et l'alcoolisme. Il doit être temporairement suspendu chez les patients atteints de pratiquement n'importe quelle maladie aiguë et ceux subissant une intervention chirurgicale ou des études de radiocontraste. La nécessité de thérapies supplémentaires après plusieurs années d'utilisation a également été démontrée chez les sujets traités par la metformine dans l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), de sorte que l'insuffisance des cellules bêta se produit également chez les patients traités par cet agent. Il est approuvé pour une utilisation en monothérapie et en association avec des Sulfonylurées, les Thiazolidinediones et l'insuline. **(Inzucchi, 2002).**

L'effet synergique des médicaments antidiabétiques oraux avec l'insuline peut permettre de réduire la dose d'insuline jusqu'à 50 pour cent. La metformine avec l'insuline diminue la prise de poids, l'hypoglycémie et les critères d'évaluation liés au diabète. La metformine n'a pas besoin d'ajustement de dose lorsque administré avec de l'insuline. **(Mayfield & White, 2004).**

3. Initiation de l'insulinothérapie :

3.1. Insuline basale :

Les essais cliniques « traiter à cibler » ont établi que l'ajout d'insuline basale à un traitement hypoglycémiant oral existant permet d'obtenir un bon contrôle glycémique chez la majorité des patients atteints de DT2. Selon l'algorithme ADA/EASD pour la gestion du DT2, l'insuline peut être initiée soit avec de l'insuline NPH une fois par jour, soit avec un analogue de l'insuline à action prolongée. Pour plusieurs raisons, nous considérons l'insuline NPH comme l'option préférée. Le bénéfice relatif des analogues de l'insuline à action prolongée se limite à une réduction de l'hypoglycémie (nocturne). De plus, cet avantage n'est pertinent que pour une minorité, puisque la plupart des patients diabétiques de type 2 commençant une insulinothérapie ne présentent aucune hypoglycémie **(Swinnen et al., 2009).**

3.2. Autres options pour l'initiation de l'insulinothérapie :

La récente étude « Treating to Target in type 2 Diabetes » a comparé l'introduction de l'insuline basale au coucher à l'initiation de l'insuline avec soit une insuline biphasique deux fois par jour, soit une insuline prandiale avant les repas. Les régimes d'insuline biphasique et prandiale ont permis un meilleur contrôle glycémique que l'insuline basale une fois par jour (passée à deux fois par jour chez 34 % des patients), mais au détriment des risques accrus d'hypoglycémie et de prise de poids. Bien que l'insuline biphasique réduise les taux d'A1C dans la même mesure que l'insuline prandiale, ce dernier régime était associé au plus grand nombre d'épisodes hypoglycémiques et à la prise de poids la plus élevée (**Holman et al., 2007**). Par conséquent, et compte tenu du fait qu'à ce jour, il n'existe aucune preuve d'essai clinique soutenant l'abaissement spécifique des taux de glucose postprandiaux dans le but de réduire le risque cardiovasculaire dans le DT2, l'initiation par l'insuline prandiale n'est généralement pas une approche de premier choix lors du démarrage de l'insuline dans le DT2. Ceci a été confirmé par une comparaison directe récemment rapportée de l'insuline glargine une fois par jour par rapport à l'insuline lispro trois fois par jour chez des patients naïfs d'insuline (**Bretzel et al., 2008**). Enfin, également en ce qui concerne la faisabilité en pratique clinique et l'acceptation par les patients, trois injections par jour est l'option la moins attrayante pour l'initiation de l'insulinothérapie. (**Swinnen et al., 2009**).

Matériels et méthode

L'insuline basale (IB) joue un rôle important dans le traitement du diabète de type 2, en particulier lorsque les médicaments antidiabétiques oraux (ADO) sont insuffisants pour contrôler la glycémie. Une étude observationnelle rétrospective à été menée utilisant les données des dossiers médicaux électroniques (DME) explorés pour évaluer la probabilité d'obtenir un contrôle glycémique sur 24 mois après le début de l'IB chez des patients atteints de DT2 aux États-Unis. (**Blonde et al. 2018**).

1. Etude Cohorte Construction :

Une cohorte de 6 597 patients atteints de DT2 qui ont commencé l'IB après une ou des ADO(s) et qui avaient au moins un résultat valide de l'HbA1c enregistré à la fois dans les 90 jours avant et 720 jours après l'initiation de l'IB ont été sélectionnés. La date de première prescription de IB a été définie comme la date d'indexation. Ils ont estimé les changements par rapport à la ligne de base de l'HbA1c tous les 6 mois, les probabilités conditionnelles trimestrielles d'atteindre l'HbA1c < 7 % si un patient n'avait pas atteint le contrôle glycémique avant chaque trimestre (Q) et la probabilité cumulée d'atteindre le contrôle glycémique sur 24 mois. Le suivi des patients s'est poursuivi jusqu'à la fin ou la modification du premier régime IB, jusqu'à ce qu'ils atteignent 2 ans après le début de l'IB ou jusqu'à ce que la date limite de la base de données pour cette analyse soit atteinte. Les prescriptions de IB se chevauchant ou les prescriptions de IB avec < 90 jours d'écart entre la fin d'une prescription et le début d'une autre a été regroupées dans le même schéma thérapeutique. Seules les prescriptions ambulatoires de IB ont été incluses dans l'analyse. Les données ont été stratifiées selon le nombre d'ADO concomitantes au moment de l'initiation de la IB (c'est-à-dire : IB seulement, IB + 1 ADO, IB+ 2 ADO et IB + \geq 3 ADO), créant quatre sous-cohortes. (**Blonde et al., 2018**).

