



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère De l'Enseignement Supérieur et De la Recherche Scientifique
UNIVERSITE ABBES LAGHROUR KHENCHELA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER ACADEMIQUE

FILIERE : Sciences Biologiques

OPTION : Génétique

Thème

Le diabète mitochondrial

Présenté par :

BOUZIANE Nessrine, FETIMI Chaima, LAASAMI Kenza

Soutenu le 20 / 06 / 2024

Mémoire de Master académique soutenu devant le jury composé de :

Président	M^{me} BENDJEMANA K (Prof)	Univ. Abbès Laghrou – Khenchela
Encadreur	M^{me} CHORFI K (M.A.A)	Univ. Abbès Laghrou – Khenchela
Examineur	M^{me} DEROUCHE F (M.C.B)	Univ. Abbès Laghrou – Khenchela

Année universitaire 2023/ 2024

Le diabète mitochondrial

Résumé

Les diabètes mitochondriaux également appelé diabète et surdité de transmission maternelle « MIDD » pour Maternally Inherited Diabetes and Deafness, par mutation 3243 A>G, est la forme la plus fréquemment rencontrée de diabète par mutation ou délétion de l'acide désoxyribonucléique (ADN) mitochondrial.

Il est caractérisé par une transmission maternelle et un phénotype évocateur : indice de masse corporelle bas, petite taille (chez les seuls patients masculins), atteintes extra pancréatiques (surdité neurosensorielle, dystrophie maculaire réticulée, atteintes neurologiques et musculaires, cardiomyopathie).

Le diabète se présente cliniquement comme un type 1 ou un type 2 (80 % des cas), et est lié à un déficit primitif de l'insulinosécrétion secondaire à la dysfonction de la chaîne respiratoire mitochondriale. La rétinopathie diabétique y est moins fréquente que dans les formes habituelles de diabète du fait d'une moindre hyperglycémie et d'une plus faible fréquence de l'hypertension artérielle. Une néphropathie mitochondriale spécifique, de pronostic sévère, est présente.

Le coenzyme Q10 peut être proposé comme traitement spécifique, préventif et curatif. Le diagnostic moléculaire du MIDD est réalisé principalement à partir de leucocytes sanguins. Près de 20 mutations et des délétions de l'ADN mitochondrial, responsables de phénotypes comportant inconstamment un diabète, ont été rapportées à ce jour.

Mots Clés : Mitochondriopathies, Diabète mitochondrial, ADN mt, Diabète sucré.

Mitochondrial Diabetes.

Summary

Mitochondrial diabetes, also known as Maternally Inherited Diabetes and Deafness (MIDD) due to the 3243 A>G mutation, is the most frequently encountered form of diabetes caused by mutation or deletion of mitochondrial deoxyribonucleic acid (DNA).

It is characterized by maternal transmission and a distinctive phenotype: low body mass index, short stature (in male patients only), extra-pancreatic manifestations (neurosensorial deafness, reticular macular dystrophy, neurological and muscular impairments, cardiomyopathy).

Clinically, diabetes presents as type 1 or type 2 (80% of cases) and is linked to a primary deficit in insulin secretion secondary to mitochondrial respiratory chain dysfunction. Diabetic retinopathy is less common than in typical forms of diabetes due to lower hyperglycemia and less frequent arterial hypertension. A specific mitochondrial nephropathy, with severe prognosis, is present.

Coenzyme Q10 may be proposed as specific, preventive, and curative treatment. Molecular diagnosis of MIDD is primarily performed from blood leukocytes. Nearly 20 mutations and deletions of mitochondrial DNA, responsible for phenotypes inconsistently featuring diabetes, have been reported to date.

Keywords : Mitochondriopathies, Mitochondrial diabètes, mtDNA, Diabetes mellitus.

السكري الميتوكوندري

ملخص

السكري الميتوكوندريالي، المعروف أيضًا بـ MIDD (مرض السكري والصم الوراثي النسبي والمستمد من الأم) المرتبط بالتحول $A > G$ ٣٢٤٣، هو نتيجة بشكل رئيسي لتحول معين في الحمض النووي الميتوكوندري، والمعروف باسم تحول $A > G$ ٣٢٤٣ وهو الشكل الأكثر شيوعًا من السكري الناتج عن تحولات أو حذف للحمض النووي الميتوكوندري. يتميز بالوراثة النسبية من الأم ويظهر مجموعة من الأعراض المميزة، بما في ذلك معدل كتلة جسم منخفضة، وقامة صغيرة (في المرضى الذكور فقط)، وعلامات خارج البنكرياس (صمم عصبية، واضطراب عصبي عضلي، ومرض القلب العضلي، وتشوه شبكي للشبكية)...

من الناحية السريرية، يمكن أن يشبه هذا النوع من السكري من النوع ١ أو من النوع ٢ (في حوالي ٨٠٪ من الحالات)، ولكنه ينجم عن نقص أساسي في إفراز الأنسولين نتيجة لخلل في سلسلة التنفس الميتوكوندري. تقل الشبكية السكرية عن الحالات النموذجية من السكري بسبب مستويات أقل من فرط السكر في الدم وندرة حدوث ارتفاع ضغط الدم. التهاب الكلى الميتوكوندريال، الذي يرتبط بتوقعات سيئة، يكون عادة موجوداً.

يمكن أن يكون الكوانزيم Q10 مقترحًا كعلاج محدد ووقائي وشفاف لهذا النوع من الحالات. يتم إجراء التشخيص الجزيئي لـ MIDD عادةً من خلال خلايا الدم البيضاء.

حتى الآن، بالإضافة إلى تحول $A > G$ ٣٢٤٣، تم تحديد ما يقرب من ٢٠ تحولاً آخر وحذف للحمض النووي الميتوكوندري تم تحديدها كمسؤولة عن الفينوتايبات التي تتضمن في بعض الأحيان السكري.

كلمات مفتاحية: أمراض ميتوكوندريّة، السكري الميتوكوندري، الحمض النووي الميتوكوندري، السكري السكري.

Remerciements

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

Tout d'abord, nous tenons à adresser toute notre gratitude et remerciements à :

***Pr BENDJEMANA K** Professeur à l'Université Abbés Laghrour Khenchela qui a honoré ce travail en acceptant de présider le jury. On la remercie profondément.*

***Dr DEROUICHE F** Maitre de conférences à l'Université Abbés Laghrour Khenchela, nous vous sommes très reconnaissantes d'avoir accepté d'examiner ce travail et de l'enrichir par vos remarques et propositions.*

*Notre Encadreur Mme. **CHORFI Keltoum**, nous lui adressons toute notre reconnaissance pour sa patience, sa disponibilité et sa participation lors de la rédaction de ce mémoire. Nous apprécions votre prévenance et votre fatigue en cette période difficile de notre vie académique, et je resterai en contact avec vous si vous me le permettez, peu importe combien nous donnons, nous ne vous rendrons pas justice, et on espère vous rendre une partie de cette faveur à l'avenir.*

*Monsieur **Mohammed Monsef Benghanem**, merci pour votre aide et vos conseils et que Dieu vous bénisse et vous récompense.*

*Nous tenons également à remercier tous les **médecins** des institutions hospitalières qui nous ont aidés par leurs efforts :*

*- Service d'endocrinologie. Clinique EL BALSEM EL CHAFY : **Dr Rachid Lahmari, Dr Khawla Ztaitou, Dr Chekhab***

*- Service de pédiatrie. E.P.H. Ahmed Ben Bella Khenchela : **Dr Hamem, Dr Ben Abbas et tout le personnel hospitaliers .***

Nous tenons à remercier aussi, tous les enseignants qui ont contribué à notre formation.

Merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont apporté une aide quelconque afin de mener à bien ce projet.

Enfin, notre reconnaissance va à ceux qui ont plus particulièrement assuré le soutien affectif de ce travail : nos familles

DÉDICACES

Avant tout, je remercie Dieu tout puissant, qui m'a donné, la volonté, le courage et la patience et qui a guidé mes pas vers le droit chemin durant mes années d'études.

A mon défunt père **Mohammed Fetimi**. Qui m'a appris à tenir un stylo et à écrire des mots sans regret. Je m'incline devant toi avec gratitude, toi qui m'as enseigné le secret d'un véritable être humain... Tu as été mon soleil dont j'ai tiré ma chaleur et ma connaissance, et tu as été ma lune dont j'ai tiré mon espoir et ma nostalgie.

Soudainement et sans avertissement je t'ai vu enveloppé dans des linges blancs et les sons des pleurs sont parvenus à mes oreilles..... Et je vois des gens qui me réconfortent..... A côté de toi, il y a de la terre ! Qui est là pour moi après toi, mon très cher père ?

Chaque jour, mon besoin de toi augmente, ma solitude s'est accrue sans toi et je suis devenue insignifiante après ton départ. A part un corps qui a perdu son âme innocente tu m'as discipliné pour que je sois bien élevé...

Si Dieu le veut, ton souhait sera exaucé, cher père, et tu ne seras pas déçu dans ta tombe, mon amour, que Dieu ait pitié de toi et t'accorde le paradis.

JE DÉDIE CE TRAVAIL

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman **Feriteh Nadjema** que j'adore. Très chère mère, la plus belle chose dans ma vie, aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour que je sois la meilleure.

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

A mon frère **Fetimi Miloud**, tu es mon véritable ami qui ne peut pas se méprendre, je te vois toujours pardonnant, à mes côtés, me renforçant et soutenant mon dos comme une montagne qui me porte, l'amour mutuel entre nous est un très grand amour dans cet univers.

A mon frère **Fetimi Fouad** qui n'a cessé d'être pour moi un exemple de persévérance, de courage et de générosité.

A **Fetimi Akila**, ma sœur à qui je dois toute volonté et persévérance, tu es mon exemple, je fais de mon mieux pour suivre tes pas et DIEU sait combien cela est difficile pour moi ! DIEU te préserve et te garde pour ta famille, tes proches, tu es notre fierté. J'espère que ces quelques mots pourront te faire parvenir l'affection que j'éprouve envers toi ainsi que mon amour et mon respect qui ne cesse de grandir.

Je n'oublie pas aussi mes **chers frères** et **mes frères** : **Nasser, Amer, Saber, Houta, Souad, Rabab, Zeinab**. Je vous souhaite beaucoup de bonheur dans votre vie.

A **mes neveux et nièces**, je vous souhaite tout le bonheur du monde.

À mon cousin **Jamal**, qui m'a aidé à obtenir les informations, je souhaite qu'il soit heureux dans sa vie.

A **toute ma famille, mon oncle** et **mes cousins** Mourad, Alaa, Kamal, Rafiq Kheir eddine, Hossam, Zoheir, Omar.

À **Hadja Delilah** et à ses filles **Hayat, Nawal, Rabab et Rafika**, qui étaient à mes côtés et ont prié pour mon succès et ma réussite, je les remercie pour tout ce qu'elles ont fait pour moi et leur souhaite bonheur et rétablissement.

A **mes chères amies** salsabil, hadjer, souria, chaima, et mes binômes

A tous mes enseignants. A toutes les personnes qui ont une place spéciale dans mon cœur.

Chaima

DÉDICACES

وَأَخِرُ دَعْوَاهُمْ أَنْ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ

À ma reine (chère mère)

Je suis tellement reconnaissante d'avoir une mère merveilleuse comme toi, et je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi. Je vous dédie ces notes, avec tout mon amour et ma gratitude éternelle.

Merci à mon père

À mes sœurs et frères et proches

Vous avez été mes compagnons de voyage, mes confidents et mes plus grands soutiens tout au long de ce voyage. (Dharifa, Sif Eddine, Rayen, Aya, Chames Eddine) et mes proches (Maroua et Khaoula)

En fin, Chaque défi que j'ai affronté m'a permis de grandir, de mûrir et de devenir plus forte. Je suis reconnaissante pour toutes les leçons apprises et les moments de croissance personnelle que cette expérience a apportés

J'espère que cet humble travail n'est qu'un début

Nassrine

DÉDICACES

Allah soit loué, j'ai terminé ce mémoire, mais ce moment est le plus cher de ma vie, car mon parcours scolaire est rempli de pressions d'obstacles, de plaisir de recevoir des informations et de joie de réussir. C'était un défi qui demandait de la patience, car mon travail est l'aboutissement de plusieurs années de travail, mais aussi le fruit d'un grand soutien moral de la part de tous mes proches.

J'offre mes remerciements et mon travail à ceux que Allah dit ;

« *واخفض لهما جناح الذل من الرحمة وقل رب ارحمهما كما ربياني صغيرا* »

" Et descends sur eux l'aile de l'humiliation avec miséricorde, et dis-leur : Mon Seigneur, aie pitié d'eux comme ils m'ont élevé quand j'étais jeune ".

À mes chers parents pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

Mon père, **Houcine**, Vous avez élevé la grandeur de votre âme, de votre cœur et de votre âme. Vous avez marché droit et digne dans votre carrière. J'ai trouvé refuge dans votre amour, votre sacrifice et votre dévotion. J'ai été inspiré par votre foi, votre patience et votre persévérance et j'ai trouvé ma lumière et mon chemin dans vos yeux profonds.

A ma très tendre mère, **Warda** à ma très chère et chère à mon cœur, à la source de ma passion et de mon inspiration, je dédie ce travail, fier du résultat de ses encouragements et de ses sacrifices, grâce auxquels j'ai atteint ce niveau. Mes parents

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire. À tous ceux qui m'ont donné un but pour qui je suis. À tous ceux qui m'ont aidé et encouragé.

Kenza

Table des matières

Liste des figures	I
Liste des abréviations.....	II

Revue bibliographique

Introduction	1
--------------------	---

Chapitre 1 : Généralités sur le diabète

I. Le diabète.....	5
I.1. Définition et pathogenèse du diabète	5
I.2. Epidémiologie du diabète.....	6
I.2.1. Situation en Algérie	7
I.3. Classification et types de diabète	8
I.3.1. Le diabète de type I	8
I.3.2. Le diabète de type II	8
I.3.3. Le diabète sucré gestationnel.....	9
I.3.4. Formes hybrides du diabète	9
I.3.5. Les types spécifiques de diabète.....	9
I.4. Etiologie du diabète.....	10
I.4.1. Etiologie et évolution du diabète type 1	10
I.4.1.1. Facteurs Génétiques.....	10
I.4.1.2. Facteurs Environnementaux	11
I.4.2. Etiologie de diabète type 2	13
I.4.3. Étiologie de diabète gestationnel	14
I.5. Symptômes et diagnostic biologique.....	14
I.5.1. Symptômes	14
I.5.2. Test sanguin pour le diagnostic du diabète.....	15

I.6. Complications du diabète	16
I.6.1. Complications aiguës.....	16
I.6.2. Complications chroniques	16
I.6.2.1. Microangiopathies	16
I.6.2.2. Macroangiopathies.....	18

Chapitre 2 : Mitochondrie et diabète

I. La mitochondrie	20
I.1. Définition et nature d'une mitochondrie	20
I.2. Structure mitochondriale	21
I.3. Organisation du génome mitochondrial	22
I.4. Hérité et hétéroplasmie.....	23
I.4.1. Fort taux de mutations.....	23
I.4.2. Hétéroplasmie.....	23
I.4.3. Transmission de l'ADN mt.....	24
I.5. Fonctions des mitochondries.....	25
I.5.1. La chaîne respiratoire mitochondriale	25
I.6. Pathologies mitochondriales	27
I.6.1. Présentations cliniques des maladies mitochondriales	27
I.6.2. Génétique des maladies mitochondriales	29
I.6.2.1. Mutations ponctuelles de l'ADN mitochondrial	29
I.6.2.2. Délétions de l'ADN mt.....	31
I.6.2.3. Mutations du génome nucléaire.....	31
II. Le diabète Mitochondrial.....	31
II.1. La mutation m.3243 A>G	33
II.2. Physiopathologie du diabète mitochondrial.....	33
II.3. Diagnostic du diabète mitochondrial	35
II.4. Diagnostic clinique du diabète mitochondrial	36

II.5. Diagnostic génétique du diabète mitochondrial.....	37
III. Traitements des troubles mitochondriaux	38

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives	40
----------------------------------	----

Références bibliographiques

Références bibliographiques	43
--	----

Liste des figures

Figure 1. Régulation hormonale de la glycémie par l'insuline et le glucagon.....	5
Figure 2. Estimation du nombre total d'adultes (20 à 79 ans) vivant avec le diabète en 2019. 6	
Figure 3. Processus de destruction des cellules β du pancreas.....	12
Figure 4. Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2 (80 % des cas).	13
Figure 5. Complications chroniques du diabète.	17
Figure 6. Équilibre dynamique mitochondrial entre fusion et fission et fonction.	20
Figure 7. Anatomie simplifiée d'une mitochondrie	21
Figure 8. Cartographie de l'ADNmt humain	22
Figure 9. Illustration du principe de ségrégation mitochondriale.	24
Figure 10. Nombre de copies d'ADNmt et variance génotypique tout au long du développement des cellules somatiques et germinales humaine.....	24
Figure 11. La Phosphorylation Oxydative Mitochondriale	26
Figure 12. Dysfonctionnement mitochondrial et stress oxydatif	27
Figure 13. Présentations cliniques possibles des maladies mitochondriales : organes atteints et pathologies associées.....	28
Figure 14. Carte génétique des maladies liées à des mutations de l'ADNmt	30
Figure 15. Arbre généalogique d'une famille où diabète et surdité ségrégent avec la mutation A > G 3243 ARNt ^{Leu(UUR)} . Le proband est indiqué par une flèche. Le chiffre sous chaque symbole indique l'âge de l'individu avec entre parenthèses, l'âge de début du diabète	32
Figure 16. Position de la mutation diabétogène A3243G dans le gène de l'ARNt (Leu, UUR) codé par l'ADN mitochondrial.	33
Figure 17. Couplage du glucose avec la sécrétion d'insuline.	34
Figure 18. Arbre décisionnel pour la recherche d'un diabète mitochondrial	36

Liste des abréviations

ACD : Acidocétose diabétique
ADA : American Diabetes Association
ADN : Acide Désoxyribonucléique
ADN mt : ADN mitochondrial
ARN : Acide Ribonucléique
ARNm : ARN messenger
ARNr : ARN ribosomal
ARNt : ARN de transfert
ATP : Adénosine Tri-Phosphates
BET : Bromure d'Éthidium
CD4 : Cluster de différenciation 4
CD8 : Cluster de différenciation 8
CIV : Complications Invalidantes du Diabète
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CPAg : cellules présentatrices d'antigène
CTLA : cytotoxic T-lymphocyte-associated protéine
DID : Diabète Insulino-Dépendant
DNID : Diabète Non-Insulino-Dépendant
DT1 et DT2 : Diabète Type 1 et 2
ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène
FID : Fédération Internationale du Diabète
HbA1c: Hémoglobine glyquée
HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale
HHS: Health and Human Services
HLA: Human Leukocyte Antigen
IA2 : Islet Antigen Number 2
IC : Insulinothérapie Conventiennelle
ICA : Islet cell antibodies
IDDM : Insulin-Dependent Diabetes Mellitus
IMC : Indice de Masse Corporelle
INS : Insuline

GAJ : Glycémie à Jeun
GAD : glutamate décarboxylase
GPAG : Glycosylated Phosphatidylinositol Anchored Glycoprotein
LADA : Latent Auto immune Diabetes in Adults
MELAS: Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis and Stroke-like épisodes
MIDD: Maternally Inherited Diabetes and Deafness
MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONS : Office National des Statistiques.
ORI H : Origin of heavy-strand replication
ORI L : Origin of light-strand replication
OXPHOS: phosphorylation oxydative
PCR : Polymerase Chain Reaction
PDH : Polydipsie et Polyurie Diabétique Hyperosmolaire
Q10 : Coenzyme 10
RFLP : Restriction Fragment Length Polymorphism
ROS : Reactive oxygen species
SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
WHO : World Health Organization
ZnT8 : Transporteur de Zinc

Introduction

Introduction

Le diabète sucré est une pathologie fréquente et hétérogène, définie par la présence d'une hyperglycémie chronique qui s'accompagne d'un risque de complications microangiopathies (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et macroangiopathies (athérosclérose carotidienne, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, coronaropathie, accidents vasculaires cérébraux). Le diabète est une pathologie grave, associée à une augmentation significative de la morbi-mortalité et une altération de la qualité de vie.

