

UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR  
ECOLE DOCTORALE: SCIENCES DE LA VIE, DE LA SANTE ET DE  
L'ENVIRONNEMENT  
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Année : 2013

N° d'ordre : 54



**THESE DE DOCTORAT**

Spécialité : Chimie et Biochimie des produits naturels

Présentée et soutenue le 23 Novembre 2013 par :

Ghlana MINT MEILOUD

**Sujet : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE ET GENETIQUE DU DIABETE EN MAURITANIE**

Jury :

---

<b>Président :</b>	Pr. Aynina <b>CISSE</b>	FMPOS/UCAD
<b>Membres :</b>	Pr. Isselmou ould <b>ABDELHAMID</b>	FM/USTM
	Pr. Emmanuel <b>BASSENE</b>	FMPOS/UCAD
	M. El Hadj cheikh Mbacke <b>N'DIAYE</b>	FST/UCAD
	M .Mady <b>CISSE</b>	ESP/UCAD
	Pr. Ahmedou ould <b>HOUMEIDA</b>	FST/USTM
	Pr .Abdoulaye <b>SAMB</b>	FST/UCAD

## **DEDICACES**

*Je dédie ce mémoire :*

*A ma chère mère.*

*A mes frères et à mes sœurs ainsi qu'à toute ma famille*

*Et à tous mes amis pour le soutien moral*

## REMERCIEMENTS

*Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à Monsieur le Professeur Abdoulaye SAMB responsable de la formation doctorale chimie et Biochimie des produits naturels de l'UCAD, pour le soutien qu'il a apporté à cette thèse. Vous trouverez dans ce travail l'expression de ma profonde considération.*

*Je voudrais présenter mes vifs remerciements à Monsieur le Professeur Ahmedou OULD HOUMEIDA, enseignant chercheur à la Faculté des sciences et technologies de université de Nouakchott et responsable de l'unité de recherche sur les biomarqueurs dans la population Mauritanienne qui a su me fournir tous les outils nécessaires à la réalisation de cette thèse. Il a fortement contribué à aiguïser chez moi des qualités telles que l'autonomie et le sens critique qui me permettront, je l'espère, d'atteindre mes objectifs de carrière. Vous trouverez ici, l'expression de mon admiration et de mon profond respect.*

*Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à Madame le Professeur Sonia ABDELHAK, biologiste principale à l'Institut Pasteur de Tunis et responsable de l'unité de recherche UR 04/SP03, pour m'avoir accueillie pendant mes stages des recherche au sein de son laboratoire. Veuillez trouver ici, madame, l'expression de mon profond respect et de ma grande estime.*

*Mes sincères remerciements se destinent au Professeur Aynina CISSE de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontologie de l'UCAD, pour sa participation au jury de thèse en tant que rapporteur et d'avoir consacré de son temps à l'examen et à l'analyse critique de ce manuscrit. Votre grande compétence scientifique et la rigueur de votre enseignement, m'ont nettement marquée. Vous trouverez ici, l'expression de ma reconnaissance, de mon profond respect et de ma grande estime.*

*Je tiens également à témoigner toute ma reconnaissance et adresser mes remerciements à Monsieur Emmanuel BASSEN, professeur à la Faculté de la pharmacie de Dakar qui a accepté d'évaluer ce travail. Vous trouverez dans ces mots l'expression de ma grande gratitude et de mon profond respect.*

*J'adresse mes remerciements au Pr Isselmou OULD ABDHAMID, Chef de service médecine interne au centre hospitalier de Nouakchott, pour avoir accepté de juger cette thèse. Ses qualités humaines et la valeur de son savoir le distinguent. Je suis heureuse de lui exprimer mon estime et ma profonde reconnaissance.*

*Je voudrais aussi exprimer mes sincères remerciements aux Mrs. El Hadj cheikh Mbacké N'DIAYE et Mady CISSE, maitres de conférences respectivement à la faculté des sciences et l'école polytechniques de l'UCAD pour avoir bien voulu évaluer cette thèse.*

*Je tiens à remercier particulièrement monsieur Philippe CLAIR de l'université Montpellier II et madame Rym KEFFI du laboratoire de l'Exploration Moléculaire des Maladies Orphelines d'Origine Génétique et pour l'aide technique précieuse qu'ils m'ont apportée.*

*Je tiens à exprimer toute ma compassion et toute ma gratitude aux patients diabétiques, pour leur collaboration sans laquelle ce travail n'aurait pas pu être réalisé. J'adresse également mes sincères remerciements à monsieur Mohamed Abdallahi OULD ZEINE, directeur de la fondation Maison du diabète, pour l'énorme effort qu'il a fourni pour faire avancer ce travail.*

*Je suis redevable au personnel de la Faculté de Sciences et technologies de Nouakchott, en particulier au professeur Abdelwedoud OULD AHMED LOULY et monsieur Moussa DIARRA, pour leur aide.*

*J'adresse mes chaleureux remerciements à Fatimetou MINT VETEN avec qui j'ai étroitement collaboré dans mes recherches et avec qui j'ai développé une grande complicité.*

*Je tiens à remercier aussi tous mes autres amis du laboratoire, chercheurs et thésards en particulier, Abdalah, Tijani, Khaled, Khadijetou MINT LEKWIRI, BABAH*

*Je remercie nos amis et collaborateurs de l'étranger, en particulier Olfa MESSAOUD , Kaled LASMAR, Mariem BEN REKAYA*

*Je remercie ma famille, tout particulièrement ma mère, pour leurs soutien et encouragements.*

## SOMMAIRE

### ABREVIATIONS

### LISTE DES FIGURES

### LISTE DES TABLEUX

1-Définition et épidémiologie du diabète.....	4
2-Classification du diabète .....	8
2-1- LE DIABETE DE TYPPE 1 (DT1) : .....	8
2-1-1-Définition et Epidémiologie .....	8
2-1-1-1-Le diabète de type 1 auto-immun :.....	9
2-1-1-2-Le diabète de type 1 idiopathique:.....	9
2-1-2-Mécanisme auto-immun du diabète de type 1: .....	9
2-1-2-1-Auto-anticorps ICA (anti-cellules d'îlots de Langerhans): .....	12
2-1-2-2-Auto-anticorps IAA (anti-insuline) .....	12
2-1-2-3-Auto-anticorps anti-GAD (decarboxylase de l'acideglutamique) :.....	13
2-1-2-4-Auto-anticorps anti- IA-2 (tyrosine phosphatase) : .....	13
2-1-3 -La susceptibilité génétique au diabète de type 1: .....	15
2-1-3 -1- La région du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) :.....	16
2-1-3 -2-La région du gène de l'insuline (INS) :.....	17
2-1-3 -3 Le gène CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) :.....	19
2-1-4 -Facteurs de risque environnementaux: .....	19
2-2-LE DIABETE DE TYPPE 2 (DT2).....	20
2-2-1-Définition et épidémiologie .....	20
2-2-2-Physiopathologie du diabète de type 2.....	22
2-2-2-1-Anomalies de l'action de l'insuline ou Insulino-résistance.....	24
2-2-2-1-1- La production hépatique de glucose (PHG) :.....	24
2-2-2-1-2- L'insulino-resistance au niveau périphérique.....	26
2-2-2-2-Anomalies de l'insulino-sécrétion:.....	29
2-2-2-2-1- Anomalies de la pulsatilité et de la cinétique de l'insulinosécrétion .....	29
2-2-2-2-2-Anomalies qualitatives et quantitatives de l'insulino-sécrétion: .....	30
2-2-2-2-3-Anomalies des cellules $\beta$ de Langerhans : .....	30
2-2-3-La susceptibilité génétique du TD2 .....	31
2-2-3-1-Les formes monogéniques de DT2.....	33
2-2-3-1-1-Les diabètes de type MODY .....	33
2-2-3-1-2- Le diabète mitochondrial (MIDD) .....	34
2-2-3-2-Les diabètes polygéniques .....	34
2-2-4-Facteurs de risques environnementaux:.....	37
2-2-4-1 l'obésité: .....	37
2-2-4-2 Facteurs nutritionnels:.....	37
2-2-4-3 Activité physique: sédentarité :.....	38
2-2-4-4 Tabagisme .....	38
2-2-4-5 L'age.....	38
2-2-4-6 Faible poids à la naissance.....	38

<b>3- LES COMPLICATIONS DU DIABETE .....</b>	<b>40</b>
<b>3-1. Complications aiguës du diabète.....</b>	<b>40</b>
<b>3-1-1-Hypoglycémie.....</b>	<b>40</b>
<b>3-1-2- Acidocétose diabétique.....</b>	<b>41</b>
<b>3-2- Complications micro angiopathies du diabète.....</b>	<b>41</b>
<b>3-2-1-Néphropathie .....</b>	<b>41</b>
<b>3-2-2 Neuropathie.....</b>	<b>42</b>
<b>3-2-3 Rétinopathie .....</b>	<b>43</b>
<b>3-2-3 -1-La rétinopathie non proliférante .....</b>	<b>43</b>
<b>3-2-3 -2- La rétinopathie pré-proliférante.....</b>	<b>43</b>
<b>3-2-3 -3- La rétinopathie proliférante.....</b>	<b>43</b>
<b>3-3- Complications macro angiopathies du diabète .....</b>	<b>44</b>
<b>3-3- 1-Maladies cardiovasculaires.....</b>	<b>44</b>
 <b>CHAPITER 1: .....</b>	<b>46</b>
<b>ARTICLE I.....</b>	<b>49</b>
 <b>CHAPITRE II .....</b>	<b>57</b>
<b>ARTICLE II .....</b>	<b>60</b>
<b>Your Submission JDDC-D-12-00252R1.....</b>	<b>61</b>
<b>ARTICLE III :.....</b>	<b>71</b>
<b>CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>91</b>
 <b>ANNEXES .....</b>	<b>101</b>
<b>Annexe 1 : Méthodes d'analyse in-silico .....</b>	<b>101</b>
<b>Annexe2 : Méthodes d'analyse moléculaire .....</b>	<b>103</b>
<b>A-Extraction saline de l'ADN .....</b>	<b>103</b>
<b>B- Extraction de l'ADN par kit à partir du sang .....</b>	<b>104</b>
<b>Annexe 3 : Amplification de l'ADN génomique par la Réaction de</b>	
<b>Polymérisation en Chaîne (PCR).....</b>	<b>106</b>
<b>Annexe 4 : FICHE DE CONSENTEMENT ECLAIRE.....</b>	<b>108</b>
<b>Annexe 5.....</b>	<b>109</b>
<b>Fiche enquête Génétique de diabete .....</b>	<b>109</b>

# Abréviations

AC	Acido-Cétose
ADA	American Diabetes Association
ADO	Antidiabétiques oraux
AND	Acide désoxyribonucléique
BET	Bromure d'éthidium
BMI	<i>Body mass index</i>
Ddl	Degré de liberté
ddNTP	Didésoxyribonucléotides triphosphates
DID	Diabète insulino-dépendant
DNID	Diabète non- insulino-dépendant
dNTP	Désoxyribonucléotides triphosphates
DO	Densité optique
DT1	Diabète de type 1
DT2	Diabète de type 2
EDTA	Acide éthylène diamine tétra-acétique
GAD	Ac anti glutamate decarboxylase
GH	Growth Hormone
IA2	Ac anti tyrosine phosphatase
IAA	Ac anti-insuline
IC	Intervalle de Confiance
ICA	Ac anti-îlots
Kb	Kilo base

LADA	<i>Late auto-immune diabetes</i>
Max	Maximum
MIDD	<i>Maternally inherited diabetes mellitus</i>
MODY	<i>Maturity onset diabetes of the young</i>
N	Nombre
NIDDM	<i>Non insulin diabetes mellitus</i>
NS	Non significatif
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odd ratio
Pb	Paire de base
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PK	Protéinase K
PM	Poids moléculaire
RD	Rétinopathie diabétique
SDS	Sodium dodécyl sulfate
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
TE	Tris-EDTA
TG	Triglycérides
Tpm	Tour par minute
UV	Ultraviolet

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1: Estimation globale de l'évolution de la prévalence du diabète entre 2010 et 2030 (Guillausseau et al, 2000) ( Diabetes Atlas Third Edition, 2006). .....</b>	<b>5</b>
<b>Figure 2: Etapes du processus auto immun du diabète de type 1.....</b>	<b>11</b>
<b>Figure 3: Pathogénèse du DT1. Modèle schématique décrivant l'infiltration et la destruction des ilots de Langerhans au cours du temps (Bresson et al., 2004). .....</b>	<b>14</b>
<b>Figure 4: Représentation schématique de la physiologie de diabète de type 2 .....</b>	<b>23</b>
<b>Figure 5: Représentation schématique du mécanisme de l'insulino-resistance dans le DT2 (d'après Haulot, 2003). .....</b>	<b>28</b>
<b>Figure 6:Schéma des mécanismes qui conduisent au développement des différentes formes de diabètes de type 2 (Guillausseau et al., 2003). .....</b>	<b>32</b>
<b>Figure 7: Représentation schématique des différents loci de susceptibilité au DT2 identifiés (d'après Tiffin et al., 2006).....</b>	<b>36</b>
<b>Figure 8: Représentation schématique de la complexité d'étude de la susceptibilité génétique au DT2.....</b>	<b>39</b>

## **LISTE DES TABLEUX**

<b>Tableau 1 : Prévalence du diabète de type 2 dans diverses populations.....</b>	<b>7</b>
<b>Tableau 2: Différentes régions de susceptibilité liées au DT1 .....</b>	<b>18</b>
<b>Tableau 3: Anthropometric and biochemical characteristics of the studied population .....</b>	<b>67</b>
<b>Tableau 4:Relative frequencies of polymorphic mtDNA sequences between nucleotides 16184 and 16193 in the studied population. C=cytosine nucleotide. T=thymidine. ....</b>	<b>68</b>
<b>Tableau 5: Allele frequencies of mtDNA polymorphisms in T2D patients and Controls in the sequence (nucleotides 16025-16543) .....</b>	<b>69</b>
<b>Tableau 6: Clinical and biochemical characteristics of study subjects .....</b>	<b>83</b>
<b>Tableau 7:Genotype and allele frequencies of the Kir6.2 E23K variant in Mauritanian patients with Type 2 diabetes and control subjects .....</b>	<b>84</b>
<b>Tableau 8:Genotype and allele frequencies of the Kir6.2 E23K variant in Mauritanian Moors patients with Type 2 diabetes and control subjects.....</b>	<b>85</b>

# **INTRODUCTION**

Le diabète est une maladie multifactorielle dont l'étiologie intègre différents facteurs environnementaux, nutritionnels, comportementaux et génétiques. La gravité de cette pathologie est essentiellement liée aux diverses complications chroniques (néphropathie diabétique, la rétinopathie et les problèmes cardiovasculaires..) qui souvent résultent d'un diagnostic retardé ou une mauvaise prise en charge de la maladie.

La FID (fédération Internationale pour le Diabète) estime en effet que parmi les 366 millions de personnes atteintes de diabète, environ 183 millions (soit en moyenne 50%) ne sont pas au courant de leur condition (IDF Diabetes Atlas,2006). Dans les pays en voie de développement, ce taux est de l'ordre de 80% (Whiting et al, 2011).Comme dans la majorité de ces pays, le diabète est devenu une pathologie relativement fréquente en Mauritanie. Sa gravité est reflétée par l'augmentation de la prévalence qui est passée de 1,86 % (Ducorps et al, 1996) en 1996 à 6 % en 2006 (WHO, 2006).

Bien qu'il n'existe pas de statistiques récentes sur l'épidémiologie du diabète en Mauritanie, plusieurs enquêtes non exhaustives, ainsi que les registres médicaux montrent clairement que la population diabétique est toujours en croissance du fait, probablement, de la consanguinité élevée et de l'amélioration du niveau de vie.

En conséquence, parallèlement à l'effet direct sur la santé du patient, le diabète est actuellement classé par les autorités de santé comme un problème de santé publique majeur en Mauritanie engendrant des dépenses importantes liées essentiellement au traitement des complications de cette maladie.

Cependant, peu d'informations sont disponibles sur la prévalence, la distribution et les facteurs spécifiques du diabète dans notre population.

Dans *le premier chapitre* de ce travail, consacré à l'épidémiologie et la susceptibilité génétique du diabète de type 2 en Mauritanie, nous présenterons les résultats d'une étude globale que nous avons effectuée pour déterminer la prévalence, la distribution géographique, l'influence de certains facteurs de risque en particulier l'effet de l'histoire familiale, et le type de transmission du DT2 dans notre population.

Le *deuxième chapitre* est consacré au rôle du facteur génétique dans la prédisposition au diabète de type 2. Dans deux études cas-témoins, nous avons évalué l'association entre différents polymorphismes candidats dont les plus connus sont le T16189C et KCJN11 et la présence de DT2 dans la population mauritanienne.

Ces deux premiers chapitres sont présentés dans la section *Travaux présentés* sous forme d'articles scientifiques acceptés ou soumis pour publication.

Dans la *Discussion générale*, nous avons revu globalement les principaux résultats présentés dans cette thèse dans le contexte bibliographique général.

Dans la partie *Conclusions et Perspectives*, les principales conclusions obtenues sont tirées ainsi que les perspectives que ce travail ouvre pour le développement de la recherche et la prise en charge du diabète en Mauritanie.

Dans les parties *Annexe, Abréviations, Matériels et Méthodes*, sont décrites toutes les informations liées aux expressions, techniques et matériels utilisés pour réaliser expérimentalement ce travail.

Enfin, la section *Références bibliographiques* reprend toutes les citations rapportées dans les différentes sections de ce mémoire.

**SYNTHESE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

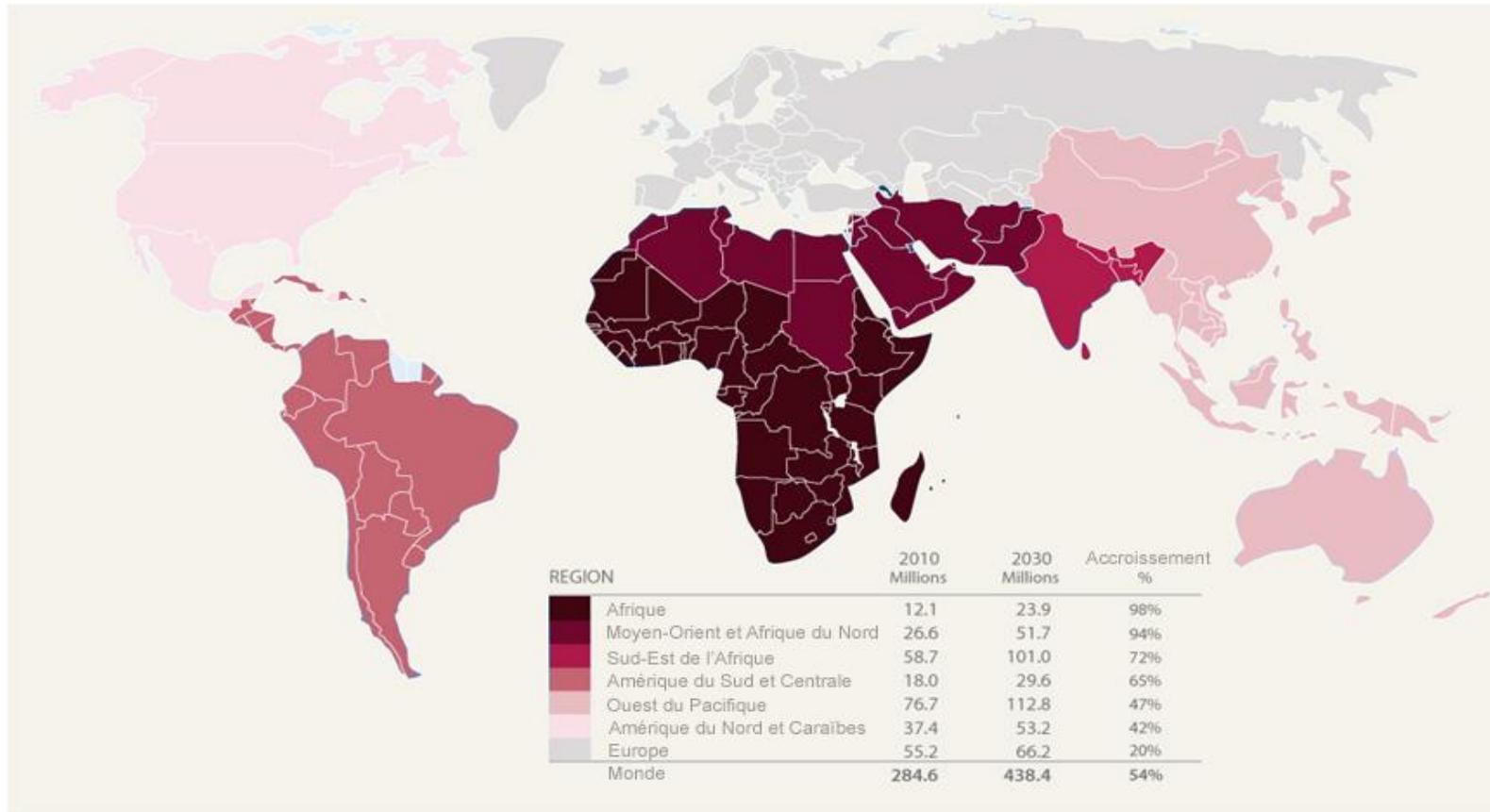
## **1-Définition et épidémiologie du diabète**

Le diabète est un ensemble de troubles métaboliques caractérisés par l'augmentation de la concentration en glucose sanguin (hyperglycémie), due à une défaillance de la sécrétion d'insuline, de son action ou des deux anomalies simultanément. Cette affection aboutit souvent, particulièrement dans le cas d'un diagnostic tardif ou d'une mauvaise prise en charge à des complications (macroangiopathie ou microangiopathie) (Barakat et al., 2009).

Le diabète est une maladie multifactorielle par excellence (Neil et al.1965) car il résulte de l'interaction de plusieurs facteurs principalement environnementaux et génétiques. En effet, au cours des dernières décennies, l'amélioration du niveau socioéconomique, le changement des habitudes alimentaires très riches en graisses et en sucres simples et la sédentarité croissante de la population mondiale se sont traduits par une importante augmentation du nombre de malades du diabète observée dans le monde (Ramachandran et al. 1999; Dunstan et al. 2002).

D'autre part, plusieurs études d'association réalisées dans différentes populations ont aussi montré l'implication de polymorphismes génétiques nucléaires et mitochondriaux dans la susceptibilité au diabète (Guillausseau et al., 2000).

La vision classique du diabète comme une maladie des populations riches des pays industrialisés est progressivement entrain de disparaître du fait de l'accumulation de données épidémiologiques montrant clairement le caractère pandémique de cette maladie qui pose un problème majeur de santé publique surtout dans les pays en voie de développement (figure 1).



**Figure 1: Estimation globale de l'évolution de la prévalence du diabète entre 2010 et 2030 (Guillausseau et al, 2000) (Diabetes Atlas Third Edition, 2006).**

Ainsi, parmi les 366 millions de personnes actuellement diabétiques, plus de 80% vivent dans les pays à faible et moyen revenu contre seulement 40% en 1955 (Whiting et al., 2011).

Du fait de l'urbanisation de la démographie croissante, ce nombre devrait doubler en 2030 (OMS, 2006). La région de l'Est de la Méditerranée présente la prévalence la plus élevée (9,2%) suivie de la région Nord Américaine (8,4%). En Europe, la prévalence varie entre 3 et 10 % (Diabetes Atlas, 2006).

La prévalence du diabète en Afrique est encore imprécise (table 1). Selon l'OMS, sept millions d'Africains sont actuellement atteints de diabète (2,4%) dont 3,3 millions en Afrique de l'ouest. Ce nombre est très probablement sous-estimé car plus de 80% des cas de diabète sont encore non identifiés pour diverses raisons socioculturelles et économiques (Whiting et al., 2011).

**Tableau 1 : Prévalence du diabète de type 2 dans diverses populations  
(S, Zaoui et al. 2007)**

pays	Prévalence homme	Prévalence femme	Prévalence globale
Algérie	20,4 %)	10,7 %).	14,2 %,
Maroc			6%
Tunisie	8,4%	8,7%	8,6%
Mauritanie	-	-	6 %
Sénégal	-	-	3%
Mali	-	-	9. 3%
Jordanie,	-	-	13,6 %,
Liban	-	-	13,2 %
Sultanat d'Oman	13,9 %	14,4 %	2,3 %
Égypte	-	-	9,9 % [
Arabie Saoudite	5,6 %	4,5 %	
Yémen	-	-	3,7 %
Qatar	-	-	9,4 %
Koweït	-	-	8,0 %
Syrie	-	-	9,5 %
Soudan	-	-	3,4
France	-	-	2,5 %

## **2-Classification du diabète**

Bien que tous les types du diabète se définissent par une hyperglycémie, une classification fondée sur la physiopathologie des différentes formes cliniques et génétiques de la maladie a été établie (Alberti et al. 1998).

On distingue en effet trois principaux types de diabète : le diabète de type 1 (TD1), le diabète de type 2 (TD2) et le diabète gestationnel. TD2 et TD1 constituent respectivement les deux formes les plus connues et le plus répandues. Un quatrième type (appelé MODY), très rare, englobe un ensemble d'anomalies génétiques spécifiques liées à la sécrétion et l'action de l'insuline).