2. Approche statistique :

Des statistiques descriptives ont été calculées pour décrire les données démographiques de base et les caractéristiques cliniques de la cohorte et des sous-cohortes de l'étude. Chaque trimestre après la date de l'indice a été défini comme étant de 90 jours, c'est-à-dire 0 à 90 jours comme premier trimestre (0 à 3 mois) ; 91 à 180 jours comme deuxième trimestre (3 à 6 mois), etc. Les statistiques descriptives de la variation de l'HbA1c par rapport à la ligne de base ont été calculées semestriellement (c'est-à-dire tous les 180 jours) après le début de l'IB. Pour évaluer la réponse des patients au traitement IB dans les 24 mois suivant la date d'indexation, ils ont

défini l'objectif cible du contrôle glycémique comme l'obtention d'une HbA1c < 7 %. Ils ont calculé le pourcentage de patients qui ont atteint le contrôle glycémique pour la première fois parmi ceux qui n'avaient pas atteint le contrôle glycémique et étaient toujours sous IB. (**Blonde et al. 2018**).

Résultats

1. Données démographiques de base et caractéristiques cliniques :

La cohorte de l'étude était représentative de la population américaine atteinte de DT2 en termes d'âge), race (75 % blanc, 13 % afro-américain), couverture d'assurance (47 % privée, 36 % Medicare, 7 % Medicaid) et comorbidités les plus courantes (81 % hypertension, 70 % obésité, 50 % dyslipidémie, 24 % cœur et 20 % d'anémie, qui peut être associée à une maladie rénale chronique diabétique). Les ADO(s) les plus couramment prises étaient la metformine (79 %), les sulfonyles (63 %), les inhibiteurs de la DPP4 (30 %) et les thiazolidinediones (24 %). À l'initiation de l'IB, la moyenne (SD) de l'HbA1c était de 9,1 % (2,1 %), avec 3219 (48,8 %) des 6597 patients ayant une HbA1c > 9 %. Avant le début de l'IB, 3856 (58,5%) des 6597 patients étaient sur un seul ADO, 2032 (30,8%) étaient sur deux ADO et 709 (10,7%) étaient sur au moins trois ADO. Au début de l'IB, environ 20 % des patients ont reçu une prescription d'IB seule, tandis que 40 %, 31 % et 9 % ont reçu une prescription d'IB avec un ADO, deux ADO(s) et au moins trois ADO(s), respectivement (**tableau 1**). Les quatre sous-cohortes semblaient similaires en termes d'âge, de sexe, d'HbA1c et d'indice de masse corporelle au départ. La durée du diabète n'a pas pu être fournie, le diagnostic de DT2 pour certains patients étant antérieur à leur entrée dans la base de données Explorés. (**Blonde et al., 2018**).

Tableau 1 : Caractéristiques de base des sous-cohortes au moment de l'initiation de l'IB (**Blonde et al. 2018**).

	IB seule	IB + 1 ADO	IB + 2ADO	IB + ≥ 3 ADO	Totale
Les patients n (%)	1319 (20)	2658 (40)	2024 (31)	569 (9)	6597 (100)
Femelle %	50	48	44	38	46
Âge moyen ± SD, années	64.5 ± 12.5	61.6 ± 13.1	60.8 ± 12.4	61.3 ± 11.5	61.9 ± 12.7
Moyenne ± SD HbA1c à l'initiation de l'IB, %	8.7 ± 2.0	9.3 ± 2.2	9.3 ± 2.0	9.1 ± 2.0	9.1 ± 2.1

IMC moyen ± SD au début de l'IB, kg/m ²	33.2 ± 7.8	33.5 ± 7.6	33.8 ± 7.6	33.8 ± 7.3	33.6 ± 7.6
---	------------	------------	------------	------------	------------

2. Modification de l'HbA1c au fil du temps :

Sur la base des données disponibles sur l'HbA1c dans la cohorte à chaque intervalle de 6 mois, la modification de l'HbA1c par rapport à la ligne de base a été estimée. L'HbA1c moyenne a diminué de 1,49 (2,63) points de pourcentage par rapport au départ à 6 mois, sans aucune autre réduction par la suite (**tableau 2**). Comme tous les patients n'avaient pas une valeur d'HbA1c à chaque période, les membres de la cohorte différaient à chaque période. (**Blonde et al. 2018**).

Tableau 2 : Variation de l'HbA1c au cours du temps au cours des 2 premières années suivant l'initiation de l'IB (**Blonde et al. 2018**).

Durée post-initiation IB	Nombre de patients avec des enregistrements d'HbA1c au cours de cette période	Modification de l'HbA1c par rapport à la ligne de base, moyenne (SD)
0-6 mois	5679	-1.49 (2.63)
6-12 mois	3600	-1.43 (2.69)
12-18 mois	861	-1.44 (2.69)
18-24 mois	331	-1.49 (2.88)

3. Patients atteignant un contrôle glycémique (HbA1c < 7%) :

Le pourcentage de patients qui ont enregistré une HbA1c < 7% pour la première fois, sur le nombre de patients qui étaient encore dans la cohorte, a été calculé pour chaque trimestre après la date index (**Figure 6**). Au cours du deuxième trimestre après la date d'indexation, il y avait 6086 patients qui avaient une HbA1c $\geq 7\%$ avant le début de la période et poursuivaient le traitement par IB, parmi lesquels un total de 1311 (21,5%) patients avaient atteint une HbA1c < 7% pour la première fois dans ce trimestre. Des calculs similaires ont été effectués pour chaque trimestre suivant jusqu'à 24 mois. (**Blonde et al. 2018**).