Il connaît à l'heure actuelle une véritable épidémie mondiale, comme en témoigne le rapport de l'année 2019, de la fédération internationale du diabète qui comptait 463 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans (9,3 % de tous les adultes dans cette tranche d'âge) qui vivent avec le diabète dans le monde. Le rapport rapporte que 79,4 % d'entre eux vivent dans des pays à faible revenu et ceux à revenu intermédiaire. D'après les estimations de 2019, la FID pense que 578,4 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans d'ici 2030 et 700,2 millions d'ici 2045 vivront avec un diabète. (**FID, 2019**).

Les mécanismes physiopathologiques conduisant au diabète sont multiples, impliquant une altération de l'insulino-sécrétion et/ou une altération de l'insulino-sensibilité à des degrés divers. Le terme de diabète intègre en fait de nombreuses entités cliniques différentes, aboutissant toutes à l'hyperglycémie. Une conjonction de facteurs génétiques et environnementaux est impliquée dans la plupart des diabètes. (**Decoux-Poullot et al., 2017**).

Les deux principaux types de diabète sont : le diabète de type 1, par destruction auto-immune des cellules béta pancréatiques, responsable d'une insulinopénie absolue et surtout, le diabète de type 2, lié primitivement à une insulino-résistance périphérique dans un contexte de syndrome métabolique; c'est ce type de diabète qui est responsable de la pandémie mondiale de diabète connue à l'heure actuelle en parallèle de l'explosion de l'obésité. (**Dardari, 2021**).

Certains types de diabète ont en revanche un déterminisme uniquement génétique. Ces diabètes monogéniques, même si ils sont rares, comptent pour une proportion significative de patients diabétiques et méritent donc de l'attention. En effet, les conséquences thérapeutiques d'un tel diagnostic étiologique sont importantes, mais aussi

ses implications en termes de conseil génétique. Pourtant, ils sont mal connus des cliniciens et donc rarement étiquetés. (**Timsit *et al.*, 2009**).

Cette classe de diabètes monogéniques comprend les diabètes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), les plus fréquents, ainsi que les diabètes mitochondriaux également appelé diabète et surdité de transmission maternelle « MIDD » pour Maternally Inherited Diabetes and Deafness encore moins bien connus. (**Decoux-Pouillot *et al.*, 2017**).

Les maladies mitochondriales, définies comme les affections dues à un défaut de la chaîne des oxydations phosphorylantes (OXPHOS), sont les plus fréquentes des maladies héréditaires du métabolisme. Ce sont des maladies de présentation clinique très variée et de diagnostic difficile. Elles sont essentiellement génétiques, dues à l'altération de gènes très divers localisés soit sur l'ADN mitochondrial (ADNmt), soit sur le génome nucléaire. (**Jardel & Rucheton, 2018**). Un certain nombre de troubles mitochondriaux peuvent conduire au développement d'un diabète sucré, et l'on pense que le diabète mitochondrial représente jusqu'à 3 % de l'ensemble des cas de diabète sucré. (**Yeung *et al.*, 2021**).

En pratique clinique, le diabète mitochondrial se présente généralement comme une forme banale de diabète. La nature du diabète peut être de type 1 ou de type 2 selon la gravité de l'insulinopénie. Une suspicion de diabète mitochondrial est fournie par un fort regroupement familial de diabète. Le diabète mitochondrial peut être distingué sur la base de la présence d'une transmission maternelle associée à une déficience auditive bilatérale chez la plupart des porteurs. Une déficience auditive est détectée par audiométrie et se traduit par une diminution de la perception des fréquences supérieures à 5 kHz. La preuve définitive de la présence du diabète mitochondrial est fournie par l'analyse génétique. Dans la grande majorité des cas, le diabète mitochondrial est associé à une mutation A3243G du gène de l'ARNt (*Leu*, *UUR*) codé par l'ADN mitochondrial, bien qu'une série d'autres mutations de l'ADNmt aient également été impliquées. (**Maassen, 2002**).

L'objectif principal de notre travail est une étude descriptive au près des diabétiques de la wilaya de kenchela qui va nous permettre de cerner la prévalence du diabète mitochondriale au sein des patients diabétiques.

Pour réaliser cette recherche, nous avons opté pour une démarche méthodologique composée de deux niveaux d'analyse, une recherche bibliographique dont l'objectif est de décrire tous les aspects théoriques de notre thème d'étude.

Dans le souci de compléter les aspects théoriques et de les étayer d'avantage, nous avons jugé utile de présenter une partie pratique en adaptant une méthodologie descriptive rétrospective menée au niveau des établissements suivants :

- Service d'endocrinologie. Clinique EL BALSEM EL CHAFY.
- Service d'endocrinologie. E.P.H Kais
- Service de pédiatrie. E.P.H. Ahmed Ben Bella Khenchela.

Enfin pour atteindre les objectifs escomptés, nous avons opté pour une démarche structurée, composée de deux chapitres qui sont :

- Une partie théorique une revue bibliographique bien documentée est actualisée sur le diabète et diabètes mitochondriaux en mettant l'accent sur les étiologies possibles ainsi que les modes de transmission de ce dysfonctionnement.
- Une partie pratique qui sera une enquête auprès des malades souffrant d'un diabète mitochondriale au niveau de la wilaya de Khenchela. Malheureusement cette partie n'a pas abouti vu des circonstances qui nous dépassent. Les quelques malades suspectés d'avoir un diabète mitochondrial sont diagnostiqués comme tel seulement à la base des signes cliniques sans confirmation par un examen moléculaire. En effet ces examens coûtent chers et pratiqués seulement dans des laboratoires hautement spécialisés. Le seul examen qu'ils ont pu réaliser est la recherche des auto-anticorps qui s'est révélé négatif. On a demandé à avoir des entretiens avec ces malades pour réaliser au moins leurs arbres généalogiques malheureusement, ils ne se sont pas présentés aux services concernés.

Chapitre 1 : Généralités sur le diabète

I. Le diabète

I.1. Définition et pathogenèse du diabète

En 1999, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini le terme diabète sucré comme « un trouble métabolique d'étiologie multiple caractérisé par une hyperglycémie chronique avec des perturbations du métabolisme des glucides, des graisses et des protéines résultant de défauts dans la sécrétion d'insuline, l'action de l'insuline, ou les Deux ». (WHO, 1999)

L'insuline est une hormone produite dans les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas qui est responsable avec une autre hormone produite par les cellules α du pancréas, le glucagon de la régulation de la glycémie (Dardari, 2021). Des taux élevés de glucose dans le sang induisent la libération d'insuline qui active, via des récepteurs spécifiques dans les muscles, le tissu adipeux et le foie, l'absorption des glucides, en particulier du glucose (Figure 01).

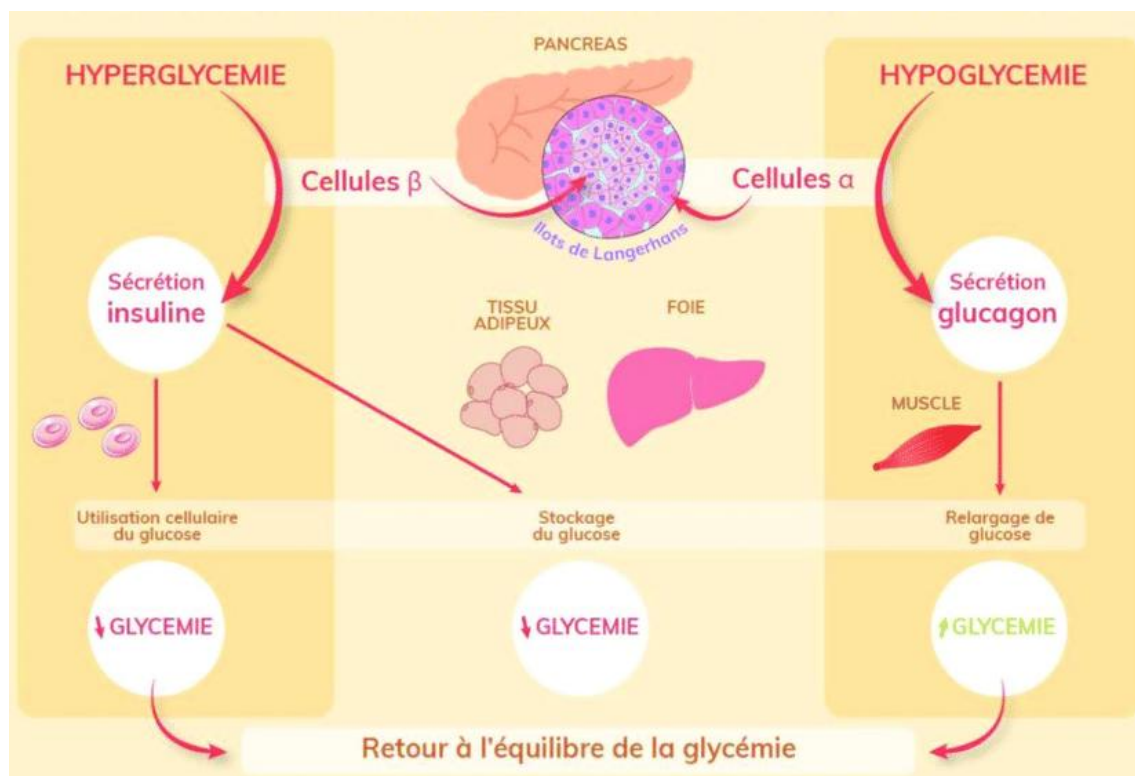


Figure 1. Régulation hormonale de la glycémie par l'insuline et le glucagon (Dardari, 2021).

Deux principales voies pathogènes du diabète conduisent à l'hyperglycémie chronique : (i) la destruction des cellules β et l'absence de production d'insuline ; (ii) une action insuffisante de l'insuline due à une altération de la sécrétion d'insuline et/ou à des

défauts d'action de l'insuline. L'hyperglycémie chronique du diabète est associée à des dommages à long terme, une dysfonction et une défaillance de divers organes, en particulier les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins (**Diabetes care, 2018**).

Une prise en charge précoce et appropriée du diabète permettra de retarder ou de prévenir ces complications de santé invalidantes, voire mortelles.

I.2. Epidémiologie du diabète

Dans la 9^{ème} édition de l'Atlas du Diabète pour l'année 2019, la fédération internationale du diabète estime qu'il y a 463 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans (9,3 % de tous les adultes dans cette tranche d'âge) qui vivent avec le diabète dans le monde (**Figure 02**). Le rapport rapporte que 79,4 % d'entre eux vivent dans des pays à faible revenu et ceux à revenu intermédiaire. D'après les estimations de 2019, la FID pense que 578,4 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans d'ici à 2030 et 700,2 millions d'ici à 2045 vivront avec un diabète. (**FID, 2019**)

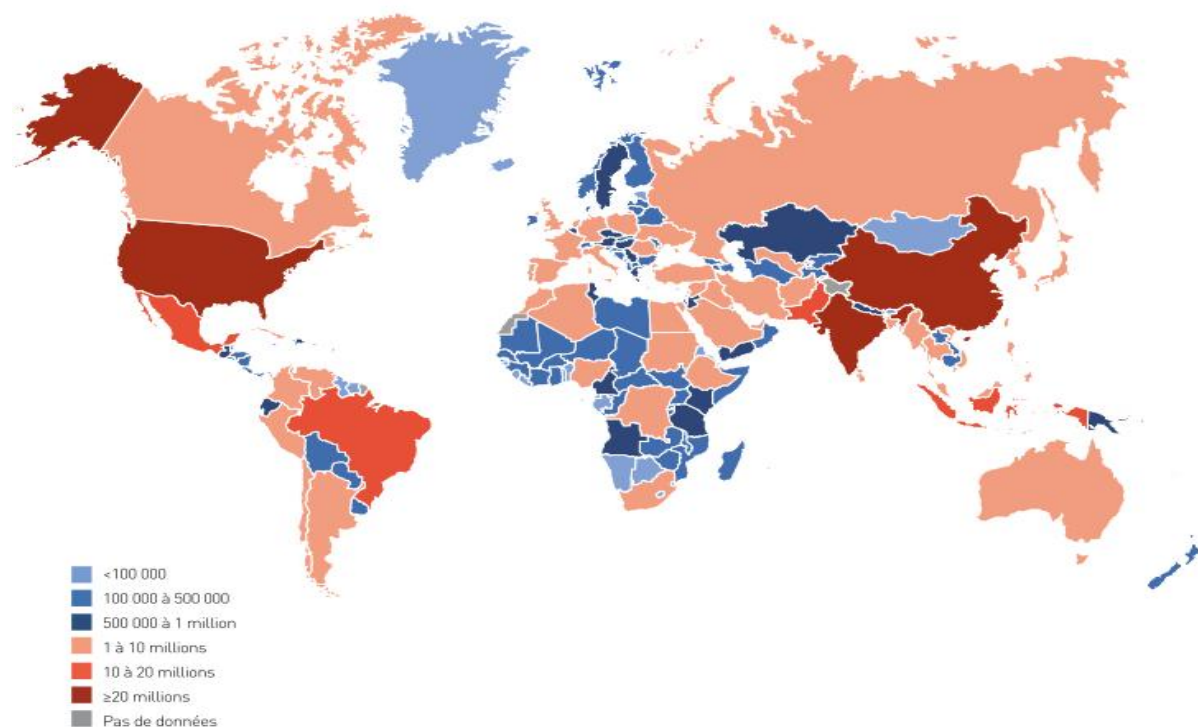


Figure 2. Estimation du nombre total d'adultes (20 à 79 ans) vivant avec le diabète en 2019. (**FID, 2019**)

Selon le même rapport environ 4,2 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans sont morts en 2019 des suites d'un diabète et de ses complications. C'est l'équivalent d'un décès toutes les huit secondes. D'après les estimations, le diabète est lié à 11,3 % des décès dans le monde, toutes causes confondues dans cette tranche d'âge. Près de la moitié (46,2 %) des décès liés au diabète dans la tranche d'âge 20 à 79 ans concernent les moins de 60 ans, autrement dit la population active. À l'échelle mondiale, on compte davantage de décès liés au diabète chez les femmes (2,3 millions) que chez les hommes (1,9 million). Les décès prématurés et l'invalidité liés au diabète impliquent en outre un poids économique pour les pays, souvent appelé « coûts indirects » du diabète. (**FID, 2019**).

Une autre cause de morbidité et de mortalité est le risque augmenté de cancer chez les diabétiques. Plusieurs études épidémiologiques montrent que les diabétiques ont une incidence augmentée pour plusieurs types de cancers : foie, voies biliaires, pancréas, estomac, colon, reins, vessie, sein et endomètre. De façon opposée, l'incidence est réduite pour le cancer de la prostate. Les mécanismes mis en jeu dans ces associations ne sont pas élucidés, mais certains éléments sont mis en cause comme l'hyperinsulinémie, la résistance à l'insuline, une dérégulation de l'hormone de croissance, l'obésité, le traitement médical ou encore le régime suivi (**Philippe, 2014**).

Autre fait inquiétant : alors que le diabète de type 2 était jusque-là une maladie touchant principalement l'adulte, on observe une augmentation de sa prévalence chez les jeunes (entre 10 et 19 ans), en lien avec l'épidémie d'obésité infantile.