### **2-1- LE DIABETE DE TYPE 1 (DT1) :**

#### **2-1-1-Définition et Epidémiologie**

Le diabète de type 1, anciennement appelé diabète juvénile ou diabète maigre ou diabète insulino-dépendant (DID), touche à peu près 10% des individus diabétiques. Sa prévalence varie considérablement selon les pays, avec un minimum en Chine (0,1%) (DIAMOND, 2006) et au Venezuela et un maximum en Finlande (40/100 000) (Tuomilehto et al., 1995). Il est souvent diagnostiqué devant un syndrome cardinal d'association polyuro-polydipsie-polyphagie-amaigrissement et dans 25 % des cas par une acidocétose.

Du point de vue physiopathologique, DT1 est une maladie auto-immune (quand le système immunitaire réagit contre les molécules ou organes du soi) causée par la destruction progressive des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas, qui normalement synthétisent l'insuline. Cette atteinte aboutit finalement à une carence absolue en insuline.

Le processus auto-immun responsable de cette « insulite » pancréatique se déroule souvent sur de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus) avant l'apparition du diabète. On parle de période de pré-diabète. Il survient à la suite de facteurs déclenchants mais souvent sur un terrain de susceptibilité génétique.

La réaction auto-immune peut être dépistée avant l'apparition de l'hyperglycémie par des dosages sanguins d'auto-anticorps (Craighead, 1978 ; Anjos et Polychronakos, 2004). DT1 inclut le diabète dit de type 1 lent et le diabète dit idiopathique :

#### **2-1-1-1-Le diabète de type 1 auto-immun :**

Il s'agit d'une affection auto-immune survenant généralement chez le sujet jeune (enfants, adolescents) qui peut être associée à d'autres maladies comme la thyroïdite, les maladies de Basedow, de Hashimoto, d'Addison, le vitiligo et de Biermer.

La destruction des cellules  $\beta$  par un processus auto-immun est confirmée par la présence d'anticorps anti-cellules d'îlots  $\beta$ , anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD) ou anti-tyrosine phosphatase IA-2 et IA 2 b. Cette forme est fortement associée aux gènes HLA- DQA et DQB du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Elle est aussi influencée par les gènes HLA-DRB du même système. Cette destruction peut être rapide chez enfants et adolescents ou plus lente chez les adultes.

#### **2-1-1-2-Le diabète de type 1 idiopathique:**

Il existe sous deux formes : une forme similaire au diabète l'auto-immun mais sans l'auto-immunité vis-à-vis des cellules  $\beta$ , et une autre forme avec une insulindépendance phasique (Alberti et al., 1998). Ce type, à forte composante héréditaire, touche une minorité de malades du diabète de type 1.

Il est plus fréquent chez les sujets Asiatiques ou Noirs originaires d'Afrique Sub-Saharienne et se caractérise par une insulino-pénie permanente avec céto-acidose et absence d'auto anticorps (Drouin et al., 1999).

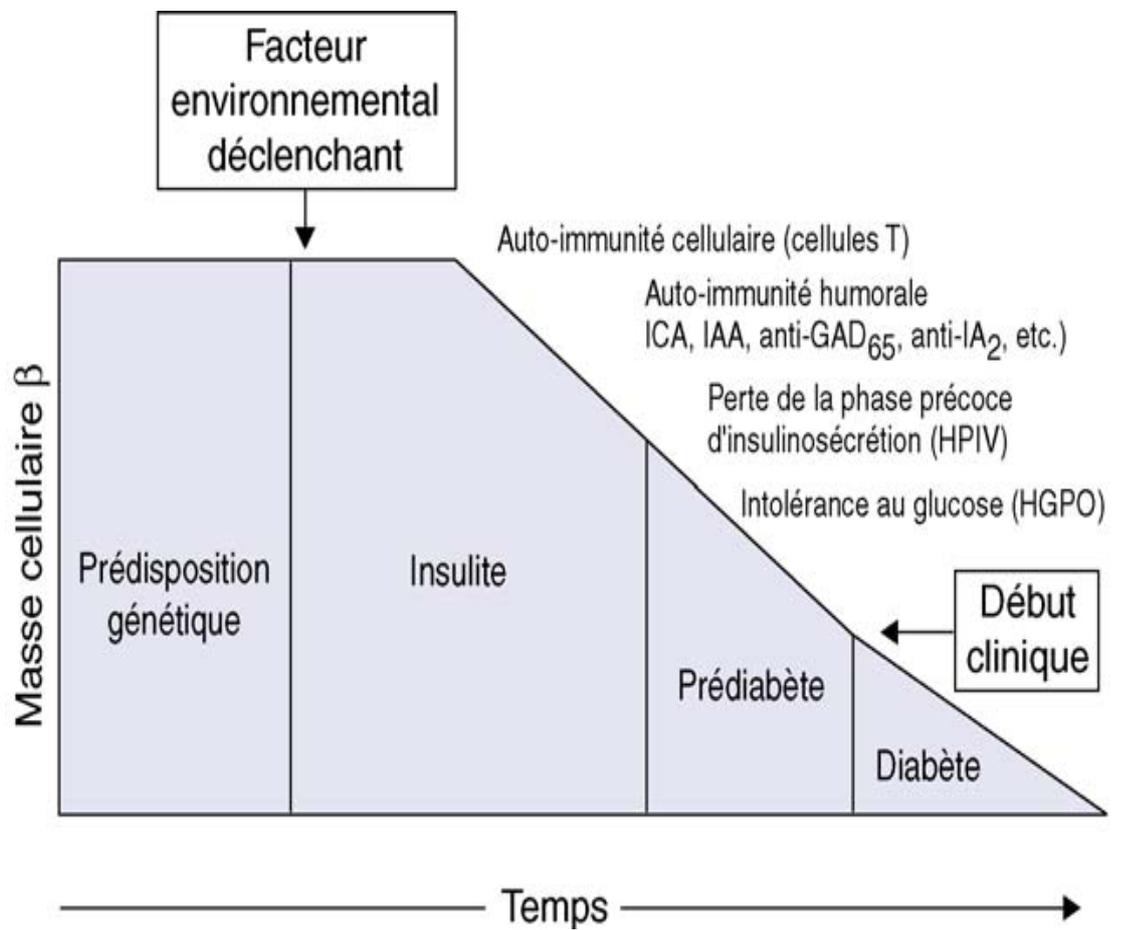
#### **2-1-2-Mécanisme auto-immun du diabète de type 1:**

Le diabète de type 1 est lié à la destruction auto-immune de ces cellules bêta du pancréas. Chez un individu présentant une prédisposition génétique et sous l'influence de facteurs environnementaux, les îlots de Langerhans sont infiltrés par les cellules mononucléées donnant le statut d'insulite.

Dans ces infiltrats sont retrouvés principalement des lymphocytes T CD8 dirigés contre des auto-antigènes des cellules bêta, avec lesquels coexistent des lymphocytes T CD4, des lymphocytes B et des macrophages. Le processus de destruction implique essentiellement l'immunité à médiation cellulaire à travers l'action des lymphocytes CD8 cytotoxiques par activation des cellules CD4 et pourrait passer, entre autres, par des mécanismes d'apoptose.

Le déroulement de la maladie est classiquement représenté en trois phases successives (figure 2) :

- Une phase de latence liée à une prédisposition génétique.
- Une phase préclinique, silencieuse, caractérisée par l'activation du système immunitaire contre les cellules des îlots (insulite) et par la destruction progressive des cellules  $\beta$  pancréatiques.
- Une phase clinique, hyperglycémique qui commence lorsque seulement un faible pourcentage (entre 10 et 20 %) de cellules  $\beta$  fonctionnelles subsiste.



**Figure 2: Etapes du processus auto immun du diabète de type 1**

Le processus d'infiltration à médiation cellulaire est accompagné d'une réponse humorale (production d'anticorps) vis-à-vis de nombreux antigènes naturellement endogènes aux cellules bêta-pancréatiques (figure 3).

Parmi ces antigènes, la glutamate décarboxylase (Glutamic Acid Decarboxylase, GAD), enzyme du métabolisme neuronal, a été récemment retrouvée comme un auto-antigène clé dans le déclenchement de la réaction auto-immune, avant que celle-ci ne s'étende à d'autres antigènes insulaires (Kaufman D, , 1993 Tisch R, , 1993).

Ces auto-anticorps sont détectés durant la phase de pré-diabète et sont donc de bons marqueurs pour suivre la progression de la maladie (Bresson et al., 2004). Les auto-anticorps les plus importants observés dans le DT1 sont:

#### **2-1-2-1-Auto-anticorps ICA (anti-cellules d'îlots de Langerhans):**

Ces anticorps sont détectables chez 80 % des sujets jeunes et disparaissent par la suite chez la majorité de ces patients et sont dirigés contre plusieurs espèces antigéniques intracytoplasmiques. Ils sont détectés par immunofluorescence indirecte par incubation du sérum en présence de coupes de pancréas humain congelé.

#### **2-1-2-2-Auto-anticorps IAA (anti-insuline)**

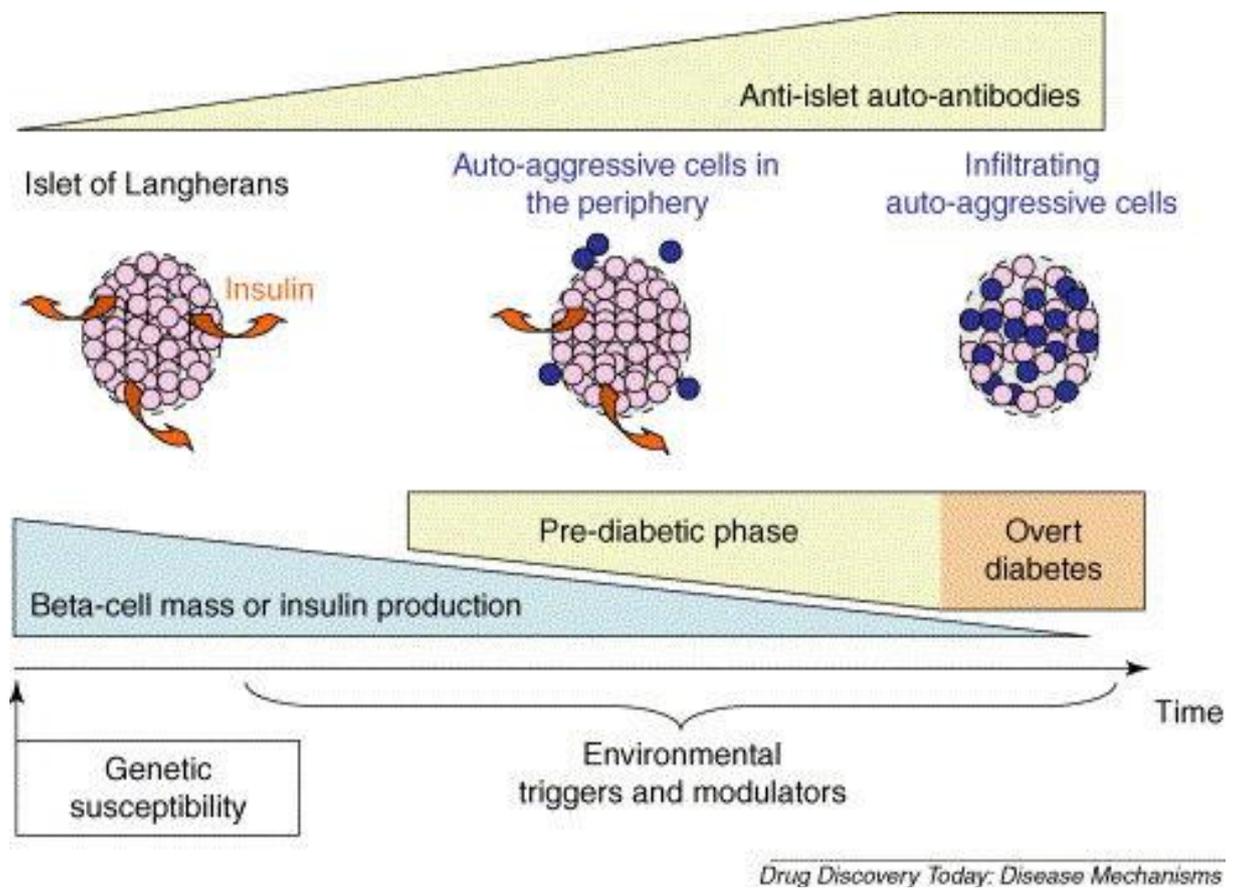
Ils sont présents avant tout traitement par insuline et sont à distinguer de ceux qui apparaissent sous insulinothérapie. Ces anticorps sont présents chez 30 à 40 % des enfants diabétiques. On les retrouve en particulier avant l'âge de 5 ans et notamment chez les sujets HLA DR4. La prévalence des IAA chez les apparentés est classiquement considérée comme peu élevée (3 %) et semble inversement corrélée à une tranche d'âge de 40 à 43.

### **2-1-2-3-Auto-anticorps anti-GAD (decarboxylase de l'acideglutamique) :**

Ces anticorps sont dirigés contre un enzyme ubiquitaire qui est aussi exprimé dans les cellules pancréatiques. Leur présence traduit l'existence d'un processus auto-immun dirigé contre les cellules  $\beta$  du pancréas (El Kadhi et al., 2002). Les anticorps anti-GAD sont présents chez près de 80 % des enfants diabétiques insulinodépendants au début de la maladie, et chez 3 % des apparentés de premier degré. Lorsqu'ils sont les seuls autoanticorps détectés au début de la maladie, ils semblent associés à une progression plus lente de celle-ci (maintien prolongé d'une insulinosécrétion résiduelle).

### **2-1-2-4-Auto-anticorps anti- IA-2 (tyrosine phosphatase) :**

Ils sont dirigés contre une phosphatase membranaire des cellules  $\beta$  pancréatiques et sont présents dans 38 à 51 % des diabètes juvéniles au début et chez 7 % des apparentés (Kulmala et al., 1998). Les anti-IA2 sont témoins de l'imminence de la maladie clinique (Kimpinaki et al., 2000). Le processus auto-immun est étalé sur plusieurs années avant et après l'apparition du diabète.



**Figure 3: Pathogénèse du DT1. Modèle schématique décrivant l’infiltration et la destruction des îlots de Langerhans au cours du temps (Bresson et al., 2004).**

### **2-1-3 -La susceptibilité génétique au diabète de type 1:**

Le diabète de type 1 représente une maladie hétérogène dont l'hérédité est polygénique. Ce caractère héréditaire se traduit par un risque accru de la maladie chez les apparentés d'un sujet diabétique de type 1. Ainsi, un enfant ayant un père diabétique type 1 a plus de risque de développer un diabète de type 1 qu'un enfant ayant une mère diabétique de type 1 (Tuomilehto et al., 1995 Lorenzen et al., 1998 ) reflétant une transmission préférentielle de type paternel.

De plus, la comparaison du risque de diabète chez les germains de malades (6 %) par rapport à celui dans la population générale (0,4 %) est aussi un bon indicateur (Allen et al., 1991) de ce caractère héréditaire de la maladie. Le taux de concordance du diabète de type 1 entre les vrais jumeaux ou jumeaux monozygotes est de 30 à 40 % (Kyvik et al., 1995). Il est 2 à 4 fois plus élevé que chez les jumeaux dizygotes (Dubois-Laforgue et Timsit, 2000).

L'étude de marqueurs polymorphes couvrant l'ensemble du génome dans des familles multiplexes de sujets diabétiques et dans les modèles animaux a permis de localiser plusieurs régions génétiques associées à une susceptibilité au DT1 (Hashimy et al., 1995). Cependant, bien que différents gènes potentiellement impliqués dans le déterminisme du diabète soient avancés, la plupart de ces gènes de prédisposition restent à identifier chez les patients diabétiques.

Actuellement, seuls deux gènes de susceptibilité au diabète de type 1 sont formellement identifiés : les gènes du complexe HLA (human leucocyte antigènes) de classe II et le gène de l'insuline.

### **2-1-3 -1- La région du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) :**

La région du complexe majeur d'histocompatibilité CMH sur le chromosome 6p21 (locus désigné IDDM1) en particulier les allèles des locus HLA DR et DQ semble être le déterminant génétique majeur (40 %) dans la susceptibilité au diabète de type 1 (Todd JA, Nature, 1987).

Elle contient en effet les gènes codant pour les molécules DR, DQ et DP (dites molécules de classe II) dont la fonction est de présenter les peptides antigéniques aux lymphocytes T CD4. L'interaction entre une cellule présentatrice de l'antigène exprimant une molécule HLA et un lymphocyte T exprimant un récepteur capable de reconnaître le complexe HLA peptide entraîne l'activation lymphocytaire B et T. Ainsi certaines molécules des locus HLA-DR et DQ dites « prédisposantes » telles que DR3, DR4, DQB1\*0201, DQB1\*0302, DQA1\*0301, DQA1\*0501) sont retrouvées plus fréquemment chez les sujets diabétiques que dans la population générale alors que d'autres dites « protectrices » comme DR2 et DQB1\*0602 sont comparativement plus rares.

Bien que le polymorphisme allélique des gènes HLA de classe II contribuerait au risque génétique de diabète en déterminant la sélectivité de la liaison des peptides antigéniques et leur interaction avec le récepteur T13-15, les risques absolus de diabète associés à ces molécules restent trop faibles pour que le typage HLA soit utilisé pour dépister le diabète dans la population générale.

La connaissance de l'identité HLA-DR entre un sujet diabétique et un apparenté du premier degré permet cependant de préciser le risque de devenir diabétique pour ce dernier car le risque absolu de diabète lié au HLA-DR est plus important que dans la population générale, mais reste là encore trop faible pour que le typage HLA soit utilisé seul comme méthode de prédiction du diabète.

En dehors des loci HLA, des études systématiques du génome dans des groupes de familles diabétiques de type 1 ont récemment permis de localiser au moins une dizaine de loci de prédisposition au diabète de type 1 chez l'homme (Cox et al, 2001).

### **2-1-3 -2-La région du gène de l'insuline (INS) :**

La région du gène de l'insuline (INS) située au niveau du chromosome 11p15, locus IDDM2, jouerait aussi un rôle important dans la susceptibilité au diabète de type 1. Ce gène contribuerait pour 10 % au risque génétique du diabète, devenant ainsi le deuxième locus de prédisposition.

La région 5' du gène INS contient un polymorphisme de type VNTR qui jouerait un rôle fonctionnel et influencerait l'expression du gène de l'insuline (Bell et al. 1984).

Seulement 40 à 50 % de la susceptibilité génétique au diabète de type 1 est expliquée par les loci HLA et INS. Il est donc clair que d'autres gènes sont également en cause (Risch et al. 1987 Cerna et al, 2008). A cet égard, d'autres loci ont été également localisés sur les chromosomes 15q, 11q13, 6q25, 2q31, 6q27, 3q, 10, ou 14q (désignés respectivement IDDM3, IDDM4, IDDM5, IDDM7, IDDM8, IDDM9, IDDM10 et IDDM11) (**tableau II**).

**Tableau II:** Différentes régions de susceptibilité liées au DT1

<b>Locus IDDM</b>	<b>Localisation</b>
<b>IDDM1 (HLA)</b>	<b>6p21</b>
<b>IDDM2 (<i>INS</i>)</b>	<b>11p15</b>
<b>IDDM3</b>	<b>15q26</b>
<b>IDDM4</b>	<b>11q13</b>
<b>IDDM5 (région du gène <i>SUMO4</i>)</b>	<b>6q25</b>
<b>IDDM6</b>	<b>18q21</b>
<b>IDDM7</b>	<b>2q31</b>
<b>IDDM8</b>	<b>6q25-q27</b>
<b>IDDM9</b>	<b>3q21</b>
<b>IDDM10</b>	<b>10p11-q11</b>
<b>IDDM11</b>	<b>14q24.3-q31</b>
<b>IDDM12 (région du gène <i>CTLA4</i>)</b>	<b>2q33</b>
<b>IDDM13</b>	<b>2q34</b>
<b>IDDM15</b>	<b>6q21</b>
<b>IDDM16</b>	<b>14q32.3</b>
<b>IDDM17</b>	<b>10q25</b>
<b>IDDM18 (région du gène <i>IL12B</i>)</b>	<b>5q31.1-q33.1</b>
<b>IDDM19</b>	<b>2q24</b>

### **2-1-3 -3 Le gène CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) :**

Le gène CTLA-4 situé sur le chromosome 2q33 (IDDM12) est considéré comme un bon candidat en raison de son rôle dans la régulation négative de l'activation lymphocytaire T en induisant l'apoptose des lymphocytes T activés suite à l'interaction avec l'antigène HLA B7 à la surface des cellules présentatrices d'antigène. Cette molécule pourrait donc jouer un rôle important dans le contrôle d'un processus auto-immun en cours (Marron et al., 1997).

Le dimorphisme A/G en position 49 de l'exon 1 du gène CTLA-4 est significativement associé au diabète type 1 dans les populations tunisienne et Anglaise (Kammoun Abid et al., 2001, Ueda et al., 2003)

### **2-1-4 -Facteurs de risque environnementaux:**

Bien que le taux de concordance de 30 à 40 % observé chez les jumeaux monozygotes atteste du rôle de l'élément génétique dans l'incidence du DT1 (Barnett AH, , 1989), ce taux de concordance non absolu suggère que des facteurs d'environnement sont probablement à l'origine du déclenchement du processus auto-immunitaire conduisant à cette pathologie. D'autre part, il a été rapporté qu'un enfant Finlandais a 7 à 8 fois plus de risque de développer un diabète de types 2 qu'un enfant Français (Bodansky et al., 1992)). La réaction auto-immune pourrait aussi être déclenchée par des facteurs toxiques ou viraux (Akerblom et al., 2002).

De plus, il a été rapporté que l'introduction précoce du lait de vache dans l'alimentation des enfants est responsable d'une augmentation de l'incidence du DT1 (Knip et Akerblom, 1999 Virtanen et al., 2000). En effet, une homologie entre un fragment de l'albumine (ABBOS) et une protéine d'îlot de 69 kDa (P69) a été mise en évidence, ce qui peut expliquer le déclenchement d'un processus immunitaire détruisant la cellule  $\beta$  par une réaction croisée.

Le rôle des virus dans la pathogénie du diabète de type 1 est suspecté mais non démontré. Ainsi, la haute prévalence du diabète de type 1 (environ 20 %) en cas de rubéole congénitale (Ohashi et al., 1991) ou la présence du virus Coxsackie B4 isolé dans le pancréas d'enfant décédé (Albert et Inman, 1999) lors d'une acido-cétose inaugurale sont en faveur de cette hypothèse. Certains virus pourraient en effet présenter un antigène commun avec des protéines des cellules  $\beta$  (virus Coxsackie ou Cytomégalovirus).

L'infection virale pourrait alors être responsable de la sécrétion de cytokines, en particulier d'interféron  $\gamma$ , favorisant par différents mécanismes le développement de la réaction auto-immune au niveau pancréatique (Adams et al., 1988).

## **2-2-LE DIABETE DE TYPE 2 (DT2)**

### **2-2-1-Définition et épidémiologie**

Le diabète de type 2 anciennement appelé diabète de l'adulte ou diabète non insulino-dépendant (DNID) est la forme la plus commune de diabète et touche environ 90 % des individus diabétiques. Il se caractérise typiquement par la découverte fortuite d'une hyperglycémie chez un sujet de plus de 40 ans avec un surpoids, ou ayant été obèse dans le passé, avec surcharge pondérale à prédominance abdominale (rapport taille / hanche supérieure à 0,8 chez la femme et à 0,95 chez l'homme).

DT2 est souvent associé à une hypertension artérielle essentielle et/ou à une hypertriglycéridémie. Le diagnostic se fait le plus souvent lors d'un examen systématique. En effet, le diabète de type 2 est asymptomatique. Le retard de diagnostic est en moyenne de 5 ans. Ainsi, dans 20 % des cas, il existe une complication du diabète au moment du diagnostic. Le risque de développer le diabète de type 2 augmente avec l'âge.

Le diabète non de type 2 résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression semble dépendre principalement de facteurs environnementaux, au premier rang desquels, on peut citer la consommation excessive de graisses saturées, de sucres rapides, la sédentarité, l'obésité, l'âge, le faible poids à la naissance et le tabagisme.

L'insulino-déficience responsable de l'hyperglycémie du diabète de type 2 est précédée par 10 ou 20 ans, d'hypersecretion insulinique (hyperinsulinisme) secondaire à une insulino-résistance des tissus périphériques. L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le DT2 est l'insulino-résistance.

En 2006, Le diabète de type 2 affectait environ 180 millions de personnes dans le monde entier (OMS, 2006) avec une prévalence variable d'une population à une autre : Afrique (2,4 %) , Amérique du nord (14,13 %), Europe (2,9 %), Asie (1,83 %).

Certaines ethnies sont particulièrement à risque tels les Polynésiens en Nouvelle-Calédonie (15,3 %) et les sujets originaires d'Amérique du Nord (Indiens Pima) (50%). En Europe, une grande variation des prévalences est aussi observée : au nord une moyenne de 2,4 %, à l'ouest de 2,8 %, au sud de 4,1 % et à l'est de 2,5 %.