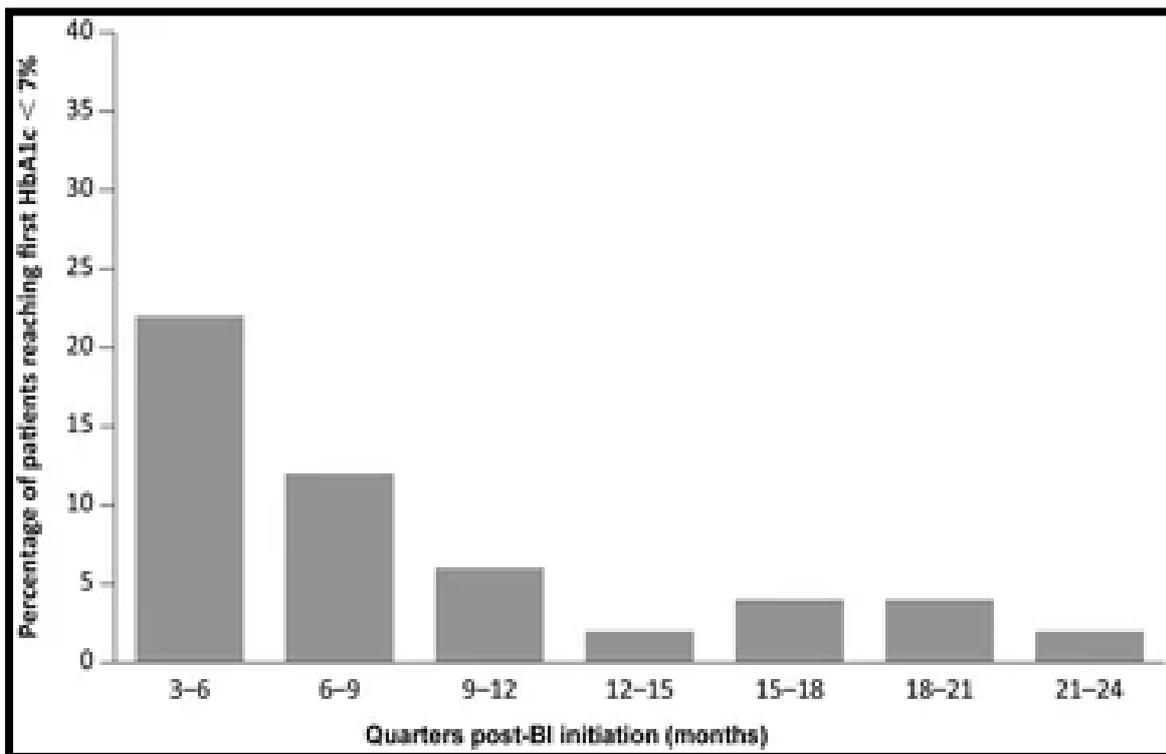


Figure 6 : Les pourcentages de patients ayant atteint un taux d'HbA1c < 7 % pour la première fois au cours des trimestre (**Blonde et al., 2018**).

4. Estimation des probabilités conditionnelles :

La probabilité conditionnelle d'atteindre le contrôle glycémique a diminué rapidement au cours de la première année (26,6 % au trimestre 2 ; 17,6 % au trimestre 3 ; 8,6 % au trimestre 4), puis est restée faible ($\leq 6,1\%$) pour chaque trimestre de la deuxième année.

Au total, environ 38 % des patients ont atteint une HbA1c < 7 % au cours de la première année ; seulement environ 8 % de plus l'ont fait au cours de la deuxième année. (**Blonde et al. 2018**).

Discussion

Dans cette étude du monde réel basée sur une grande base de données de DME aux États-Unis, une cohorte d'étude de patients initiant une IB à partir d'ADO(s) avait une HbA1c moyenne de 9,1 % et environ 49 % avaient une HbA1c > 9,0 % au départ. Cela souligne que les patients peuvent rester sous ADO pendant des périodes prolongées, bien qu'ils soient significativement au-dessus des objectifs de contrôle glycémique recommandés. De plus, cela indique que les patients sélectionnés pour les essais contrôlés randomisés (ECR) de l'IB sont généralement dans un meilleur contrôle glycémique que les patients qui initient l'IB dans la vie réelle ; en fait, l'HbA1c de base moyenne était plus élevée dans notre étude que dans 36 des 44 ECR de IB inclus dans une revue systématique (**Esposito et al. 2012**). Cependant, les résultats présentés ici sont en ligne avec des études antérieures dans le monde réel dans lesquelles l'HbA1c au début de l'IB était bien supérieure à l'objectif recommandé, montrant que l'intensification précoce du traitement BI recommandé est rare dans les soins cliniques de routine (**Mauricio et al., 2017**).

Après l'initiation de l'IB (avec ou sans ADO concomitantes), il y a eu une forte baisse de l'HbA1c moyenne d'environ 1,5% au cours des 6 premiers mois, mais sans changement supplémentaire par rapport à la ligne de base au cours des trimestres suivants. Peu d'études réelles ont examiné à la fois l'évolution de l'HbA1c après 3 à 6 mois de traitement IB et après un suivi à long terme (**Levin et al., 2016**). Une analyse rétrospective américaine de patients atteints de DT2 a révélé que chez 4387 nouveaux initiateurs de IB avec une HbA1c moyenne de 9,5 % à l'inclusion, la diminution de l'HbA1c de 1,3 % à 3 mois était la même que la diminution par rapport à l'inclusion à 12 mois (**Dalal et al., 2016**). De même, une analyse longitudinale rétrospective des DME de cinq pays européens et des États-Unis a montré une tendance similaire, avec la majorité de la baisse moyenne de l'HbA1c au cours des 6 premiers mois, et aucune amélioration supplémentaire après 12 mois (**Mauricio et al. 2017**). Étant donné que ces données représentent une analyse transversale d'une cohorte, aucune considération n'est accordée à l'impact des patients qui peuvent atteindre le contrôle initialement, puis revenir à nouveau à une HbA1c ≥ 7 %.