I.2.1. Situation en Algérie

En Algérie, le diabète représente un problème de santé publique ; il y représente, par ailleurs, la quatrième cause de décès (**Dunstan et al., 2002**). À l'instar des autres pays, la prévalence du diabète continue d'augmenter en Algérie pour atteindre 14,4 % de la population entre 18 et 69 ans, soient environ 4 millions de personnes atteintes de diabète en Algérie en 2018. (**Belhadj et al., 2019**). Le vieillissement de la population mondiale est l'une des causes principales de cette pandémie, ce phénomène concerne également l'Algérie, qui connaît une transition épidémiologique dont l'un des aspects est l'augmentation de la proportion des sujets âgés. Selon les données de l'office national des statistiques (ONS) d'Algérie, en 2011, les personnes âgées de 60 ans et plus représentaient 7,7% de la population totale, soit 2 785 000 personnes (**Yahia-Berrouiguet et al., 2011**).

Si des mesures préventives ne sont pas prises, ce nombre pourrait atteindre 5 millions de diabétiques d'ici 2030 selon une source du ministère de la santé.

I.3. Classification et types de diabète

Le diabète présente les caractéristiques d'une pathogenèse complexe et de manifestations diverses. Par conséquent, toute classification de ce trouble est arbitraire, mais néanmoins utile, et est souvent influencée par les conditions physiologiques présentes au moment de l'évaluation et du diagnostic. **(Bandy et al., 2020)**.

La classification actuellement utilisée est basée sur l'étiologie et la pathogenèse de la maladie et peut être utilisée dans l'évaluation clinique de la maladie et pour déterminer le traitement requis. Selon cette classification, l'OMS a classé le diabète en cinq catégories cliniques **(Pfeifer et al., 1981)**.

I.3.1. Le diabète de type I

Le diabète de type 1 (DT1) également appelé diabète auto-immun ou diabète insulino-dépendant est dû à la destruction des cellules β , conduisant généralement à une carence absolue en insuline. Habituellement, la destruction des cellules β est un processus à médiation immunitaire (identifié comme type 1A), mais un petit groupe de cas présente une forme idiopathique de la maladie (identifiée comme type 1B). Les caractéristiques cliniques classiques des cas de type 1 sont : début brutal à un jeune âge – avant 35 ans –, indice de masse corporelle (IMC) normal, utilisation d'insuline dans les 12 mois suivant le diagnostic et risque élevé d'acidocétose diabétique. Cette forme de diabète représente 5 à 10 % des cas de diabète. **(Raverot, 2005)**.

En l'absence de glucose pour alimenter les organes vitaux, en particulier le cerveau et le cœur, l'organisme a recours à la lipolyse : il utilise les graisses stockées préalablement pour produire des substances énergétiques alternatives : les corps cétoniques.

L'accumulation de corps cétoniques dans le sang s'avère toxique pour l'organisme, on parle d'acidocétose diabétique. Elle se manifeste par différents symptômes, notamment des douleurs abdominales et peut conduire au coma au stade le plus avancé. **(Debbab, 2021)**.

I.3.2. Le diabète de type II

Dans la deuxième catégorie, on trouve le diabète de type 2 qui compose la majeure partie des cas de diabète, soit 90 à 95%. On le nommait avant diabète non insulino-dépendant ou diabète de l'adulte, car cette forme de diabète ne nécessite pas de traitement à l'insuline dans la plupart des cas et est diagnostiquée en général autour de 45 ans bien que cet âge moyen ait tendance à diminuer au cours des années sous l'effet de

l'évolution des habitudes alimentaires et les formes de l'enfant sont de plus en plus fréquentes. La cause de ce diabète n'est pas liée à une destruction des cellules β , mais plutôt à une résistance à l'insuline et/ou de défaut de sécrétion d'insuline. La production d'insuline peut devenir insuffisante voire déficiente, nécessitant une insulino-thérapie (**Bourmaud, 2016**).

I.3.3. Le diabète sucré gestationnel

Il n'est pas rare qu'un diabète apparaisse au cours d'une grossesse, généralement au cours du deuxième ou du troisième trimestre, faisant suite à l'inhibition de l'action de l'insuline (également appelée insulino-résistance) probablement par les hormones placentaires. Ce diabète disparaît généralement après la grossesse. Cependant les femmes ayant eu un diabète gestationnel et leurs enfants ont un risque plus important de développer un diabète de type 2. (**Bourmaud, 2016**).

Le surpoids, l'âge avancé, les antécédents familiaux de diabète ou les antécédents personnels de diabète gestationnel sont les facteurs de risque les plus courants. Les interventions sur le mode de vie et, si nécessaire, les injections d'insuline protègent des issues défavorables de la grossesse, telles que le nourrisson macrosomique et la prééclampsie. (**Galtier, 2010**)

I.3.4. Formes hybrides du diabète

Les formes hybrides de diabète sont une nouvelle catégorie récemment ajoutée par l'OMS, comprenant les formes cliniques de diabète qui combinent les caractéristiques de type 1 et de type 2. Le diabète à médiation immunitaire à évolution lente (ancien diabète auto-immun latent de l'adulte – LADA) est inclus, car ses caractéristiques cliniques sont similaires au diabète de type 2, mais les individus présentent des auto-anticorps pancréatiques. Un autre exemple est le diabète de type 2 à tendance cétose (**Pfeifer et al., 1981**).

I.3.5. Les types spécifiques de diabète

Les types spécifiques de diabète dus à d'autres maladies non incluses dans les trois catégories précédentes sont regroupés dans cette catégorie, tels que les maladies du pancréas exocrine (pancréatite, hémochromatose de la mucoviscidose), les troubles endocriniens (syndrome de Cushing, acromégalie, hyperthyroïdie), le diabète d'origine chimique (dû à l'utilisation de glucocorticoïdes ou d'antifongiques, les infections (la

rubéole congénitale), les anomalies monogéniques de la fonction des cellules β (diabète de la maturité du jeune MODY, diabète mitochondrial), les défauts monogéniques de l'action de l'insuline et d'autres syndromes génétiques associés au diabète (WHO, 2006).

I.4. Etiologie du diabète

I.4.1. Etiologie et évolution du diabète type 1

Le diabète de type 1, comme la majorité des maladies auto-immunes, est une maladie à hérédité complexe, polygénique, hétérogène et multifactorielle qui nécessite l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux (Wandstrat et Wakeland 2001). Aucun gène ne peut expliquer à lui seul la maladie. De plus des données récentes mettent en lumière le rôle possible de mécanismes épigénétiques.

I.4.1.1. Facteurs Génétiques

Le screening du génome humain a permis d'identifier dix-huit régions génomiques différentes participant à la prédisposition au DT1. Ces 18 loci sont étiquetés de IDDM1 à IDDM18 (Insulin Dependent Diabetes Mellitus). Les principaux candidats dans le développement du DT1 sont l'IDDM1, locus du gène du CMH, l'IDDM2 locus du gène de l'insuline INS et l'IDDM 12, locus du gène CTLA4. (Harjutsalo, 2007).

La plupart des variants génétiques qui prédisposent au DT1 sont impliqués dans la régulation de l'immunité. Il s'agit principalement de polymorphismes associés au complexe de gènes HLA (human leukocyte antigen) (DR et DQ) spécifiques. Ce complexe code pour des molécules de surface des cellules de l'organisme, et son rôle est de présenter des peptides aux cellules immunitaires. Mais certains allèles, en particulier au niveau du système HLA de classe II, vont favoriser la reconnaissance du soi par le système immunitaire et donc favoriser le développement du DT1. Des variants du locus HLA-DR (DRB1*0301, DRB1*0401), de la chaîne α du locus HLA-DQ (DQA1*0501, DQA1*0301) et de sa chaîne β (DQB1*0201, DQB1*0302) augmentent la susceptibilité au diabète (Nyaga *et al.*, 2018).

L'association qui conférerait le risque le plus élevé de développement de la maladie est le transdimère DQA1*0501 – DQB1*0302. Bien qu'ils soient minoritaires, il existe également quelques variants du système HLA de classe I qui seraient impliqués dans la progression de la maladie : il s'agit des variants HLA-A*24 et HLA-B*18. (Daems *et al.*, 2019).

Un gène qui pourrait aussi être impliqué dans la susceptibilité au DT1 est celui codant pour le composant 4 du complément (C4). Un nombre élevé de copies de son isotype C4B semble être corrélé avec la perte de sécrétion d'insuline de l'organisme. Il a la particularité d'être étroitement associé au locus HLA (Nyaga *et al.*, 2018).

I.4.1.2. Facteurs Environnementaux

Chez les individus susceptibles génétiquement, on pense généralement que les virus, les facteurs environnementaux, notamment alimentaires, et/ou d'autres facteurs de stress peuvent déclencher la destruction auto-immune de la cellule bêta.

Certaines études ont mis en évidence un risque accru de développement du DT1 lié à une infection par le virus Cocksackie, les entérovirus, le cytomégalovirus, le virus de la rubéole, la grippe B, le virus des oreillons et, plus récemment, le SRAS-CoV-2 (COVID-19). Il semblerait également que les infections virales provoquent une hyperexpression des molécules HLA de classe I à la surface des cellules β et peuvent ainsi favoriser une réaction auto-immune. (Lucier *et al.*, 2023).

La consommation de lait de vache et de gluten a également été associée au développement du DT1. Cependant, il n'a pas pu être prouvé qu'il s'agissait d'une véritable cause de déclenchement de l'auto-immunité envers les îlots. Il pourrait plutôt s'agir du reflet d'un défaut de l'immunité des muqueuses. Un dernier élément qui pourrait intervenir est la déficience en vitamine D. Il a été démontré que son taux dans le plasma était plus faible chez des patients récemment diagnostiqués. Or, cette vitamine permet de maintenir la tolérance du soi et de protéger contre l'auto-immunité. Il est également intéressant de noter qu'il existe un site de réponse à la vitamine D au niveau de la région promotrice de HLA-DRB1*0301. (Van Belle *et al.*, 2011).

Tous ces facteurs combinés créent un déséquilibre du système immunitaire, dirigé vers la perte de la tolérance immunitaire envers les cellules β . Les cellules immunitaires vont infiltrer les îlots ; cette infiltration est plus connue sous le nom d'insulite. C'est là qu'elles vont pouvoir exercer leur action cytotoxique sur les cellules β ainsi que générer un état inflammatoire chronique.

Il est important de garder à l'esprit que la véritable cause de la maladie reste encore à ce jour inconnue. Certains chercheurs remettent en cause l'aspect uniquement auto-immun de la maladie. Cependant, il est certain que l'inflammation a un rôle essentiel dans le DT1. (Daems *et al.*, 2019).

I.4.1.3. Insulite

Dans les cas où l'insulite est présente, il s'y retrouve toute une variété de cellules immunitaires : des cellules présentatrices d'antigène (CPAg) parmi lesquelles des cellules dendritiques et des macrophages ; des lymphocytes T, et des lymphocytes B. La destruction des cellules β est principalement médiée par les lymphocytes T helper $CD4^+$ et les lymphocytes T cytotoxiques $CD8^+$ qui induisent l'apoptose. (Pugliese, 2016 ; Tomita, 2017). (Figure 03)

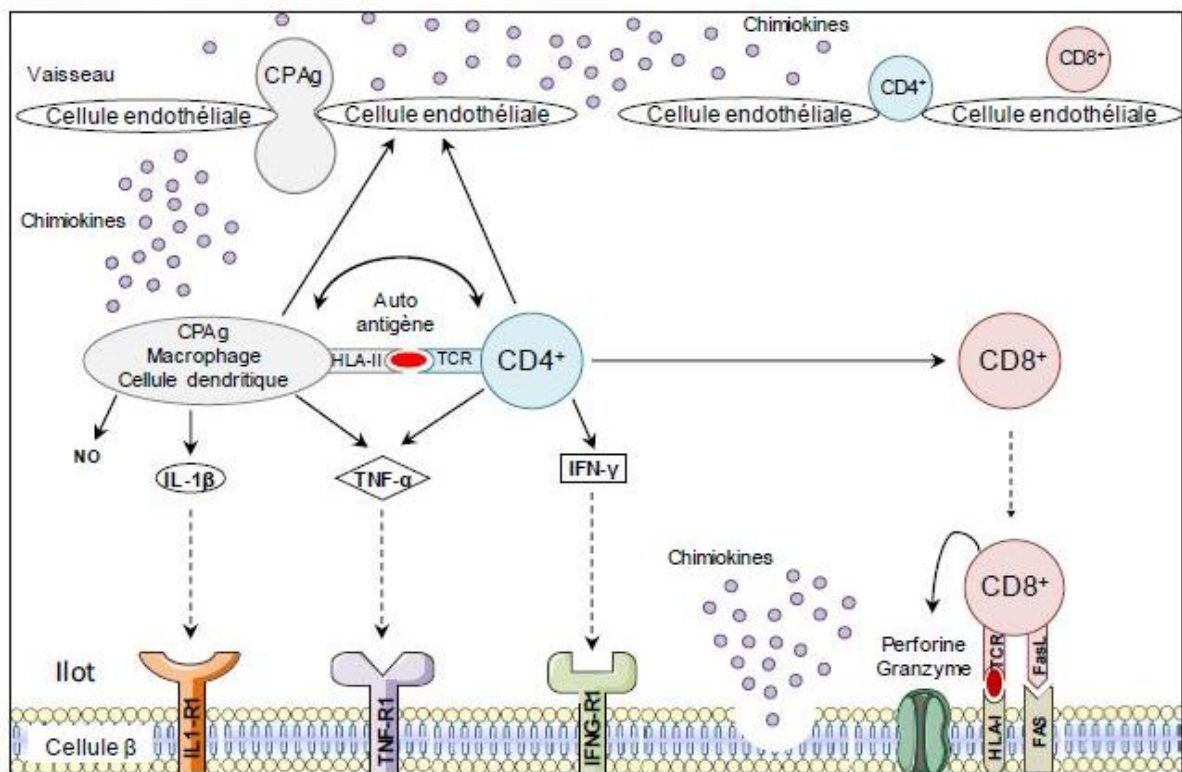


Figure 3. Processus de destruction des cellules β du pancréas. (Tomita, 2017).

Dans la partie gauche du schéma, les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes T auxiliaires $CD4^+$ helper s'activent et se stimulent mutuellement à produire des cytokines pro-inflammatoires. Des chimokines sont également libérés par les macrophages, les cellules endothéliales et les cellules beta. Dans la partie droite du schéma, les lymphocytes T cytotoxiques $CD8^+$ sont activés par les cytokines et initient la mort cellulaire via le système perforine-granzymes.

Les différentes cytokines pro-inflammatoires ont aussi une action directe sur les cellules β en s'y liant via des récepteurs spécifiques. Elles activent ainsi différentes voies inflammatoires dans la cellule qui convergent toutes vers le même résultat : l'apoptose.

Elles renforcent les mécanismes de mort cellulaire déjà induits par les lymphocytes T cytotoxiques.

Cette réaction se manifeste également par la production d'auto-anticorps dirigés contre les cellules des îlots de Langerhans (ICA= islet cell antibodies). Certaines des cibles de ces anticorps sont connues au niveau moléculaire : insuline, GAD (Glutamic Acid Decarboxylase), ZnT8 (Transporteur de Zinc) et tyrosine phosphatase (IA2). Les symptômes apparaissent plusieurs mois voire plusieurs années après le début de ces événements, quand plus de 80 % des cellules bêta ont été détruites. Cette destruction est irréversible et l'organisme devient alors incapable de fabriquer l'insuline dont il a besoin. (Bourmaud, 2016).

I.4.2. Etiologie de diabète type 2

Bien que l'étiologie du DT2 soit encore inconnue, il existe plusieurs facteurs de risque importants et bien établis : l'obésité, une alimentation mal équilibrée, l'inactivité physique, un âge avancé, des antécédents familiaux de diabète, l'ethnie, une glycémie élevée pendant la grossesse qui affecte l'enfant à naître. (Figure 4).

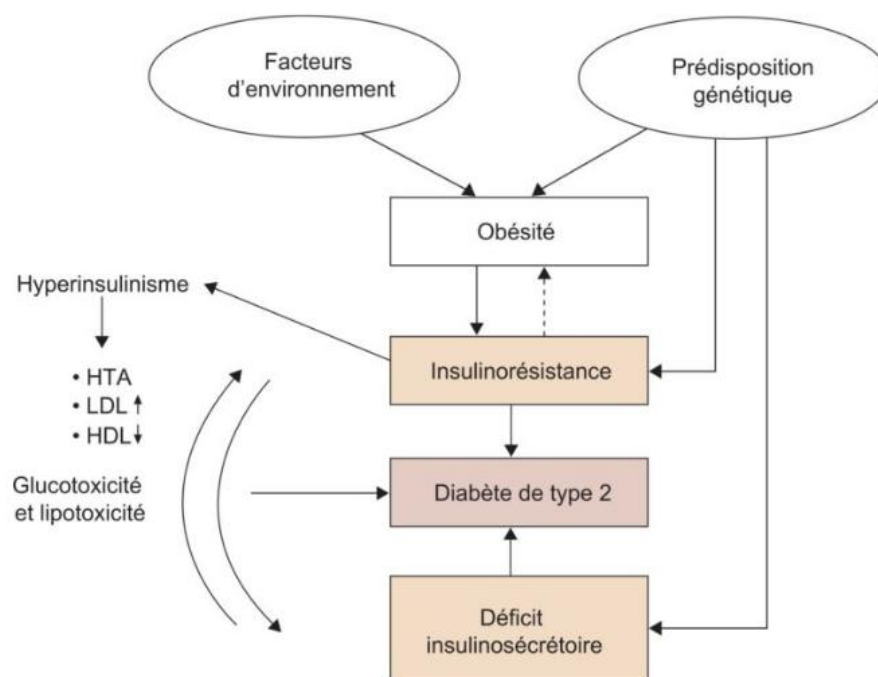


Figure 4. Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2 (80 % des cas). (Couderc, 2021)

En regard de l'inflammation aiguë localisée des îlots du diabète de type 1, le diabète de type 2 s'inscrit dans un contexte d'inflammation systémique à bas bruit.