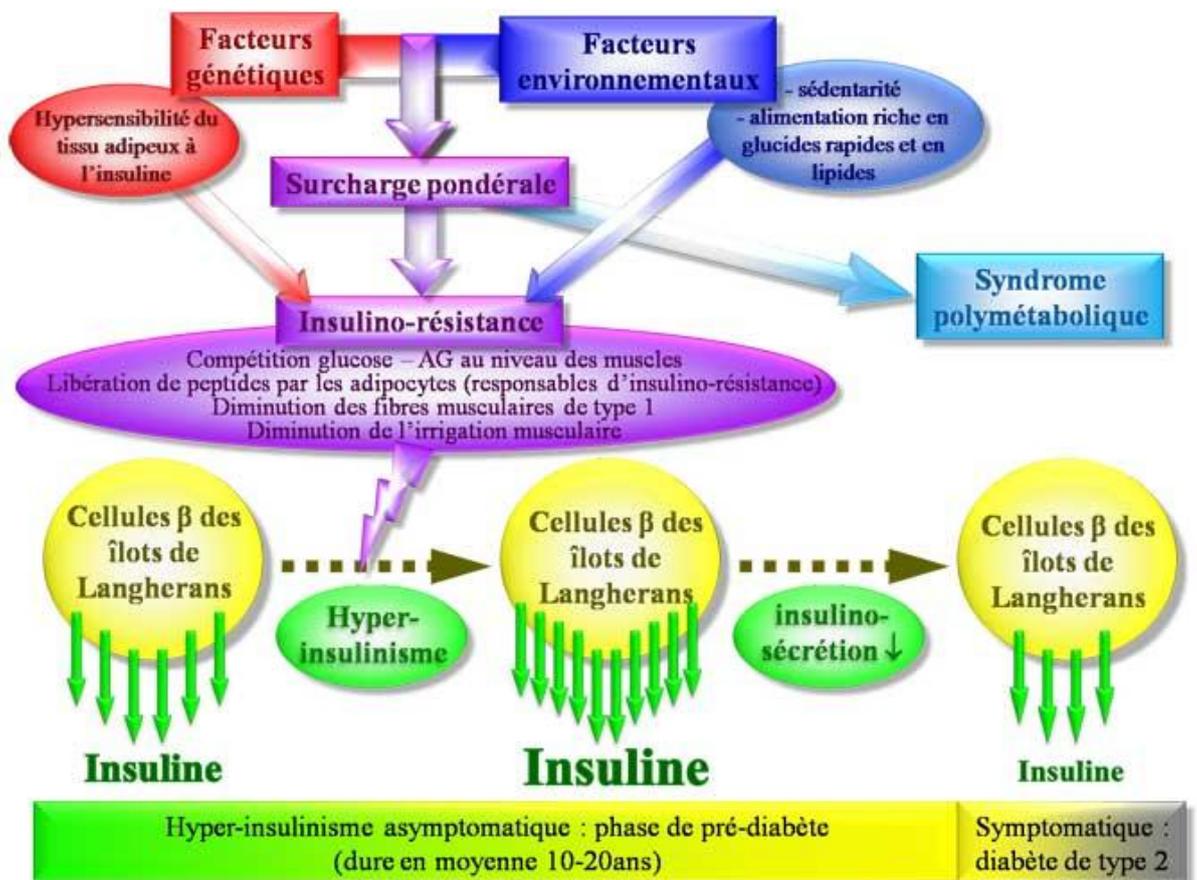
Les prévalences les plus élevées sont en Finlande et en Estonie. L'urbanisation rapide qui a gagné la majorité des populations du globe s'est accompagnée d'un accroissement très important de la proportion diabétique (Dunstan et al., 2002). Cette tendance a été observée dans plusieurs pays en particulier dans les centres urbains des pays en développement (Diabetes Atlas, 2006). Les projections de l'OMS estiment que le diabète type 2 pourrait atteindre 250 millions de personnes en 2025.

### **2-2-2-Physiopathologie du diabète de type 2**

Le diabète de type 2 est la conséquence de deux processus majeurs qui sont d'une part la diminution de la sensibilité tissulaire aux effets hypoglycémisants de l'insuline (insulino-résistance) au niveau du muscle squelettique, du tissu adipeux et du foie, d'autre part de la déficience de l'insulino-sécrétion se traduisant par l'incapacité des cellules  $\beta$  pancréatiques à contrecarrer de manière appropriée cette résistance périphérique (figure 4).

Au début de la maladie, la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  est conservée avec une résistance à l'action de l'insuline. Aussi, la diminution d'entrée du glucose dans la cellule musculaire et son défaut de stockage jouent-ils un rôle important dans la genèse de l'hyperglycémie. Ces deux défauts seraient présents, l'un et/ou l'autre, plusieurs années avant le développement du diabète de type 2 alors que les sujets sont encore normoglycémiques (Lillioja S, N Engl J Med, 1993).

De plus, une fois que l'hyperglycémie chronique du diabète de type 2 est établie, tous les éléments normalement impliqués dans l'homéostasie glucidique semblent être déréglés rendant alors impossible d'affirmer la nature de l'anomalie primitive en cause (DeFronzo, 1992, 1997).



**Figure 4:** Représentation schématique de la physiologie de diabète de type 2

### **2-2-2-1-Anomalies de l'action de l'insuline ou Insulino-résistance**

L'insulino-résistance se définit comme la nécessité d'un excès d'insuline pour obtenir une réponse à l'hormone quantitativement normale. Elle se traduit par une moindre efficacité de l'insuline sur ses tissus cibles. L'insulino-résistance au cours du diabète de type 2 concerne essentiellement le foie et les tissus périphériques insulino-dépendants (muscle squelettique et tissu adipeux).

Le principal site de l'insulino-résistance est le muscle dans lequel le défaut est localisé en aval du récepteur de l'insuline, au niveau de la voie métabolique non oxydative du glucose, où se fait la synthèse de glycogène (glycogénogenèse).

Les autres sites d'insulino-résistance sont l'adipocyte et le foie. La diminution de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles n'est pas responsable d'un diabète si elle est isolée, sans déficit de l'insulino-sécrétion (Gerich et al., 2000).

En revanche, l'insulino-résistance est le révélateur du diabète ou de l'hyperglycémie chez les sujets génétiquement prédisposés. L'action de l'insuline dans les tissus insulino-dépendants, passe par trois niveaux : un niveau pré-récepteur, récepteur et post récepteur. Une insulino-résistance se manifeste lorsqu'apparaît une altération de l'action de l'insuline à l'un de ces niveaux.

#### **2-2-2-1-1- La production hépatique de glucose (PHG) :**

La production hépatique de glucose, constituée par la glycogénolyse et la gluconéogenèse hépatiques, est normalement inactivée par l'insuline. Chez les patients diabétiques de type 2, elle est augmentée de 20 % environ par rapport à un sujet en bonne santé.

De plus, la PHG est étroitement corrélée à l'hyperglycémie. Cette corrélation suggère que l'élévation de la PHG détermine l'hyperglycémie à jeun au cours du diabète de type 2. L'augmentation de la PHG résulte d'une augmentation de la néoglucogénèse non compensée par la baisse de la glycogénolyse. L'augmentation de la néoglucogénèse résulte de 3 mécanismes :

- une augmentation de la glucagonémie
- un afflux des précurseurs glucoformateurs
- une augmentation de la disponibilité des acides gras libres circulants (AGL).

L'augmentation de la glucagonémie stimule l'expression des gènes codant pour les enzymes de la néoglucogénèse, en particulier la phosphoenolpyruvate carboxy kinase (PEPCK).

L'afflux des précurseurs glucoformateurs résulte de la lipolyse due (afflux de glycérol) accrue due à la moindre inhibition de la lipase hormonosensible du tissu adipeux et au recyclage accru du lactate au niveau musculaire (cycle de Cori).

L'augmentation de la disponibilité des acides gras libres circulants résulte de la moindre inhibition de la lipase adipocytaire (insulino-résistance du tissu adipeux). L'augmentation des AGL libres s'accompagne d'une augmentation de leur afflux au foie où ils sont oxydés. L'oxydation intra-hépatique des acides gras fournit l'acétyl-CoA, l'énergie (ATP) et le NADH nécessaires au fonctionnement de la néoglucogénèse.

La seule élévation de la néoglucogénèse n'explique pas l'augmentation de la PHG. En effet, chez le sujet normal, lorsque l'on stimule la néoglucogénèse, la PHG n'augmente pas. Ce phénomène est appelé auto-régulation de la PHG. En fait, au cours du diabète de type 2, il existe une surexpression de la glucose 6 phosphatase et une sous-expression de la glucokinase. Ces anomalies favorisent l'orientation du glucose 6 phosphate produit en excès par l'augmentation de la néoglucogénèse vers la formation de glucose qui est exporté dans la circulation.

En période post-prandiale, en réponse à l'hyperglycémie et à l'hyperinsulinémie, la production endogène de glucose est moins inhibée chez le diabétique de type II que chez le sujet en bonne santé. Ce phénomène est probablement dû à la fois au fait que la néoglucogénèse est moins inhibée et à l'inhibition plus faible par l'insuline de l'activité de la glucose 6-phosphatase. Cette inhibition limitée de la PHG en réponse à un repas est responsable à elle seule de l'hyperglycémie post-prandiale excessive.

En effet, l'absorption intestinale des glucides n'est pas altérée et l'utilisation totale du glucose n'est pas différente de celle chez le sujet sain car l'hyperglycémie plus importante compense le déficit de sensibilité à l'insuline des tissus périphériques.

#### **2-2-2-1-2- L'insulino-résistance au niveau périphérique**

L'insulino-résistance est une diminution de la capacité de l'insuline à stimuler l'utilisation du glucose. Le muscle squelettique est le principal tissu responsable du déficit d'utilisation du glucose (figure 5).

##### ➤ **Le défaut pré récepteur :**

Dans cette anomalie, on observe une abolition du pic précoce de l'insulino-sécrétion chez le diabétique de type 2 (phénomène de glucotoxicité). La normalisation de la glycémie améliore l'insulino-résistance chez ces patients, quelle que soit la manière de l'obtenir (insuline, hypoglycémiant oraux, diététique). Ceci indique qu'il existe une composante de l'insulino-résistance qui est acquise en plus de l'insulinorésistance d'origine génétique. En effet, l'hyperglycémie chronique induit une diminution de la sécrétion d'insuline en réponse à une augmentation du glucose sanguin.

##### ➤ **Le défaut récepteur :**

Chez les diabétiques de type 2, l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline est diminuée, ce qui n'est pas observé chez les sujets obèses insulino-résistants non diabétiques. L'amélioration de l'équilibre glycémique corrige l'activité tyrosine kinase du récepteur.

➤ **Le défaut post récepteur :**

A ce niveau d'action de l'insuline, le mécanisme de l'insulino-résistance (notamment dans le muscle) semble siéger au niveau post récepteur. Les techniques de biologie moléculaires ont montré une diminution de l'activité Tyrosine Kinase dans les récepteurs musculaire et hépatique des patients diabétiques de type 2, associée à une altération des transports du glucose (Kahn, 1992).

Cinq transporteurs de glucose et un transporteur de fructose ont déjà été identifiés (Kahn, 1992):

**Le GLUT1 :**

Il est le premier avoir été identifié et est fortement retrouvé dans les vaisseaux sanguins et la barrière hémato-méningée.

**Le GLUT2 :**

C'est un transporteur à basse affinité qui est retrouvé au niveau du foie, de l'intestin, du rein et des cellules  $\beta$  pancréatiques. Il permet la sortie ou l'entrée du glucose dans le foie en fonction de l'état nutritionnel.

**Le GLUT3 :**

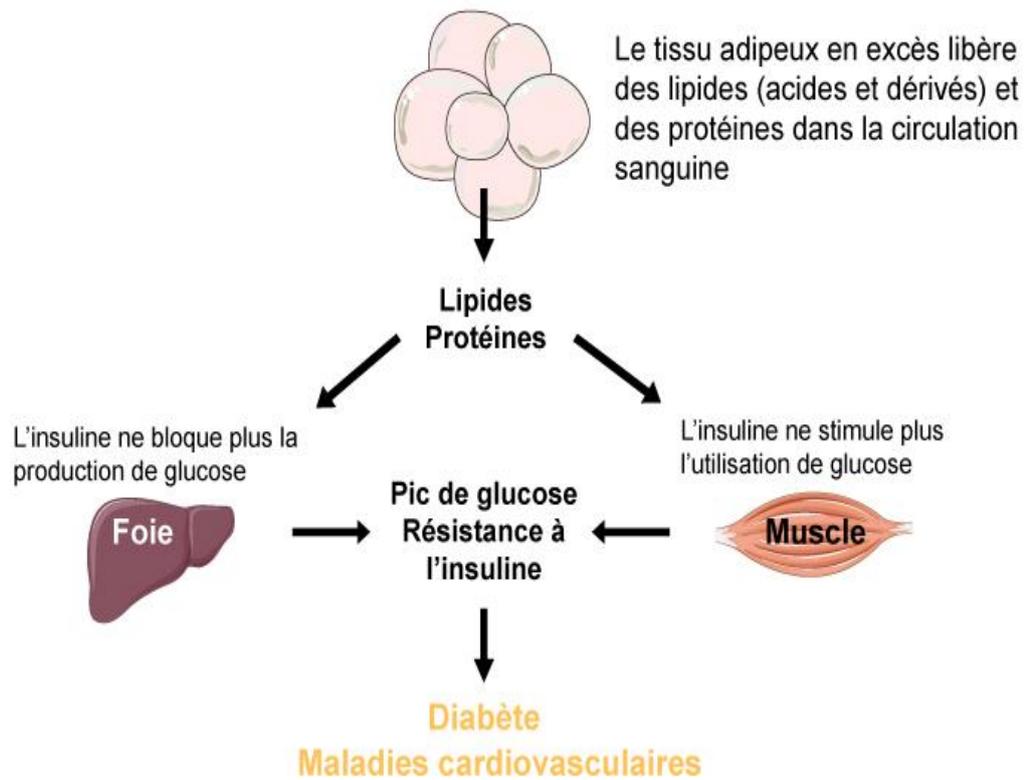
Il est le transporteur responsable du maintien du débit basal de glucose dans les neurones.

**Le GLUT4**

C'est le transporteur du glucose responsable de l'entrée de glucose en hyperinsulinémie. Ce transporteur migre sous l'effet de l'insuline à partir d'un pool intracytoplasmique vers la membrane. Ce phénomène est appelé translocation du transporteur.

**Le GLUT5**

IL est important aussi dans le transport physiologique du fructose.



**Figure 5:** Représentation schématique du mécanisme de l'insulino-résistance dans le DT2 (d'après Haulot, 2003).

### **2-2-2-2-Anomalies de l'insulino-sécrétion:**

Les altérations de l'insulinosécrétion sont le dénominateur commun de toutes les formes de diabète (Guillausseau et al., 1994). Elles se divisent en cinq classes, regroupées sous le terme de dysfonction insulaire : anomalies de la cinétique, anomalies qualitatives, anomalies quantitatives et anomalies évolutives.

#### **2-2-2-2-1- Anomalies de la pulsatilité et de la cinétique de l'insulinosécrétion**

##### ➤ **Pulsatilité :**

La sécrétion de l'insuline se caractérise par 2 types d'oscillations :

Les oscillations rapides de faible amplitude, survenant toutes les 10 à 15 minutes à l'état basal et qui proviennent probablement de l'activité d'un «pace maker» intra pancréatique puisqu'elles sont observées dans les îlots de Langerhans isolés.

Les oscillations plus lentes qui ont lieu toutes les 150 à 180 minutes, déterminées par la boucle de rétro contrôle de l'insuline. La perte de la pulsatilité de la sécrétion d'insuline diminue l'efficacité de celle-ci. En effet, la libération pulsatile de l'insuline est en corrélation avec les oscillations des concentrations intracytoplasmiques de  $Ca^{2+}$  (ou  $Ca^{2+}$  ?) qui contrôlent l'exocytose des grains d'insuline (Bergsten et al., 2000). Ce caractère oscillatoire pourrait avoir un effet protecteur (Trump et al., 1995) car il limite le risque de surcharge calcique des cellules  $\beta$  pancréatiques. Des concentrations élevées et prolongées en  $Ca^{2+}$  sont en effet couplées au déclenchement des signaux d'apoptose de celle-ci (Bergsten et al., 2000).

De plus, au cours du DT2, il existe une diminution ou une disparition de la sécrétion oscillatoire rapide de l'insuline, qui constitue un des éléments de la dysfonction insulaire (Polonsky et al., 1988).

## ➤ Cinétique

Une disparition de la phase précoce de l'insulinosécrétion après administration intraveineuse de glucose a été décrite chez les patients atteints de DT2. Bien que la deuxième phase de l'insulinosécrétion rende compte de la plus grande partie de l'insuline sécrétée, la phase précoce est cruciale pour le contrôle de la glycémie et agit comme un signal en « préparant » le foie et en permettant l'augmentation de la clairance du glucose (Guillausseau et al., 2003).

### **2-2-2-2-Anomalies qualitatives et quantitatives de l'insulino-sécrétion:**

Les anomalies qualitatives de la sécrétion d'insuline due à la dysfonction insulaire sont responsables d'une augmentation de la sécrétion de la pro-insuline et de peptides immatures, comme la pro-insuline clivée en 32-33, qui représentent 40 % des peptides sécrétés par les cellules  $\beta$  contre 5 % chez les témoins non diabétiques (Temple et al., 1990). D'autre part, la sécrétion excessive de prohormones est précoce puisqu'elle a été observée dans l'intolérance au glucose et dans le diabète gestationnel.

Elles semblent spécifiques au DT2 car elles ne sont pas retrouvées dans les états d'insulino-résistance primitive avec hyperinsulinémie réactionnelle rencontrés chez les personnes obèses (Wang et al., 1997) ou dans les troubles de la glycorégulation des hépatopathies (Kruszynska et al., 1997).

### **2-2-2-2-3-Anomalies des cellules $\beta$ de Langerhans :**

Ce sont des anomalies anatomiques du pancréas liées à une réduction de la masse des cellules insulaires qui cependant ne dépassent jamais plus de 50 % et ne peuvent donc pas expliquer la totalité du déficit sécrétoire. (Guillausseau et al., 2003).

Il est toutefois difficile de cerner l'anomalie d'origine dans le diabète de type 2, et l'on peut penser que l'une des deux anomalies (anomalies de l'insulino-sécrétion, anomalies de l'insulino-résistance) se déclenchent discrètement à un stade donné, favorisant par conséquent, l'apparition de l'autre anomalie, celle-ci ne faisant qu'aggraver la première.

Cependant, l'importance relative de ces deux anomalies varie considérablement d'un patient à l'autre ou chez un patient donné au cours de l'évolution de la maladie.

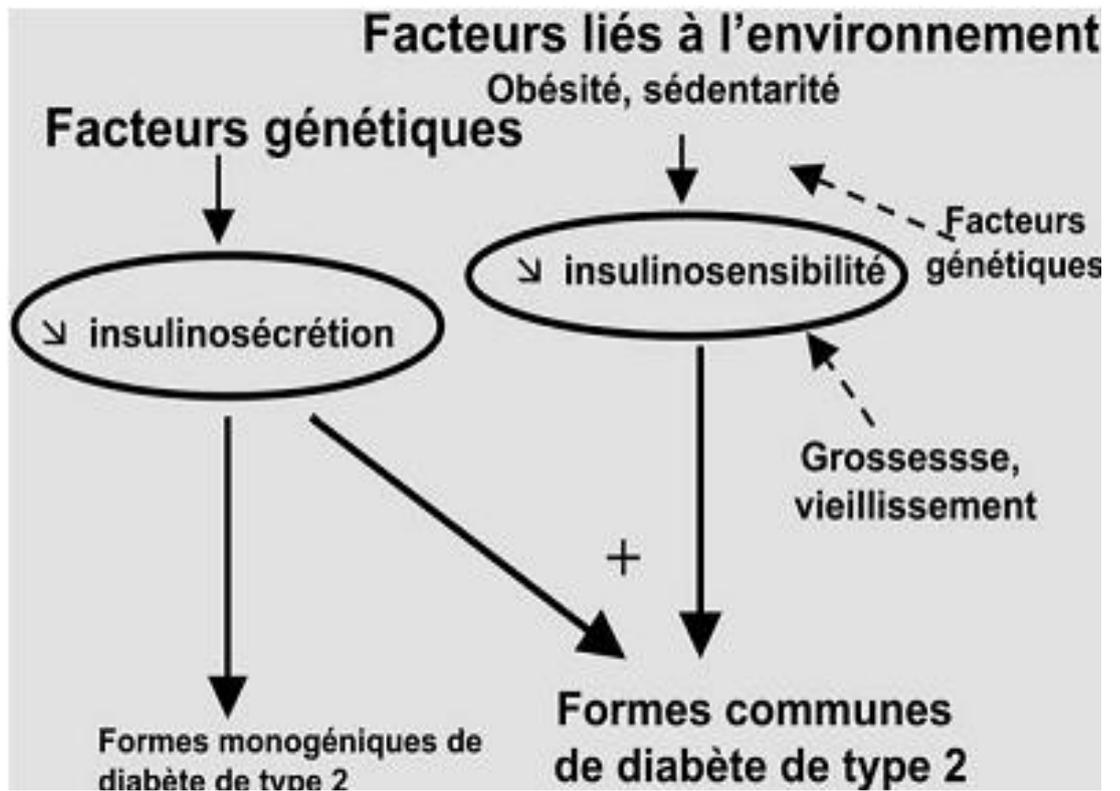
A cet égard, des simulations mathématiques des effets unitaires des composantes métaboliques du diabète de type 2 (l'insulino-résistance hépatique, l'insulino-résistance périphérique et la dysfonction insulino-sécrétoire) ont montré qu'aucune de ces composantes ne peut, à elle seule, expliquer toutes les altérations métaboliques observées dans le diabète de type 2 (Rudenski AS, *Metabolism*, 1988) qui est donc, à la fois, une maladie du pancréas endocrine et des principaux organes cibles de l'insuline comme le foie, le muscle et le tissu adipeux (RA, De Fronzo, 1988 , 1992).

### **2-2-3-La susceptibilité génétique du TD2**

Le diabète de type 2 est un exemple typique des maladies multifactorielles où le risque individuel est défini par l'interaction des facteurs génétiques et environnementaux (figure 6) (Stumvoll et al., 2005). L'implication du patrimoine génétique individuel dans l'étiologie du diabète type 2 repose sur plusieurs résultats scientifiques.

En effet, les études de gémellarité ont montré une concordance quasi absolue dans l'apparition du diabète de type 2 chez des jumeaux monozygotes (Barnett AH, , 1981). L'existence d'une très forte agrégation familiale du diabète type2 a aussi été démontrée dans diverses populations : 38 % des apparentés de premier degré à des patients diabétiques développent un diabète de type 2 contre seulement 6 % chez les contrôles (Köbberling J, 1982 McCarthy M, 1993).

Des études de liaison dans tout le génome humain (Whole Genome Linkage Scans) ont été entreprises pour identifier des gènes impliqués dans le DT2. Cette approche a été combinée à celle basée sur les études familiales qui utilisent la recherche d'association significative entre des « gènes candidats » et la maladie (Ghosh et schork, 1996).



**Figure 6:** Schéma des mécanismes qui conduisent au développement des différentes formes de diabètes de type 2 (Guillausseau et al., 2003).

**Du point de vue génétique, il existe deux formes de DT2:**

### **2-2-3-1-Les formes monogéniques de DT2**

Les corrélations génotype-phénotype ont permis la découverte de gènes impliqués dans l'homéostasie du glucose (Guillausseau et al.2003). Ils constituent une preuve que la tolérance au glucose est déterminée génétiquement.

Dans les formes simples de diabète familial (5-10%), une mutation d'un seul gène est suffisante pour entraîner une hyperglycémie chronique. Les diabètes monogéniques ont un début souvent précoce avec une forte pénétrance. Il s'agit essentiellement des diabètes de type MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) et des diabètes par cytopathie mitochondriale.

#### **2-2-3-1-1-Les diabètes de type MODY**

On distingue au moins cinq types différents de ce diabète. C'est un diabète d'hérédité autosomale dominante, non insulino-dépendant et survenant avant l'âge de 25 ans, parfois même dans l'enfance. Les patients MODY ont en général des concentrations normales ou basses d'insuline témoignant d'une anomalie primitive de l'insulinosécrétion (Velho G, , 1997).

Les gènes les plus fréquents dans cette forme de diabète sont celui de la glucokinase GCK (enzyme-clé du métabolisme cellulaire du glucose dans les cellules insulinosécrétrices du pancréas endocrine et dans les hépatocytes) et les gènes codant pour les facteurs de transcription HNF-1 $\alpha$ , HNF-1 $\beta$  et HNF-4 $\alpha$  (Owen et McCarthy et al., 2007).

### **2-2-3-1-2- Le diabète mitochondrial (MIDD)**

La transmission plus importante du diabète de type 2 par les mères diabétiques et la présence de familles de diabétiques à hérédité purement maternelle avec une apparition précoce du diabète (généralement avant l'âge de 45 ans) a conduit plusieurs équipes à étudier le rôle du génome mitochondrial. Cette démarche est d'autant plus justifiée que certaines cytopathies mitochondriales s'accompagnent souvent d'anomalies de la glycorégulation.

Une mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial, située dans la séquence codant l'ARN de transfert de la leucine (ARN<sub>t</sub>leu3243), a été découverte dans des familles européennes et Japonaises. Cette mutation coségrège avec un diabète de type 2 et une surdité (Maternally Inherited Diabetes and Deafness, MIDD) (Van den Ouweland JM, , 1992 Awata T, 1993).

Environ 2% de MIDD ont été retrouvés dans la cohorte de familles diabétiques type 2 françaises (Vionnet N, , 1993). Là encore, des anomalies précoces de la sécrétion de l'insuline ont été retrouvées chez des sujets non diabétiques mais porteurs du variant ARN<sub>t</sub>leu3243 (Velho G, , 1996). En dehors de cette mutation ponctuelle et peut-être de quelques autres mutations plus rares (Alcolado et al., 1991), des délétions exceptionnelles de larges portions de l'ADN mitochondrial entraînent un diabète insulino-requérant, associé à d'autres pathologies en particulier d'ordre neurologique (Ballinger et al., 1989).