La probabilité cumulative d'atteindre le contrôle glycémique au fil du temps a révélé qu'environ 38 % des patients ont atteint le contrôle glycémique au cours des 12 premiers mois, mais seulement environ 8 % de plus l'ont fait au cours de la deuxième année. Ces résultats sont également en ligne avec d'autres recherches dans le monde réel : qui ont généralement trouvé peu d'augmentation supplémentaire des taux de patients avec une HbA1c inférieure à l'objectif glycémique avec un traitement prolongé. L'analyse rétrospective américaine mentionnée

précédemment a révélé une augmentation du nombre de patients en dessous de la cible pour les nouveaux initiateurs de IB, de 11 % au départ à 27 % à 3 mois après le début de l'IB ; cependant, ce chiffre est tombé à 25 % après 12 mois (**Dalal et al. 2016**). L'analyse DME longitudinale rétrospective susmentionnée de cinq pays européens et des États-Unis a révélé que 20,9 % avaient une $HbA1c \leq 7\%$ à 3 mois après le début de l'IB ; 24 mois après l'initiation, ce chiffre n'avait augmenté qu'à 27,8 % (**Mauricio et al. 2017**). Une analyse supplémentaire du DME aux États-Unis a révélé que 44 % de sa cohorte avaient atteint un taux d' $HbA1c \leq 7\%$ dans l'année suivant le début de l'IB, 58 % atteignant cet objectif sur l'ensemble du suivi de 2,5 ans (**Wu et al., 2012**). Les différences dans le groupe de patients (39,2 % de cette cohorte avaient une $HbA1c > 9\%$ au départ, contre 48,8 % dans notre étude) et l'objectif glycémique spécifique peuvent jouer un rôle dans les résultats (**Blonde et al., 2018**).

Conclusion

Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente de diabète, caractérisé par une résistance du corps à l'action de l'insuline et une diminution de la production d'insuline.

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

La metformine, est généralement le premier médicament utilisé. L'insulinothérapie devient nécessaire après une certaine évolution de la maladie, lorsque l'insuline n'est plus produite en quantité suffisante par le pancréas (insulinopénie) malgré les traitements oraux et les mesures hygiéno-diététiques.

Plusieurs mécanismes pathogènes chez les diabétiques de type 2 pouvant conduire à une défaillance des cellules β tels que : la glycotoxicité, la lipotoxicité, l'accumulation accrue de peptides amyloïdes dans les îlots pancréatiques et l'excès de cytokines inflammatoires. Cette perte progressive de la fonction des cellules β conduit généralement à une réduction de l'efficacité et à un échec éventuel du traitement anti hyperglycémiant. Et donc il est nécessaire de commencer une Insulinothérapie chez les patients atteints de DT2.

En fin, il est nécessaire de connaître que la modification des habitudes de vie, une alimentation équilibrée et la pratiquer d'une activité physique de manière régulière. permet de diminuer le risque de développer le diabète de type 2, ou du moins en retarder l'apparition, ainsi que les complications associées.

Références

bibliographiques

Åkerblom, H. K., Vaarala, O., Hyöty, H., Ilonen, J., & Knip, M. (2002). Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *American journal of medical genetics*, 115(1), 18-29.

Alonso-Magdalena, P., Quesada, I., & Nadal, A. (2011). Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(6), 346-353.

American Diabetes Association. (2003). Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes care*, 26(12), 3333-3341.

American Diabetes Association. (2007). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 30(suppl 1), S42-S47.

Apicella, M., Campopiano, M. C., Mantuano, M., Mazoni, L., Coppelli, A., & Del Prato, S. (2020). COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *The lancet Diabetes & endocrinology*. Volume 8, Issue 9, Pages 782-792.

Atkinson, M. A., & Leiter, E. H. (1999). The NOD mouse model of type 1 diabetes: as good as it gets?. *Nature medicine*, 5(6), 601-604.

Baud, D., Qi, X., Nielsen-Saines, K., Musso, D., Pomar, L., & Favre, G. (2020). Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *The Lancet infectious diseases*, 20(7), 773.

Belhadj, M., Arbouche, Z., Brouri, M., Malek, R., Semrouni, M., Zekri, S., Nadir, D. & Abrouk, S. (2019). BAROMÈTRE Algérie : enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques. *Médecine des maladies Métaboliques*, 13(2), 188-194.

Bell, G. I., & Polonsky, K. S. (2001). Diabetes mellitus and genetically programmed defects in β -cell function. *Nature*, 414(6865), 788-791.

Berends, L. M., & Ozanne, S. E. (2012). Early determinants of type-2 diabetes. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 26(5), 569-580.

Beul, D. S. (1994). Stroke in the diabetic patient. *Diabetes care*, 17(3), 213-219.

Blonde, L., Meneghini, L., Peng, X. V., Boss, A., Rhee, K., Shaunik, A., ... & McCrimmon, R. J. (2018). Probability of achieving glycemic control with basal insulin in patients with type 2 diabetes in real-world practice in the USA. *Diabetes Therapy*, 9(3), 1347-1358.