L'étude du pancréas au cours du diabète de type 2 montre des îlots morphologiquement normaux, si ce n'est la présence chez certains patients de dépôts amyloïdes qui augmentent avec le temps, corrélés au poids.

Des antécédents familiaux de diabète sont retrouvés chez 90 % des patients atteints de diabète de type 2. L'héritabilité du diabète de type 2 est de 30 à 70 %, le risque chez un frère ou une sœur de sujet diabétique multiplié par 2 à 3, plus important chez les patients jeunes que les patients âgés. Une prévalence élevée est observée dans certaines ethnies. Plus de 150 gènes ou régions génétiques ont été identifiés, deux tiers exprimés par les cellules β , un nombre plus faible impliqué dans l'action de l'insuline sur ses cibles périphériques. Pourtant, les tests génétiques portant sur les variants qui ont l'impact le plus fort sur la prédisposition demeurent moins contributifs que les paramètres cliniques associés au diabète de type 2, comme le poids, l'obésité androïde, la sédentarité, l'âge, les antécédents familiaux, la consommation de tabac et des paramètres biologiques associés pour prédire le risque de survenue du diabète chez les sujets pré diabétiques, à risque familial, obèses ou ayant un antécédent de diabète gestationnel. (Boitard, 2020).

I.4.3. Étiologie de diabète gestationnel

L'étiologie du diabète gestationnel est apparemment liée **1)** au dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques ou à la réponse retardée des cellules bêta aux niveaux glycémiques, et **2)** à la résistance marquée à l'insuline secondaire à la libération hormonale placentaire. Le lactogène placentaire humain est la principale hormone liée à l'augmentation de la résistance à l'insuline dans le diabète gestationnel. D'autres hormones liées au développement de cette maladie sont l'hormone de croissance, la prolactine, la corticolibérine et la progestérone, ces hormones contribuent à la stimulation de la résistance à l'insuline et de l'hyperglycémie pendant la grossesse. (Rodriguez *et al.*, 2023)

I.5. Symptômes et diagnostic biologique

I.5.1. Symptômes

Les symptômes classiques du diabète sont la polyurie (augmentation de la miction), la polydipsie (soif accrue). Lorsque le niveau de glucose augmente dans l'urine, les reins excrètent davantage d'eau pour diluer une grande quantité de glucose. Parce que les reins produisent trop d'urine, les personnes diabétiques urinent beaucoup et souvent (polyurie). Une miction excessive crée une soif anormale (polydipsie). Une fois que les calories excédentaires sont perdues dans l'urine, la personne peut perdre du poids. Pour

compenser, la personne ressent souvent une faim excessive et un fort appétit (**Katsarou et al., 2017**). D'autres symptômes du diabète incluent : vision parfois trouble, somnolence, nausée, diminution de la résistance lors de l'activité physique (la fatigue et la faiblesse). (**Grunbaum, 2023**)

Dans le diabète de type 1, la révélation de la maladie est soudaine et particulièrement brutale, au contraire, l'apparition du diabète de type 2 n'est souvent pas associée à des signes cliniques, de sorte que les patients sont généralement diagnostiqués lors d'un examen de routine. En plus des symptômes classiques du diabète, les cas de type 2 peuvent également présenter d'autres affections, telles que des infections cutanées ou des problèmes de guérison. On considère qu'environ un tiers des patients atteints de diabète de type 2 présentent des complications chroniques lors de la découverte de la maladie de diabète. (**Raverot, 2005**).

I.5.2. Test sanguin pour le diagnostic du diabète

Quatre types de tests sanguins peuvent être utilisés pour le diagnostic du diabète et du prédiabète :

a) Le test de glycémie à jeun (GAJ) : il mesure les taux de glucose plasmatique veineux après 8 heures de jeûne. Selon les recommandations françaises, le diabète est diagnostiqué lorsqu'il y a deux mesures de test consécutives avec des niveaux de GAJ égaux ou supérieurs à 7 mmol/l (≥ 126 mg/dl). Ces critères de diagnostic ont été mis en œuvre par l'OMS en 1999 ; le précédent seuil GAJ pour le diagnostic du diabète (7,8 mmol/l [140 mg/dl]) étant considéré comme trop élevé. Notons que l'hyperglycémie à jeun (GAJ) est définie par un seuil entre 6,1 et 6,9 mmol/l (110 à 125 mg/dl) par l'OMS, ou une GAJ entre 5,6 et 6,9 mmol/l (100 à 125 mg/dl) par l'Association américaine du diabète (ADA). (**Diabetes Care, 2018**).

b) La valeur de glucose plasmatique à tout moment : le diabète est diagnostiqué lorsque les taux de glucose plasmatique (pas de jeûne préalable requis) sont égaux ou supérieurs à 11,1 mmol/l (200 mg/dl) et que les individus présentent des symptômes liés au diabète. (**W.H.O, 2006**).

c) Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) : le premier niveau de GAJ est mesuré, puis l'individu boit un sirop contenant 75 grammes de glucose. Le taux de glucose plasmatique est mesuré 2 heures après la prise de sirop. Si le niveau de glucose plasmatique après 2 heures est égal ou supérieur à 11,1 mmol/l (200 mg/dl), le diabète est

diagnostiqué. Notons que l'intolérance au glucose est définie lorsque les taux de glucose plasmatique veineux sont compris entre 7,8 et 11 mmol/l (140-199 mg/dl). **(Bansal, 2015).**

d) Le test d'hémoglobine glyquée (HbA1c) : il mesure le pourcentage de glucose attaché à l'hémoglobine. Il ne nécessite pas de jeûne préalable. Alors que ce test est utilisé pour l'évaluation de la gestion du diabète après le diagnostic, il est également utilisé dans certains pays comme aux États-Unis pour le diagnostic primaire du diabète et du prédiabète. Les critères de diagnostic du diabète et du prédiabète sont respectivement un pourcentage d'HbA1c supérieur ou égal à 6,5 et compris entre 5,7 et 6,49. **(Bansal, 2015).**

I.6. Complications du diabète

Elles peuvent être classées en deux groupes : les complications aiguës et les complications chroniques.

I.6.1. Complications aiguës

L'une des complications aiguës les plus courantes du diabète de type 1 est l'acidocétose diabétique (ACD). Lorsque les niveaux d'insuline sont très bas, le glucose ne pénètre pas dans les cellules, et le corps commence à produire des métabolites appelés cétones. Si l'acidocétose diabétique n'est pas traitée, elle peut entraîner une défaillance multiviscérale et la mort. **(Farsani et al., 2017).**

Une autre complication aiguë est le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (HHS). Lorsque la polyurie, due à des taux élevés de glucose dans le sang, n'est pas compensée par une polydipsie, l'osmolarité sérique augmente, endommageant différents organes, dont le cerveau, pouvant conduire au coma. Le HHS est plus fréquent dans le diabète de type 2 que dans le diabète de type 1 **(Raverot, 2005).**

I.6.2. Complications chroniques

Les complications diabétiques chroniques sont généralement classées en Microangiopathies (complications microvasculaires) et Macroangiopathies (macrovasculaires). L'hyperglycémie provoque également des problèmes avec le système immunitaire ; par conséquent, les personnes atteintes de diabète sucré sont particulièrement sensibles aux infections bactériennes et fongiques. **(Sergio, 2023).**

I.6.2.1. Microangiopathies

Les complications microvasculaires sont des complications spécifiques du diabète qui regroupent les atteintes des petits vaisseaux sanguins de l'œil (rétinopathie), du rein

(néphropathie) et du système nerveux (neuropathie) et le pied diabétique. Elles peuvent causer des troubles de la vision allant jusqu'à la cécité, une insuffisance rénale, ou encore des lésions nerveuses. (Diabetes care, 2018).

Le pied diabétique est une autre complication microvasculaire du diabète. Une combinaison de neuropathie périphérique, de maladie artérielle périphérique et de troubles cutanés, comme l'hyperkératose, participe au développement des ulcères du pied. Si les ulcères du pied ne sont pas traités correctement, ils peuvent conduire à l'amputation des membres inférieurs (Jiménez *et al.*, 2017).

Les microangiopathies sont précédées par des années d'hyperglycémie chronique qui vont progressivement provoquer une altération des parois des capillaires à l'origine des signes cliniques. Leur apparition va dépendre de la durée du diabète et de l'intensité de l'hyperglycémie.

L'hypertension artérielle, et plus globalement les facteurs de risque cardiovasculaire (surpoids, augmentation des taux de lipides sanguins, tabagisme) peuvent aussi constituer des facteurs d'aggravation des microangiopathies.

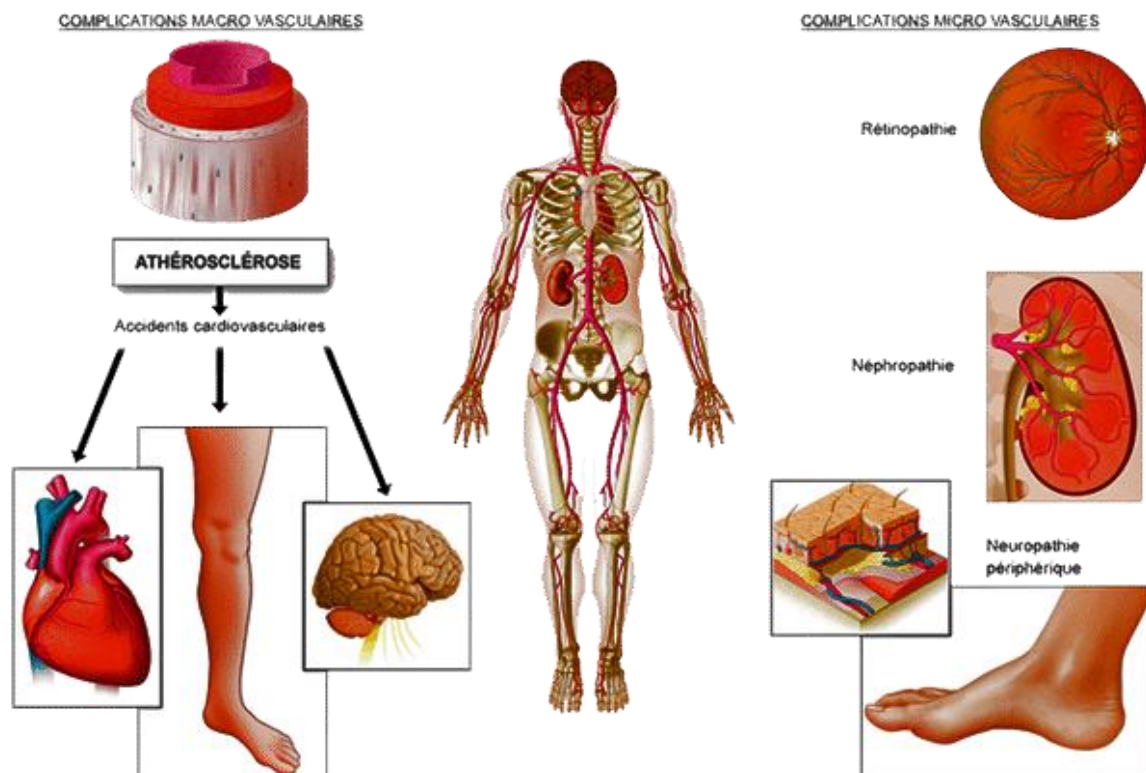


Figure 5. Complications chroniques du diabète. <https://www.diabete-guyane-obesite.com/complications-du-diabete/>

I.6.2.2. Macroangiopathies

Les macroangiopathies regroupent les atteintes vasculaires des artères musculaires de moyen et gros calibre (> 200 microns). Elles sont dues à la sclérose des vaisseaux (athérosclérose) secondaires à un dépôt à l'intérieur des vaisseaux, appelé plaque d'athérome. Ce dépôt entraîne un rétrécissement des artères qui va être à l'origine de nombreux signes cliniques. **(Pirart, 1978).**

En termes d'atteintes macroangiopathiques, les principaux événements menant à une surmortalité et une sur morbidité des diabétiques concernent les pathologies coronariennes et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Les pathologies liées aux artères des membres inférieurs complètent le podium. Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire et est responsable de l'accélération et de l'aggravation de l'athérosclérose et des thromboses. Les complications cardiovasculaires majeures causent environ 80% de la mortalité totale chez les patients diabétiques. **(Coccheri, 2007).**

Chapitre 2 : Mitochondrie et diabète

I. La mitochondrie

I.1. Définition et nature d'une mitochondrie

Les mitochondries sont des organites cellulaires intra cytoplasmiques présentes en nombre variable dans chacune de nos cellules en fonction de leur caractère actif ou inactif sur le plan métabolique (**Figure 06**).

Concernant l'origine des mitochondries, la théorie la plus admise est celle de l'endosymbiose : les mitochondries seraient en fait d'anciennes bactéries (des alpha-protéobactéries) qui auraient infecté une cellule eucaryote entre 2 et 1,5 milliards d'années. (**Chatre et al., 2011**).

Les mitochondries présentent une dynamique et une mobilité spectaculaire : elles sont capables de s'organiser en un gigantesque réseau (le réseau mitochondrial tubulaire) ou en un ensemble de mitochondries individuelles. Cette organisation dépend de l'état de la cellule. Lorsque celle-ci a besoin de beaucoup d'énergie, pour préparer la mitose par exemple, les mitochondries fusionnent entre elles. À l'opposé, lorsqu'une cellule est proche de l'entrée en mitose ou lorsqu'elle subit un stress ou pour l'apoptose et la mitophagie, les mitochondries se séparent, c'est la fragmentation mitochondriale. Ainsi la morphologie du réseau mitochondrial est un bon indicateur des activités des mitochondries. (**Westermann, 2010**).

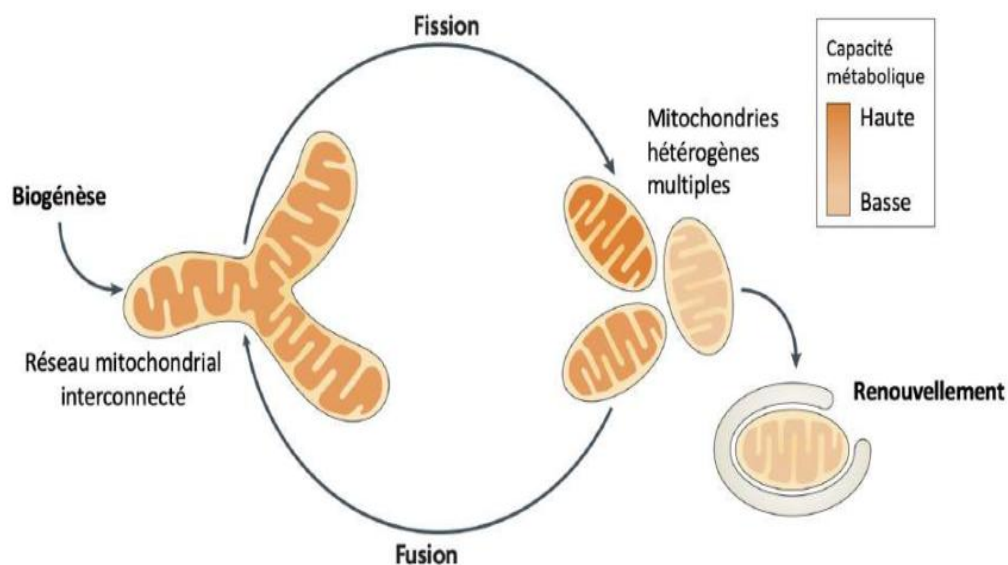
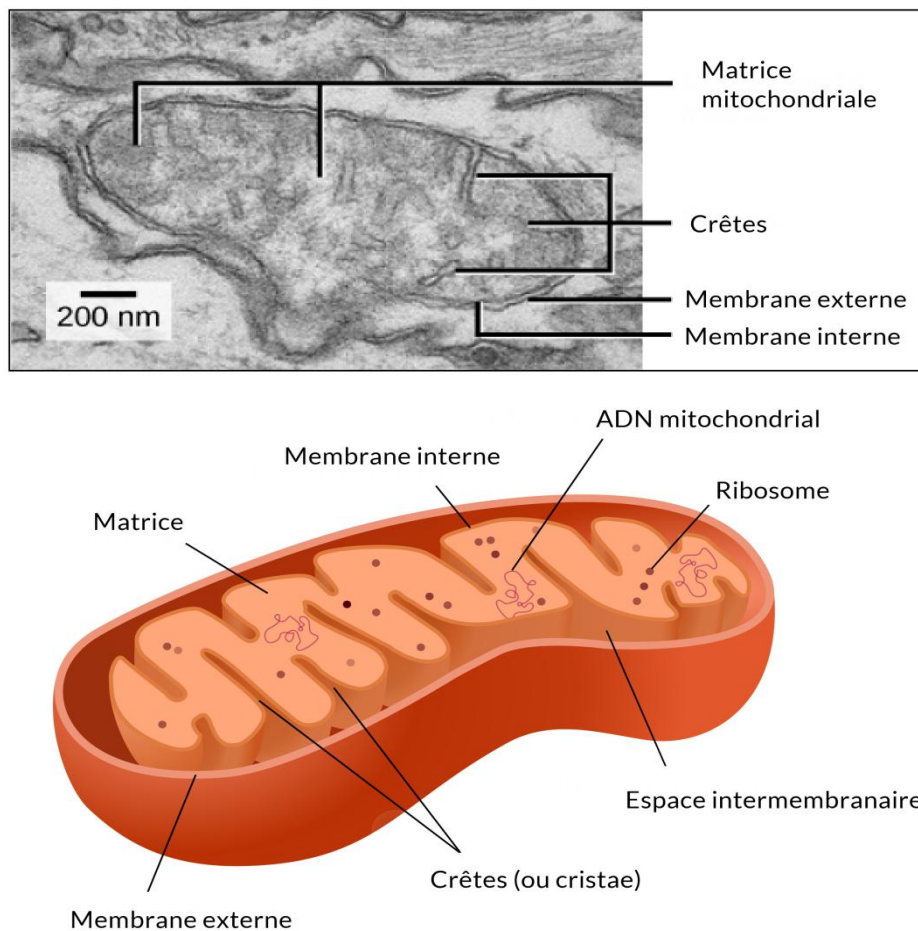


Figure 6. Équilibre dynamique mitochondrial entre fusion et fission et fonction. (**Westermann, 2010**).