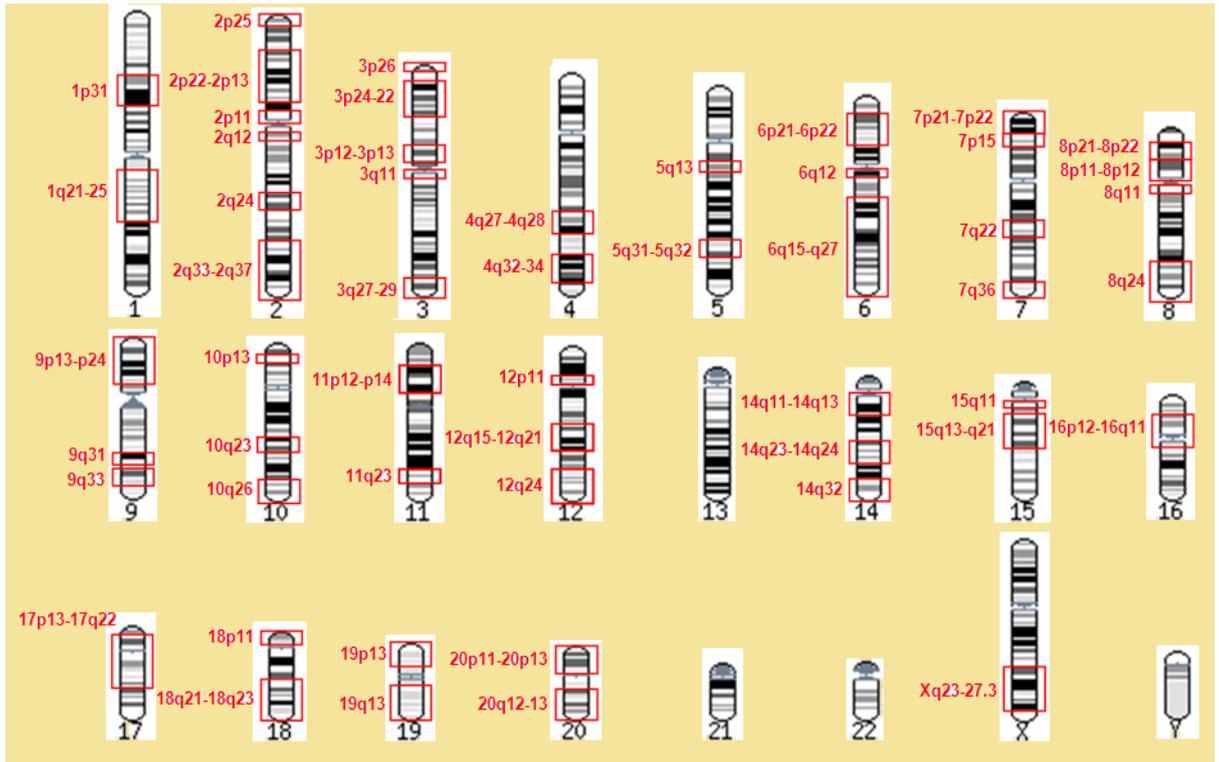
### **2-2-3-2-Les diabètes polygéniques**

Ces formes de diabète représentent 90 à 95% des cas de DT2 et sont liées à un déficit de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité/résistance. Plusieurs gènes ont été prédits comme prédisposant à la maladie.

Cependant, à cause des interactions gènes-gènes et gènes-environnement, la base génétique du DT2 est difficile à élucider et l'identification des gènes impliqués n'est pas encore achevée (Barroso et al., 2005).

L'approche « gène candidat » a été la plus utilisée pour l'étude des formes polygéniques de diabète type 2 (figure 7). Cette approche consiste à étudier un gène codant une protéine qui intervient directement dans le maintien de l'homéostasie glucidique ou qui est exprimée dans des tissus potentiellement impliqués dans la pathogénie du diabète type 2. Les gènes « diabétogènes » démontrés à ce jour sont exprimés dans les cellules  $\beta$ -pancréatiques où ils interviennent dans l'insulino-sécrétion. Ainsi, des associations positives entre le diabète type 2 et des mutations ou polymorphismes des gènes comme GCK, (gène du récepteur au glucagon) , SUR (du récepteur aux sulfamides), KCN ( des canaux potassiques) ont été observées dans plusieurs populations.

Une association de ces polymorphismes avec le diabète type 2 avec une obésité morbide a été observée dans 5 à 8% de sujets de deux cohortes Françaises (Hani EH, Diabetes, 1997).



**Figure 7: Représentation schématique des différents loci de susceptibilité au DT2 identifiés (d'après Tiffin et al., 2006).**

#### **2-2-4-Facteurs de risques environnementaux:**

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que la susceptibilité génétique au diabète de type 2 est souvent associée à d'autres paramètres qui «faciliteraient» l'apparition de la maladie comme l'obésité, la sédentarité, la qualité de l'alimentation, le tabagisme, l'âge et le faible poids à la naissance (figure 8).

##### **2-2-4-1 l'obésité:**

L'obésité, en particulier la répartition androïde des graisses ou obésité centrale (partie supérieure du corps et l'abdomen) est considérée depuis longtemps comme facteur de risque pour le diabète de type 2. En effet, environ 90 % des sujets diabétiques de type 2 ont un excès pondéral (Basdevant et al, 1998).

Des études récentes ont démontré qu'une obésité modérée multiplie le risque d'apparition d'un diabète de type 2 par un facteur 2, une obésité moyenne par un facteur 5 et une obésité sévère par un facteur 10 (Bjomtorp, 1991).

D'autres facteurs environnementaux comme l'alimentation hypercalorique ou hyperlipidique, la sédentarité joueraient un rôle majeur dans la genèse du diabète de type 2 car ils conduisent à la constitution du surpoids .

##### **2-2-4-2 Facteurs nutritionnels:**

Une alimentation riche en acides gras saturés favoriserait ou aggraverait l'insulino-résistance (Colditz et al.,1992). En effet, il existe une relation inverse entre la sensibilité à l'insuline et la teneur en acides gras saturés des phospholipides membranaires musculaires, cette teneur étant en partie déterminée par la nature des graisses consommées(Jenkis et al., 1987).

Les glucides ne créent pas de diabète de novo. Ils peuvent seulement être hyperglycémiant chez des sujets à très fort risque de diabète soit par leur hérédité, soit par leur âge. Les études épidémiologiques semblent indiquer que la nature des glucides consommés est importante à cet égard. Les aliments à fort index glycémique et pauvres en fibres pourraient être diabétogènes chez les sujets fortement prédisposés au diabète.

#### **2-2-4-3 Activité physique: sédentarité :**

Plusieurs études ont mis en évidence que d'activité physique diminue le risque de développer le DT2 (Lunch et al., 1996 Sherman et al., 1998). La sédentarité associée avec et une élévation des lipides circulants et la consommation glucidique favoriserait une résistance à l'action de l'insuline. Cependant, une activité physique plus importante et régulière ainsi que la modification des apports alimentaires ont fait preuve de leur efficacité dans la prévention du DT2 en diminuant l'insulinorésistance (Pan et al, 1997 DeFronzo, 1997).

#### **2-2-4-4 Tabagisme**

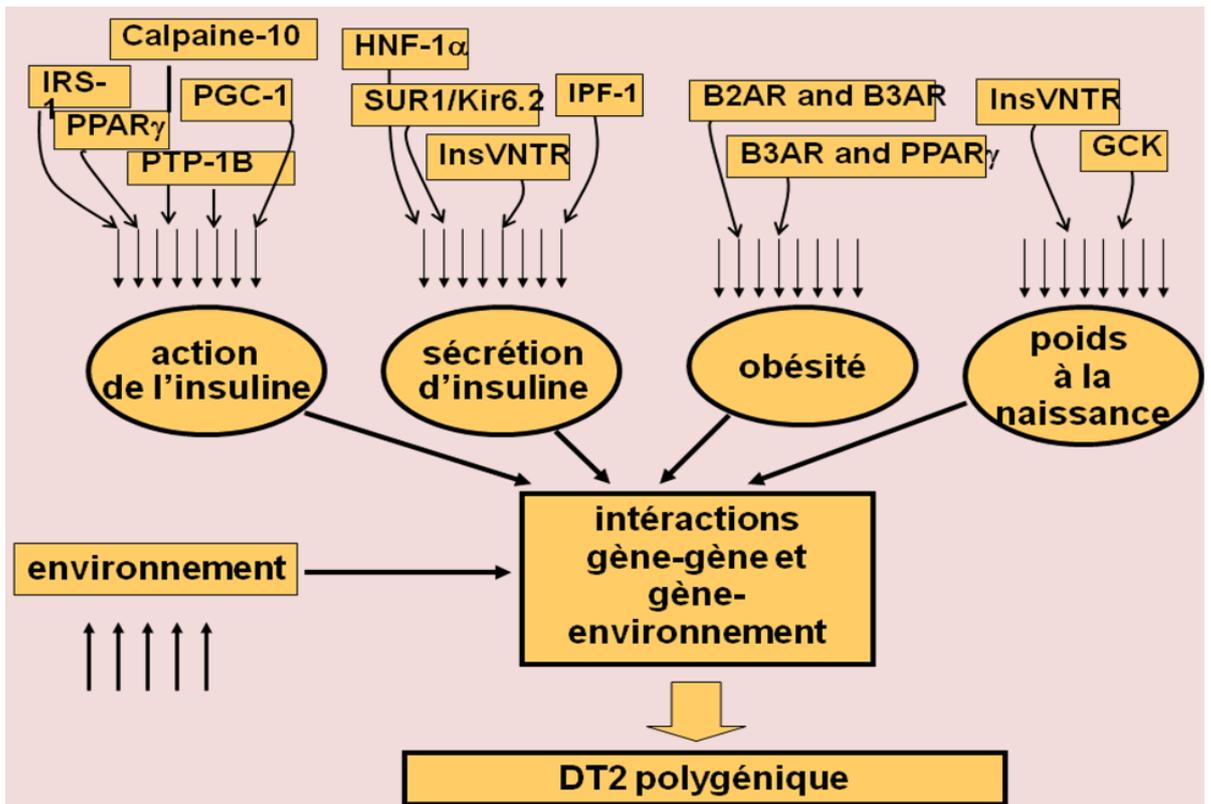
Différentes études ont montré que l'utilisation de tabac peut entraîner des pathologies très graves parmi lesquelles le TD2. Le risque de développer le diabète de type 2 est plus important chez les femmes qui fument que chez les hommes (Rimm et al., 1995 Kawakami et al., 1997 Ko et al., 2001).

#### **2-2-4-5 L'âge**

Avec l'âge, le risque de développer un DT2, entre autres maladies, augmente (Wingard et al., 1990). Le vieillissement des populations suite l'amélioration du niveau de vie a ainsi contribué à l'explosion démographique du DT2. En effet le sujet âgé cumule les facteurs d'insulinorésistance notamment une diminution de la sensibilité périphérique à l'insuline.

#### **2-2-4-6 Faible poids à la naissance**

Le faible poids à la naissance constitue un facteur de risque potentiel pour le développement du DT2 à l'âge adulte (Hales et al., 1991 Keigne et al., 1998) en particulier en présence d'obésité. En effet, durant le développement embryonnaire et la période néonatale, une insuffisance d'apport en substrats énergétiques et acides aminés serait à l'origine d'une anomalie de développement des cellules  $\beta$  pancréatiques (Barker et al., 1993) et par conséquent une réduction de la masse beta insulaire conduisant à un déficit insulinosecretoire. Cette insuffisance pancréatique s'accroît en présence d'une insulinorésistance due à l'obésité (Barker et al., 1993 Polonsky et al., 1996).



**Figure 8:** Représentation schématique de la complexité d'étude de la susceptibilité génétique au DT2

### **3- LES COMPLICATIONS DU DIABETE**

Le risque (et le coût) lié au diabète est essentiellement dû à l'apparition de complications dégénératives micro- et macro-vasculaires, à long terme. Ces complications sont souvent causées soit par un diagnostic tardif et/ou ne mauvaise prise en charge de la maladie. En France, une étude a montré que le coût médical du diabète était multiplié par 2 du fait de ses complications (Triomphe A, J Econ Med, 1993). C'est donc en raison de ces complications que le diabète constitue un important problème de santé publique.

En Afrique, l'augmentation des complications du diabète risque de suivre l'élévation de la prévalence de cette affection posant dès maintenant l'opportunité de l'évaluation de l'ampleur de ces complications. Le diabète constitue une charge importante pour les ressources limitées des pays en voie de développement comme l'Afrique. La mortalité totale du diabète est estimée à 14,9 pour 1 000 personnes/année de diabète avec un âge moyen de décès de 56,1 ans chez la femme et de 57,6 ans chez l'homme, la durée moyenne du diabète connu étant de 12,5 ans. De plus, 30 % de tous ces décès sont dus aux complications métaboliques aiguës, aux infections et aux accidents vasculaires cérébraux.

#### **3-1. Complications aiguës du diabète**

##### **3-1-1-Hypoglycémie**

Elle peut survenir chez le diabétique insulino-dépendant traité par insuline, ou chez le diabétique non insulino-dépendant traité par insuline ou par sulfamides hypoglycémisants. En revanche, les biguanides ne provoquent pas, en dehors d'un jeûne prolongé, d'hypoglycémies sévères. L'hypoglycémie est fréquente et grave, voire mortelle sur certains terrains : alcoolisme, insuffisance rénale, insuffisance hépatocellulaire, dénutrition, grand âge. Le risque des hypoglycémies répétées est moins lié à une altération des fonctions cognitives, qu'à une désensibilisation hypothalamo-hypophysaire avec abaissement du seuil de contre-régulation hormonale.

### **3-1-2- Acidocétose diabétique**

Le coma acidocétosique se voit à tout âge, néanmoins il est plus difficile à gérer chez la personne âgée. Dans 85 % des cas, le coma acidocétosique complique un diabète de type 1. Cependant, dans 15 % des cas, il complique un diabète non traité par l'insuline.

Le plus souvent, il s'agit alors d'un diabète de type 2 en état d'agression, par exemple, à l'occasion d'une infection sévère ou d'un infarctus du myocarde. Il peut s'agir aussi de diabètes de type 1 lents devenant insulino-dépendant après des années de traitement par des hypoglycémifiants oraux.

Parmi les étiologies retrouvées, l'infection arrive en tête avec 35 % des cas. Une lésion organique est retrouvée dans 15 % des cas, dont une fois sur deux une complication due au diabète, en particulier vasculaire.

L'arrêt de l'insulinothérapie est retrouvée dans 10 % des cas, surtout chez les patients traités par pompe à insuline sous cutanée.

Une grossesse non ou mal suivie est retrouvée dans 5 % des cas (les besoins en insuline augmentent dès le deuxième trimestre de la grossesse). L'acidocétose est redoutable au cours de la grossesse, puisqu'elle peut entraîner la mort in utero du fœtus.

## **3-2- Complications micro angiopathies du diabète**

### **3-2-1-Néphropathie**

Les diabétiques représentent une part importante des cas d'insuffisance rénale terminale due à la fois à la néphropathie diabétique et à un risque plus accentué de néphropathie non diabétique (Catalano C, Nephrol Dial Transplant, 1992).

Vingt pour cent (20%) des diabétiques de type 2 développent une néphropathie (Deckert et al., 1978 Andersen et al., 1983 Ballard et al., 1988). L'évolution de cette complication vers l'insuffisance rénale passe par différents stades :

- Le stade de néphropathie insipide est la première phase de développement de la néphropathie chez les diabétiques. C'est une micro-albuminurie (30 à 300

mg/l d'albumine en 24 heures) qui apparait après 5 années de diabète (Selby et al., 1960 Viberti et al., 1982).

- Le Stade de protéinurie ( $> 500$  mg de protéine / litre =  $> 300$  mg d'albumine / 24 heures) survient après 5 à 10 autres années de diabète Stade de l'insuffisance rénale terminale
- Le caractère terminal de l'insuffisance rénale se définit par une clairance de la créatinine estimée :  $< 15$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> indépendamment du début du traitement de suppléance (dialyse ou transplantation).

Généralement, ce schéma temporel met 17 années pour arriver au stade terminal en partant de l'âge du diagnostic du diabète (Kussman et al., 1976). Le retard du diagnostic du diabète de type 2 rend plus difficile l'établissement d'une échelle temporelle aussi fiable que celle du DT1 qui du fait de sa nature (diabète jévénile) est diagnostiqué relativement tôt.

L'étude de la néphropathie chez les individus ayant un diabète de type 2 est d'autant plus difficile à cause de la coexistence de l'hypertension qui peut induire la néphro-sclérose (Mogensen et al., 1984).

### **3-2-2 Neuropathie**

Des études neurophysiologiques ont montré une diminution de la conduction nerveuse à la fois motrice et sensorielle chez des individus diabétiques et ceci 5 à 10 années après l'apparition du diabète (Mogensen et al, 1978). Ces dysfonctionnements sont causés par une mauvaise circulation sanguine (un apport en oxygène insuffisant pour les nerfs) mais aussi en raison du taux élevé de glucose pendant un diabète prolongé qui altère la structure des nerfs.

La neuropathie peut aussi toucher les nerfs qui contrôlent la digestion, la pression sanguine, le rythme cardiaque et les organes sexuels. (Ayada, 1997). Les neuropathies chez les individus diabétiques sont assez variées. La forme sensorimotrice périphérique est la plus commune (Ellenberg et al., 1974).

### **3-2-3 Rétinopathie**

La rétinopathie est une complication qui apparaît généralement chez tous les diabétiques de type 1 et 2 (Frank et al., 1984). La rétinopathie diabétique entraîne, dans une fraction des cas, une baisse importante de la vision. Elle reste l'une des principales causes de cécité avant 60 ans dans les pays occidentaux (Guagnini et Snyers, 2007).

Dès la découverte du diabète, il peut exister des lésions ophtalmologiques, avec par ordre de gravité, la forme non proliférante et la forme proliférante

#### **3-2-3 -1-La rétinopathie non proliférante**

Cette phase est sans effet fonctionnel sur l'acuité visuelle. Elle est caractérisée par la présence de microanévrismes, des exsudats, quelques microterritoires de non-perfusion ou d'hémorragies intra-rétiniennes et une perméabilité accrue de la paroi vasculaire. Cette hyperperméabilité entraîne un œdème rétinien qui, s'il touche la macula réduira progressivement la vision en altérant les photorécepteurs (maculopathie oedemateuse

#### **3-2-3 -2- La rétinopathie pré-proliférante**

C'est une phase intermédiaire qui est caractérisée par la formation de neovaisseaux pré rétiniens, precapillaires et pre-iriens (Dahmani, 2004).

#### **3-2-3 -3- La rétinopathie proliférante.**

Cette phase est caractérisée par la prolifération du tissu conjonctif glial, fibreux non fonctionnel et très riche en neovaisseaux. La rétinopathie proliférante s'accompagne par une chute brutale de l'acuité visuelle. Les neovaisseaux peuvent siéger au niveau de la rétine ou la pupille avec un risque d'hémorragie et de décollement rétinien aboutissant à la cécité. Au niveau de l'iris, les neovaisseaux iriens entraînent la fermeture de l'angle iridocornéen et un glaucome neovasculaire aboutissant à la cécité complète et douloureuse (Mouelhi, 1994 ; Dahmani, 2004 Hammami-Bejaoui, 2000)

### **3-3- Complications macro angiopathies du diabète**

#### **3-3- 1-Maladies cardiovasculaires**

Le diabète de type 2 est un facteur de risque pour plusieurs maladies cardiovasculaires. En effet, un taux élevé de glucose prolongé dans le sang causerait la coagulation sanguine et augmente le risque d'obstruction de vaisseaux sanguins près du cœur (infarctus du myocarde), au cerveau AVC (accident vasculaire cérébrale) ou aux pieds (gangrène). (Kannel et al., 1979 ; Gordon et al., 1977 ; Singer et al., 1989). Les individus diabétiques présentent généralement des troubles physiologiques tels que l'obésité, l'hypertension, dyslipidémie qui augmentent considérablement ces risques cardiovasculaires.

La mortalité du diabète est augmentée, principalement à cause du développement de cardiopathies ischémiques dont le risque est multiplié par 3 (Jarrett RJ, 1992). Les atteintes coronariennes représentent 25% des causes de décès chez les diabétiques entre 30 et 55 ans contre 6% dans la population générale (Nelson et al., 1996).

# **TRAVAUX PRESENTES**

## **TRAVAUX PRESENTES**

### **CHAPITER 1:**

## **Prévalence du diabète non diagnostiqué, agrégation familiale et mode de transmission du DT2 en Mauritanie**

La FID (fédération Internationale pour le Diabète) estime que parmi les 366 millions de personnes atteintes de diabète, environ 183 millions (soit en moyenne 50%) ne sont pas au courant de leur condition (Atlas-2006). Dans les pays en voie de développement (En Afrique), ce taux est de l'ordre de 80% (ref), ce qui rend toute prévalence du DT2 largement sous estimée.

L'objectif du présent article est de déterminer la prévalence du diabète non diagnostiqué, évaluer le degré d'agrégation familiale et le mode de transmission préférentiel du diabète de type 2 dans la population Mauritanienne.

Les participants inclus dans cette étude sont sélectionnés pendant des campagnes de dépistage effectuées dans différentes régions du pays. Après consentement, les individus sélectionnés ont répondu à un questionnaire oral bref (voir annexe I 1) sur leur état diabétique avant de subir un diagnostic clinique de confirmation basé sur les critères de l'OMS. Le protocole a été approuvé par le comité éthique national.

Sur 1278 volontaires éligibles aux critères de l'enquête, 61 sujets ne connaissaient pas leur état diabétique soit une prévalence globale de  $4,7 \% \pm 1,2$  ((3.1 % Homme 6.4 % Femme).

En prenant la prévalence du diabète de type 2 en Mauritanie (6%) comme référence, notre étude montre que 58% des individus atteints ne sont pas diagnostiqués. Bien que ce taux soit inférieur à la prévalence globale de diabète non diagnostiqué rencontré en Afrique subsaharienne (80%), elle est proche de celle trouvée dans la population urbaine du Cameroun (50%).

La répartition de la fréquence du diabète en fonction de l'âge montre que globalement la tranches d'âge la plus touchée est celle des individus entre 40-60 ans.

L'évaluation du degré d'agrégation a concerné 421 (293 femmes contre 128 hommes) patients diabétiques de type 2 recrutés au Centre Hospitalier National de Nouakchott. 113 (27%) patients ont rapporté au moins 1 apparenté diabétique. 23% ont un apparenté du 1<sup>er</sup> degré diabétique, 6% un apparenté du 2<sup>ème</sup> degré diabétique et 3% présentent au moins un apparenté du premier et second degré diabétique. La prévalence globale chez les apparentés du premier degré (20%) et chez les apparentés du deuxième degré (4%) concordent avec une agrégation familiale dans la population étudiée ( $p=0.003$ ).

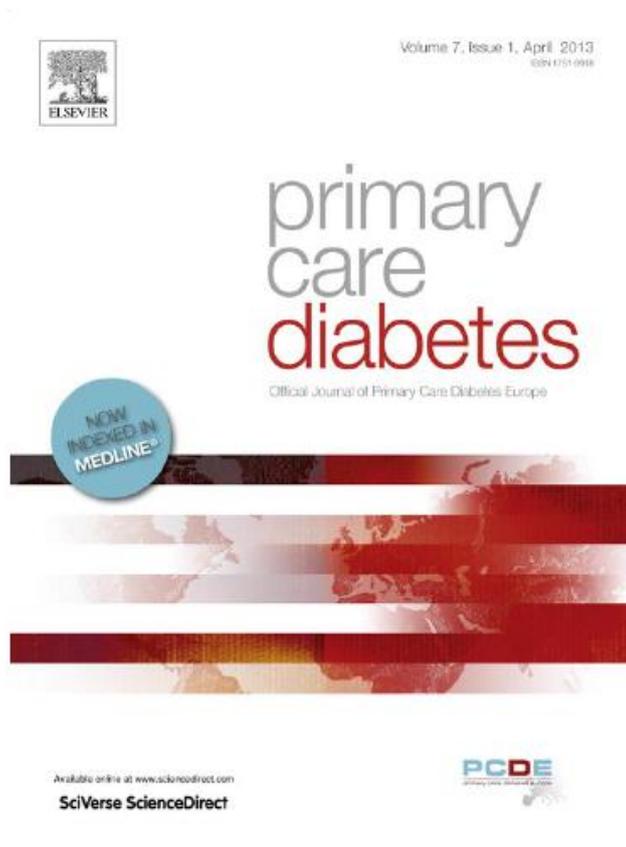
L'influence de l'histoire familiale du TD2 est confirmée dans plusieurs autres populations avec cependant des pourcentages différents (Arfa et al., 2007 Ben rahma et al., 2011 (Cheta et al., 1990 Alcolado et al., 1991).

L'étude du mode de transmission a montré que 12 % des patients ont des parents diabétiques dont 8 % ont la mère diabétique contre seulement 3% qui ont un père affecté ce qui suggère une transmission maternelle préférentielle ( $P=0.002$ ). Ce mode ne semble pas s'étendre aux apparentés du deuxième degré dans l'échantillon étudié. Ce qui rejoint les données rapportées auparavant montrant une diminution de la fréquence du diabète entre les apparentés du premier et ceux du second degré (Mitchell et al., 1994)

Bien que le risque de développer un diabète type 2 semble plus associé à l'état maternel, certaines études ont montré une transmission paternelle du DT2 dans des populations génétiquement similaires à celles où la transmission maternelle est confirmée. Ces résultats suggèreraient l'implication d'autres facteurs liés au protocole d'étude utilisé et la particularité de la population cible..