Bloomgarden, Z. T. (2020). Diabetes and COVID-19. *Journal of Diabetes*, 12(4), 347-348.

Boettler, T., & Von Herrath, M. (2011). Protection against or triggering of Type 1 diabetes? Different roles for viral infections. *Expert review of clinical immunology*, 7(1), 45-53.

Bonifacio, E., Hummel, M., Walter, M., Schmid, S., & Ziegler, A. G. (2004). IDDM1 and multiple family history of type 1 diabetes combine to identify neonates at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 27(11), 2695-2700.

Bretzel, R. G., Nuber, U., Landgraf, W., Owens, D. R., Bradley, C., & Linn, T. (2008). Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *The Lancet*, 371(9618), 1073-1084.

Cao, Z., & Cooper, M. E. (2011). Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Journal of diabetes investigation*, 2(4), 243-247.

Carlsson, C., Hakan Borg, L. A., & Welsh, N. (1999). Sodium palmitate induces partial mitochondrial uncoupling and reactive oxygen species in rat pancreatic islets in vitro. *Endocrinology*, 140(8), 3422-3428.

Chamberlain, J. J., Kalyani, R. R., Leal, S., Rhinehart, A. S., Shubrook, J. H., Skolnik, N., & Herman, W. H. (2017). Treatment of type 1 diabetes: synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Annals of Internal Medicine*, 167(7), 493-498.

Cohen, A. E., & Johnston, C. S. (2011). Almond ingestion at mealtime reduces postprandial glycemia and chronic ingestion reduces hemoglobin A1c in individuals with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 60(9), 1312-1317.

Criqui, M. H. (2001). Peripheral arterial disease-epidemiological aspects. *Vascular medicine*, 6(1_suppl), 3-7.

Dahlquist, G., Blom, L., Holmgren, G., Hägglöf, B., Larsson, Y., Sterky, G., & Wall, S. (1985). The epidemiology of diabetes in Swedish children 0–14 years—a six-year prospective study. *Diabetologia*, 28(11), 802-808.

Dailey, G. (2005). A timely transition to insulin: Identifying type 2 diabetes patients failing oral therapy. *Formulary*, 40(4), 114-114.

Dalal, M. R., Grabner, M., Bonine, N., Stephenson, J. J., DiGenio, A., & Bieszk, N. (2016). Are patients on basal insulin attaining glycemic targets? Characteristics and goal achievement

of patients with type 2 diabetes mellitus treated with basal insulin and physician-perceived barriers to achieving glycemic targets. *Diabetes research and clinical practice*, 121, 17-26.

Daneman, D. (2006). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 367(9513), 847-858.

Darlington, C. J. D., Kumar, S. S., Jagdish, S., & Sridhar, M. G. (2019). Evaluation of serum vitamin D levels in diabetic foot infections: a cross-sectional study in a tertiary care center in South India. *Iranian journal of medical sciences*, 44(6), 474.

DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F.B, Kahn, C.R, Raz, I., Shulman, G.I., Simonson, D.C, Testa, M.A. & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 1(1), 1-22.

DeFronzo, R.A. Banting Lecture. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 58 : 773–795.

Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M., & Schootman, M. (2008). Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Physical therapy*, 88(11), 1254-1264.

Donath, M. Y., Ehses, J. A., Maedler, K., Schumann, D. M., Ellingsgaard, H., Eppler, E., & Reinecke, M. (2005). Mechanisms of β -cell death in type 2 diabetes. *Diabetes*, 54(suppl 2), S108-S113.

Donner, T., & Muñoz, M. (2012). Update on insulin therapy for type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 97(5), 1405-1413.

Drivsholm, T., de Fine Olivarius, N., Nielsen, A. B. S., & Siersma, V. (2005). Symptoms, signs and complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients, and their relationship to glycaemia, blood pressure and weight. *Diabetologia*, 48(2), 210-214.

Egede, L. E., & Dagogo-Jack, S. (2005). Epidemiology of type 2 diabetes: focus on ethnic minorities. *Medical Clinics*, 89(5), 949-975.

Eknoyan, G., & Nagy, J. (2005). A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*, 12(2), 223-229.

Esposito, K., Chiodini, P., Bellastella, G., Maiorino, M. I., & Giugliano, D. (2012). Proportion of patients at HbA1c target < 7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 14(3), 228-233.

Fédération internationale du diabète. (2019). Atlas du diabète de la « FID » 9^{ème} édition.

Folsom, A. R., Eckfeldt, J. H., Weitzman, S., Ma, J., Chambless, L. E., Barnes, R. W., ... & Hutchinson, R. G. (1994). Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Stroke*, 25(1), 66-73.

Formosa, C., Cassar, K., Gatt, A., Mizzi, A., Mizzi, S., Camileri, K. P., Azzopardi, C., DeRaffaele, C., Falzon, O., Cristina, S. & Chockalingam, N. (2013). Hidden dangers revealed by misdiagnosed peripheral arterial disease using ABPI measurement. *Diabetes research and clinical practice*, 102(2), 112-116.

Fowler, M. J. (2008). Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical diabetes*, 26(2), 77-82.

Girbés, B. J., Escalada, S. M. J., Mata, C. M., Gomez-Peralta, F., Artola, M. S., Fernández, G. D., ... & Menéndez, T. E. (2018). Consensus on insulin treatment in type 2 diabetes. *Endocrinología, diabetes y nutrición*, 65, 1.

Grundy, S. M., Benjamin, I. J., Burke, G. L., Chait, A., Eckel, R. H., Howard, B. V., ... & Sowers, J. R. (1999). Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 100(10), 1134-1146.