I.2. Structure mitochondriale

Le terme « mitochondrie » est d'étymologie grecque, « mitos » signifiant « filament » et « chondros » signifiant « grain » ; cet organe mesurant plusieurs centaines de nanomètres à quelques micromètres de diamètre environ peut en effet présenter des formes très hétérogènes, plus ou moins allongées. Il est délimité par deux membranes, externe et interne, enfermant une matrice dense, l'espace situé entre la membrane interne et la membrane externe est appelé espace intermembranaire. (Gilleron, 2014).

La matrice est l'espace le plus interne qui contient le matériel génétique mitochondrial (ADNmt, ARN messager et ARN de transfert), ainsi que les enzymes et les substrats nécessaires au métabolisme. Les crêtes mitochondriales sont des invaginations de la membrane interne (dans la matrice) qui contiennent le système de phosphorylation oxydative encore appelé la chaîne respiratoire qui aura pour but la production d'ATP, principale source d'énergie de la cellule (Loiseau, 2022). (Figure 07).



On notera cependant que la majorité des protéines mitochondriales proviennent du cytoplasme (environ 1500 protéines) via un système d'import et d'adressage précis. Ces dernières sont codées par le génome nucléaire. (Loiseau, 2022).

Le génome mitochondrial ne possède pas la structure chromatiniennne caractéristique de l'ADN nucléaire des eucaryotes. Il est associé à des protéines non-histone, ces dernières permettant sa compaction au sein des nucléoïdes. Son organisation se caractérise par une exceptionnelle économie, les gènes sont contigus, sans introns, parfois chevauchant ou sans codons de terminaison qui sont fournis par la polyadénylation des ARNm. (Loiseau, 2022).

I.4. Hérité et hétéroplasmie

L'ADN mt présente plusieurs particularités fondamentales pour la compréhension de la pathologie mitochondriale

I.4.1. Fort taux de mutations

En comparaison à l'ADN nucléaire, l'ADNmt est beaucoup plus vulnérable. D'une part, ses systèmes de réparation sont moins efficaces. D'autre part, il est exposé à un stress oxydatif important à cause de taux élevés de radicaux libres formés par le flux d'électrons le long de la chaîne respiratoire. Ainsi, le taux de mutations de l'ADNmt est dix à vingt fois plus élevé que celui de l'ADN nucléaire, et les mutations s'accumulent avec l'âge. Cependant une enzyme capable de réparer les dommages consécutifs au stress oxydatif a été purifiée récemment à partir des mitochondries mais son efficacité serait plus faible que celle de son homologue nucléaire. (Shemesh et al., 2021; Lombès et al., 2015).

I.4.2. Hétéroplasmie

Chaque cellule contient plusieurs centaines de mitochondries (leur quantité étant en fait directement corrélée à la demande énergétique de la cellule) et de multiples copies d'ADN mt sont présentes dans chaque mitochondrie. Ainsi, une seule cellule peut contenir plus d'un millier de copies d'ADN mt par génome nucléaire. Chaque copie peut être individuellement mutée, et ainsi il peut coexister dans une cellule des molécules d'ADN mt mutées et des molécules d'ADN mt non-mutées.

La coexistence d'ADN mt sauvage (normal) et muté dans des proportions variables au sein d'une mitochondrie, d'une cellule ou d'un tissu, définit l'hétéroplasmie. Quand

toutes les molécules d'ADN mt sont mutées, ou au contraire qu'elles sont toutes sauvages, on parle d'homoplasmie (**Figure 09**). (**Chahid et al., 2022**).

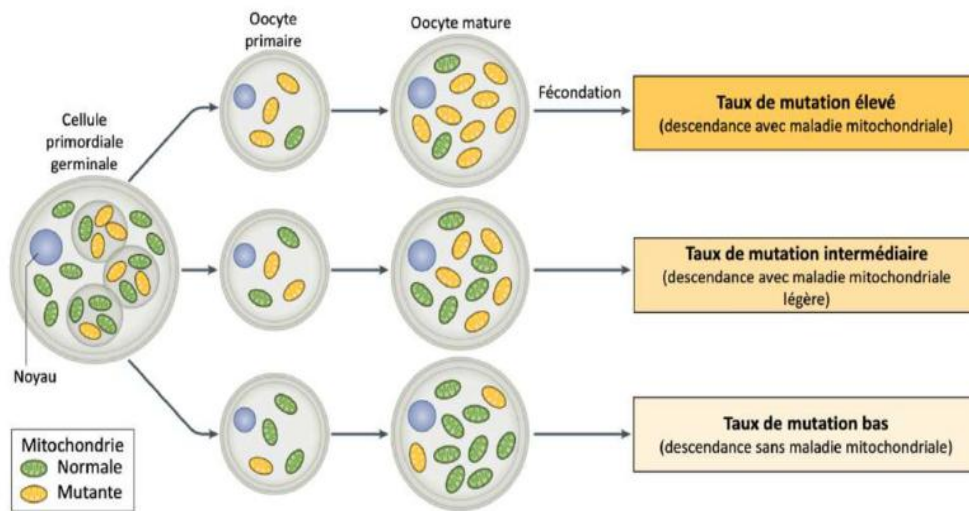


Figure 9. Illustration du principe de ségrégation mitochondriale. (**Gorman et al., 2016**).

I.4.3. Transmission de l'ADN mt

Le génome mitochondrial est hérité de manière non mendélienne, uniquement maternellement, les nucléoïdes étant l'unité transmise. Différents mécanismes permettent l'élimination de l'ADN mt paternel chez les mammifères. Tout d'abord les spermatozoïdes contiennent beaucoup moins de molécules d'ADN mt que l'ovule, environ 100 molécules dans les cellules spermatiques contre 100 000 pour l'ovule. (**Figure 10**).

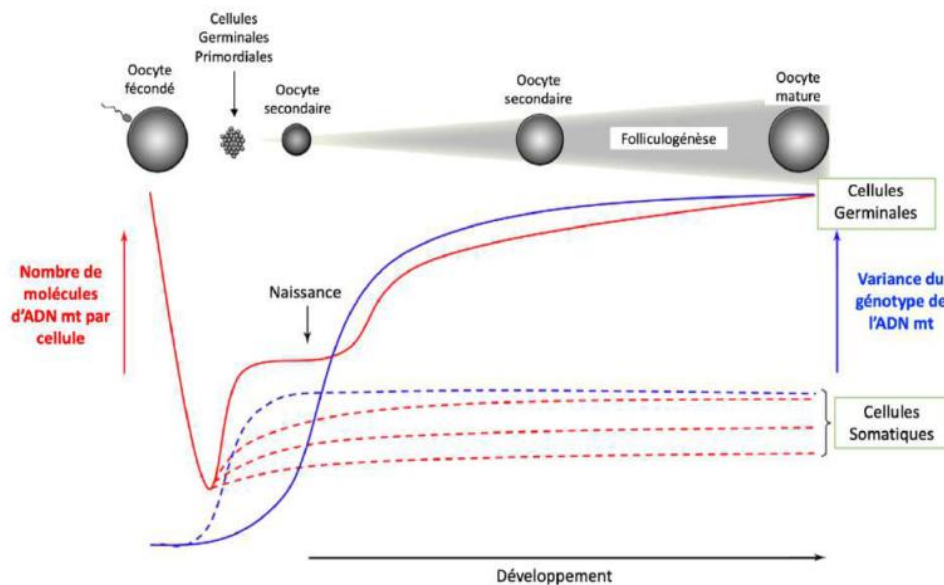


Figure 10. Nombre de copies d'ADNmt et variance génotypique tout au long du développement des cellules somatiques et germinales humaine. (**Poulton et al., 2010**).

Dans un deuxième temps les mitochondries paternelles sont spécifiquement éliminées après fertilisation, probablement par une ubiquitinylation, peut être de la prohibitine, une protéine de la membrane interne, pendant la spermatogenèse (**Sato et Sato, 2013**).

I.5. Fonctions des mitochondries

Les mitochondries participent à de nombreuses fonctions au sein de la cellule. Elles représentent tout d'abord la « centrale énergétique » de la cellule en étant à l'origine de la synthèse d'ATP par la chaîne des oxydations phosphorylantes. Parmi les fonctions les plus importantes, on retrouve également un rôle dans l'anaplérose (cycle de Krebs), l'oxydation de tous les substrats énergétiques issus des glucides (PDH), des lipides (β oxydation) et des acides aminés (transaminases, cycle de l'urée, cycle de Krebs), la synthèse de nombreux composés indispensables (cholestérol, hormones stéroïdes, hème, centres Fer-Soufre), l'homéostasie calcique, la modulation de la mort cellulaire, la production et la neutralisation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et la thermogénèse.

Certaines de ces fonctions ne sont présentes que dans les mitochondries de certains tissus montrant la spécialisation de ces organelles en fonction des organes : par exemple thermogénèse dans le tissu adipeux brun, cycle de l'urée dans le foie et partiellement le rein, synthèses hormonales dans la surrénale... (**Albertsetal et al., 2002 ; Scheffler, 2008**).

En plus de leur rôle essentiel dans le métabolisme, les mitochondries régulent également les voies de mort cellulaire, tamponnent le calcium intracellulaire et servent de centres de signalisation dans la cellule. Ainsi, les mitochondries régulent non seulement la production d'énergie cellulaire mais également la survie cellulaire et la transduction du signal. (**García-Peña et al., 2024**).

I.5.1. La chaîne respiratoire mitochondriale

La chaîne respiratoire mitochondriale permet de produire l'énergie de la cellule sous forme d'ATP grâce à la phosphorylation oxydative (OXPHOS). Elle est localisée dans la membrane interne mitochondriale. Elle se compose de 4 grands complexes multienzymatiques (CI à CIV) qui transfèrent les électrons produits par le métabolisme intermédiaire jusqu'à l'oxygène avec formation d'eau (**Lehninger, 1970**).

Ces réactions d'oxydoréduction s'accompagnent d'un transfert de protons de la matrice mitochondriale vers l'espace inter-membranaire, ce qui induit le potentiel de membrane mitochondrial indispensable au fonctionnement de l'ATP-synthase pour la

production d'ATP. Ce potentiel de membrane est également essentiel à l'importation des protéines mitochondriales ou du calcium (Lehninger, 1970). (Figure 11).

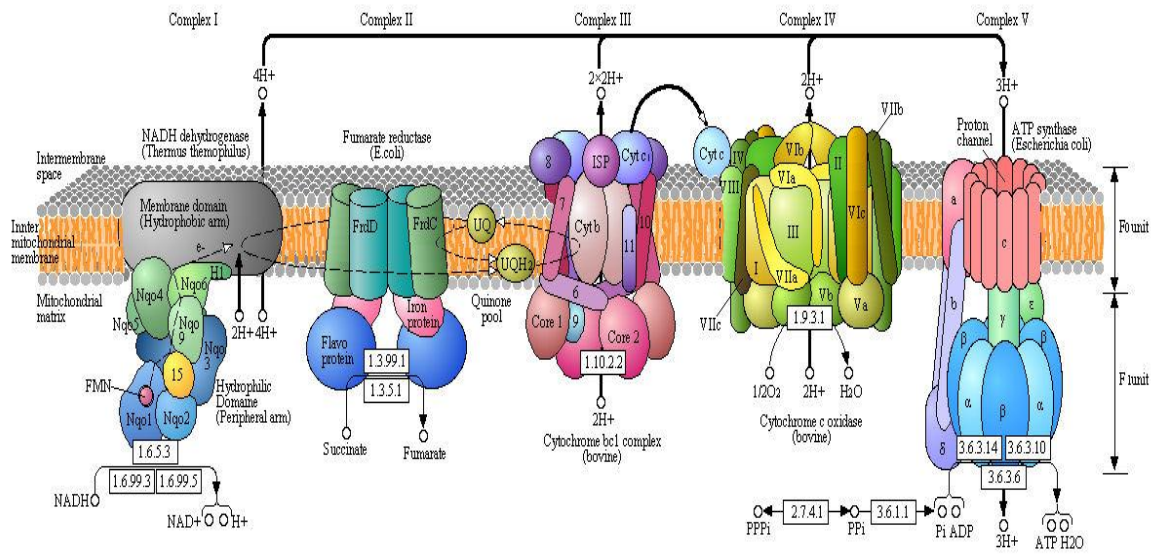


Figure 11. La Phosphorylation Oxydative Mitochondriale (Gabaldón *et al.*, 2005).

Cette production d'ATP s'accompagne de la génération de radicaux libres (ROS : « Reactive Oxygen Species »), agents mutagènes qui, lorsqu'ils sont produits en grande quantité, sont impliqués dans les phénomènes de mort cellulaire par apoptose. Toutes les cellules de l'organisme, à l'exception des érythrocytes, possèdent des mitochondries et donc une chaîne des OXPHOS leur assurant l'énergie dont elles ont besoin.

Le corollaire est qu'en cas de dysfonctionnement de cette chaîne des OXPHOS, tout tissu ou organe pourra être potentiellement affecté. (Jardel *et al.*, 2018). (Figure 12).

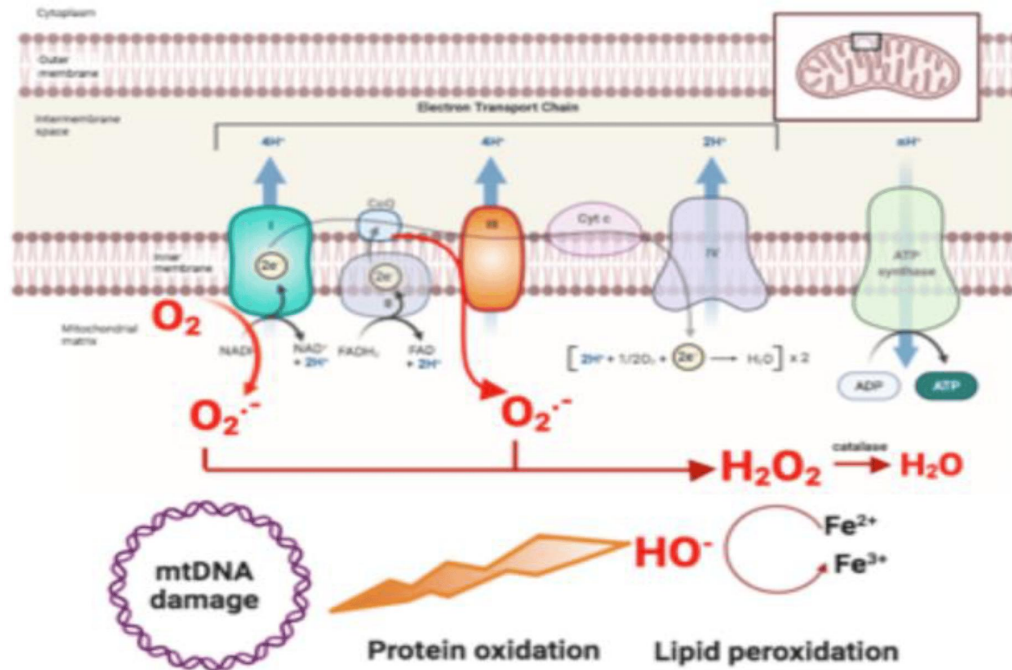


Figure 12. Dysfonctionnement mitochondrial et stress oxydatif (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

I.6. Pathologies mitochondriales

Les maladies mitochondriales, sont les plus fréquentes des maladies héréditaires du métabolisme. Des dysfonctionnements mitochondriaux peuvent être dus à des mutations de l'ADN mt (délétions et mutations ponctuelles) mais aussi à des mutations de l'ADN nucléaire puisque celui-ci code pour des protéines essentielles dans la chaîne respiratoire et dans la maintenance de l'ADN mt. Les maladies mitochondriales consistent principalement en un défaut de la phosphorylation oxydative et donc en une perte chronique d'énergie cellulaire, avec des symptômes divers. (Chahid *et al.*, 2022).

La prévalence des maladies mitochondriales, lorsque l'on considère à la fois les pathologies dues à des mutations de l'ADNmt et du génome nucléaire, est d'environ 1/5000.

I.6.1. Présentations cliniques des maladies mitochondriales

Ces pathologies touchent 2,5 individus sur 10000 et sont considérées comme les plus fréquentes des maladies métaboliques; les atteintes que l'on peut retrouver sont résumées dans la **Figure 13**. On distingue classiquement les atteintes neurologiques de celles non neurologiques.

