



Diabètes mitochondriaux

Mitochondrial diabetes

P.-J. Guillausseau ^{a,*}, M. Laloi-Michelin ^a, M. Virally ^a, P. Massin ^b,
C. Bellanne-Chantelot ^c, J. Timsit ^d

^a Service de médecine B, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

^b Service d'ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

^c Laboratoire de biologie moléculaire, Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France

^d Service d'immunodiabétologie, Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

MOTS CLÉS

Diabète sucré ;
Génétique du
diabète ;
Diabète
mitochondrial ;
ADN mitochondrial ;
Mutations ;
Délétions ;
MIDD ;
Rétinopathie ;
Néphropathie ;
Myopathie ;
Dystrophie maculaire
réticulée ;
MELAS

Résumé Le MIDD (*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 extrapancréatiques (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.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Diabetes mellitus;
Genetics;
Mitochondrial
diabetes;
Mitochondrial DNA;
Mutations;
Deletions;
MIDD;
Diabetic retinopathy;
Nephropathy;
Myopathy;

Abstract Among all cases of mitochondrial diabetes due to mutations or deletion of mitochondrial DNA, Maternally Inherited Diabetes and Deafness (MIDD), which results from a point mutation 3243 A > G, is the most frequently observed form. Described on 1992, MIDD is characterized by its matrilineal inheritance, and its particular phenotype: early onset, low BMI, short stature (in male patients), and associated extrapancreatic manifestations (neurosensorial deafness, pattern dystrophy, neurological and muscular manifestations, cardiomyopathy). Clinically, diabetes presents as either type 1 or type 2 diabetes (80% of cases). It is related to a primary defect in insulin secretion, due to mitochondrial respiratory chain dysfunction. Diabetic retinopathy is less frequent than in common forms of diabetes, due to a less severe hyperglycaemia, and to a lower prevalence of hypertension. A specific mitochondrial nephropathy with poor prognosis is observed in MIDD patients. Coenzyme Q10 should be proposed as curative and preventive

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pierre-jean.guillausseau@lrb.ap-hop-paris.fr (P.-J. Guillausseau).

Pattern dystrophy;
MELAS

treatment. Molecular diagnosis is usually performed from circulating leucocytes. Around 20 different mutations or deletions of mitochondrial DNA associated with diabetes have been described.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Certaines formes de diabète sucré sont secondaires à des mutations et à des délétions de l'acide désoxyribonucléique (ADN) mitochondrial (ADNmt). Le MIDD, acronyme de *maternally inherited diabetes and deafness*, en est la forme la plus fréquente. Isolé en 1992,^{1,2} le MIDD est caractérisé par sa transmission maternelle et l'atteinte multiorgane associée : troubles de l'audition, altérations de l'épithélium pigmentaire rétinien, troubles neurologiques.^{3,4} Le MIDD coségrège avec une mutation ponctuelle A > G en position 3243 de l'ADNmt, qui code l'acide ribonucléique (ARN) de transfert de la leucine [ARNt^{Leu(UUR)}], initialement trouvée dans le MELAS (encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique, pseudoaccident vasculaire cérébral).⁵ D'autres mutations et des délétions de l'ADNmt ont été aussi rapportées en association avec un diabète.

Rappels sur les mitochondries

Les mitochondries fournissent l'énergie de la cellule grâce au métabolisme oxydatif des glucides et des acides gras. L'ADNmt comporte deux brins circulaires de 16 569 paires de bases, sans intron. Il code 22 ARN de transfert, deux ARN ribosomiaux (synthèse des protéines mitochondriales) et 13 sous-unités protéiques des complexes de la chaîne respiratoire.⁶ Il est davantage exposé aux mutations que l'ADN nucléaire. Les atteintes cliniques résultent d'une accumulation de mitochondries mutées dans les organes à faible renouvellement cellulaire (cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, cellules musculaires, nerveuses et neurosensorielles). Un nombre variable de mitochondries mutées est présent par cellule et par organe. Leur coexistence avec des mitochondries comportant un ADNmt normal (sauvage) définit l'hétéroplasmie, qui explique en partie l'hétérogénéité clinique intra- et interfamiliale des mitochondriopathies.

« Maternally inherited diabetes and deafness »

Le MIDD est le plus fréquent des diabètes mitochondriaux, et représente 0,1 à 0,4 % des diabétiques

caucasiens.⁷ La mutation 3243 A > G est présente chez 16,3/100 000 de la population générale finlandaise adulte.⁸

Mode de transmission

Les mitochondries sont d'origine maternelle, d'où la transmission maternelle de la maladie, mais il existe des mutations de novo.⁹ Chez les patients atteints de MIDD, un antécédent maternel de diabète est trouvé dans 72 % des cas.^{3,4} Chez 109 porteurs néerlandais de la mutation 3243 A > G, le trouble de la glycorégulation survient entre 20 et 40 ans, et pratiquement dans tous les cas avant 70 ans, ce qui implique une pénétrance complète de la maladie à cet âge.¹⁰

Aspects cliniques

Diabète et anomalies de la glycorégulation

Le MIDD se présente cliniquement selon deux phénotypes.¹¹ Dans les deux formes, il est remarquable par un indice de masse corporelle (IMC) anormalement bas. Le MIDD1 (20 % des cas) a la présentation d'un diabète insulino-dépendant d'emblée, avec une acidocétose inaugurale une fois sur deux, un âge de début précoce (30 ans en moyenne) et un IMC très bas (18 kg/m²). Le MIDD2, de découverte par dépistage systématique dans une majorité de cas, emprunte le phénotype du diabète de type 2 dans sa forme habituelle. Il apparaît plus tardivement que le MIDD1 (40 ans), l'IMC est plus élevé (21 kg/m²), et, comme le diabète de type 2, évolue vers l'insulinorequérance en 10 ans en moyenne.³ Le traitement du MIDD2 repose sur le régime et les sulfonylurées, la metformine étant contre-indiquée en raison du risque théorique d'acidose lactique. Une fréquence identique d'antécédents maternels de diabète dans le MIDD1 (73 %) et le MIDD2 (71 %)¹¹ semble écarter le rôle de l'exposition in utero à l'hyperglycémie dans la plus grande sévérité et la précocité de l'insulinopénie du MIDD1. Chez les hommes, mais non les femmes, atteints de MIDD, la taille est plus petite que celle des diabétiques appariés.¹¹

Initialement incriminé pour expliquer l'hyperglycémie du MIDD, le métabolisme musculaire n'est en réalité pas sévèrement altéré¹⁰ et l'insulinosensibilité est normale,^{4,10,12} en dehors de l'insulinorésis-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9239098>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9239098>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)