Gupta, B., & Hawkins, R. D. (2015). Epigenomics of autoimmune diseases. *Immunology and cell biology*, 93(3), 271-276.

Haltmayer, M., Mueller, T., Horvath, W., & Luft, C. (2001). Impact of atherosclerotic risk factors on the anatomical distribution of peripheral arterial disease. *International angiology*, 20(3), 200.

Hinchliffe, R. J., Brownrigg, J. R. W., Apelqvist, J., Boyko, E. J., Fitridge, R., Mills, J. L., ... & International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). (2016). IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 32, 37-44.

Holman, R. R., Thorne, K. I., Farmer, A. J., Davies, M. J., Keenan, J. F., Paul, S., & Levy, J. C. (2007). Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 357(17), 1716-1730.

Hyttinen, V., Kaprio, J., Kinnunen, L., Koskenvuo, M., & Tuomilehto, J. (2003). Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study. *Diabetes*, 52(4), 1052-1055.

Inoguchi, T., Li, P., Umeda, F., Yu, H. Y., Kakimoto, M., Imamura, M., ... & Nawata, H. (2000). High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C--dependent activation of NAD (P) H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*, 49(11), 1939-1945.

Insel, R.A., Dunne, J.L., Atkinson, M.A., Chiang, J.L., Dabelea, D., Gottlieb, P.A., Greenbaum, C.J., Herold, K.C., Krischer, J.P., Lernmark, Å., Ratner, R.E., Rewers, M.J., Schatz, D.A., Skyler, J.S., Sosenko, J.M. & Ziegler, A.G. (2015). Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 38(10), 1964–1974.

International Diabetes Federation, (2006). Diabetes Blue Circle Symbol.

International Diabetes Federation, Karakas (2015). IDF: Diabetes atlas 7th edition.

International Diabetes Federation. (2017). IDF Diabetes Atlas, 7th Edition.

International Diabetes Federation. (2017). IDF Diabetes Atlas 8th Edition.

International Expert Committee. (2009). International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes care*, 32(7), 1327-1334.

Inzucchi, S. E. (2002). Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *Jama*, 287(3), 360-372.

Javeed, N., & Matveyenko, A. V. (2018). Circadian etiology of type 2 diabetes mellitus. *Physiology*, 33(2), 138-150.

Kanwar, Y. S., Sun, L., Xie, P., Liu, F. Y., & Chen, S. (2011). A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6, 395-423.

Karamanou, M., Protogerou, A., Tsoucalas, G., Androutsos, G., & Poulakou-Rebelakou, E. (2016). Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World journal of diabetes*, 7(1), 1.

Katsarou, A., Gudbjörnsdóttir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., Jacobsen, L. M., Desmond A. Schatz, D. A., Lernmark, Å. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-17.

Kaul, K., Tarr, J. M., Ahmad, S. I., Kohner, E. M., & Chibber, R. (2013). Introduction to diabetes mellitus. *Diabetes*, 1-11.

Khan, M. A. B., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H., & Al Kaabi, J. (2020). Epidemiology of type 2 diabetes—global burden of disease and forecasted trends. *Journal of epidemiology and global health*, 10(1), 107.

Klein, B. E., Klein, R., Moss, S. E., & Cruickshanks, K. J. (1996). Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes care*, 19(8), 827-830.

Klemens, R., Angela, G., Sabine, H., Antje, H., Desiree, D., & Petra, B. (2007). Diabetic nephropathy in children, adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 30, 2523-8.

Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., & Nathan, D. M. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*, 346(6), 393-403.

Koivisto, V. A. (1993). Insulin therapy in type II diabetes. *Diabetes Care*, 16(Supplement 3), 29-39.

Krischer, J. P., Lynch, K. F., Schatz, D. A., Ilonen, J., Lernmark, Å., Hagopian, W. A., ... & Bonifacio, E. (2015). The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia*, 58(5), 980-987.

Kumar, A., Arora, A., Sharma, P., Anikhindi, S. A., Bansal, N., Singla, V., ... & Srivastava, A. (2020). Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome : Clinical Research & Reviews*, 14(4), 535-545.

Leahy, J. L., Hirsch, I. B., Peterson, K. A., & Schneider, D. (2010). Targeting β -cell function early in the course of therapy for type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(9), 4206-4216.

Lebovitz, H. E. (2001). Insulin resistance: definition and consequences. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 109(Suppl 2), S135-S148.

LES CRITÈRES BIOLOGIQUES, D. E., & SUCRÉ, D. D. D. (2001). Définition et classification du diabète. *Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 25(2), 91.

Levin, P., Zhou, S., Durden, E., Farr, A. M., Gill, J., & Wei, W. (2016). Clinical and economic outcomes associated with the timing of initiation of basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus previously treated with oral antidiabetes drugs. *Clinical therapeutics*, 38(1), 110-121.

Maddaloni, E., & Buzzetti, R. (2020). Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36(7), e33213321.

Magnusson, I., Rothman, D. L., Katz, L. D., Shulman, R. G., & Shulman, G. I. (1992). Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *The Journal of clinical investigation*, 90(4), 1323-1327.

Malik, F. S., & Taplin, C. E. (2014). Insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Drugs*, 16(2), 141-150.

Mangiapane, H. (2013). Cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes*, 219-228.

Mathiesen, E. R., Oxenbøll, B., Johansen, K., Svendsen, P. A., & Deckert, T. (1984). Incipient nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 26(6), 406-410.

Mauricio, D., Meneghini, L., Seufert, J., Liao, L., Wang, H., Tong, L., ... & Khunti, K. (2017). Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(8), 1155-1164.