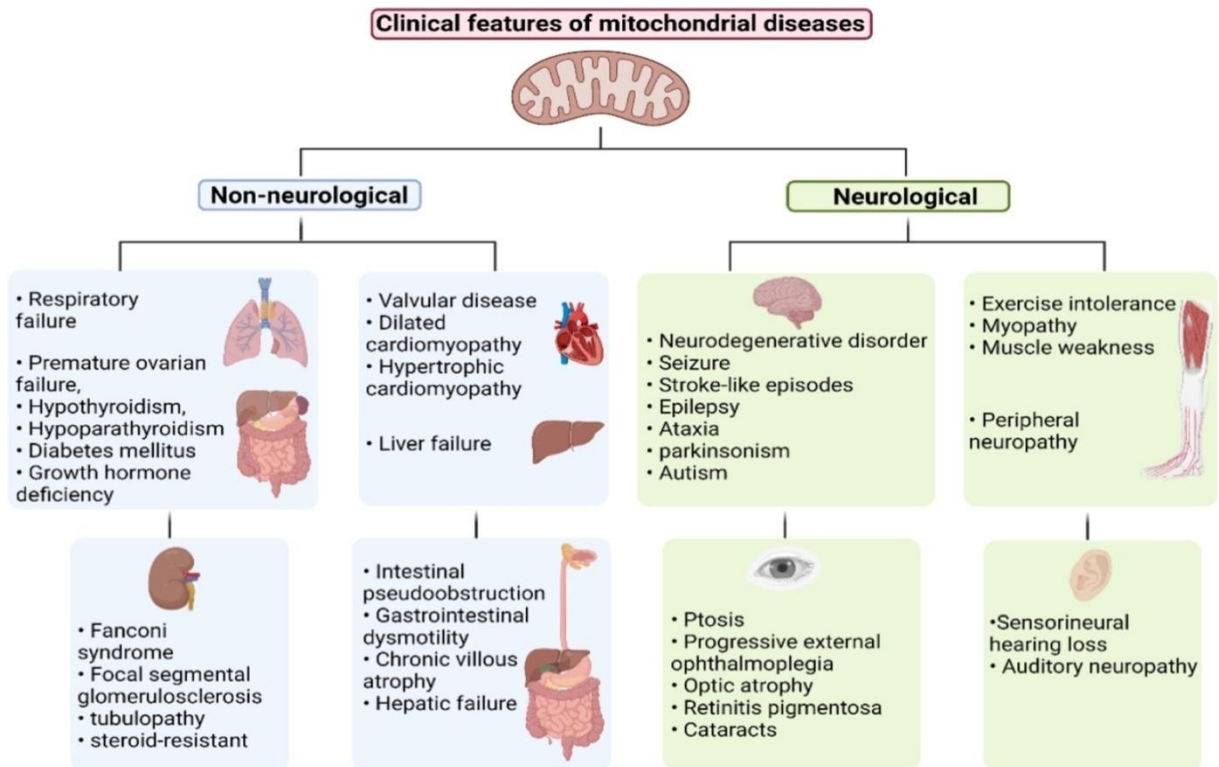


Figure 13. Présentations cliniques possibles des maladies mitochondriales : organes atteints et pathologies associées. (Aldossary *et al.*, 2022).

Les maladies mitochondriales peuvent survenir à tout âge, bien qu'il y ait deux périodes d'apparition préférentielles : le premier pic survient dans les 3 premières années de vie, le deuxième couvre la période allant de la fin de l'adolescence à la quatrième décennie. Pour la première période d'apparition, les maladies mitochondriales sont en général insidieuses et progressives dans le temps et peuvent être associées à une grande morbi-mortalité (McFarland *et al.*, 2010). Celles survenant tardivement sont associées à une espérance de vie normale et une expression limitée (Auré *et al.*, 2005).

Bien que les maladies mitochondriales puissent se limiter à l'atteinte d'un seul organe, elles sont dans la plupart des cas multisystémiques, ce qui signifie qu'elles peuvent atteindre une multitude d'organes. Elles ont toutefois une prédilection pour les organes qui sont très dépendants du métabolisme aérobie et où la demande énergétique est élevée (dépendant de l'oxygène) (Gorman *et al.*, 2016). Sur le plan symptomatique les atteintes du système nerveux (central ou périphérique), musculaires (squelettique ou cardiaque) et sensorielles (vue et audition) sont au premier plan.

I.6.2. Génétique des maladies mitochondriales

Les anomalies de l'ADNmt sont à l'origine d'environ 20% des maladies mitochondriales. Bien qu'il code pour un petit nombre de gènes, les mutations de cet ADN sont fréquentes. Ces anomalies sont dans la plupart des cas hétéroplasmiques et sont transmises selon un mode maternel mais peuvent être de novo.

Les principales altérations de l'ADNmt responsables de maladies mitochondriales correspondent à :

- Des mutations ponctuelles,
- Des délétions uniques,
- Des anomalies qualitatives (délétions multiples de l'ADNmt) ou quantitatives (dus à une diminution du nombre de copie de l'ADNmt, appelées déplétions) liées à des mutations dans des gènes nucléaires impliqués dans le maintien de l'ADNmt. (**Alonso, 2016**).

Tous les modes d'hérédité ont été observés dans ces pathologies en fonction du gène impliqué : autosomique dominant, autosomique récessif et lié à l'X pour les gènes nucléaires, hérédité maternelle pour les gènes mitochondriaux.

I.6.2.1. Mutations ponctuelles de l'ADN mitochondrial

Les pathologies mitochondriales peuvent être causées directement par des mutations dans des gènes de structure (codant pour les ARNt et plus rarement pour les ARNr mitochondriaux) et celles liées à des mutations dans les gènes codant pour les 13 sous-unités de la chaîne respiratoire de l'ADNmt.

Ces mutations peuvent être hétéroplasmiques ou homoplasmiques. Le plus souvent les mutations rares et graves, causant des maladies monogéniques multisystémiques, sont hétéroplasmiques et apparaissent de novo sur deux ou trois générations, voire une génération pour les délétions. (**DiMauro et Davidzon, 2005**).

Au contraire les pathologies moins sévères affectant seulement un organe peuvent provenir d'une mutation homoplasmique, qui nécessite des facteurs environnementaux pour déclencher le phénotype. Certains variants homoplasmiques vieux de plusieurs milliers d'années sont aussi associés à des risques augmentés de développer des maladies communes, comme Parkinson.

Plus de 150 maladies ont à ce jour été reliées à des mutations de l'ADNmt (**Figure 14**).

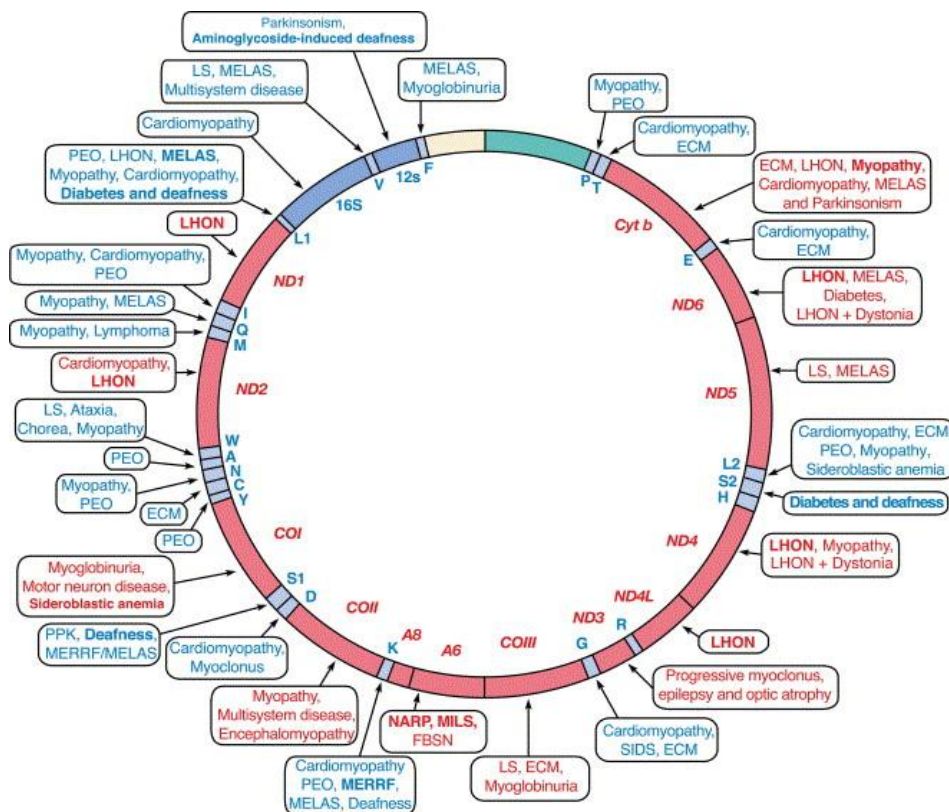


Figure 14. Carte génétique des maladies liées à des mutations de l'ADNmt (DiMauro et Schon, 2003)

Les mutations dans l'ADN mitochondrial (ADN mt) s'accumulent avec le temps, entraînant une diminution de la production d'énergie et une augmentation de la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Les cellules peuvent créer des mitochondries supplémentaires en réponse à un léger stress oxydatif pour produire plus d'énergie. Le nombre de mitochondries est contrôlé par un processus appelé biogenèse mitochondriale, qui implique un certain nombre de facteurs de transcription et de régulateurs. (Wang *et al.*, 2009).

Une mutagenèse supplémentaire est causée par des dommages causés par les ROS à l'ADN mt. Des copies défectueuses de l'ADN mitochondrial (ADN mt) pourraient s'accumuler avec le temps, augmentant le niveau global d'hétéroplasmie de mutations dangereuses, car les processus de réparation de l'ADN mitochondrial ne sont pas aussi fiables que les processus nucléaires. En conséquence, l'évolution de la maladie s'accélère. (Baltrusch, 2016; Oguntibeju, 2019).

I.6.2.2. Délétions de l'ADN mt

Les délétions uniparentales de l'ADN mitochondrial (ADN mt) sont des réarrangements étendus qui entraînent la perte d'une partie de l'ADN mt et des informations génétiques qu'il contient. La taille des fragments supprimés varie de 1 à 10 kb et se trouve généralement entre les deux origines de réplication de l'ADN mt (OriH et OriL), affectant les gènes codant pour les sous-unités de la chaîne respiratoire et les ARN de transfert mitochondriaux. Dans 85 % des cas, les extrémités de la délétion correspondent à des séquences répétées. Contrairement aux délétions multiples, les délétions uniques sont généralement sporadiques et apparaissent accidentellement dans la lignée germinale suite à des erreurs de réparation ou de réplication du génome mitochondrial. Ils sont toujours hétéroplasmiques. Les mères atteintes transmettent rarement ce type d'anomalie et la récurrence chez la fratrie est faible. (**Di Mauro et Schon, 2001**)

I.6.2.3. Mutations du génome nucléaire

Mutations du génome nucléaire : 80 % des cas de troubles mitochondriaux sont causés par des mutations génétiques. Les cellules nucléaires codent pour des protéines destinées aux mitochondries. Des mutations dans plus de 200 gènes ont été identifiées jusqu'à présent. Plus de 1000 gènes sont responsables chez 60 % des patients, et le gène impliqué est inconnu. On distingue principalement :

- Les gènes pour la structure et l'assemblage des sous-unités de la chaîne respiratoire mitochondriale,
- Les gènes impliqués dans la synthèse des protéines mitochondriales,
- Les gènes impliqués dans la stabilité de l'ADNmt. (**Dimauro, 2004; Loublier et al., 2009**).

II. Le diabète Mitochondrial

Dans les années 1990, des études épidémiologiques révélaient un excès de transmission maternelle du diabète (par rapport à la transmission paternelle), mais il n'était pas bien déterminé si cet excès de transmission était lié à des facteurs d'environnement intra-utérin ou à des facteurs génétiques (**Maassen, 1996; Thomas et al., 1994**).

La connaissance de l'hérédité exclusivement maternelle du génome mitochondrial a conduit à rechercher des liens entre ADN mitochondrial et diabète. C'est ainsi qu'ont été

décrits les premiers diabètes secondaires à des anomalies du génome mitochondrial, ouvrant le spectre d'un nouveau cadre nosologique du diabète.

En 1992, deux équipes indépendantes décrivaient de façon simultanée deux familles, l'une britannique (**Reardon *et al.*, 1992**), l'autre allemande (**Van den Ouweland *et al.*, 1992**), présentant un diabète et une surdité neuro-sensorielle de transmission maternelle. Dans ces deux observations, le diabète co-segrégeait avec la mutation de l'ADN mitochondrial (ADNmt) m.3243 A>G touchant l'ARN de transfert de la leucine. Ainsi étaient rapportés les deux premiers cas de diabète mitochondrial.

Le phénotype décrit dans ces deux publications a conduit Maassen à nommer cette entité clinique le « MIDD » pour Maternally Inherited Diabetes and Deafness (diabète et surdité de transmission maternelle) (**Figure 15**). (**Maassen, 1996**).

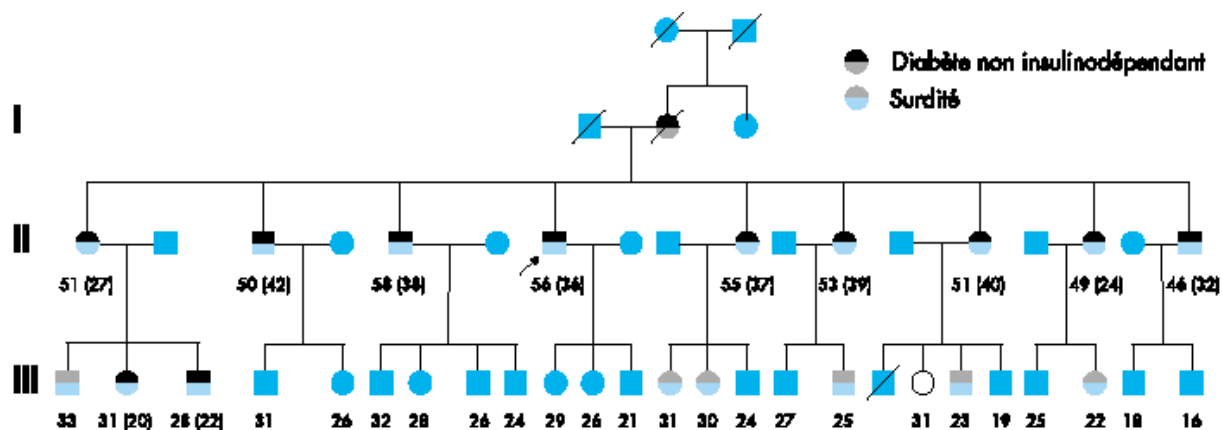


Figure 15. Arbre généalogique d'une famille où diabète et surdité ségrégent avec la mutation A > G 3243 ARN^{t_{Leu(UUR)}}. Le proband est indiqué par une flèche. Le chiffre sous chaque symbole indique l'âge de l'individu avec entre parenthèses, l'âge de début du diabète (**Van den Ouweland *et al.*, 1992**).

La maladie est le plus souvent associée à une surdité neurosensorielle (90 % des cas) et à une dystrophie maculaire (80 %), bien que la myopathie et la cardiomyopathie soient plus variables. Le diabète mitochondrial peut faire partie d'un syndrome neurologique appelé Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes (MELAS), qui comprend l'encéphalopathie mitochondriale, l'acidose lactique et le pseudo-accident vasculaire cérébral (**Buyschaert, 2006**).

II.1. La mutation m.3243 A>G

En raison de mécanismes de réparation limités, l'ADNmt est très sujet aux mutations, qui peuvent avoir un impact sur la phosphorylation oxydative, entraînant une réduction de la production d'ATP et une augmentation de la production de ROS. Certaines mutations de l'ADNmt ont été spécifiquement associées au diabète, la mutation **m.3243 A>G** dans le gène mitochondrial MT-TL1 étant remarquable car elle conduit à un diabète mitochondrial souvent accompagné de surdité.

Cette mutation de l'ADNmt, initialement décrite dans le syndrome MELAS (Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes), est la mutation la plus fréquente dans le MIDD (environ 85% des cas). Elle concerne l'ARN de transfert de la leucine (ARNt Leu (UUR)) (**Figure 16**), région hautement conservée dans l'évolution.

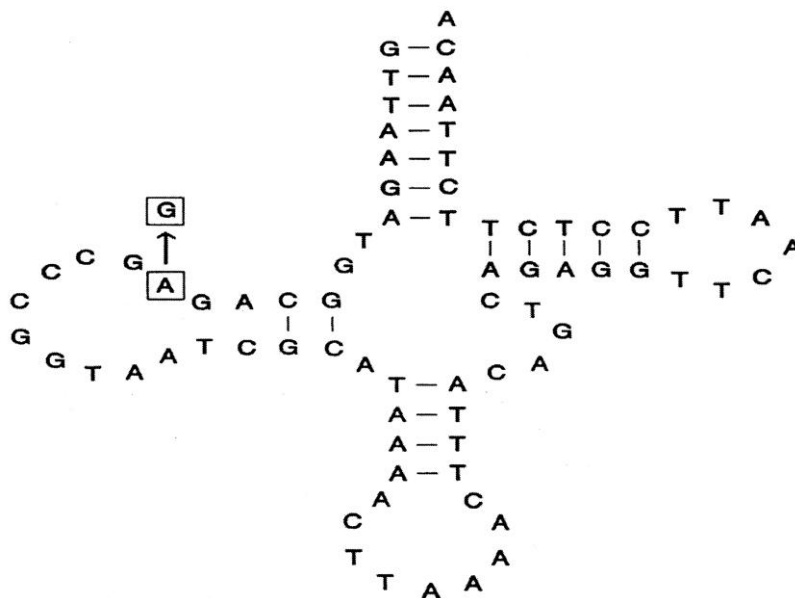


Figure 16. Position de la mutation diabétogène A3243G dans le gène de l'ARNt (Leu, UUR) codé par l'ADN mitochondrial. (Maassen *et al.*, 2004)

La mutation est le remplacement de A à G en position 3243 (A3243G), qui code pour le leucyl-ARNt^{UUR}, elle affecte la structure tertiaire de l'ARNt leucine mitochondrial en entraînant la dimérisation anormale de la molécule mutante. L'altération de l'ARNt Leu aboutit à une détérioration de la terminaison de la transcription mitochondriale et cause un défaut de la synthèse protéique mitochondriale. (Maassen *et al.*, 2004)

II.2. Physiopathologie du diabète mitochondrial

Un substratum physiopathologique explique le lien entre la fonction mitochondriale et la survenue d'un diabète. En effet, la phosphorylation oxydative mitochondriale joue un

rôle majeur dans le couplage du glucose et de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques

Le maintien de l'homéostasie du glucose implique un senseur du glucose dans les cellules bêta pancréatiques qui détecte l'augmentation de la glycémie et convertit ce signal en une augmentation de la sécrétion d'insuline via une séquence d'évènements métaboliques qui nécessitent une fonction mitochondriale intègre (**Figure 17**) : (**Gerbitz et al., 1996**).