ARTICLE I

*Type 2 diabetes in Mauritania: Prevalence of the undiagnosed diabetes, influence of family history and maternal effect.*



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

## Primary Care Diabetes

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/pcd>PCDE  
primary care diabetes europe

## Original research

## Type 2 diabetes in Mauritania: Prevalence of the undiagnosed diabetes, influence of family history and maternal effect

Ghlana Meiloud<sup>a</sup>, Imen Arfa<sup>b</sup>, Rym Kefi<sup>b</sup>, Isselmou Abdelhamid<sup>c</sup>, Fatimetou Veten<sup>a</sup>, Khaled Lasram<sup>b</sup>, Nizar Ben Halim<sup>b</sup>, Abdallahi Sidi Mhamed<sup>a</sup>, Abdoulaye Samb<sup>d</sup>, Sonia Abdelhak<sup>b</sup>, Ahmed Ould Houmeida<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratory of Biochemistry and Molecular Biology, Faculté des Sciences et Techniques, B.P. 5026, Nouakchott, Mauritania

<sup>b</sup> Laboratory of Biomedical Genomics and Oncogenetics, Institut Pasteur de Tunis, Tunisia

<sup>c</sup> Department of Internal Medicine, Centre Hospitalier National, B.P. 4160, Nouakchott, Mauritania

<sup>d</sup> Laboratory of Chemistry, UCAD of Dakar, Senegal

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 12 September 2012

Received in revised form

13 December 2012

Accepted 16 December 2012

Available online 4 February 2013

## Keywords:

Diabetes

Prevalence

Effect

Population

Mauritania

## ABSTRACT

**Aim:** We estimated the prevalence of undiagnosed diabetes, analyzed the influence of family history on the occurrence of T2D and evaluated its aggregation pattern in the Mauritanian population.

**Methods:** The prevalence of unknown diabetes was obtained using data compiled from 1278 Mauritanian adults applying a questionnaire and fasting serum glucose tests. Detailed family history of diabetes and clinical characteristics were gathered from 421 T2D patients.

**Results:** The prevalence of undiagnosed diabetes was  $4.7 \pm 1.2\%$  in the studied population (3.1% in men and 6.4% in women). 27% of T2D patients reported at least one relative with diabetes. Association between family history and diabetes was higher among first degree compared to second degree relatives ( $p = 0.003$ ). We observed more probands with an affected mother than those who have a father with diabetes ( $p = 0.002$ ), suggesting a preferential maternal effect which did not extend to second degree relatives.

**Conclusions:** These results show that the prevalence of diabetes in the Mauritanian population could be higher than currently thought. Family history screening may be used in the management of this condition in Mauritania.

© 2012 Primary Care Diabetes Europe. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

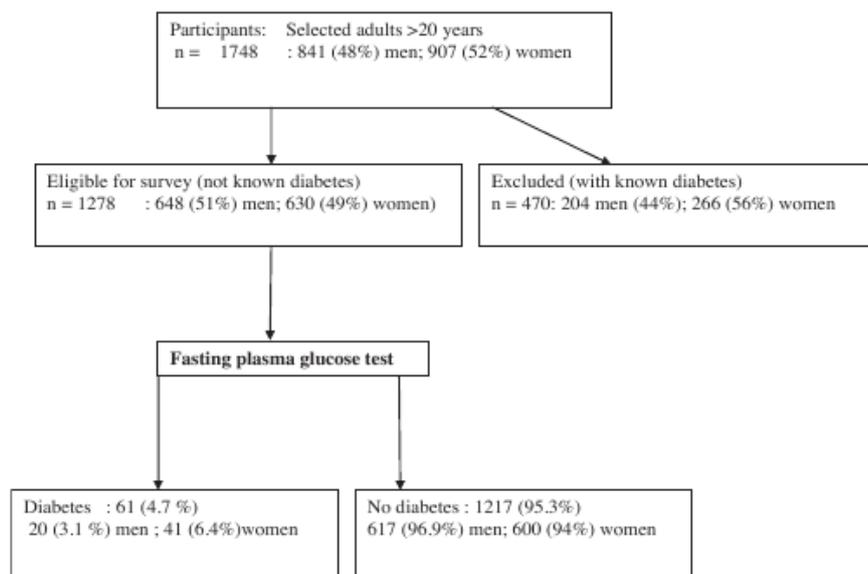
Diabetes was commonly thought to affect mainly wealthy populations in industrialized countries. This view has now changed as numerous reports showed that the number of

diabetes patients was growing in the third world [1]. Of 366 million people with diabetes, more than 80% were in low and middle-income countries against less than 40% in 1995 [2]. Despite the increasing data on diabetes epidemiology in Africa over the past few years [3], the prevalence of this condition in our continent remained uncertain due to cultural causes and

\* Corresponding author. Tel.: +222 25 04 27 18.

E-mail address: [houmeida@hotmail.com](mailto:houmeida@hotmail.com) (A.O. Houmeida).

1751-9918/\$ – see front matter © 2012 Primary Care Diabetes Europe. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2012.12.002>



**Fig. 1 – Flow chart showing participation and results of screening.**

the limited budget affected to health services [4]. It was estimated that due to the combined effect of fast rate urbanization and changing demography, the number of patients with diabetes should double by 2030 in sub-Saharan Africa [2]. This rise has contributed further to the burden of the traditional infectious diseases and natural catastrophes common in these countries.

Besides, about 80% of diabetes cases in the continent were still undiagnosed [2] and little was known on familial aggregation and inheritance pattern of diabetes in the African populations [5].

The aim of this study was to evaluate the prevalence of undiagnosed diabetes, investigate the influence of family history on T2D and analyze its parental effect in the Mauritanian population.

## 2. Subjects and methods

### 2.1. Prevalence of undiagnosed diabetes

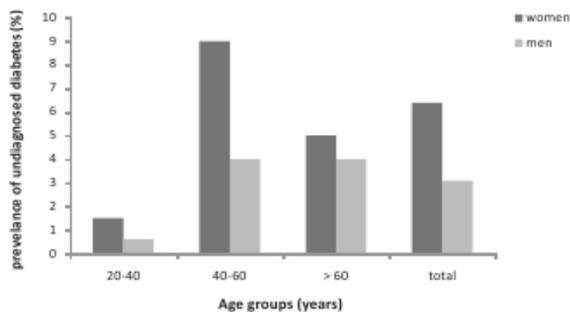
Data were compiled from a survey conducted by the Ministry of Health and the University of Nouakchott/Mauritania and approved by the national ethic committee. At each venue, adult residents were invited, through announcements by local health authorities, to attend a morning screening session. In the prevalence study, we randomly enrolled 1748 participants from six of the most populated regions of the country: Gorgol (383), Trarza (592) in the South, Inchiri (80), Tiris (182) in the Center and Adrar (206), Nouadhibou (305) in the North. The global population of the visited regions (0.92 millions inhabitants) accounted for 42% of the total population according the latest census (6). Information (name, age, sex and diabetes status) were gathered from each respondent after his informed consent in a short questionnaire followed by fasting

blood glucose measurement. Known diabetes patients were defined as individuals who gave a positive response to the question of whether they had ever been told by a health professional that they had diabetes. These patients were instructed to identify themselves and excluded if they provided a prescription from their doctor showing that they were under diabetes medication. As a result, previously undiagnosed diabetes was assessed in 1278 Mauritanian adults aged above 20 years with no known diabetes (Fig. 1). Among these subjects, new patients were first screened based on diabetes symptoms such as polyuria, unexplained weight loss, polydipsia plus fasting plasma glucose (FPG) measurement using capillary blood glucose testing after a fasting time of at least 9 h. A drop of blood was taken from fingertip using a special needle and placed on testing strip which was then inserted in a calibrated glucometer with digital display. Subjects with a FPG above 1 g/l were then asked to have a fasting serum glucose test by spectrophotometry for confirmation. Only patients from both genders, aged 20 years and above whose FPG value was >7.0 mmol/l (1.26 g/l) by this test were included in the survey. Pregnancy and foreign residents were excluded. This protocol was approved by the national ethic committee.

### 2.2. Family history of type 2 diabetes

As the purpose of the prevalence survey was only to assess the frequency of unknown diabetes in the adult Mauritanian population, the invited population was told that the questionnaire will be brief and consequently it did not extend to the family history of the participants. The subjects (known and new patients) identified in that survey were therefore not included in the family history study as the relevant data were not collected.

FHD and inheritance pattern were instead investigated using data gathered from 609 known type 2 diabetes patients



**Fig. 2 – Prevalence of undiagnosed diabetes by age according to sex. Prevalences are presented as simple percentage.**

under follow up by an endocrinologist in the diabetes center of Nouakchott, the capital city. Of them, 421 patients (293 women and 128 men) were included as they provided accurate information on diabetes history in their family and were reachable should we need further information on their condition. In a detailed questionnaire filled after an informed consent, each patient provided information on diabetes among all his/her relatives of first degree (parents and sibling) and second degree (aunts and uncles from both paternal and maternal sides). His/her clinical characteristics (total cholesterol, triglycerides, blood pressure and blood glucose level) were measured.

### 2.3. Statistical analysis

All data were processed with Stata statistical package (version 11.0). Prevalences were presented as numbers and simple percentages. Patients characteristics were expressed as means  $\pm$  SD. Familial aggregation, maternal transmission and association were tested using  $\chi^2$ -test with a level of significance set at 5%. Age and sex adjustment was calculated using the Mauritanian population age profile [6] and direct standardization method [7].

## 3. Results

### 3.1. Prevalence of undiagnosed diabetes

Overall 1748 Mauritanian adults have attended the screening venues (Fig. 1). Of these subjects, 470 were known to have diabetes and excluded. 1278 participants (648 men and 630 women) were thus included in the study. Sixty-one patients were newly diagnosed giving a crude frequency of previously unknown diabetes of  $4.7 \pm 1.2\%$ . The sex and age adjusted prevalence was  $2.32 \pm 0.57\%$ . The percentage was almost twice as high in women (6.4%) than men (3.1%). Among the three age groups defined here (20–40), (40–60) and (>60) years, the highest prevalence of undiagnosed diabetes was found in people aged 40–60 years (Fig. 2).

### 3.2. Influence of family history on type 2 diabetes

From 421 known T2D patients (128 men, 293 women) who gave satisfactory information on diabetes history in their family, 113 (27%) reported at least one relative with diabetes while 15 (4%) said to have at least two affected family members (Fig. 3). 98 (23%) had at least one parent or sibling (first degree relative) with diabetes while 26 (6%) had one or more affected aunt or uncle (second degree relative). 11 (3%) had both first and second degree relatives with diabetes. Globally, the prevalences of affected first degree (20%) and second degree (4%) relatives were consistent with a familial aggregation of T2D in the studied population ( $p = 0.003$ ).

### 3.3. Maternal effect

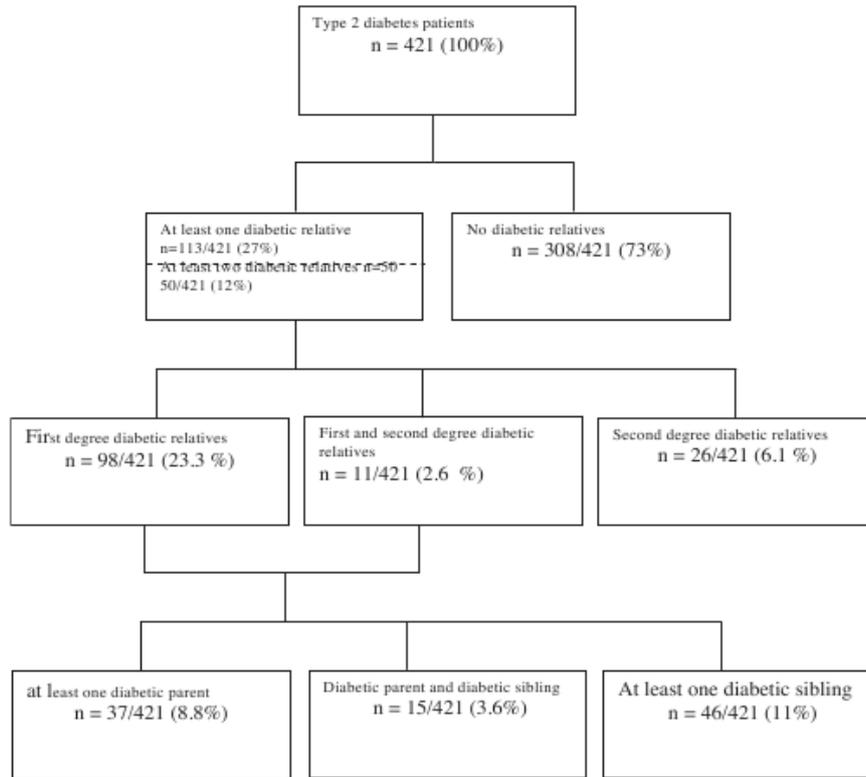
Among the 421 diabetes patients interviewed, 52 (12%) had at least a parent with diabetes (Fig. 4a). 34 (8%) of probands reported that only their mother had diabetes compared to 12 (3%) who had only an affected father suggesting that susceptibility to diabetes was more associated with the maternal history of T2D than the father status ( $p = 0.002$ ). This preferential maternal effect did not seem to extend to the second degree relatives (Fig. 4b) as we observed only 13 (3%) maternal aunts and uncles with diabetes versus 9 (2%) affected paternal aunts and uncles ( $p = 0.41$ ).

## 4. Discussion

A study performed in 1996 on a population selected randomly from different regions of the country showed a diabetes prevalence of 2.61% in the Mauritanian population aged above 17 years [8]. More recently, a global survey on non communicable diseases in the population of Nouakchott, the capital city gave a prevalence of 6% in the adult population [9]. This difference showed that diabetes prevalence has doubled in 10 years which reflected the rate of increase projected in the continent [2]. However, in the second survey, the screening relied mainly on the answer of the participant to whether or not he/she had diabetes without blood sugar measurement to confirm that. Self-report evaluation (through it various forms) provided large data on different chronic illness without great expense and has been a valuable tool in assessing the prevalence of many diseases [10]. However the limitation of this way of data collection was that the accuracy of the diagnosis depended on whether the participant knew enough on the condition he/she was asked about. That disadvantage must be considered in data validation especially in countries where the rate of literacy is low [11].

In the present study, in order to estimate accurately the prevalence of undiagnosed diabetes, all eligible participants were tested.

Based on the more recent estimate of diabetes in Mauritania mentioned above (6%), the number of patients with diabetes would be 105 out of the 1748 participants. However only sixty one (61) newly diagnosed patients were identified in the present survey suggesting that 58% did not know that they had diabetes and a ratio of diagnosed (44) to non diagnosed (61) diabetes of almost 2/3.



**Fig. 3 – Family history of diabetes (FHD) in the studied population. Prevalences are presented as numbers (simple percentage) of index patients having at least one first or second degree relative with diabetes.**

Although the percentage of undiagnosed diabetes we found (58%) was below the global estimate of 80% reported in sub-Saharan Africa [2], it was close to the frequency of 50% observed in the urban population of Cameroon [12]. The lower prevalence reported in the US [13] and Korean populations [14] could understandably be explained by the wide access to care and high level of awareness on diabetes both still limited in our continent.

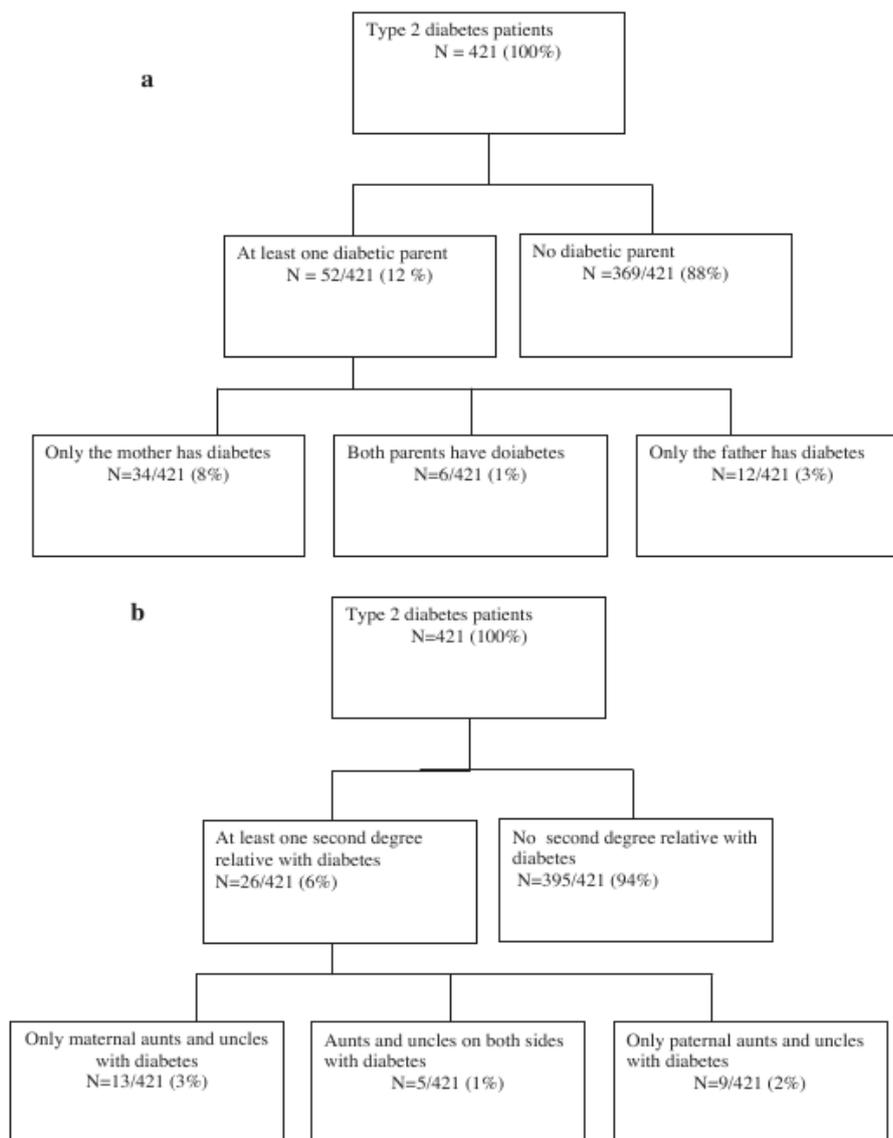
The visited regions are located in the main geographical area of the country and their global population represented 42% of the whole Mauritanian population (6). Besides the ratio (participants population versus entire population) we used in our survey was comparable or higher to those used in similar studies (5, 12, 13, 18) which support the statistical significance and representativity of our data.

Due to the difficulties we encountered in assessing accurately factors such as level of education, ethnicity, standing of living, urban or rural status, we did not include the impact of these factors on the prevalence of undiagnosed diabetes. However, we observed that prevalence was higher in patients aged 40–60 years. The low frequency among people  $\geq 60$  years was probably explained by the fact that elderly people with diabetes are often frail and consequently most of them were not able to attend the survey. Early death caused by diabetes complications or other aging associated illness may have also been

involved bearing in mind the relatively short life expectancy (below 60 years) in our country (9).

The frequency of undiagnosed diabetes was higher among women (6%) than men (3%). The 1996 study also showed that the prevalence of diabetes among women was twice as high that in man. This gender difference was likely due to the higher rate of obesity among women in Mauritania [15]. Women obesity was indeed a long lived custom in the Moor population as it represented not only revered beauty criteria but also a mark of high social rank.

Although no specific gene for diabetes has been yet found, genetic susceptibility for T2D has been established from many linkage analysis and family history of diabetes (FHD) has proved to be an important and inexpensive approach for diabetes screening [16,17]. In this study, we found that 27% of the patients have at least one first or second degree relative with diabetes. Due, the high proportion of undiagnosed diabetes mentioned above, this prevalence was likely underestimated as some patients may indeed have reported inaccurately that a relative had no diabetes. As reported in many studies, the strength of positive family history of diabetes varied in different populations. In Africa, 70% of T2D Tunisian patients had a family history of diabetes [18] against 50% in Morocco and only 27% in the black South Africans (5). Worldwide 66% of French with type 2 diabetes had a close relative with diabetes



**Fig. 4 – Transmission mode of diabetes in the studied population. Prevalences are presented as numbers (simple percentage) of index patients having at least one first or second degree relative with diabetes.**

[19] while in the US population, studies showed that compared to people without a family history of diabetes, people with FHD were two to six times as likely to have diabetes [20].

Although we found that there is also higher risk of diabetes associated with having a diabetic mother compared to when only the father was affected, this preferential maternal effect had been suggested by some [21] but not all studies [22]. As both results were reported in populations of likely similar genetic background, others explanations (environment, study design, higher screening rate and higher life expectancy in women) besides the genetic determinant have been proposed.

## 5. Conclusions

The prevalence of undiagnosed diabetes showed that a substantial number of Mauritanian adults were not aware of their diabetes. As most of the financial burden of diabetes was related to its complications, a prevention program based on family history and targeted screening could be an effective way in tackling diabetes in developing countries.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## REFERENCES

- [1] P. Zimmet, K.G. Alberti, J. Shaw, Global and societal implications of the diabetes, *Epidemic Nature* 414 (2001) 782-787.
- [2] D.R. Whiting, L. Guariguata, C. Weil, J. Shaw, IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030, *Diabetes Research and Clinical Practice* 94 (2011) 311-321.
- [3] International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 5th ed., International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, 2011 <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- [4] N.S. Levitt, Diabetes in Africa: epidemiology, management and healthcare challenges, *Heart* 94 (2008) 1376-1382.
- [5] H. Benrahma, I. Arfa, M. Charif, S. Bounaceur, A. Eloualid, R. Boulouiz, H. Nahili, et al., Maternal effect and Familial aggregation in type 2 diabetes in Moroccan population, *Journal of Community Health* 36 (2011) 943-948.
- [6] [http://www.ons.mr/images/doc/publication/1.annuaire%20statistique\\_2010.pdf](http://www.ons.mr/images/doc/publication/1.annuaire%20statistique_2010.pdf)
- [7] L.R. Curtin, R.J. Klein, Direct Standardization (Age-adjusted death rates). Healthy People 2000, Statistical Notes - Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, U.S. Department of Health and Human Services 6, 1995, pp. 1-10.
- [8] M. Ducorps, S. Baleynaud, H. Mayaudon, C. Castagne, B. Bauduceau, A prevalence survey of diabetes in Mauritania, *Diabetes Care* 19 (1996) 761-763.
- [9] [http://www.who.int/countryfocus/cooperation\\_strategy/ccs\\_mrt\\_fr.pdf](http://www.who.int/countryfocus/cooperation_strategy/ccs_mrt_fr.pdf)
- [10] C.M. Vargas, V.L. Burt, R.F. Gillum, E.R. Pamuk, Validity of self-reported hypertension in the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1991, *Preventive Medicine* 26 (1997) 678-685.
- [11] UNESCO Institute for Statistics. "Adult and Youth Literacy: Global Trends in Gender Parity." UIS Fact Sheet, September 2010, No. 2. [http://www.uis.unesco.org/template/pdf/Literacy/Fact\\_Sheet\\_2010\\_Lit\\_EN.pdf](http://www.uis.unesco.org/template/pdf/Literacy/Fact_Sheet_2010_Lit_EN.pdf)
- [12] J.B. Echouffo-Tcheugui, A. Dzudie, M.E. Epacka, S.P. Choukem, M.S. Doualla, H. Luma, A.P. Kengne, Prevalence and determinants of undiagnosed diabetes in an urban sub-Saharan African population, *Primary Diabetes Care* 6 (2012) 229-234.
- [13] C.C. Cowie, K.F. Rust, E.S. Ford, M.S. Eberhardt, D.D. Byrd-Holt, C. Li, D.E. Williams, E.W. Gregg, K.E. Bainbridge, S.H. Saydah, L.S. Geiss, Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006, *Diabetes Care* 32 (2009) 287-294.
- [14] S.M. Kim, J.S. Lee, J. Lee, J.K. Na, J.H. Han, D.K. Yoon, S.H. Baik, D.S. Choi, K.M. Choi, Prevalence of diabetes and Impaired fasting glucose in Korea: Korean National Health and Nutrition Survey 2001, *Diabetes Care* 29 (2006) 226-231.
- [15] M.L. Ba, Obesity in Mauritania: epidemiologic aspects, *La Tunisie Medicale* 78 (2000) 671-676.
- [16] K. Silander, L.J. Scott, T.T. Valle, et al., A large set of Finnish affected sibling pair families with type 2 diabetes suggests susceptibility loci on chromosomes 6, 11, and 14, *Diabetes* 53 (2004) 821-829.
- [17] S. Wiltshire, A.T. Hattersley, G.A. Hitman, M. Walker, et al., A genomewide scan for loci predisposing to type 2 diabetes in a UK population (the Diabetes UK Warren 2 Repository): analysis of 573 pedigrees provides independent replication of a susceptibility locus on chromosome 1q, *American Journal of Human Genetics* 69 (2001) 553-569.
- [18] I. Arfa, A. Abid, D. Malouche, N. Ben Alaya, T.R. Azegue, et al., Familial aggregation and excess maternal transmission of type 2 diabetes in Tunisia, *Postgraduate Medical Journal* 83 (2007) 348-351.
- [19] F. Thomas, B. Balkau, F. Vauzelle-Kervroedan, L. Papoz, Maternal effect and familial aggregation in niddm, The codiab study. Codiab-inserm-zeneca Study Group, *Diabetes* 43 (1994) 63-67.
- [20] R. Valdez, P.W. Yoon, T. Liu, M.J. Khoury, Family history and prevalence of diabetes in the U.S., Population. The 6-year results from the National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2004), *Diabetes Care* 30 (2007) 2517-2522.
- [21] J.C. Alcolado, R. Alcolado, Importance of maternal history of non-insulin dependent diabetic patients, *British Medical Journal* 302 (1991) 1178-1180.
- [22] M. Viswanathan, M.I. McCarthy, C. Snehalatha, G.A. Hitman, A. Ramachandran, Familial aggregation of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in South India: absence of excess maternal transmission, *Diabetic Medicine* 13 (1996) 232-237.