Mayfield, J. A. (1998). Diagnosis and classification of diabetes mellitus: new criteria. *American family physician*, 58(6), 1355-1362.

Mayfield, J. A., & White, R. D. (2004). Insulin therapy for type 2 diabetes: rescue, augmentation, and replacement of beta-cell function. *American family physician*, 70(3), 489-500.

Mekala, K. C., & Bertoni, A. G. (2020). Epidemiology of diabetes mellitus. In *Transplantation, bioengineering, and regeneration of the endocrine pancreas* (pp. 49-58). Academic Press.

Moreira, R. O., Campos, S. C., & Soldera, A. L. (2013). Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: from physiopathology to treatment implications. *Diabetes/metabolism research and reviews*.

Murabito, J. M., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H., & Wilson, P. W. (1997). Intermittent claudication: a risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation*, 96(1), 44-49.

Notkins, A. L. (2002). Immunologic and genetic factors in type 1 diabetes. *Journal of biological chemistry*, 277(46), 43545-43548.

Olid, A. S., Solà, I., Barajas-Nava, L. A., Gianneo, O. D., Cosp, X. B., & Lipsky, B. A. (2015). Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9).

Organisation mondiale de la santé. (2020). Diabète.

Østerby, R., Gall, M. A., Schmitz, A., Nielsen, F. S., Nyberg, G., & Parving, H. H. (1993). Glomerular structure and function in proteinuric type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 36(10), 1064-1070.

Patanè, G., Piro, S., Rabuazzo, A. M., Anello, M., Vigneri, R., & Purrello, F. (2000). Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. *Diabetes*, 49(5), 735-740.

Patterson, C., Guariguata, L., Dahlquist, G., Soltész, G., Ogle, G., & Silink, M. (2014). Diabetes in the young—a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 103(2), 161-175.

Pendergrass, M., Bertoldo, A., Bonadonna, R., Nucci, G., Mandarino, L., Cobelli, C., & DeFronzo, R. A. (2007). Muscle glucose transport and phosphorylation in type 2 diabetic, obese nondiabetic, and genetically predisposed individuals. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 292(1), E92-E100.

Pociot, F., & Lernmark, Å. (2016). Genetic risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet*, 387(10035), 2331-2339.

Poitout, V., & Robertson, R. P. (2002). Minireview: secondary β -cell failure in type 2 diabetes—a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology*, 143(2), 339-342.

Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Canadian journal of diabetes*, 42, S10-S15.

Regnell, S. E., & Lernmark, Å. (2017). Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia*, 60(8), 1370-1381.

Rena, G., Pearson, E. R., & Sakamoto, K. (2013). Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights?. *Diabetologia*, 56(9), 1898-1906.

Rewers, M., & Ludvigsson, J. (2016). Environmental risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet*, 387(10035), 2340-2348.

Rich, S. S., Akolkar, B., Concannon, P., Erlich, H., Hilner, J. E., Julier, C., ... & Todd, J. A. (2009). Overview of the type I diabetes genetics consortium. *Genes & Immunity*, 10(1), S1-S4.

Rizza, R. A. (2010). Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes: implications for therapy. *Diabetes*, 59(11), 2697-2707.

Romero-Aroca, P., Baget-Bernaldiz, M., Pareja-Rios, A., Lopez-Galvez, M., Navarro-Gil, R., & Verges, R. (2016). Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory. *Journal of diabetes research*, 2016.

Rother, K. I. (2007). Diabetes treatment—bridging the divide. *The New England journal of medicine*, 356(15), 1499.

Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., Colagiuri S., Guariguata L., Motala A.A., Ogurtsova K., Shaw J. E., Bright D., Williams R. & IDF Diabetes Atlas Committee. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843.

Salas-Salvadó, J., Martínez-González, M. A., Bullo, M., & Ros, E. (2011). The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21, B32-B48.

Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 799-806.

Savard, H. (2015). Diabète. Fiches sur les handicaps. Trouble organique.

Schreur, V., van Asten, F., Ng, H., Weeda, J., Groenewoud, J. M., Tack, C. J., ... & Jeroen Klevering, B. (2018). Risk factors for development and progression of diabetic retinopathy in Dutch patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta ophthalmologica*, 96(5), 459-464.

Shulman, G. I. (2014). Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *New England Journal of Medicine*, 371(12), 1131-1141.

Smushkin, G., & Vella, A. (2010). What is type 2 diabetes?. *Medicine*, 38(11), 597-601.

Sowers, J. R., Epstein, M., & Frohlich, E. D. (2001). Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*, 37(4), 1053-1059.

Stamler, J., Vaccaro, O., Neaton, J. D., Wentworth, D., & Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. (1993). Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes care*, 16(2), 434-444.

Stiegler, H. (2004). Das diabetische Fussyndrom. *Herz*, 29(1), 104-115.

Swinnen, S. G., Hoekstra, J. B., & DeVries, J. H. (2009). Insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes care*, 32(suppl 2), S253-S259.

Tesfaye, S., Chaturvedi, N., Eaton, S. E., Ward, J. D., Manes, C., Ionescu-Tirgoviste, C., ... & Fuller, J. H. (2005). Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *New England Journal of Medicine*, 352(4), 341-350.

Tielmans, A., Laloi-Michelin, M., Coupaye, M., Virally, M., Meas, T., & Guillausseau, P. J. (2007). Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie). *La Presse Médicale*, 36(2), 269-278.

Tong, P. C., Kong, A. P., So, W. Y., Ng, M. H., Yang, X., Ng, M. C., ... & Chan, J. C. (2006). Hematocrit, independent of chronic kidney disease, predicts adverse cardiovascular outcomes in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 29(11), 2439-2444.