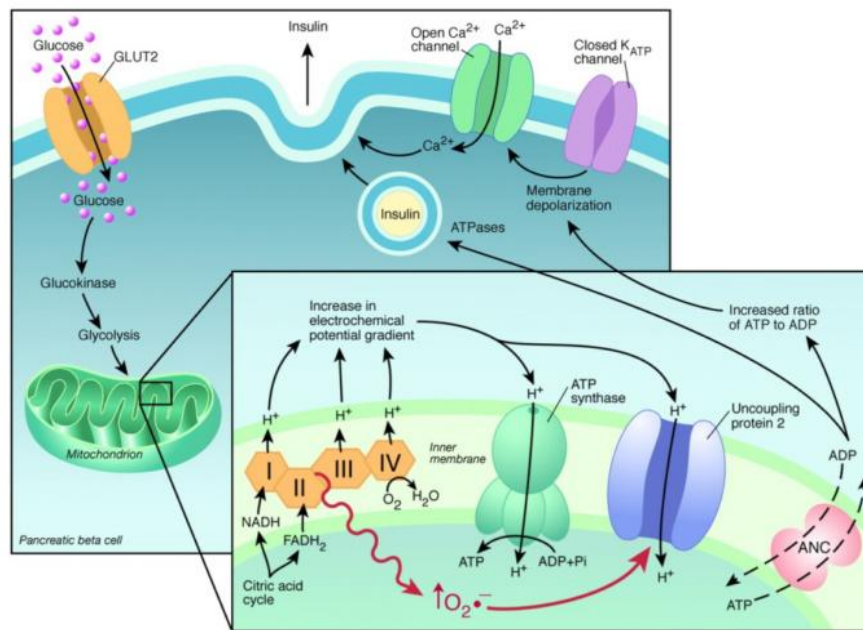


Figure 17. Couplage du glucose avec la sécrétion d'insuline. (**Decoux-Poullot et al., 2017**).

- Entrée du glucose via le transporteur GLUT2
- Phosphorylation du glucose par la glucokinase
- Production de NADH et de pyruvate par la glycolyse
- Production de NADH et de FADH₂ via le cycle de Krebs
- Stimulation de la phosphorylation oxydative mitochondriale
- Production d'ATP par la chaîne respiratoire mitochondriale
- Augmentation du ratio ATP/ADP
- Fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants
- Dépolarisation du potentiel de membrane
- Ouverture des canaux calciques
- Augmentation de la concentration intracellulaire de calcium
- Exocytose des granules d'insuline.

Ainsi, tout dysfonctionnement mitochondriale est susceptible d'altérer la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose, et donc être impliquée dans l'apparition d'un diabète. Les mécanismes physiopathologiques du diabète dans le MIDD sont complexes et incluent:

- Une insulinopénie par déficit primitif de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose, due à un défaut fonctionnel des cellules béta (phase initiale d'insulino-sécrétion absente en réponse à une charge en glucose, sécrétion globale d'insuline diminuée) (**Hosszúfalusi et al., 2009**);

- Une perte de la masse cellulaire béta, probablement due à la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène (les cellules béta sont constitutivement très sensibles au stress oxydatif, et cette vulnérabilité pourrait être aggravée par le défaut mitochondrial). (**Otabe et al., 1999**);

- Pas (ou peu) d'insulino-résistance (un certain degré d'insulinorésistance liée à la glucotoxicité est possible en cas de déséquilibre glycémique important) (**Gerbitz et al., 1995**).

Il a été montré que la proportion d'ADNmt muté augmente avec le temps à cause d'un avantage répliatif de l'ADNmt portant la mutation 3243, ce qui aboutit à un déclin progressif de l'insulino-sécrétion par les cellules béta de façon âge-dépendante (**Katagiri et al., 1994**).

Les données concernant l'implication d'un processus auto-immun (comme dans le diabète de type 1) sont contradictoires. Les auto-anticorps sont dans la plupart des cas absents. Il n'y a a priori pas de place pour un processus d'auto-immunité dans le MIDD (**Murphy et al., 2008**).

Plusieurs mécanismes liés à des facteurs environnementaux (excès pondéral, grossesse, malnutrition intra-utérine ...) ou impliquant le génome nucléaire pourraient être impliqués dans la sévérité variable du MIDD. (**Decoux-Poullot et al., 2017**).

II.3. Diagnostic du diabète mitochondrial

Considérés il y a seulement quelques années comme exceptionnels, les diabètes dus à des anomalies de l'ADN mitochondrial sont identifiés avec une fréquence croissante. Leur diagnostic passe essentiellement par un interrogatoire familial attentif et orienté (ne pas banaliser une grand-mère maternelle diabétique) et par une analyse clinique soigneuse du patient, à la recherche de signes associés (**Carel et al., 2000**).

Seuls des patients ainsi sélectionnés peuvent être proposés aujourd'hui au biologiste moléculaire pour qu'il recherche l'anomalie génétique responsable (Figure 18).

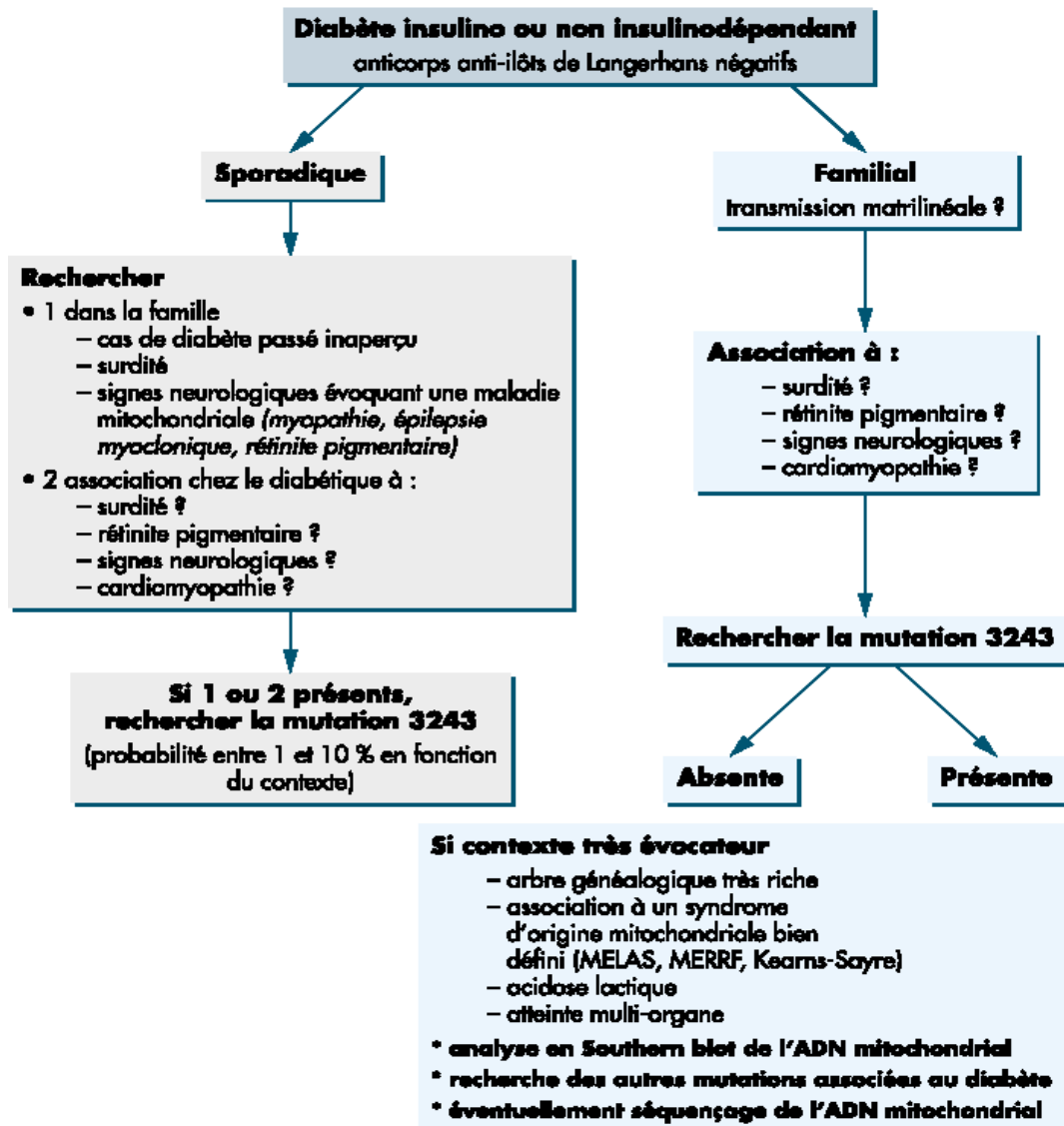


Figure 18. Arbre décisionnel pour la recherche d'un diabète mitochondrial (Carel et al., 2000).

II.4. Diagnostic clinique du diabète mitochondrial

Les diabètes mitochondriaux se présentent le plus souvent avec un tableau clinique D'expressivité variable. Néanmoins un certain nombre de critères peuvent étre en faveur de l'orientation vers ce choix de diagnostic :

- Le diabète peut survenir à n'importe quel âge mais en général atteint plus volontiers le sujet jeune (avant 40 ans). Le plus souvent, ce diabète est non insulino dépendant. On ne

retrouve pas d'anticorps anti-îlots de Langerhans, ni résistance à l'insuline. Mais, il semblerait que la sécrétion insulinaire soit amoindrie.

- Une surdité accompagne ce diabète. Il s'agit d'une surdité neurosensorielle en rapport avec des lésions cochléaires. Elle est bilatérale et acquise.
- Une rétinopathie pigmentaire est assez fréquente. Elle atteint la macula et respecte la périphérie rétinienne. Paradoxalement, elle n'entraîne pas de baisse de l'acuité visuelle.
- D'autres signes peuvent accompagner ce diabète : fatigabilité, crampes à l'effort, parfois une cardiomyopathie (**Guillausseau et al., 2005**).

Devant un patient se présentant comme un diabète de type 2 (87 % des cas), ou plus rarement comme un diabète de type 1 (13 % des cas), certains éléments ont une valeur d'orientation positive pour la recherche d'une mutation de l'ADNmt (dans la majorité des cas la mutation 3243). Ce sont : - L'absence d'obésité ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$) (sensibilité 100 %, spécificité 73,3 %). - La dystrophie maculaire réticulée (sensibilité 86 %, spécificité 100 %). - Un antécédent maternel de diabète (sensibilité 72,5 %, spécificité 71,4 %) (**Chen et al., 2000**)

II.5. Diagnostic génétique du diabète mitochondrial

La recherche de mutation est réalisée habituellement à partir des leucocytes du sang périphérique. La recherche de la mutation 3243 peut être négative en dépit d'un phénotype évocateur. En effet, le pourcentage d'ADNmt muté varie énormément d'un tissu à l'autre et les leucocytes sont parmi les types cellulaires les moins informatifs. En cas de forte suspicion clinique avec absence de la mutation 3243 dans le sang, il est conseillé de rechercher cette mutation à partir de cellules de la muqueuse buccale et de follicules pileux. Des protocoles de recherche sont en cours afin de rationaliser le choix des cellules optimales pour la recherche de la mutation (**Narbonne et al., 2004**).

La méthode la plus fréquente de détection de la mutation m.3243 A>G dans les laboratoires en routine est l'amplification par Polymerase Chain Reaction (PCR) à la fois des allèles mutants et wild type, suivie de la digestion par enzymes de restriction. Cette méthode de PCR restriction fragment length polymorphism (RFLP) a un taux de détection de l'hétéroplasmie autour de 5 à 10%, taux en dessous duquel la mutation est indétectable. La présence de la mutation est confirmée par une deuxième méthode qui consiste à séquencer la région entourant la position 3243 de l'ADNmt (détection de la mutation de manière fiable au-delà de 25% d'hétéroplasmie). A noter que ces deux techniques ne

permettent pas de quantifier le taux d'hétéroplasmie de la mutation dans le tissu testé. (Decoux-Poullot *et al.*, 2017).

La présence d'un diabète a également été décrite dans des maladies mitochondriales bien caractérisées autre que le MIDD, où prédomine un tableau assez sévère, le plus souvent neurologique, et où le diabète est au second plan de la symptomatologie (Meas *et al.*, 2009).

III. Traitements des troubles mitochondriaux

Bien qu'il existe des agents dans les essais cliniques pour traiter les troubles mitochondriaux, il existe actuellement très peu de traitements qui se sont révélés efficaces. L'arginine, la citrulline et la taurine se sont révélées avoir une efficacité limitée chez les patients présentant le génotype commun MELAS, mais les effets de ces thérapies ne sont pas généralisables aux patients présentant d'autres génotypes. Les troubles mitochondriaux primaires sont souvent traités avec des cofacteurs de la chaîne respiratoire (succinate, riboflavine, thiamine et coenzyme Q10), des antioxydants (coenzyme Q10, idébénone) et des agents qui corrigent les déficits biochimiques secondaires (créatine, lévocarnitine et folate), mais les preuves manquent pour la plupart de ces thérapies. Le manque de thérapies éprouvées signifie qu'il est essentiel de mettre fortement l'accent sur les soins de soutien et les mesures liées au mode de vie pour les soins aux patients. Il a été démontré que l'entraînement par exercices d'aérobie et de résistance améliore l'activité des enzymes de la chaîne respiratoire, la force et la biogenèse mitochondriale. Les patients atteints de diabète mitochondrial devraient être encouragés à pratiquer régulièrement une activité physique, en fonction de leurs capacités individuelles. Les patients doivent être bien hydratés et partiellement nourris lorsqu'ils pratiquent une activité physique, et doivent éviter de faire de l'exercice lorsqu'ils ne se sentent pas bien. (Yeung *et al.*, 2021).

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Notre travail de recherche a porté sur les diabètes mitochondriaux. De connaissance récente, d'incidence très rare, il nous a paru important de l'étudier. L'incidence de cette pathologie est en augmentation constante dans le monde entier, ceci est dû à au fait que les techniques de diagnostic génétique et leurs utilisations systématiques, en Europe, en présence d'une forte suspicion clinique d'une mitochondriopathie, confirme souvent ce type de diabète.

Le diabète est souvent l'un des éléments cliniques des maladies mitochondriales multi-organes. Cependant, l'identification récente d'anomalies de l'ADN mitochondrial dans des cas de diabète relativement isolé soulève le problème de leur fréquence, de leurs mécanismes et de leur pronostic. L'anomalie génétique la plus souvent rencontrée est la mutation 3243, qui porte sur l'ARNt de la leucine. Elle semble responsable d'environ 1,5 % des cas de diabètes familiaux.

Ces diabètes ont en commun une transmission matrilineale, un début souvent non insulino-dépendant après l'âge de 30 ans, avec passage secondaire à un traitement par l'insuline, l'association à une surdité dans 60 à 80 % des cas et plus rarement à des signes neurologiques (syndrome MELAS), cardiaques (cardiomyopathie) ou oculaires (atteinte rétinienne). Les autres anomalies génétiques décrites jusqu'à présent (autres mutations, remaniements complexes de l'ADN mitochondrial) font habituellement associées à des tableaux cliniques complexes qui font suspecter d'emblée une atteinte mitochondriale. Le mécanisme précis de l'atteinte élective des cellules β en cas de mutation de l'ADN mitochondrial n'est pas connu, mais il semble que le défaut d'oxydation mitochondriale du glucose entraîne une incapacité de la cellule à reconnaître le « signal glucose » et donc à sécréter de l'insuline.

Le diabète sucré fait partie des multiples atteintes viscérales des maladies mitochondriales. Bien que cité dans les premières descriptions cliniques de ces maladies, la fréquence du diabète dans les maladies mitochondriales a été un temps sous-estimée au profit des atteintes neuromusculaires et sensorielles. Cependant, un grand nombre d'études récentes indiquent qu'un diabète isolé ou presque peut être associé à une anomalie de l'ADN mitochondrial.

Considérés il y a seulement quelques années comme exceptionnels, les diabètes dus à des anomalies de l'ADN mitochondrial sont identifiés avec une fréquence croissante. Leur diagnostic passe essentiellement par un interrogatoire familial attentif et orienté (ne pas banaliser une grand-mère maternelle diabétique) et par une analyse clinique soignée du patient, à la recherche de signes associés. Seuls des patients ainsi sélectionnés peuvent être proposés aujourd'hui au biologiste moléculaire pour qu'il recherche l'anomalie génétique responsable.

Au niveau familial, l'identification d'une mutation de l'ADN mitochondrial permet le repérage de cas latents chez les apparentés et leur prise en charge précoce. Il n'y a pas pour l'instant de possibilité de diagnostic anténatal : en effet, la détection des anomalies de l'ADN mitochondrial est possible in utero, mais l'expression clinique est très variable, et le degré d'hétéroplasmie de l'ADN mitochondrial peut évoluer entre les cellules chorioniques et les tissus adultes. Au niveau individuel, l'évolution souvent rapide vers l'insulinodépendance et les complications, en particulier cardiaques, imposent une prise en charge attentive et orientée des diabètes mitochondriaux, en attendant des thérapeutiques spécifiques.

À la lumière de ce travail de recherche, on voit comme perspectives d'avenir :

- La réalisation d'une enquête épidémiologique à très grande échelle, sur l'ensemble du territoire national, afin d'avoir une idée réelle sur la prévalence des mitochondriopathies en général et du diabète mitochondrial en particulier en Algérie. Cela ne peut se faire qu'après une étroite collaboration entre médecins et biologistes afin de mieux cerner les contours de ces pathologies souvent méconnus dans le milieu médical.