## CHAPITRE II

### *Exploration Moléculaire du TD2 en Mauritanie*

Le diabète est la maladie multifactorielle par excellence (Neil 1965). La difficulté de son étude réside dans la complexité de son étiologie qui est à la fois d'ordre génétique et environnementale.

Pour cette raison, toute investigation portant sur cette maladie doit prendre en considération : la multitude des gènes de susceptibilité impliqués dans son évolution (Guillausseau et al., 2000) ; l'impact des facteurs environnementaux (Cruickshank et al., 2001), les spécificités génétiques des différentes populations ainsi que le mode de vie des individus concernés (sédentarité, habitudes alimentaires, tabagisme) qui sont reconnus comme facteurs de risque du diabète (Ko et al., 2001; Radzeviciene et al., 2006)

Dans ce chapitre, nous avons testé la contribution de quelques polymorphismes génétiques candidats dans la susceptibilité au diabète de type 2 dans la population Mauritanienne.

Dans la première partie, une étude d'association entre plusieurs SNP de l'ADN mitochondrial situés dans la région codante (HVS1) entre les nucléotides 16025 et 16509 en particulier le variant 16189 (ou séquence polyC) et DT2 a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et des sujets sains utilisés comme témoins.

Notre étude a montré que la différence de prévalence du SNP 16189 chez les patients (12.5%) et les témoins (14.03%) n'est pas statistiquement significative (OR=1.07, p=0.86), ce qui suggère que ce variant ne prédispose pas au diabète dans la population étudiée.

L'analyse des autres polymorphismes dans la même région ne montre pas une association avec le TD2 dans notre échantillon.

La deuxième étude épidémiogénétique de notre travail a porté sur l'implication du polymorphisme E23K du gène KCNJ11 codant pour la sous unité Kir6.2 des canaux potassiques sensibles à l'ATP (KATP) qui

lient coordonnent la sécrétion de l'insuline par les cellules pancréatiques par rapport à la concentration du glucose sanguin (Gribble et al., 2003) .

Les résultats obtenus montrent une association statistiquement significative (OR = 2.08, 95% CI = 1.09-3.97, p = 0.026) entre le polymorphisme E23K et le DT2 dans l'échantillon étudié.

A notre connaissance, notre étude est parmi les premières qui testent l'implication la relation entre SNPs (mitochondriaux ou nucléaires) et diabète dans une population Africaine la population Mauritanienne.

Des études similaires étendues à d'autres populations africaines permettront une meilleure compréhension de l'implication de ces différents polymorphismes dans le diabète de type 2.

**ARTICLE II**

***mtDNA 16184–16193 POLY-C TRACT DOES NOT  
PREDISPOSE TO TYPE 2 DIABETES IN THE  
MAURITANIAN POPULATION.***

## Lettre d'acceptation

### Your Submission JDDC-D-12-00252R1

Reply ▼

International Journal of Diabetes in Developing Countries (JDDC)

Add to contacts

To ahmed houmeida

Dear Pr ahmed houmeida,

We are pleased to inform you that your manuscript, "mtDNA 16184-16193 POLY-C TRACT DOES NOT PREDISPOSE TO TYPE 2 DIABETES IN THE MAURITANIAN POPULATION", has been accepted for publication in International Journal of Diabetes in Developing Countries.

You will receive an e-mail from Springer in due course with regards to the following items:

1. Offprints
2. Colour figures
3. Open Choice
4. Transfer of Copyright

Please remember to quote the manuscript number, JDDC-D-12-00252R1, whenever inquiring about your manuscript.

With best regards,

Patricia Sadri  
Managing Editor

## mtDNA 16184–16193 POLY-C TRACT DOES NOT PREDISPOSE TO TYPE 2 DIABETES IN THE MAURITANIAN POPULATION

MEILOUD<sup>a</sup>, G. KEFI<sup>b</sup> R. ABDELHAMID<sup>c</sup> I. KHALED<sup>b</sup> L. SAMB<sup>d</sup>, A. ABDELHAK<sup>b</sup>, S. HOUMEIDA<sup>a</sup> A.

<sup>a</sup>Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire. Faculté des Sciences et Techniques, B.P. 5026, Nouakchott. <sup>b</sup>Molecular Investigation of Genetic Orphan Diseases Research Unit, Pasteur Institute of Tunis, Tunis, Tunisia. <sup>c</sup>Centre Hospitalier National, B.P. 4160, Nouakchott, Mauritanie. <sup>d</sup>Département de Chimie Biologique, UCAD, Dakar, Senegal.

**Corresponding author :** Ahmed O. Houmeida, Faculté des Sciences et Techniques, B.P. 5026, Nouakchott, Mauritanie. 00 222 25 04 27 18 houmeida@hotmail.com

### Abstract

We investigated the effect of several mtDNA SNPs located in the sequence between nucleotides 16025 and 16543 on type 2 diabetes susceptibility in the Mauritanian population.

SNPs were genotyped using PCR and sequencing. Their occurrence (%) in 57 Type 2 diabetes patients and 56 subject controls, all Mauritians were then compared.

We found no evidence of association between type 2 diabetes and any of the SNPs tested including T16189C in the studied population.

Further investigation in different populations will confirm or not the hypothesis of a population specific association between 16184–16193 poly-C tract and diabetes susceptibility.

**Key words:** T16189C poly-C tract mtDNA population Mauritania.

### Introduction:

Many linkage studies have shown the involvement of the genetic component in determining T2D complex phenotypes (1) Although different nuclear and mitochondrial DNA sequences have been identified, the most known example is a tract of cytosine residues between nucleotide positions 16184 and 16193 near the origin of replication of the mtDNA (2). This

sequence is also called T16189C variant as thymine residue interrupting the poly-C tract at position 16189 in the wild type is replaced by cytosine. It has been cited to be associated with type 2 diabetes related traits such as obesity, insulin resistance and thinness at birth (3, 4). However data on the contribution of this sequence to type 2 diabetes susceptibility remains inconsistent between populations (5, 6) supporting that genetic background may play a determinant role in its potential effect. Extending this association study to a population from different origin, we evaluated the effect of T16189C variant on type 2 diabetes in the Mauritanian population.

### **Materials and Methods:**

#### ***Subjects:***

Type 2 diabetes patients under follow up with an endocrinologist and controls enrolled in the present study are all Mauritians aged  $\geq 40$  years. T2D diagnosis was based on WHO criteria. Controls were defined by a fasting plasma glucose level  $< 6.1$  mmol/l, a blood HbA1c value of  $< 39.89$  mmol/mol (5.8%) and no history of T2D or antidiabetes medication. The main anthropometric and biochemical characteristics (age, BMI, total cholesterol, triglycerides, HDL and glucose level) were determined for both patients and controls.

#### ***Polymorphisms genotyping***

DNA of 57 T2D patients and 56 controls was extracted from peripheral blood leucocytes by salting out method (7). The target sequence (nucleotides 16025 to 16543) was amplified by PCR using a forward primer (5'-TCTTTCATGGGGAAGCAGATTT-3') and reverse primer (5'-CGTGTGGGCTATTTAGGCT-3'). PCR products were purified by Invitrogen purification kit and sequenced using a ABI 3130 sequencer (Applied Biosystems, USA).

#### ***Statistical analysis***

All data were processed with STATA statistical package (version 11.0). Patients and controls characteristics were expressed as means  $\pm$  SD and compared using unpaired Student's *t* test. Association tests of SNPs with diabetes status were performed using  $\chi^2$ -test with a level of significance set at 5%.

**Results:**

Of the anthropometric and biochemical parameters studied, only difference in glucose level ( $p < 10^{-4}$ ) and HDL ( $p < 10^{-4}$ ) reached a significant variation between patients and controls (table 1). To investigate the association of polyC (16184-16193) tract with type 2 diabetes, we compared its prevalence in patients (14.03%) and controls (12.5 %) (table 2) and found that the difference was not statistically significant. We then extended the analysis to others SNPs in the target sequence (nucleotides 16025 to 16543). Table 3 shows the frequencies of the various polymorphic sites detected in that sequence both in the TD2 patients and controls. We did not observe a significant difference in the frequency of any of these SNPs, including T16189C ( $p=0.86$ ) between patients and controls.

**Discussion:**

Sequencing technology is increasingly being used to accurately determine the relevance of mitochondrial DNA SNPs in the cause of common diseases (8). Many mtDNA variants have so far been reported to be associated with type 2 diabetes or related traits (9). The significant association between T16189C and T2D found in Asians (5) but not in Caucasian populations (6) has been viewed as the reflection of a population-specific association due to a difference in genetic background rather than a false positive association. In a case-control study, we investigated this association in a population geographically remote and therefore likely different genetically from the two populations above and found no evidence that T16189C predisposes to diabetes (OR =1.07,  $P=0.86$ ) in the Mauritanian population. This result is therefore similar to that found in the European study. The global frequency of the polyC tract we obtained (13.27 %) was also closer to that observed in the European population (10.96%) than the 31% reported in the Asian population. Although not many data are available on the genetic make up of the Mauritanian population, affinities in DNA between European and Northwest African populations have already been reported suggesting genetic exchanges between these populations (10). Bearing in mind that the Mauritanian population does not exceed 2.5

million inhabitants, the ratio we used in our study (the number of patients and controls compared to the whole population) is similar to those in the two surveys mentioned above (5, 6).

### **Conclusions**

This study found no evidence supporting an association between mitochondrial DNA T16189C variant and type 2 diabetes susceptibility in the Mauritanian population. Further investigation in other related populations are necessary to confirm or not the contribution of T16189C in diabetes and related traits in North and sub-Saharan African populations.

### **References**

- 1 Silander, K. Scott, L. Valle, T. Mohlke, K. et al.** 2004. A large set of Finnish affected sibling pair families with type 2 diabetes suggests susceptibility loci on chromosomes 6, 11, and 14. *Diabetes*,**53:821**.
- 2 Gill-Randall, R. Sherratt, E. Thomas, and Alcolado, J.** 2001. Analysis of a polycytosine tract and heteroplasmic length variation in the mitochondrial DNA D-loop of patients with diabetes, MELAS syndrome and race-matched controls. *Diabet. Med.* **18:413**.
- 3 Poulton, J. Brown, M. Cooper, A., Marchington, D. Phillips, D.** 1998. A common mitochondrial DNA variant is associated with insulin resistance in adult life. *Diabetologia*,**41:54**.
- 4 Casteels, K. Ong, K. Phillips, D. Bendall, H., Pembrey, M. and ALSPAC study team.** 1999. Mitochondrial16189 variant, thinness at birth, and type-2 diabetes. *Lancet*, **353:1499**.
- 5 Park, K. Chan, J. Chuang, L. Suzuki, S. Araki, E. Nanjo, K. Ji, L. Ng, M. et al.,** 2008. A mitochondrial DNA variant at position 16189 is associated with type 2 diabetes mellitus in Asians. *Diabetologia*, **51:602**.
- 6 Chinnery, P. Elliott, H. Patel, S.: Lambert, C. Keers, S. Durham, M. McCarthy, S. Hitman, G. Hattersley, A. and Walker, M.** 2005. Role of the mitochondrial DNA 16184–16193 poly-C tract in type 2 diabetes. *Lancet*, **366:1650**.
- 7 Miller, A. Dykes, D. and Polesky, F.** 1998. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research*. **16:1217**.

- 8 **Suzuki, Y. Iizuka, T. Kobayashi, T. Nishikawa, T. Atsumi, Y. et al.**, 1997. Diabetes mellitus associated with the 3243 mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) mutation: insulin secretion and sensitivity. *Metabolism* ,**46:1019**.
- 9 **Alcolado, J. Laji, K. and Gill-Randall, R.** 2002. Maternal transmission of diabetes. *Diabet Med.*, **19:89**.
- 10 **Rando, J., Pinto, F., Gonzalez, A. Hernanndez, M. Larruga, M. Cabrera, V., and Bandelt, H.**. 1998. Mitochondrial DNA analysis of Northwest African populations reveals genetic exchanges with European, Near-Eastern, and sub-Saharan populations. *Ann. Hum. Genet.*, **62:531**.

Tableau 2: Anthropometric and biochemical characteristics of the studied population

Variable	T2D patients (n =63)	Controls (n = 63)	p-value
Age (years)	50.84 ± 10.93	42.25±7.78	0,46
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.87 ± 4.7(58)	25.15 ± 5.93(58)	0.2
Fasting plasma glucose (mmol/l)	11.87 ± 4.21	5.55 ± 0.0.72	<10 <sup>-4</sup>
Total cholesterol (mmol/l)	4.99 ± 1.39	5.04 ± 1.29	0.61
Triglycerides (mmol/l)	1.16 ± 0.56	1.28 ± 0.72	0.29
HDL-cholesterol (mmol/l)	2.19 ± 0.95	1.13 ± 0.2	<10 <sup>-4</sup>

**Tableau 3:Relative frequencies of polymorphic mtDNA sequences between nucleotides 16184 and 16193 in the studied population. C=cytosine nucleotide. T=thymidine.**

Sequence	Variant	Relative frequency
CCCCCTCCCC	Wild-type mtDNA	63.81%
CTCCCCCCCC	T16189C-C16185T	0
CCTCCCCCCCC	T16189C-C16186T	0.95%
CCCTCCCCCCCC	T16189C-C16187T	11.42%
CCCCTCCCCCCCC	T16189C-C16188T	0%
CCCCCCCCCTC	T16189C-C16192T	5.7%
<b>CCCCCCCCCCCC (T2D patients)</b>	<b>16184–16193 poly-C tract C16189T</b>	<b>14.03%</b>
<b>CCCCCCCCCCCC (Controls)</b>	<b>16184–16193 poly-C tract C16189T</b>	<b>12.5%</b>

**Tableau 4: Allele frequencies of mtDNA polymorphisms in T2D patients and Controls in the sequence (nucleotides 16025-16543)**

Polymorphisme	T2D		Control		OR (95/CI)	p-value	OR* (95/CI)	p-value
	n	%	n	%				
T16093C	3/49	6	4/50	8	0.88 (0.16 - 4.70)	0.88	1.21 (0.19 - 7.42)	0.83
C16111T	2/49	4	0/50	0	-	-	-	-
C16114A	3/49	6	0/50	0	-	-	-	-
T16124C	5/49	10	1/50	2	1.50 (0.23- 9.50)	0.49	0.81 (0.07 - 8.82)	0.86
T16126C	6/49	12	7/50	14	0.85 (0.26- 2.77)	0.79	0.76 (0.18 - 2.91)	0.66
G16129A	6/49	12	2/50	4	3.34 (0.62 - 17.97)	0.13	1.82 (0.28-11.79)	0.52
G16145A	1/49	2	0/50	0	-	-	-	-
G16153A	1/49	2	1/51	2	1.04 (0.06 - 17.37)	0.97	1.98 (0.11-33.82)	0.63
A16163G	1/49	2	0/52	0	-	-	-	-
T16172C	7/51	14	5/53	9	1.52 (0.44 - 5.20)	0.49	2.86 (0.72-11.27)	0.13
A16183C	3/55	5	4/56	7	0.75 (0.15 - 3.54)	0.75	0.59 (0.11-3.16)	0.54
C16184T	1/54	2	0/56	0	-	-	-	-
C16185T	1/56	2	0/56	0	-	-	-	-
C16186T	1/56	2	0/56	0	-	-	-	-
C16187T	7/56	13	4/56	7	1.85 (0.50 - 6.81)	0.34	0.98 (0.22-4.40)	0.98
<b>T16189C</b>	<b>14/57</b>	<b>25</b>	<b>13/56</b>	<b>23</b>	<b>1.07 (0.45 - 2.56)</b>	<b>0.86</b>	<b>0.74 (0.27-2.00)</b>	<b>0.56</b>
C16192T	3/57	5	2/56	4	1.50 (0.23 -9.42)	0.66	0.79 (0.86-7.43)	0.84
G16213A	3/58	5	2/56	4	1.47 (0.23 - 9.25)	0.41	1.46 (0.19-10.99)	0.71
C16214T	2/58	3	0/56	0	-	-	-	-
G16218T	1/58	2	0/56	0	-	-	-	-
A16219G	8/58	14	3/56	5	2.82 (0.63 -11.49)	0.12	4.01 (0.88-18.31)	0.07
C16220T	1/58	2	1/56	2	0.96 (0.05 - 16.00)	0.98	0.68 (0.29-15.69)	0.81
C16223T	29 /58	50	23/56	41	1.43 (0.67 - 3.02)	0.34	0.93 (0.39-2.02)	0.87
T16224C	2/58	3	3/56	5	0.63 (0.10-3.96)	0.62	0.76 (0.11-5.32)	0.79
C16239T	2/58	3	2/56	4	0.96 (0.12-7.15)	0.97	0.60 (0.07 - 4.94)	0.63
T16249C	1/58	2	1/56	2	0.96 (0.05 - 16.00)	0.98	0.21 (0.01 - 4.36)	0.31
C16256T	1/58	2	1/56	2	0.96 (0.05 - 16.00)	0.98	0.46 (0.01-18.75)	0.68
C16259T	1/58	2	0/56	0	-	-	-	-
C16261T	1/58	2	0/56	0	-	-	-	-
C16264T	8/58	14	4/54	7	2.08 (0.58- 7.44)	0.24	1.39 (0.33-5.85)	0.64
C16270T	8/58	14	10/56	18	0.73 (0.26- 2.03)	0.55	0.44 (0.13-1.45)	0.17
C16278T	26/58	4	23/56	41	1.16 (0.55 -2.45)	0.68	1.17 (0.50 - 2.72)	0.70
C16291T	2/58	3	2/58	3	-	-	-	-
C16292T	2/58	3	1/56	2	1.96 (0.17 -22.60)	0.58	2.0 (0.15-25.94)	0.58

A16293G	4/58	7	2/56	4	2.00 ( 0.34 -11.52)	0.42	1.5(0.20 - 11.23)	0.68
C16294T	2/58	3	5/56	9	0.36 ( 0.06 -1.99 )	0.22	0.20(0.03-1.44)	0.11
T16297C	1/58	2	0/56	0	-	-	-	-
T16298C	2/58	3	0/56	0				
A16300G	1/58	2	0/56	0	-	-	-	-
A16309G	4/58	7	2/56	4	2.00 ( 0.34 -11.52)	0.42	0.86 (0.12 - 5.96)	0.87
T16311C	17/58	29	18/56	32	0.87 ( 0.39 -1.94 )	0.85	0.67 (0.26 - 1.69)	0.40
A16318T	1/58	2	0/56	0	-	-		
C16320T	2/58	3	0/56	0	-	-	-	-
C16355T	5/57	9	2/56	4	2.59 (0.47 - 14.22)	0.25	2.14(0.32-14.02)	0.42
T16362C	9/57	16	3/56	5	3.13 ( 0.82- 13.29)	0.07	2.53(0.55-11.47)	0.22
G16390A	13/57	23	12/56	21	1.08 (0.44 - 2.64)	0.86	1.22(0.44-3.37)	0.69
C16396T	1/58	2	0/56	0				
A16399G	1/56	2	0/56	0	-	-	-	-
C16400T	2/56	4	0/56	0	-	-	-	-
T16431C	2/54	4	1/53	2	2.00(0.17 - 23.08)	-	-	-
C16433T	3/50	6	1/49	2	3.06 (0.30 - 31.24)	0.31	0.74 (0.04-13.55)	0.84
C16469T	7/45	16	0/44	0	-	-	-	-
C16485T	4/41	10	3/44	7	1.47 (0.30 - 7.12)	0.62	1.36 (0.24 - 7.74)	0.72

\* Adjusted Odds ratio for age, sex and Ethnicity

<sup>a</sup> Significant p-value (p<0.05).

**ARTICLE III :**

*Association of the E23K variant of KCNJ11 gene and Type 2 diabetes in The Mauritanian population.*

## Lettre de soumission

> Date: Fri, 26 Apr 2013 09:17:12 -0400  
> From: michael@jjeditorial.com  
> To: houmeida@hotmail.com  
> Subject: British Journal of Diabetes and Vascular Disease BJDVD-13-0022  
>  
> 26-Apr-2013  
>  
> Dear Prof. houmeida:  
>  
> Your manuscript entitled "E23K VARIANT IN KCNJ11 GENE IS ASSOCIATED WITH SUSCEPTIBILITY TO TYPE 2 DIABETES IN THE MAURITANIAN POPULATION" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the British Journal of Diabetes and Vascular Disease.  
>  
> Your manuscript ID is BJDVD-13-0022.  
>  
> Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <http://mc.manuscriptcentral.com/bjdvd> and edit your user information as appropriate.  
>  
> You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <http://mc.manuscriptcentral.com/bjdvd> .  
>  
> Thank you for submitting your manuscript to the British Journal of Diabetes and Vascular Disease.  
>  
> Sincerely,  
> British Journal of Diabetes and Vascular Disease Editorial Office

**Association of the E23K variant of *KCNJ11* gene and Type 2 diabetes in Mauritanian population.**

G. Meiloud<sup>\*1</sup>, K. Lasram<sup>§1</sup>, N. Ben Halim<sup>§</sup>... R. Kefi<sup>§</sup>... A. SAMB<sup>°</sup> S. Abdelhak<sup>§</sup>, A. O. Houmeida<sup>\*</sup>.

**AFFILIATIONS:**

<sup>\*</sup>Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, Faculté des Sciences et Techniques, B.P.5026, Nouakchott.

<sup>§</sup>LR11IPT05, Laboratory of Biomedical Genomics and Oncogenetics, Institut Pasteur de Tunis, Tunisia.

<sup>°</sup> UCAD de DAKAR, Senegal

Correspondence to: Ahmed O. Houmeida, Faculté des Sciences et Techniques, B.P.5026, Nouakchott, Mauritanie. Tel: 00 222 25 04 27 18  
email: [houmeida@hotmail.com](mailto:houmeida@hotmail.com)

<sup>1</sup>These authors contributed equally to the work

## **Abstract**

**Aims** Many genetic association studies reported the implication of the E23K variant of *KCNJ11* gene to Type 2 diabetes susceptibility, with homogenous results in Caucasians and Asians and more recently in Arab populations. In this study, we replicated the association between the E23K variant of *KCNJ11* gene and Type 2 diabetes in the Mauritanian population.

**Methods** We performed a case-control association study including 135 Type 2 diabetes Mauritanian patients and 135 controls. Genotyping for the E23K variant was performed using a TaqMan allelic discrimination assay.

**Results** We found significant association between the *KCNJ11* E23K variant and Type 2 diabetes (Global model, OR = 2.08, 95% CI = 1.09-3.97,  $p = 0.026$ ).

**Conclusion** The common *KCNJ11* E23K gene variant is associated with Type 2 diabetes in Mauritanian population.

**Keywords** Type 2 diabetes, genetics, association study, Mauritanian population, *KCNJ11*

**Abbreviations** CI, confidence interval  $K_{ATP}$ , ATP-sensitive potassium OR, odds ratio SD, standard deviation SNP, single nucleotide polymorphism T2DM, Type 2 diabetes mellitus.

## **Introduction**

Although most of the effort to curb the rise of the number of peoples with diabetes worldwide ((1) has focused on environmental factors, family history and lineage studies have shown a strong link between diabetes and genetic susceptibility (2). In Mauritania, the increase of the diabetes prevalence from 1.88% / 2.61% [3] to 6% (WHO, 2008) [4] has been attributed mainly to the change in lifestyle which accompanied the rapid shift from a nomad to urban population habits [5]. In a recent study (6) we showed that 27% of the surveyed T2D patients reported at least one relative with diabetes. Besides the prevalences of affected first and second degree relatives were consistent with a familial aggregation of T2D in the studied population.

KCNJ11 gene known as “potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11” encodes Kir6.2, the pore forming subunit of the ATP-sensitive potassium (KATP) channels. These channels are embedded in the  $\beta$ -cells membranes where they function to link insulin release by the pancreatic cells in response to increased glucose blood concentration. Mutations in the KCNJ11 gene were the most common cause of PNDM (permanant neonatal diabetes mellitus). E23K variant of the KCNJ11 gene has also been reported to be associated with Type 2 diabetes in several populations, including European ([7-11], Asian [12-14] and Arab populations [15-16]. To our knowledge no data are available on the association between this variant and T2D in African populations. In this study, we evaluated the effect of E23K variant on type 2 diabetes in the Mauritanian.

## **Materials and Methods:**

### **Subjects:**

135 unrelated T2D patients ( $55 \pm 8.02$  years) under follow up by an endocrinologist in the diabetes center of Nouakchott and 135 controls (age  $38.61 \pm 9.61$  years) all Mauritanians were included in the survey after their informed consent. T2D diagnosis was based on WHO criteria. Controls were defined by a fasting plasma glucose level  $<6.1$  mmol/l and no history of antidiabetes medication. Main anthropometric and biochemical characteristics (age, BMI, total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol and fasting plasma glucose) were determined for both patients and controls. This protocol was approved by the national ethic committee.

### **Polymorphism genotyping**

DNA of T2D patients and controls was extracted from peripheral blood leucocytes by salting out method. Genotyping of E23K SNP was carried out using a TaqMan allelic discrimination assay. Sequencing was performed using an ABI Prism 7500 Sequence Detection System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) in a reaction volume of 20  $\mu$ l, according to the manufacturer's instructions and using commercially available primers and probes. A random of 10% sample set was re-tested with the same method to confirm genotype accuracy.