Törn, C., Hadley, D., Lee, H. S., Hagopian, W., Lernmark, Å., Simell, O., ... & TEDDY Study Group. (2015). Role of type 1 diabetes-associated SNPs on risk of autoantibody positivity in the TEDDY Study. *Diabetes*, 64(5), 1818-1829.

Tuttolomondo, A., Maida, C., & Pinto, A. (2015). Diabetic foot syndrome as a possible cardiovascular marker in diabetic patients. *Journal of diabetes research*, 2015.

Vantyghem, M. C., de Koning, E. J., Pattou, F., & Rickels, M. R. (2019). Advances in β -cell replacement therapy for the treatment of type 1 diabetes. *The Lancet*, 394(10205), 1274-1285.

Vinod, P. B. (2012). Pathophysiology of diabetic nephropathy. *Clinical Queries: Nephrology*, 1(2), 121-126.

Viollet, B., Guigas, B., Garcia, N. S., Leclerc, J., Foretz, M., & Andreelli, F. (2012). Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical science*, 122(6), 253-270.

Wang, W., & Lo, A. C. (2018). Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1816.

WHO Expert Committee. (1980). Diabetes mellitus second report. *World Health Organ Tech Rep Ser.*, 646, 1-80.

Williams, S. B., Cusco, J. A., Roddy, M. A., Johnstone, M. T., & Creager, M. A. (1996). Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*, 27(3), 567-574.

World Health Organization. 2017. Global strategy on diet, physical activity and health.

Wu, N., Aagren, M., Boulanger, L., Friedman, M., & Wilkey, K. (2012). Assessing achievement and maintenance of glycemic control by patients initiating basal insulin. *Current medical research and opinion*, 28(10), 1647-1656.

Xu, G., Liu, B., Sun, Y., Du, Y., Snetselaar, L. G., Hu, F. B., & Bao, W. (2018). Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study. *Bmj*, 362.

Yagihashi, S., Yamagishi, S. I., & Wada, R. (2007). Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes research and clinical practice*, 77(3), S184-S189.

Zhang, Z., Yan, J., & Shi, H. (2013). Hyperglycemia as a risk factor of ischemic stroke. *Journal of drug metabolism & toxicology*, 4(4).

Zheng, Y. Y., Ma, Y. T., Zhang, J. Y., & Xie, X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*, 17(5), 259-260.

Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 88.

Résumé

Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) est une maladie métabolique touchant la glycorégulation, principalement liée au mode de vie. Les patients atteints du DT2 sont traités par des antidiabétiques oraux généralement par la metformine un sensibilisateur à l'insuline, mais pour un diabète plus ancien (en moyenne supérieur à 10 ans) il est nécessaire d'initier une insulinothérapie en cas d'un échec du contrôle glycémique par les ADO(s) et la disparition des cellules bêta productrices d'insuline. La glycotoxicité, la lipotoxicité, l'accumulation accrue de peptides amyloïdes dans les îlots pancréatiques et l'excès de cytokines inflammatoires ont été identifiés comme des mécanismes pathogènes pouvant conduire à une défaillance des cellules β dans le DT2. Ceux-ci conduiront à une diminution de l'insuline. Et donc le passage à une insulinothérapie est important pour maintenir une glycémie normale.

Mots clés : DT2, Insulinothérapie, Antidiabétiques oraux, Metformine, Défaillance des cellules β , contrôle glycémique.

Abstract:

Type 2 diabetes or non-insulin-dependent diabetes (NIDDM) is a metabolic disease affecting glycoregulation, mainly related to lifestyle. Patients with T2DM are treated with oral antidiabetics generally with metformin an insulin sensitizer, but for an older diabetes (on average over 10 years) it is necessary to initiate insulin therapy in case of failure of the glycemic control by ADO (s) and the disappearance of insulin-producing beta cells. Glycotoxicity, lipotoxicity, increased accumulation of amyloid peptides in pancreatic islets and excess inflammatory cytokines have been identified as pathogenic mechanisms that can lead to β cell failure in T2DM. These will lead to a decrease in insulin. And so, switching to insulin therapy is important to maintain normal blood sugar levels.

Keywords: T2DM, Insulin therapy, Oral antidiabetics, Metformin, β cell failure, glycemic control.

المخلص:

مرض السكري من النوع 2 أو السكري غير المعتمد على الأنسولين هو مرض استقلابي يؤثر على تنظيم السكر، ويرتبط بشكل أساسي بنمط الحياة. يتم علاج هذا النوع من المرضى بمضادات السكر عن طريق الفم بشكل عام باستخدام الميتفورمين وهو محسس للأنسولين، ولكن من الضروري بدء العلاج بالأنسولين في حالة فشل السيطرة على نسبة السكر في الدم من قبل مضادات السكر عن طريق الفم واختفاء الخلايا بيتا المنتجة للأنسولين. تم التعرف على السمية السكرية، السمية الدهنية، زيادة تراكم ببتيدات الأميلويد في جزر البنكرياس والسيتوكينات الالتهابية الزائدة كآليات مسببة للأمراض يمكن أن تؤدي إلى فشل الخلايا بيتا في مرض السكري من النوع 2. سيؤدي ذلك إلى انخفاض الأنسولين. لذا فإن التحول إلى العلاج بالأنسولين مهم للحفاظ على مستويات السكر الطبيعية في الدم.

الكلمات المفتاحية: مرض السكري النوع 2، الأنسولين، مضادات السكر عن طريق الفم، الميتفورمين، فشل الخلايا بيتا، التحكم في نسبة السكر في الدم.