- Faire ressentir, auprès des autorités compétentes, le besoin de mettre en place des structures dédiées à l'analyse génétique par biologie moléculaire permettant une exploration à la fois du génome nucléaire et du génome mitochondrial; seul moyen infaillible pour confirmer le diagnostic de ces pathologies complexes.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Watson, J. D. (2002). *Molecular biology of the cell* (Vol. 3, pp. 966-996). New York: Garland.

Aldossary, A. M., Tawfik, E. A., Alomary, M. N., Alsudir, S. A., Alfahad, A. J., Alshehri, A. A., ... & Alzaydi, M. M. (2022). Recent advances in mitochondrial diseases: From molecular insights to therapeutic perspectives. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 30(8), 1065-1078.

Al-Ghamdi, B. A., Al-Shamrani, J. M., El-Shehawi, A. M., Al-Johani, I., & Al-Otaibi, B. G. (2022). Role of mitochondrial DNA in diabetes Mellitus Type I and Type II. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(12), 103434.

Alonso, L. B. (2016). *Déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale avec instabilité de l'ADN mitochondrial: identification de nouveaux gènes et mécanismes* (Doctoral dissertation, COMUE Université Côte d'Azur (2015-2019)).

Auré, K., Jardel, C., & Lombès, A. (2005). Les maladies mitochondriales: mécanismes moléculaires, principaux cadres cliniques et approches diagnostiques. In *Annales de Pathologie* (Vol. 25, No. 4, pp. 270-281). Elsevier Masson.

Bandy, M. Z., Sameer, A. S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenne journal of médecine*, 10(04), 174-188

Bansal, N. (2015). Prediabetes diagnosis and treatment: a review. *World journal of diabetes*, 6(2), 296.

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

Boitard, C. (2020). Les diabètes: de la génétique à l'environnement. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 204(5), 493-499.

Bourmaud, M. (2016). Approches génétiques et génomiques pour l'identification de gènes prédisposant à une maladie multifactorielle: le diabète de type 1.

- Buyschaert, M. (2006).** *Diabétologie clinique*. De Boeck Supérieur. Préface de : Gérard Slama 4^e Édition (P 39)
- Carel, J. C., Sevin, C., & Bougnères, P. (2000).** Maladies mitochondriales et diabète sucré. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 2(6), 416-23.
- Chahid, I., Morjan, A., Kamal, N., & Abkari, A. (2022).** Les cytopathies mitochondriales. *International Journal of Innovation and Applied Studies*, 35(4), 541-550.
- Chatre, L., & Ricchetti, M. (2011).** Nuclear mitochondrial DNA activates replication in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS One*, 6(3), e17235.
- Chen, Y., Liao, W. X., Roy, A. C., Loganath, A., & Ng, S. C. (2000).** Mitochondrial gene mutations in gestational diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 48(1), 29-35.
- Coccheri, S. (2007).** Approaches to prevention of cardiovascular complications and events in diabetes mellitus. *Drugs*, 67, 997-1026.
- Daems, C., Vanderroost, J., & Lysy, P. A. (2019).** Diabète de type 1: une maladie auto-immune, vraiment. *Leuv Med*, 138, 185-192.
- Dardari, D. (2021).** *Impact de la normalisation rapide de l'hyperglycémie chronique dans la physiopathologie de la neuroarthropathie de Charcot chez les patients vivant avec un diabète* (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay).
- Debbab, L. (2021).** *Le diabète de type 2 à l'île de la Réunion: un enjeu majeur de santé publique* (Doctoral dissertation).
- Decoux-Poullot, A. G., Paquis, V., Bannwarth, S., Procaccio, V., Lebre, A. S., Jardel, C., ... & Chevalier, N. (2017).** Étude phénotypique des mutations rares responsables de diabète mitochondrial. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 78, No. 4, p. 232). Elsevier Masson.
- Delbart, C. (2000).** *Les mitochondries: biologie et incidences physiopathologiques*. Tec & Doc; Ed. médicales internationales.

Diabetes Care. (2018). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes; 41(Supplement 1):S13–S27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>

DiMauro, S., & Schon, E. A. (2003). Mitochondrial respiratory-chain diseases. *New England Journal of Medicine*, 348(26), 2656-2668.

Dunstan, D. W., Zimmet, P. Z., Welborn, T. A., Cameron, A. J., Shaw, J., De Courten, M., ... & AusDiab Steering Committee. (2002). The Australian diabetes, obesity and lifestyle study (AusDiab)—methods and response rates. *Diabetes research and clinical practice*, 57(2), 119-129.

Farsani, S. F., Brodovicz, K., Soleymanlou, N., Marquard, J., Wissinger, E., & Maiese, B. A. (2017). Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. *BMJ open*, 7(7), e016587.

Fédération internationale du diabète (FID). (2019). Atlas du diabète de la FID, 9ème. *Fédération Internationale du Diabète*.

Gabaldón, T., & Huynen, M. A. (2005). Shaping the mitochondrial proteome. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1659(2-3), 212-220.

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

Galtier, F. (2010). Definitions, epidemiology, risk factors. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*, 39(8 Suppl 2), S144-70.

García-Peña, L. M., Abel, E. D., & Pereira, R. O. (2024). Mitochondrial Dynamics, Diabetes, and Cardiovasculaire Disease. *Diabetes*, 73(2), 151-161.

Gerbitz, K. D., Gempel, K., & Brdiczka, D. (1996). Mitochondria and diabetes: genetic, biochemical, and clinical implications of the cellular energy circuit. *Diabetes*, 45(2), 113-126.

Gerbitz, K. D., van den Ouweland, J. M., Maassen, J. A., & Jaksch, M. (1995). Mitochondrial diabetes mellitus: a review. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1271(1), 253-260.

Gilleron, M. (2014). *Complexité des maladies mitochondriales: à partir de deux exemples* (Doctoral dissertation, Paris 6).

Gorman, G. S., Chinnery, P. F., DiMauro, S., Hirano, M., Koga, Y., McFarland, R., ... & Turnbull, D. M. (2016). Mitochondrial diseases. *Nature reviews Disease primers*, 2(1), 1-22.

Grunbaum, S. (2023). Understanding Diabetes Mellitus Causes, Symptoms, and Complications. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 50(3), 41622-41628. DOI:[10.26717/BJSTR.2023.50.007946](https://doi.org/10.26717/BJSTR.2023.50.007946).

Guillausseau P J, Laloi-Michelie M, Virally M et al .(2005). Diabètes mitochondriaux. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale-Endocrinologie*. 2:171-178.

Harjutsalo, V. (2007). Familial aggregation of type 1 diabetes and diabetic nephropathy in Finland.

Hosszúfalusi, N., Karcagi, V., Horváth, R., Palik, É., Várkonyi, J., Rajczy, K., ... & Pánczél, P. (2009). A detailed investigation of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) including clinical characteristics, C-peptide secretion, HLA-DR and-DQ status and autoantibody pattern. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 25(2), 127-135.

Jardel, C., & Rucheton, B. (2018). Diagnostic des maladies mitochondriales. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(501), 36-48.

Jiménez, S., Rubio, J. A., Álvarez, J., Ruiz-Grande, F., & Medina, C. (2017). Trends in the incidence of lower limb amputation after implementation of a Multidisciplinary Diabetic Foot Unit. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*, 64(4), 188-197.

Katagiri, H., Asano, I., Ishihara, H., Inukai, K., Anai, M., Yazaki, Y., ... & Ohsawa, N. (1994). Mitochondrial diabetes mellitus: prevalence and clinical characterization of diabetes due to mitochondrial tRNA Leu (UUR) gene mutation in Japanese patients. *Diabetologia*, 37, 504-510.

Katsarou, A., Gudbjörnsdottir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J.,... & Lernmark, Å. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-17.

Lehninger, A. L. (1970). *Biochimie: bases moléculaires de la structure et des fonctions cellulaires. Trad. de la 6e ed. par P. Cartier avec la collab. de JP Leroux et P. Kamoun.* Flammarion médecine-sciences.

Loiseau, V. (2022). *Atteintes rétinienne dans les maladies mitochondriales* (Doctoral dissertation).

Lombès, A., Auré, K., & Jardel, C. (2015). Physiopathologie des maladies mitochondriales. *Biologie aujourd'hui*, 209(2), 125-132.

Loublier, S., Schiff, M., Bénit, P., & Rustin, P. (2009). Les maladies mitochondriales: une médecine à part?. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 24(5-6), 240-253.

Lucier, J., Weinstock, R. S. (2023). Type 1 diabetes. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

Maassen, J.A. (1996). Maternally inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype. *Diabetologia*, 39, 375-382.

Maassen, J. A., Hart, L. M., Van Essen, E., Heine, R. J., Nijpels, G., Jahangir Tafrechi, R. S., ... & Lemkes, H. H. (2004). Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes*, 53(suppl_1), S103-S109.

Maassen, J. A. (2002). Mitochondrial diabetes, diabetes and the thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome and MODY-2. Diseases with common pathophysiology?. *Panminerva medica*, 44(4), 295-300.

McFarland, R., Taylor, R. W., & Turnbull, D. M. (2010). A neurological perspective on mitochondrial disease. *The Lancet Neurology*, 9(8), 829-840.

Meas, T., Laloi-Michelin, M., Virally, M., Ambonville, C., Kevorkian, J. P., & Guillausseau, P. J. (2009). Mitochondrial diabetes: clinical features, diagnosis and management. *La Revue de Médecine Interne*, 31(3), 216-221.

- Moretton, A. (2017).** *Mécanismes de maintenance de l'intégrité de l'ADN mitochondrial humain suite à des cassures double-brin* (Doctoral dissertation, Université Clermont Auvergne).
- Murphy, R., Turnbull, D. M., Walker, M., & Hattersley, A. T. (2008).** Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A> G mitochondrial point mutation. *Diabetic Medicine*, 25(4), 383-399.
- Narbonne, H., Paquis-Fluckinger, V., Valero, R., Heyries, L., Pellissier, J. F., & Vialettes, B. (2004).** Gastrointestinal tract symptoms in maternally inherited diabetes and deafness (MIDD). *Diabetes & metabolism*, 30(1), 61-66.
- Nyaga, D. M., Vickers, M. H., Jefferies, C., Perry, J. K., & O'Sullivan, J. M. (2018).** The genetic architecture of type 1 diabetes mellitus. *Molecular and cellular endocrinology*, 477, 70-80.
- Otabe, S., Yasuda, K., Mori, Y., Shimokawa, K., Kadowaki, H., Jimi, A., ... & Kadowaki, T. (1999).** Molecular and histological evaluation of pancreata from patients with a mitochondrial gene mutation associated with impaired insulin secretion. *Biochemical and biophysical research communications*, 259(1), 149-156.
- Pfeifer, M. A., Halter, J. B., & Porte Jr, D. (1981).** Insulin secretion in diabetes mellitus. *The American journal of medicine*, 70(3), 579-588.
- Philippe, J. (2014).** *Étude des formes monogéniques de diabète de type 2 et d'obésité par le séquençage de nouvelle génération* (Doctoral dissertation, Université du Droit et de la Santé-Lille II).
- Pirart, J. (1978).** Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes care*, 1(4), 252-263.
- Poulton, J., Chiaratti, M. R., Meirelles, F. V., Kennedy, S., Wells, D., & Holt, I. J. (2010).** Transmission of mitochondrial DNA diseases and ways to prevent them. *PLoS genetics*, 6(8), e1001066.

- Pugliese, A. (2016).** Insulinitis in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*, *17*, 31-36.
- Raverot, G. (2005).** Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. La collection Hippocrate : Endocrinologie Métabolisme Réanimation-urgences.
- Reardon, W., Pembrey, M. E., Trembath, R. C., Ross, R. J. M., Sweeney, M. G., Harding, A. E., & Luxon, L. M. (1992).** Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *The Lancet*, *340*(8832), 1376-1379.
- Rodriguez, Q.B.S, Mahdy, H. (2023).** Gestational Diabetes. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). PMID: 31424780.
- Scheffler I. (2008).** Mitochondria. John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, États-Unis. 462p. ISBN : 0-4712-2389-1.
- Shemesh, A., & Margolin, E. (2021).** Kearns sayre syndrome. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.*
- Thomas, F., Balkau, B., Vauzelle-Kervroedan, F., & Papoz, L. (1994).** Maternal effect and familial aggregation in NIDDM: the CODIAB study. *Diabetes*, *43*(1), 63-67.
- Timsit, J., Carette, C., Saint-Martin, C., Dubois-Laforgue, D., & Bellanné-Chantelot, C. (2009).** Quand et pourquoi rechercher un diabète monogénique?: Searching for monogenic diabetes: When and for what purpose?. *Médecine des maladies métaboliques*, *3*(4), 448-453.
- Tomita, T. (2017).** Apoptosis of pancreatic β -cells in Type 1 diabetes. *Bosnian journal of basic medical sciences*, *17*(3), 183.
- Van Belle, T. L., Coppieters, K. T., & Von Herrath, M. G. (2011).** Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiological reviews*, *91*(1), 79-118.
- Van den Ouweland, J. M. W., Lemkes, H. H. P. J., Ruitenbeek, W., Sandkuijl, L. A., De Vijlder, M. F., Struyvenberg, P. A. A., ... & Maassen, J. A. (1992).** Mutation in mitochondrial tRNA^{Leu} (UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nature genetics*, *1*(5), 368-371.

Wanstrat, A., & Wakeland, E. (2001). The genetics of complex autoimmune diseases: non-MHC susceptibility genes. *Nature immunology*, 2(9), 802-809.

Westermann, B. (2010). Mitochondrial fusion and fission in cell life and death. *Nature reviews Molecular cell biology*, 11(12), 872-884.

World Health Organization (W.H.O). (1999). WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Geneva, World Health Organization.

World Health Organization. (2006). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation.

Yahia-Berrouiguet, A., Benyoucef, M., Meguenni, K., & Brouri, M. (2011). Enquête sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie). *Médecine des maladies Métaboliques*, 5(4), 42-48.

Yeung, R. O., Al Jundi, M., Gubbi, S., Bompou, M. E., Sirrs, S., Tarnopolsky, M., & Hannah-Shmouni, F. (2021). Management of mitochondrial diabetes in the era of novel therapies. *Journal of diabetes and its complications*, 35(1), 107584. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107584>

الأطروحة : السكري الميتوكوندري

الإسم و اللقب : بوزيان نسرين ، فطيمي شيماء، لعصامي كنزة .

المؤطر : شرفي كلثوم

ملخص :

السكري الميتوكوندريالي، المعروف أيضًا بـ MIDD (مرض السكري والصم الوراثي النسبي والمستمد من الأم) المرتبط بالتحول 3243 A>G، (، هو نتيجة بشكل رئيسي لتحول معين في الحمض النووي الميتوكوندري، والمعروف باسم تحول 3243 A>G. وهو الشكل الأكثر شيوعًا من السكري الناتج عن تحولات أو حذف للحمض النووي الميتوكوندري.

يتميز بالوراثة النسبية من الأم ويظهر مجموعة من الأعراض المميزة، بما في ذلك معدل كتلة جسم منخفضة، وقامة صغيرة (في المرضى الذكور فقط)، وعلامات خارج البنكرياس (صمم عصبية، واضطراب عصبي عضلي، ومرض القلب العضلي، وتشوه شبكي للشبكية)...

من الناحية السريرية، يمكن أن يشبه هذا النوع من السكري من النوع 1 أو من النوع 2 (في حوالي 80% من الحالات)، ولكنه ينجم عن نقص أساسي في إفراز الأنسولين نتيجة لخلل في سلسلة التنفس الميتوكوندري. . تقل الشبكية السكرية عن الحالات النموذجية من السكري بسبب مستويات أقل من فرط السكر في الدم وندرة حدوث ارتفاع ضغط الدم. التهاب الكلى الميتوكوندريال، الذي يرتبط بتوقعات سيئة، يكون عادة موجودًا.

يمكن أن يكون الكوانزيم Q10 مقترحًا كعلاج محدد ووقائي وشفاف لهذا النوع من الحالات. يتم إجراء التشخيص الجزيئي لـ MIDD عادةً من خلال خلايا الدم البيضاء .

حتى الآن، بالإضافة إلى تحول 3243 A>G، تم تحديد ما يقرب من 20 تحولًا آخر وحذف للحمض النووي الميتوكوندري تم تحديدها كمسؤولة عن الفينوتيبات التي تتضمن في بعض الأحيان السكري.

كلمات مفتاحية : أمراض ميتوكوندريّة، السكري الميتوكوندري، الحمض النووي الميتوكوندري، السكري السكري.

Thesis: Mitochondrial Diabetes

First name and Name: BOUZIANE Nessrine, FETIMI Chaima et LAASSAMI Kenza

Directed by : CHORFI KELTOUM

Abstract :

Mitochondrial diabetes, also known as Maternally Inherited Diabetes and Deafness (MIDD) due to the 3243 A>G mutation, is the most frequently encountered form of diabetes caused by mutation or deletion of mitochondrial deoxyribonucleic acid (DNA). It is characterized by maternal transmission and a distinctive phenotype: low body mass index, short stature (in male patients only), extra-pancreatic manifestations (neurosensorial deafness, reticular macular dystrophy, neurological and muscular impairments, cardiomyopathy). Clinically, diabetes presents as type 1 or type 2 (80% of cases) and is linked to a primary deficit in insulin secretion secondary to mitochondrial respiratory chain dysfunction. Diabetic retinopathy is less common than in typical forms of diabetes due to lower hyperglycemia and less frequent arterial hypertension. A specific mitochondrial nephropathy, with severe prognosis, is present. Coenzyme Q10 may be proposed as specific, preventive, and curative treatment. Molecular diagnosis of MIDD is primarily performed from blood leukocytes. Nearly 20 mutations and deletions of mitochondrial DNA, responsible for phenotypes inconsistently featuring diabetes, have been reported to date.

Keywords : Mitochondriopathies, Mitochondrial diabètes, mtDNA, Diabetes mellitus.