### **Statistical analysis**

Hardy–Weinberg equilibrium analyses were performed on R software [17]. For comparisons between cases and controls for quantitative traits we used Student's t test for equal variances and Welch's t test for unequal variances. For qualitative traits, we used Pearson's chi-square test. E23K variant allelic and genotypic association with T2DM risk was tested by multivariate logistic regression to adjust for age and gender. Odd ratios (Ors) with 95% Confidence Interval (95% CI) were assessed for the risk allele. For genotypic association analyses, we tested series of genetic models including additive, dominant and recessive ones. Allelic exact test was computed on R using allelic package. Statistical analyses were performed using Stata 11 software (StataCorp, College Station, TX, USA). A two-tailed p-value < 0.05 was considered statistically significant

### **Results**

The anthropometric and biochemical data of patients and controls (Table 1) showed significant differences in age and gender. The mean age of the group with diabetes ( $55 \pm 8.02$ ) was higher ( $p < 10^{-4}$ ) than that observed in the control group ( $38.61 \pm 9.61$ ). The sex-ratio differs significantly between the two study groups ( $p < 10^{-3}$ ). The genotype distribution of E23K SNP was in Hardy-Weinberg equilibrium both in the patients and controls groups (Table 2). Furthermore, no significant allelic association was observed with T2DM

before correction (OR = 1.51, 95% CI = 0.98-2.34, p = 0.10). After adjusting for age and gender by multivariate logistic regression analysis, the E23K polymorphism was found to be associated with Type 2 diabetes under the general model (OR = 2.08, 95% CI = 1.09-3.97, p = 0.026) and under the dominant model (OR = 2.49, 95% CI = 1.12-5.55, p = 0.026) (Table 2). As this study included the two race categories of the Mauritanian population i.e. the Moors (whites and black) and the black Africans (Pulhars, Soninkes and Wolof), we investigated if KCNJ11 E23K was related to the ethnic origin of the tested population. We found that the K allele was significantly associated with T2DM in the Moor group (OR = 1.73, 95% CI = 1.08-2.75, p = 0.04) (Table 3) and remained so after correction for both parameters (values OR = 0.57, 95%). The E23K polymorphism was also associated with Type 2 diabetes in the general model (OR = 2.08, 95% CI = 1.09-3.97, p = 0.026) and under the dominant model (OR = 2.49, 95% CI = 1.12-5.55, p = 0.026) (Table 3).

## **Discussion**

In this study, we replicated the association of the E23K variant in *KCNJ11* gene identified in the aforementioned studies (Gloyn *et al.*, 2003; Florez *et al.*, 2004; Nielsen *et al.*, 2003; Sakamoto *et al.*, 2007; Koo *et al.*, 2007; Zhou *et al.*, 2009; Alsmadi *et al.*, 2008; Mtiraoui *et al.*, 2012;) [9-16] with T2DM in an independent case-control sample from Mauritanian population. This study, which is, to our knowledge, the first genetic investigation of T2DM in Mauritania, reports a positive association between the *KCNJ11* E23K variant and T2DM in the Mauritanian population with an increased risk of 2.08. We also found that the dominant model,

which combines the KK and the EK genotypes into one category, confers a 2.49 times higher risk for T2DM compared with the EE genotype in this population ( $p = 0.026$ ). Despite the fact that study samples were randomly chosen, the ethnic composition of our cohorts are representative of the national Mauritanian distribution in terms of ethnicity, i.e. the white Moors, the black Moors, and the three sub-Saharan African groups (Pulhars, Soninkes and Wolof). Indeed, our sample composition (229 Moors and 41 sub-Saharan Africans) is consistent with the ethnic structure of Mauritanian population according to the national data (with 80% of Moors) (<http://www.tlfq.ulaval.ca/ax1/afrique/mauritanie.htm>), making consequently our findings far more plausible.

When stratifying by ethnicity, the KK genotype was not found in Mauritians of Africans descent and the K allele was significantly associated with T2DM only in Moors, suggesting the genetic heterogeneity of the Mauritanian gene pool in terms of the E23K variant. This genetic heterogeneity may be due to genetic stratification in the high level of regional and ethnic endogamy among these population subgroups. The Soninke, for example, was the most endogamous ethnic group with the highest consanguinity rate in the country (Veten FM, 2011) [21]. In this context, we plan to increase our sample to the different ethnic groups to isolate the genetic share of each one giving that our sample did not unfortunately yield sufficient numbers of subjects in some strata. Our findings were in contrast with those from several Caucasian studies (Gloyn et al., 2003; Florez et al., 2004; Nielsen et al., 2003) [9-11] and Chinese Han population (Zhou et al., 2009) [14], showing a stronger associations of the K23 allele with T2DM under a recessive model. On the other hand, our results are consistent with those from some Asian studies like in the Japanese population (Sakamoto *et al.*, 2007) [12] or in the Korean population (Koo *et al.*, 2007) [13],

where a strong association has been reported between the K23 allele and T2DM under a dominant model. In Arab populations, only few studies have focused on the involvement of the E23K variant on T2DM pathogenesis. A Saudi study (Alsmadi *et al.*, 2008) [15] has showed a significant association of the K23 susceptibility allele under an additive model. In Tunisia, the correlation of the E23K variant of *KCNJ11* with T2DM was investigated on a Central Eastern population (Ezzidi *et al.*, 2009) [22], with no significant association found between the E23K variant and T2DM. However, when increasing the sample size of the previous study, a positive association was found (Mtiraoui *et al.*, 2012) [16]. The same study, also reported no significant association between the E23K variant of *KCNJ11* and T2DM in the Lebanese population (Mtiraoui *et al.*, 2012) [16]. [17]. All these results show that the effect of the E23K variant differs by the ethnic background of populations.

When reviewing the literature data, we found that the K minor allele frequency (MAF) of the E23K variant varies considerably worldwide from 0.14 to 0.40. The MAFs observed in our study (0.22 in cases and 0.16 in controls) are closer to those reported among Saudi (0.21 in cases and 0.14 in controls) (Alsmadi *et al.*, 2008) [15] compared to other human groups like some Europeans populations like Danish (0.4 in cases and 0.38 in controls, Nielsen *et al.*, 2003) [11] and British (0.4 in cases and 0.36 in controls, Gloyn *et al.*, 2003) [9]). The genetic similarities between our population and Saudi correspond probably to their known ethno-historical relationships. Indeed Mauritania witnessed successive migratory flows from Arabian Peninsula from 7<sup>th</sup> to 15<sup>th</sup> century (historiques 1999) [23]. However, our sample is less similar to other Arab populations like Lebanese (0.28 in cases and 0.27 in controls) and East-Central Tunisians (0.33 in cases and 0.28 in controls in the Lebanese) (Mtiraoui *et al.* 2012) [16] which are more close to Europeans. This may be due to the European influence

on this population during several migration streams around the Mediterranean Sea (Bergier 1736) [24]. In conclusion, our results have confirmed the association between the E23K variant of *KCNJ11* and T2DM in the Mauritanian population. Despite our relatively small cohort study, our data give a fair figure on the association status in the whole population knowing that Mauritanian population does not exceed 2.5 million inhabitants.

To the best of our knowledge, this study is the first focusing on the genetic susceptibility to T2DM in the Mauritanian population.

### **Acknowledgements**

This work was supported by NEPAD/NABNet\_T2D\_NA (New Partnership for Africa's Development, North Africa Biosciences Network), joint WHO/EMRO-COMSTECH RAB&GH grants, Mauritanian Ministry of Higher Education and Tunisian Ministry of Higher Education and Scientific Research.

### **Declaration of Competing interests**

Nothing to declare.

This result may thus be explained by less integration of this community with the surrounding populations namely the Moors. Among the 50 currently known Rhesus antigens, Rh(D) is the most clinically significant.

## References

1. **Gerich JE.** The genetic basis of Type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev* 1998 **19**: 491-503.
2. **Zimmet P, Alberti KG, Shaw J.** Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001 **414**: 782-7.
3. Ducorps M, Baleynaud S, Mayaudon H, Castagne C, Bauduceau B. A prevalence survey of diabetes in Mauritania. *Diabetes Care* 1996 **19**: 761-3.
4. World Health Organization (WHO), Step-Wise survey, 2008.
5. l'Agence Française de Développement, Ouagadougou, 8-11 February 2011
6. Meiloud et al. 2013
7. James C, Kapoor RR, Ismail D, Hussain K. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 2009 **46**: 289-99.
8. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H *et al.* Permanent neonatal diabetes due to mutations in *KCNJ11* encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004 **53**: 2713-8.
9. Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, Turner MJ, Knight BA, Hitman G *et al.* Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (*KCNJ11*) and SUR1 (*ABCC8*) confirm that the *KCNJ11* E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003 **52**: 568-72.
10. Florez JC, Burt N, de Bakker PI, Almgren P, Tuomi T, Holmkvist J *et al.* Haplotype structure and genotype-phenotype correlations of the sulfonylurea receptor and the islet ATP-sensitive potassium channel gene region. *Diabetes* 2004 **53**: 1360-8.
11. Nielsen EM, Hansen L, Carstensen B, Echwald SM, Drivsholm T, Glümer C *et al.* The E23K variant of Kir6.2 associates with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003 **52**: 573-7.
12. Sakamoto Y, Inoue H, Keshavarz P, Miyawaki K, Yamaguchi Y, Moritani M *et al.* SNPs in the *KCNJ11-ABCC8* gene locus are associated with type 2 diabetes and blood pressure levels in the Japanese population. *J Hum Genet* 2007 **52**: 781-93.
13. Koo BK, Cho YM, Park BL, Cheong HS, Shin HD, Jang HC *et al.* Polymorphisms of *KCNJ11* (Kir6.2 gene) are associated with type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabet Med* 2007 **24**: 178-86.

14. Zhou D, Zhang D, Liu Y, Zhao T, Chen Z, Liu Z *et al.* The E23K variation in the *KCNJ11* gene is associated with type 2 diabetes in Chinese and East Asian population. *J Hum Genet* 2009 **54**: 433-5.
15. Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Wakil SM, Imtiaz F, Mohamed G, Al-Saud H *et al.* Genetic study of Saudi diabetes (GSSD): significant association of the *KCNJ11* E23K polymorphism with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008 **24**: 137-40.
16. Mtiraoui N, Turki A, Nemr R, Ehtay A, Izzidi I, Al-Zaben GS, Irani-Hakime N, Keleshian SH, Mahjoub T, Almawi WY. Contribution of common variants of ENPP1, IGF2BP2, KCNJ11, MLXIPL, PPAR $\gamma$ , SLC30A8 and TCF7L2 to the risk of type 2 diabetes in Lebanese and Tunisian Arabs. *Diabetes Metab.* 2012 Jun 27. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22749234.
17. Marchesin, P. (1992). Tribus, ethnies et pouvoir en Mauritanie, Éd. Karthala.
18. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998 **15**: 539-53.
19. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988 **16**: 1215.
20. Wigginton JE, Cutler DJ, Abecasis GR. A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *Am J Hum Genet* 2005 **76**: 887-93.
21. Veten FM. (2011) Etude épidémiologique et moléculaire des hémoglobinopathies en Mauritanie. PhD dissertation. Université Cheikh Anta Diop, Dakar, 111.
22. Ezzidi I, Mtiraoui N, Cauchi S, Vaillant E, Dechaume A, Chaieb M *et al.* Contribution of type 2 diabetes associated loci in the Arabic population from Tunisia: a case-control study. *BMC Med Genet* 2009 **10**: 33.
23. historiques, U. d. N. L. d. é. e. d. r. (1999). Histoire de la Mauritanie: essais et synthèses, Université de Nouakchott, Laboratoire d'études et de recherches historiques.[historiques, 1999#3]
24. Bergier, N. (1736). Histoire des grands chemins de l'Empire romain: contenant l'origine, progrès et étenduë quasi incroyable des chemins militaires, pavez depuis la ville de Rome jusques aux extrémitez de son empire. Où se voit la grandeur & la puissance incomparable des Romains ensemble l'éclaircissement de l'Itinéraire d'Antonin & de la carte de Peutinger, J. Leonard.

**Tableau 5: Clinical and biochemical characteristics of study subjects**

Characteristics	T2D (n =135)	Control (n = 135)	P value
Gender (Men/Women)	44/91	82/53	<10 <sup>-3*</sup>
Age (years)	55 ± 8.02	38.61 ± 9.61	<10 <sup>-4‡</sup>
Duration of Diabetes (years)	3.84 ± 3.72	-	-
Age at diagnosis (years)	51.16 ± 8.26	-	-
Height (cm)	166.57 ± 8	-	-
Weight (kg)	70.76 ± 9.52	-	-
Mean BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.54 ± 3.7	-	-
Fasting plasma glucose (mmol/l)	11.76 ± 4.96	-	-
Total cholesterol (mmol/l)	5.14 ± 1.36	-	-
Triglycerides (mmol/l)	1.51 ± 0.74	-	-
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.21 ± 0.31	-	-
LDL-cholesterol (mmol/l)	3.49 ± 1.08	-	-

Data are expressed as means ± SD (standard deviation). \* Pearson's chi square test. † Student's t test for equal variances. ‡ Welch's t test for unequal variances.

**Tableau 6: Genotype and allele frequencies of the Kir6.2 E23K variant in Mauritanian patients with Type 2 diabetes and control subjects**

	E23K genotype	n (%)		Allele		Allelic exact test R	General model		Additive model <sup>1</sup>		Dominant model <sup>2</sup>		Recessive model <sup>3</sup>	
		Type 2 diabetic patients (44men/91 women)	Control subjects (82men/53 women)	OR(95% CI)	<i>p</i>		OR(95% CI)	<i>p</i>	OR(95% CI)	<i>p</i>	OR(95% CI)	<i>p</i>		
g.67G>A (E23K) rs5219	EE	86(25/61) (63.7%)	99 (62/37) (73.3%)					1.00						
	EK	39(15/24) (28.9%)	30 (16/14) (22.2%)					2.27(0.98-5.26)	0.057					
	KK	10(4/6) (7.4%)	6 (4/2) (4.5%)				2.08 (1.09-3.97)	0.026	3.35 (0.67-16.6)	0.139	2.49 (1.12-5.55)	0.026	2.73 (0.54-13.75)	0.224
	MAF (K)	0.22	0.16	1.51 (0.98-2.34)	0.06 <sup>#</sup>	0.10								
	P value for HWE	0.08	0.09											

Genotype distributions are shown as number (%).MAF: Minor allele frequency. <sup>#</sup>Allele-specific *p* values. \* *p*-values comparing genotype distribution between type 2 diabetic patients and control subjects.Odds ratio (OR), 95% CI and *p*-values were from logistic regression analyses with additive, dominant, and recessive models controlling age and sex as covariates. In additive models, ORs are expressed per difference in number of rare alleles.

**Tableau 7: Genotype and allele frequencies of the Kir6.2 E23K variant in Mauritanian Moors patients with Type 2 diabetes and control subjects.**

	E23K genotype	n (%)		Allele		Allelic exact test R	General model		Additive model <sup>1</sup>		Dominant model <sup>2</sup>		Recessive model <sup>3</sup>	
		Type 2 diabetic patients (117)	Control subjects (112)	OR(95% CI)	<i>p</i>		OR(95% CI)	<i>p</i>	OR(95% CI)	<i>p</i>	OR(95% CI)	<i>p</i>		
g.67G>A (E23K) rs5219	EE	70	83						1.00					
	EK	37	23						2.41(0.97-5.96)	0.058				
	KK	10	6	1.73(1.08-2.75)	0.02 <sup>#</sup>	0.04	2.10 (1.05-4.22)	0.036	3.12 (0.58-16.65)	0.184	2.59 (1.09-6.17)	0.031	2.46 (0.45-13.55)	0.30
	MAF (K)	0.24	0.16											
	P value for HWE	0.13	0.03											

Genotype distributions are shown as number (%). MAF: Minor allele frequency. #Allele-specific p values.\* p-values comparing genotype distribution between type 2 diabetic patients and control subjects. Odds ratio (OR), 95% CI and p-values were from logistic regression analyses with additive, dominant, and recessive models controlling age and sex as covariates. In additive models, ORs are expressed per difference in number of rare alleles.

# **DISCUSSION GENERALE**

## DISCUSSION GENERALE

Le diabète reste l'une des préoccupations majeures de santé publique dans le monde. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé que le nombre de diabétiques passera de 221 millions actuellement à 366 millions en l'an 2030 (DR, Wild et al., et al 2011).

Le vieillissement des populations, le changement des habitudes alimentaires très riches en graisses et en sucres simple, les sédentarités croissantes ajoutées à un terrain de susceptibilité génétique constitueraient les principales causes de cette augmentation.

En 2011, deux tiers des diabétiques (dont plus de 90% présentent un diabète de type 2) vivaient dans les pays en voie de développement (Diabetes Atlas, 2006) contre seulement (40%) en 1995 (DR, Wild et al., et al 2011). Cette augmentation est très probablement liée aux modifications récentes dans le mode de vie de ces populations qui est passé d'une vie essentiellement rurale très active à un système urbain responsable de l'augmentation spectaculaire et paradoxale du nombre de personnes en surpoids (indice de masse corporelle [IMC] de 25 à 30 kg/m<sup>2</sup>) observé dans ces pays encore sous développés.

Cependant, bien que les différentes causes potentielles du diabète soient globalement déterminées, la grande majorité des données sur le diabète reste le fruit de la recherche et études entreprises dans les pas industrialisés et extrapolées aux populations des pays en développement.

En Mauritanie, comme dans la majorité des pays africains, la réalisation de ces études fait face à différents problèmes socioculturels mais surtout de développement. En effet, dans ces pays le système de santé fait face à une priorité plus pressante constituée par les maladies transmissibles de divers ordres et peu de ressources sont disponible pour s'occuper du diabète encore perçu comme une maladie des pays riches.

Ce travail a pour but de pallier l'absence de données épidémiologiques sur le diabète le diabète non diagnostiqué, l'influence des facteurs de risque et le mode préférentiel de transmission dans la population Mauritanienne.

Dans la première partie de ce mémoire, nous avons déterminé, pour la première fois, la prévalence du diabète non diagnostiqué dans notre population et montré que bien que ce taux (58%) soit inférieur à la moyenne globale de 80% en

Afrique subsaharienne, il est proche de celui rapporté dans d'autres populations africaines (D.R. Whiting, et al, 2011).

Nous avons démontré l'influence de l'existence de diabète dans la famille particulièrement chez les apparentés du premier degré (parents, frères et sœurs) sur l'apparition du diabète. Cette agrégation familiale du TD2 a été trouvée dans diverses populations africaines et autres avec des prévalences variables selon les populations (Erasmus et al., 2001; Mengesha et al., 1997), les Asiatiques (Hagura et al., 1994, Arfaei al 2008 ; Cheta et al., 1990; Alcolado et al., 1991 ; Klein et al., 1996).

Nous avons aussi montré que la présence de diabète chez la mère « double le risque » par rapport à la situation où le père est diabétique suggérant une transmission préférentiellement maternelle du TD2. Cependant le statut diabétique du parent ne semble pas avoir d'influence sur les paramètres cliniques de leur enfant diabétique et donc a priori sur la sévérité de la maladie chez cet enfant.

Du fait de difficultés logistiques, nous n'avons pas étudié en détail, l'impact de certains facteurs de risque testés dans d'autres populations comme l'éducation, l'origine ethnique, le niveau de vie, le tabagisme, la sédentarité etc. Cependant deux facteurs (age et sexe) nous ont semblé importants à analyser spécifiquement dans notre population.

Nous avons en effet observé que la tranche d'âge 40-60 ans est celle où le taux de diabète nouvellement diagnostiqué est le plus élevé, ce qui est concordant avec les résultats obtenus dans d'autres études, montrant l'importance de l'âge comme facteur de risque. Ce résultat doit en effet être pris en compte sérieusement dans notre population mais aussi dans la majorité des autres populations africaines où l'espérance de vie est en croissance.

Notre travail a aussi montré que le diabète est diagnostiqué deux fois plus chez les femmes que chez les hommes. Cette différence de prévalence de diabète liée au sexe trouverait son explication dans le taux d'obésité très élevé chez les femmes Mauritanienues comparé à celui chez les hommes (M, Ba et al 2002). L'embonpoint chez la femme Mauritanienne et dans d'autres cultures africaines, est un critère de beauté important mais aussi un signe de rang notoire dans la hiérarchie sociale.

Bien l'implication du facteur génétique dans le développement du diabète soit irréfutable du fait de l'accumulation de données d'analyse de liaison et d'histoire

familiale, aucun gène n'a encore été spécifiquement identifié comme directement responsable de cette maladie.

Dans le deuxième volet de ce mémoire, et après avoir confirmé la prédisposition génétique au diabète dans la population Mauritanienne à travers l'étude de l'histoire familiale et l'excès de transmission maternelle, nous avons adopté l'approche classique d'étude d'association cas témoins entre certains polymorphismes génétiques candidats et le diabète comme outil d'investigation de l'influence du facteur génétique dans notre population.

Nos résultats ont montré que certains SNPs comme E23K du gène KCJN11 semblent significativement associés au diabète dans la population étudiée alors que d'autres (T16189C) ne le sont pas.

Bien que le choix de ces SNPs soit souvent bien justifié car les gènes candidats sont impliqués dans différents systèmes de la physiologie du diabète (sécrétion et résistance à l'insuline, régulation de l'entrée du glucose dans la cellule etc.), la taille de l'échantillon, le protocole d'étude utilisé en particulier les critères de sélection des patients et témoins, la précision de détermination facteur à étudier (critère d'obésité ou de fumeur ...) pourraient expliquer l'impossibilité de reproduction des résultats d'association.

D'autre part, une association entre un SNP et diabète pourraient être effective mais présente seulement chez certaines populations et pas d'autres du fait de la nature différente du patrimoine génétique de ces populations. C'est le cas par exemple du SNP T16189C (ou polyC) significativement associé au diabétique dans la population asiatique et pas dans les populations européennes.

L'expression de l'effet de ce SNP pourrait être aussi modulée par l'interaction avec les facteurs environnementaux qui varient selon la région géographique de l'étude.

Notre étude d'association génétique utilisant les marqueurs SNP est à notre connaissance la première réalisée localement dans une population africaine. Bien que le nombre de patients et de témoins recrutés dans cette étude soient réduits, du fait essentiellement du coût du matériel utilisé (extraction de l'ADN par des kits efficaces, identification des SNPs par séquençage automatique, analyse des données par logiciels), nos résultats peuvent être considérés comme statistiquement significatifs vu le nombre proportionnellement faible de la population Mauritanienne.

# **CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES**

## CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES

Dans ce travail nous avons déterminé la prévalence de diabète non diagnostiqué dans la population Mauritanienne, présenté et analysé les différents facteurs de risque pouvant être à l'origine du diabète.

Certains de ces facteurs ont été évalués dans notre population. Une étude plus exhaustive couvrant un plus grand nombre de participants nous permettra de préciser le rôle des différents facteurs environnementaux et génétiques sur la prédisposition au diabète mais aussi sur le développement des complications liées à cette maladie dans notre pays.

L'identification rapide de l'état diabétique du patient accompagnée d'un suivi régulier de la maladie nous semblent actuellement les approches de base les plus efficaces pour réduire l'effet néfaste des complications de cette condition.

Le diabète étant une maladie multifactorielle, à défaut d'une connaissance précise de la ou des causes de cette condition, la prévention reste en effet limitée à une grande prise de conscience de la part du public sur les facteurs de risque à éviter. Des campagnes de diagnostic précoce et de sensibilisation en particulier chez les individus à risque du fait de leur consanguinité avec les personnes diabétiques, ou de leur mode de vie doivent être introduites dans la politique de lutte contre le diabète.

L'inversion, en quelques années seulement, de la tendance de la prévalence du diabète entre les pays industrialisé et ceux en voie de développement a été réalisée essentiellement grâce à cette politique de prévention qui doit donc être adoptée par nos pays.

La connaissance complète du génome ainsi que l'accès facile à toutes les techniques de biologie moléculaire grâce au développement constant des kits d'exploration sont aussi des outils importants à saisir pour une meilleure connaissance des maladies multifactorielles y compris le diabète dans nos pays.

# **REFERENCES**

1. **Triomphe A, Flori YA, Hache C, Battais J.** Les conséquences socio-économiques des maladies: l'exemple du diabète. *J Econ Med* 1993. **11**: 107-121.
2. **Barakat A, Chadli A, El Ghomari H, Farouqi A et al.** Étude moléculaire et génétique du diabète type 2 chez la population marocaine. *Diabetes Mtabo* 2010. **A40 : A109**.
3. **Barnett AH.** Diabetes, Race and Genes. *Diabetic Med* 1989.**6**: 78-83
4. **Barnett AH, Eff C, Leslie RD et al.** Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 1981. **20** (2): 87-93.
5. **Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS et al.** Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999. **22**: 345-354.
6. **Guagnini AP et Syners B.** La retinopathie diabetique. *Lovain Médical* 2007. **126** (3): S45-S49.
7. **Guagnini AP, De Potter P, Levecq L, Kozyreff A.** Atypical spherical deposition on vitreoretinal interface associated with toxoplasmic chorioretinitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007. **245**(1): 158-60
8. **Rudenski AS, Hosker JP, Burnett MA, Matthews DR, Turner RC.** The beta cell glucose stimulus-response curve in normal humans assessed by insulin and C-peptide secretion rates. *Metabolism* 1988. **37**: 526-534.
9. **Allen C, Palta M, D'alessio DJ.** Risk of diabetes in siblings and other relatives of IDDM subjects. *Diabetes* 1991. **40**: 831-6.
10. **Catalano C, Marshall SM.** Epidemiology of end-stage renal disease in patients with diabetes mellitus: from the dark ages to the middle ages. *Nephrol Dial Transplant* 1992. **7**: 181-190.
11. **Delcourt C, Villatte-Cathelineau B, Vauzelle-Kervroedan F, Papoz L.** Clinical correlates of advanced retinopathy in type II diabetic patients:

- implications for screening. The CODIAB- INSERM-Zeneca Pharma Study Group. *J Clin Epidemiol* 1996. **49**: 679-685.
12. **Blazy D, Nguyen M.** La population diabétique en France. Résultats d'une étude portant sur un panel représentatif. *Diabete Metab* 1993. **19** : 483-490.
13. **Dubois-Laforgue D et Timsit J.** Diabete de type 1 et environnement. *Médecine/sciences* 2000.**16**: 1045-50.
14. **Bresson D, Von Herrath M.** Mechanisms underlying type 1 diabetes. Drug Discovery Today. *Disease Mechanisms* 2004. **3**: 321-327.
15. **Kaufman D, Clare-Salzier M, Tian J, Forsthuber T, Ting G, Robinson P, Atkinson M, Sercarz E, Tobin A, Lehmann P.** Spontaneous loss of T-cell tolerance to glutamic acid decarboxylase in murine insulin-dependent diabetes. *Nature* 1993. **366**: 69-72
16. **Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA et al.** The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002. **25**: 829-34.
17. **Neil E, Ann NY.** Comparative aspects of neural control of cardiac functions. *Acad Sci* 1965. **127**: 373.
18. **Hani EH, Clement K, Velho G, Hager J, Vionnet N, Permutt MA, Basdevant A, Guy-Grand B, Froguel Ph.** Genetic studies of the sulfonylurea receptor gene locus in NIDDM and in morbid obesity among French Caucasians. *Diabetes* 1997. **46**: 688-694.
19. **Velho G, Blanche H, Vaxillaire M et al.** Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia* 1997. **40**(2): 217-24.

20. **Velho G, Byrne MM, Clement K, Sturis J, Pueyo ME, Blanche H, Vionnet N, Fiet J, Passa P, Robert JJ, Polonsky KS, Froguel P.** Clinical phenotypes insulin secretion and insulin sensitivity in kindreds with maternally inherited diabetes and deafness due to mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) gene mutation. *Diabetes* 1996. **45**: 478-487.
21. **Bell GI, Horita S, Karam JH.** A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1984. **33** (2): 176-83.
22. **Wang H, Maechler P, Hagenfeldt KA, Wollheim CB.** Dominant-negative suppression of HNF-1alpha function results in defective insulin gene transcription and impaired metabolism- secretion coupling in a pancreatic beta-cell line. *EMBO J* 1998. **17**: 6701-6713.
23. **Akerblom H, Virtanen S, Inone J, Savilahti E, Vaarala O, Reunanen A, Teramo K, Hamalainen A, Paronen J.** National TRIGR Study Groups. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia* 2005. **48**. 82937.
24. **Kammoun Abid H, Hmida S, Smaoui N et al.** Etude de l'association entre diabete de type 1 et polymorphisme du gene CTLA 4 dans une population tunisienne. *Patol biol* 2001. **49** : 794-8.
25. **Barroso I.** Genetics of type 2 diabetes. *Diab. Med* 2005. **22**: 517-535.
26. **Ghafoour IM, Allan D, Foulds WS.** Common causes of blindness and visual handicap in the west of Scotland. *Br J Ophthalmol* 1983. **16**: 7203-213.
27. **Köbberling J, Tillil H.** Empirical risk figures for first degree relatives of non insulin- dependent diabetics. In *The Genetics of Diabetes Mellitus. Academic Press* 1982. 201-209.

28. **Pirart J.** Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabete Metab* 1977. **3**(3): 173-82.
29. **Tuomilehto J, Virtala E, Karvonen M et al.** Increase in incidence of insulin-dependent diabetes mellitus among children in Finland. *Int J Epidemiol* 1995. **24**(5):984-92.
30. **Todd JA.** Genetic of type 1 diabetes. *Path Biol* 1997.**45**: 219-27.
31. **Gerich JE.** Insulin resistance is not necessarily an essential component of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000. **85**(6): 2113-5.
32. **Craighead JE et al.** Current views on the etiology of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1978. **299**(26): 1439-45.
33. **Bach JF.** Insulin-dependent diabetes mellitus. *Immunology* 1991.**3**: 902-905.
34. **Van JM, Den Ouweland, Lemkes HH, Ruitenbeek W, Sandkuijl LA, Vijlder MF, Struyvenberg PA, Van de Kamp, Maassen JJ, Mutation JA.** In mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1992. **1**: 368-371.
35. **Owen K, Ayres S, Corbett S et al.** Increased risk of diabetes in first-degree relatives of young-onset type 2 diabetic patients compared with relatives of those diagnosed later. *Diabetes Care* 2002. **25**(3): 636-7.
36. **Alberti KG, Zimmet PZ et al.** for the WHO consultation. Definition diagnosis and classification of diabetesmellitus and its complications. *Diabet Med* 1998. **15**: 539–53.

37. **Kyvik KO, Green A, Beck-Nielsen H.** Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *Br Med* 1995. **311**: 913-7.
38. **Cerna M.** Genetics of autoimmune diabetes mellitus. *Wien Med Wochenschr* 2008. **158**: 2.
39. **Cerna M, Risch N.** Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. *Am. J. Hum. Genet* 1987. **40** (1): 1-14.
40. **McCarthy M, Hitman GI.** The genetic aspect of non-insulin-dependent diabetes mellitus In *Causes of Diabetes genetic and environmental factors.* Wiley Edts 1993.137-186.
41. **Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW.** Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005. **365(9467)**: 1333-46.
42. **Ellenberg M.** Diabetic neuropathic cachexia. *Diabetes* 1974. **23**(5): 418-23.
43. **Marron MP, Raffel LJ.** Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) is associated with CTLA-4 polymorphisme in multiple ethnic groups *.Hum Mol Genet* 1997. **68**: 1275-82.
44. **Vionnet N, Passa P, Froguel P.** Prevalence of mitochondrial gene mutations in families with diabetes mellitus. *Lancet* 1993. **342** : 1429-1430.
45. **Drouin P, Blickle JF, Charbonnel B et al.** Diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères. Rapports des experts de l'ALFEDIAM. *Diabetes Metab* 1999. **25**: 72-83.
46. **Guillausseau PJ, Dubois D, Laforgue Massin P et al.** Heterogeneity of diabetes phenotype in patients with 3243 bp mutation of mitochondrial DNA

(Maternally Inherited Diabetes and Deafness or MIDD). *Diabetes Metab* 2004. **30**: 181-186.

47. **Tisch R, Yang XD, Singer SM, Liblau RS, Fugger L, McDevitt HO.** Immune response to glutamic acid decarboxylase correlates with insulinitis in non-obese diabetic mice. *Nature* 1993. **366**: 72-75.
48. **De Fronzo RA.** The triumvirate:  $\beta$ -cell muscle liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988. **37**: 667-687.
49. **De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E.** Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992. **15**: 318-368.
50. **De Fronzo RA.** Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997. **5**: 117-269.
51. **Jarrett RJ, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P.** Epidemiology of macrovascular disease and hypertension in diabetes mellitus. In: International textbook of diabetes mellitus. (eds) *Wiley New York* 1992. pp 1459-1470.
52. **Frank RN.** On the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1984. **91**(6): 626-34.
53. **Lillioja S, Engl N, Med J et al.** Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus: prospective studies of Pima Indians 1993. **329**.
54. **Anjos S, Polychronakos C.** Mechanisms of genetic susceptibility to type I diabetes: beyond HLA. *Mol Genet Metab* 2004. **81**(3): 187-9.
55. **Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King HH.** *Diabetes Care* 2004. **27**(5): 1047-53.

56. **Gning SB, Thiam M, Fall F, Ba-fall k, Mbaye PS, Fourcade L.** Le diabète sucré en Afrique subsaharienne aspects épidémiologiques difficultés de prise en charge *.Med Trop* 2007. **67**: 607-611.
57. **Edgington SM.** Amyloid plaque and diabetes. *Biotechnology* 1994. **12**: 591-594.
58. **Brun T, Roche E, Assimacopoulos-Jeannet F, Corkey BE, Kim KH, Prentki M.** Evidence for an anaplerotic/malonyl-CoA pathway in pancreatic beta-cell nutrient signaling. *Diabetes* 1996. **45**: 190-198.
59. **Kannel WB, Mac Gee DL.** Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979. **59**: 8-13.
60. **WP Newman, R Nelson, K Scheer.** Community screening for diabetes. Low detection rate in a low-risk population. *Diabetes Care* 1994. **17**: 363-365.

# **ANNEXES**

## ANNEXES

### Annexe 1 : Méthodes d'analyse in-silico

#### La bioinformatique :

C'est une science relativement récente où la biologie, les sciences informatiques, et les technologies d'information se sont réunies pour former une discipline unique. Le principal objet d'une telle discipline est de produire de nouvelles connaissances dans le domaine de la biologie. Nous nous sommes essentiellement intéressés à la base de données génomique Ensembl et aux autres serveurs comme le serveur de l'université Santa Cruz UCSC et celui du NCBI.

#### 1- NCBI

Le NCBI fournit des systèmes informatiques pour la recherche et l'analyse des données de GenBank ainsi que d'autres données biologiques. Il permet aussi l'accès à la base de données de GenBank(R) où sont stockées toutes les séquences des acides nucléiques (Wheeler DL et al., 2006). Le logiciel BLAST (Basic Local Aligement Search Tool) disponible sur le NCBI permet de vérifier la spécificité d'amplification des amorces. L'alignement local entre deux séquences (nucléotidiques ou protéiques). Sa rapidité permet d'effectuer des comparaisons entre une séquence donnée et toute une base de donnée de séquences, tel que GenBank, Swissprot, PDB ou autres. Il peut être utilisé en mode interactif à travers différents sites tels que NCBI, Sanger, Infobiogen ou téléchargé localement.

## **1- Ensembl**

Ensembl est un projet commun entre EMBL-EBI et l'institut Sanger. Ce projet fournit une source compréhensible d'annotation de séquences pour un grand nombre de génomes. C'est un système qui permet de stocker, d'analyser, d'utiliser et d'exposer l'information génétique. Il permet ainsi, la détermination du nombre d'exons par gène, l'identification des sites donneurs et accepteurs d'épissage des introns et leurs tailles, la recherche de la "TATA box", du site de "capping" et du signal de polyadénylation ainsi que le positionnement des SNPs déjà identifiés dans le génome.

## **Annexe2 : Méthodes d'analyse moléculaire**

### **Prélèvement du matériel biologique**

Après l'obtention du consentement éclairé des familles, 5 à 15 ml de sang ont été prélevés stérilement sur anticoagulant à raison de 10 ml sur EDTA 15% et 5 ml sur héparine pour chaque patient et 5 ml sur EDTA pour les membres sains de la famille si disponibles.

### **A-Extraction saline de l'ADN**

#### **A-1- Principe**

C'est une méthode d'extraction de l'ADN basée sur la précipitation différentielle des protéines par des sels: "salting-out". Après la lyse des globules rouges, les globules blancs sont lysés en présence d'une solution hypotonique (WLB, White Lysis Buffer). Les protéines subissent une digestion enzymatique par la protéinase K, alors que les lipides sont solubilisés par un détergeant (SDS, Sodium Dodécyl Sulfate). La précipitation des protéines est assurée par une solution saline saturée, tandis que l'ADN génomique est précipité à l'éthanol (Miller et al. 1988).

#### **A-2-Lyse des globules rouges et digestion des leucocytes**

Un volume de 5ml de sang (frais ou congelé) prélevé sur tube EDTA est transvasé dans un tube de 50ml puis lysé dans un volume de 35ml d'une solution BLB1x (Blood Lysis Buffer: 20x, pH=7.4: NH<sub>4</sub>Cl 3.1M KHCO<sub>3</sub> 0.2M EDTA 20Mm) pendant 30 mn dans la glace. Ce choc thermique facilite d'avantage l'éclatement des globules rouges. Après centrifugation à 2500 rpm pendant 10 mn, on jette le surnageant alors que le culot de globules blancs est suspendu dans 15ml de BLB1x. Une nouvelle lyse pendant 10 mn suivie d'une centrifugation sont effectuées comme préalablement décrit. On répète cette opération jusqu'à l'obtention d'un culot blanc dépourvu d'hémoglobine. A chaque culot, on ajoute 4ml de WLB1x (1x, pH=8.0: tris HCl 10mM NaCl 400Mm EDTA 2Mm), 20µl de protéinase K à 20mg/ml et 200µl de SDS 20% puis on incube pendant une nuit à 37°C ou 2h à 56°C.

### **A-3- L'extraction et la précipitation de l'ADN**

Après l'incubation, on ajoute au lysat obtenu 1.5ml de NaCl 6M. On agite jusqu'à l'obtention d'une mousse blanche puis on centrifuge pendant 15min à 3500rpm à température ambiante et sans frein. L'ajout de NaCl permet d'éliminer les contaminants d'origine protéique. En effet, l'augmentation de la force ionique créée par les sels permet la précipitation des protéines. On récupère ainsi le surnageant limpide qui contient l'ADN. La précipitation de l'ADN s'effectue par addition de deux volumes d'éthanol absolu froid donnant ainsi un précipité sous forme de méduse visible à l'œil nu. Cette dernière est lavée deux fois successivement dans l'éthanol 70% puis dissoute dans 500µl de TE 10/1 (tris-HCl 10mM EDTA 0.1mM: pH=7.5) pendant une nuit à température ambiante. L'ADN pur ainsi obtenu est conservé à -20°C.

### **B- Extraction de l'ADN par kit à partir du sang**

Cette méthode est utilisée pour l'extraction à partir de faibles volumes de sang total, surtout quand il s'agit d'un enfant à bas âge.

L'extraction de l'ADN à partir de 500 µl à 1 ml de sang total est effectuée par le kit "QIAamp Blood mini kit" (QIAGEN). Pour 200 µl de sang total, sont ajoutés 20 µl de protéinase K et 200 µl de tampon de lyse "Buffer AL" (EDTA 5mM Tris-HCl 5mM NaCl 15mM SDS 0,5%). Après mélange au vortex et incubation pendant 10 mn à 56°C, on ajoute 200 µl d'éthanol (96-100%), puis on mélange fortement au vortex pendant 15 secondes. Par la suite, le contenu du tube est transvasé dans une colonne et est centrifugé pendant 1 mn à 8000 tr/mn à température ambiante. Après l'élimination du filtrat, la colonne est lavée avec 500 µl de tampon de lavage "Buffer AW1" (Tris-HCl 10mM PH7.5, EDTA 1mM, NaCl 0.5M) puis avec 500 µl de tampon de lavage "Buffer AW2" (Tris-HCl 10mM PH7.5, EDTA 1mM, NaCl 0.1M). A chaque lavage, la colonne est centrifugée à température ambiante, la première centrifugation se fait à 8000 tr/mn pendant 1 mn alors que la deuxième centrifugation se fait à 13000 tr/mn pendant 3 mn. L'élution de l'ADN se fait enfin dans 200 µl de "Buffer AE". Après incubation pendant quelques minutes, une centrifugation est effectuée pendant 1 min à 8000 tr/mn.

La concentration de l'ADN dans l'éluat final est estimée entre 20 et 30 ng/ $\mu$ l. Une fois l'éluat est récupéré, deux autres éluations peuvent être effectuées sur la même colonne avec 100  $\mu$ l et 50  $\mu$ l de volumes d'eau stérile respectivement. La concentration de l'ADN dans de ces deux tubes est plus faible que celle obtenue dans le premier éluat.

## **C-Contrôle quantitatif et qualitatif de l'ADN**

### **1- Contrôle quantitatif**

A partir des solutions d'ADN déjà obtenues, une aliquote est diluée au 1/100 pour l'estimation de la concentration de l'ADN par mesure de la densité optique (DO) à 260 nm au spectrophotomètre. En effet les acides nucléiques ont un spectre maximal d'absorbance à une longueur d'onde  $\lambda=260$ nm.

L'absorbance est proportionnelle à la concentration de l'ADN ( $DO = \epsilon.l.c$ ).

Une unité de DO à 260nm correspond à 50 $\mu$ g d'ADN/ml. La mesure de l'absorbance à 280nm permet d'évaluer la présence de protéines. Le rapport de pureté DO260nm/DO280nm doit être compris entre 1.8 et 2. Une valeur inférieure à 1.8 témoigne d'une contamination par des protéines, alors qu'une valeur supérieure à 2 témoigne d'une contamination par les sels. Ces contaminants peuvent entraîner une surestimation de la quantité de l'ADN.

### **2-Contrôle qualitatif**

Pour évaluer l'état de dégradation de l'ADN, on réalise une électrophorèse sur gel d'agarose 0.8% dans un tampon TBE (Tris Borate EDTA) 0.5x (tris 4.45mM, acide Borique 4.45mM, EDTA 0.1mM: pH=8). Pour cela, on teste 5 $\mu$ l d'ADN ajouté à un volume de 1 $\mu$ l du bleu de bromophénol (0.25% de Xylène cyanol, 0.25% de bleu de bromophénol et 30% de glycérol).

L'obtention de smear témoigne d'un état dégradé de l'ADN. En revanche, une bande nette de forte intensité atteste d'un état non dégradé de l'acide nucléique.

### **Annexe 3 : Amplification de l'ADN génomique par la Réaction de Polymérisation en Chaîne (PCR)**

#### **1- Principe**

Il s'agit d'une amplification enzymatique d'un fragment d'ADN de taille connue par réaction de polymérisation en chaîne. Cette technique utilise de façon répétitive l'activité d'une polymérase thermostable: la Taq polymérase pour reproduire in vitro la séquence d'ADN à amplifier selon un procédé d'extension d'amorces (ou primers). Ce procédé consiste à utiliser deux amorces nucléotidiques monocaténaire de synthèse constituée chacune d'une vingtaine de nucléotides et parfaitement complémentaires aux séquences flanquant la région à amplifier. Le couple d'oligonucléotides (sens et antisens) est choisi à l'aide des banques de données.

La réaction de PCR comprend trois principales étapes: la dénaturation, l'hybridation et l'élongation. Pendant la première étape, l'ADN génomique subit une dénaturation physique par augmentation de la température. Au cours de la seconde étape, les amorces s'hybrident à l'ADN génomique en se fixant sur leurs sites complémentaires spécifiques. A la dernière étape, la Taq polymérase se sert de l'extrémité 3'OH libre de l'amorce pour synthétiser un nouveau brin complémentaire à l'ADN matrice, dans le sens 5' → 3', tout en incorporant les 4 dNTP. La Taq incorpore environ 2000 nucléotides par minute, le temps de la polymérisation par cycle dépend donc de la taille du produit à amplifier. Ces trois étapes sont répétées plusieurs fois et au bout de n cycles, on obtient théoriquement la quantité d'ADN initiale multipliée par  $2^n$ . Une étape finale d'élongation est, en général, réalisée après la fin des n cycles pour achever la synthèse de tous les produits de PCR.

#### **2- Réalisation pratique**

La réaction de PCR est effectuée dans un thermocycleur dans un volume final de 50µl contenant 100ng d'ADN génomique, 5µM de chacune des deux amorces, 250µM de désoxyribonucléotides triphosphates (dATP, dGTP, dCTP et dTTP), 1.5mM de MgCl<sub>2</sub> et une unité de Taq polymérase. Le tampon d'amplification 10x contient 20mM de Tris HCl pH=8.8 et 50mM de KCl. Les réactions sont effectuées suivant un programme «Hot-start» où la Taq polymérase n'est ajoutée qu'après une première étape de dénaturation qui

de 4 min à 96°C. Cette étape de réchauffement rend la dénaturation initiale plus efficace et minimise la dégradation de l'enzyme.

L'amplification est effectuée après 40 cycles qui comptent 30 s de dénaturation à 94°C, 35 s d'hybridation à une température spécifique du couple d'amorces et 40 s d'élongation à 72°C. Une élongation finale durant 7 min achève la réaction PCR.

Pour amplifier le fragment Le fragment HVS1 de l'ADNmt de la position 16025 à la position 16543, nous avons choisi les couples d'amorces représentés suivants.

L16025 5'-TCTTTCATGGGGAAGCAGATTT-3'  
H9R 5'-CGTGTGGGCTATTTAGGCT-3'

### **3- Test de la PCR**

L'électrophorèse sur gel d'agarose 1% contenant du BET (bromure d'éthidium) permet d'examiner les résultats de la réaction PCR et de vérifier que le produit d'amplification est à la taille attendue. La vitesse de migration dépend de la taille du fragment d'ADN. Plus la taille est élevée, moins est la distance migrée. Le pourcentage d'agarose dépend aussi de la taille du produit de PCR à tester.

A 3 µl du produit de PCR, on ajoute 1 µl du bleu de bromophénol (0.25% de Xylène cyanol, 0.25% de bleu de bromophénol et 30% de glycérol). Cette solution permet:

- d'alourdir l'ADN permettant ainsi son maintien au fond du puits.
- de contrôler la migration en suivant celle des deux colorants bleus.

Un marqueur de taille et un témoin négatif sont déposés en même temps que l'ADN pour estimer la taille des produits amplifiés et pour tester les éventualités de contamination respectivement. La visualisation de l'ADN est réalisée par exposition aux rayons UV en effet, le BET qui s'intercale entre les bases d'ADN émet une fluorescence orangée sous UV.

#### Annexe 4 : FICHE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Je soussigné

Autorise le Dr:..... et son équipe à dresser mon arbre généalogique et à collecter des informations sur ma famille, ainsi qu'effectuer les analyses biologiques et génétiques nécessaires dans le cadre de la recherche scientifique sur le diabète.

Signature

إنني الممضي أسفله

اسمح للسدكتور: ..... و كامل الفريق العامل معه بأخذ معلومات عني و عن عائلتي وإجراء التحاليل البيولوجية و الوراثة اللازمة قصد إجراء أبحاث علمية على مريض السكري.

الإمضاء

## Annexe 5

### Fiche enquête Génétique de diabète

Date:

Téléphone:

Nom et prénom :

Sexe :

Masc

Fem.

Age/Date et lieu de naissance :

Origine géographique :

Ethnie :

Poids :            Taille :

Diabète

Oui

Non

?

Si oui durée du diabète :

Complications

Néphro

étino.

Cilio.

Habitudes de vie

Tabac

Thé

Activ.

#### Historique du diabète dans la famille

Y a-t-il un lien de parenté entre le père et la mère ?

Non

Oui

(si oui, préciser le lien en )

Père diabétique

Mère diabétique

Prénom des frères et sœur de l'individu	Date de naissance*	Diabète ou non	Décès/cause

Lien de parenté entre les grands parents paternels:

Oui

Non

Prénom des oncles et tantes paternels de l'individu	Date de naissance*	Caractéristiques cliniques	Décès/cause

Lien de parenté entre les grands parents maternels:      oui  non

<b>Prénom des oncles et tantes maternels de l'individu</b>	<b>Date de naissance*</b>	<b>Caractéristiques cliniques</b>	<b>Décès/cause</b>

**Nom et prénom de la candidate : Ghlana MINT MEILOUD**

**Titre de la thèse: Etude épidémiologique et génétique de TD2 en Mauritanie**

**Date et lieu de soutenance :23/11/2014**

**Jury : Président :** Pr. Aynina **CISSE** FMPOS/UCAD

**Membres :**

Pr. Isselmouould <b>ABDELHAMID</b>	FM/USTM
Pr. Emmanuel <b>BASSENE</b>	FMPOS/UCAD
M. El Hadj cheikh Mbacke <b>N'DIAYE</b>	FST/UCAD
M .Mady <b>CISSE</b>	ESP/UCAD
Pr. Ahmedouould <b>HOUMEIDA</b>	FST/USTM
Pr .Abdoulaye <b>SAMB</b>	FST/UCAD

### **Résumé :**

Le diabète de type 2 (DT2) est un ensemble de désordres métaboliques caractérisé par une hyperglycémie chronique qui résulte d'un défaut de la sécrétion ou de l'action de l'insuline ou bien de ces deux anomalies associées. C'est une maladie multifactorielle avec l'intervention de facteurs environnementaux et génétique. Il est estimé qu'environ 50 des patients ne connaissent leur état diabétique au moment où ils l'apprennent. Ce diagnostic tardif est l'une des causes principales de la maladie.

Dans une étude épidémiologique qui a couvert les principales régions du pays, nous avons déterminé que 58% des sujets diabétiques sont nouvellement diagnostiqués et donc avaient cette condition pour une période indéfinie. Nous avons aussi montré l'existence d'une agrégation familiale importante du DT2 et un mode de transmission préférentiellement maternel dans la population mauritanienne.

Des études moléculaires cas témoins réalisées pour tester la contribution de plusieurs polymorphismes nucléaires et mitochondriaux candidats ont montré l'absence d'association ( $p= 0.86$ ) pour certains de ces polymorphismes comme T16189C bien connu pour sa relation avec TD2 ou les conditions apparentées ce qui suggère que ce variant ne prédispose pas au diabète dans la population étudiée.

Cependant, une association ( $p= 0,0021$ ) entre le polymorphisme E23K du gène KCNJ11 impliqué dans la régulation de la sécrétion de l'insuline et le diabète de type 2 a été démontrée dans la population étudiée.

Bien ce travail ait fourni, pour la première fois, des informations épidémiologiques et moléculaires précises sur le diabète en Mauritanie, une étude plus élargie tenant compte des divers facteurs de risque potentiels du diabète est nécessaire pour déterminer la situation réelle du diabète en Mauritanie

Mots clés: DT2, agrégation familiale, transmission maternelle, T16189C, KCNJ11, gène candidat, polymorphisme génétique.