

AG. Decoux-Poullot¹, V. Paquis², S. Bannwarth², V. Procaccio³, AS. Lebre⁴, C. Jardel⁵, B. Vialettes⁶, N. Chevalier¹

¹ Département d'Endocrinologie, Diabétologie et Médecine de la Reproduction, CHU, Nice, France

² Service de Génétique Médicale, CHU, Nice, France

³ IBS Laboratoire de Génétique, CHU, Angers, France

⁴ Inserm U781, Service de Génétique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Université Paris Descartes, Paris, France

⁵ Biochimie Métabolique, Centre de Génétique moléculaire et chromosomique, Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris, France

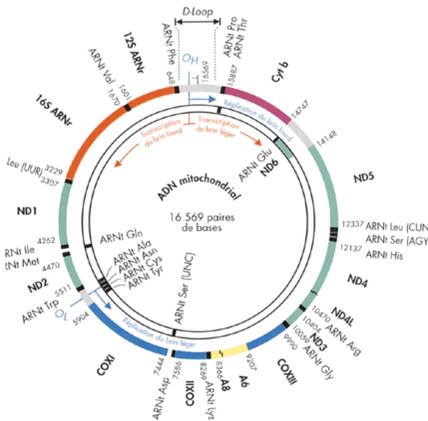
⁶ Service d'endocrinologie, diabète, maladies métaboliques, CHU, Marseille, France

Introduction

Le diabète mitochondrial est lié à l'existence d'une mutation ponctuelle (m.3243A>G) de l'ADN mitochondrial (ADNmt) qui est responsable d'une atteinte de la chaîne respiratoire. On décrit habituellement chez ces patients la coexistence d'une atteinte musculaire, d'une dystrophie maculaire réticulée et d'une **atteinte de l'insulinosécrétion** d'intensité variable, le tableau musculaire étant le plus souvent au premier plan (1).

Objectif

L'objectif de notre étude était de **caractériser le phénotype des patients diabétiques porteurs de mutations rares de l'ADNmt** pour lesquels il existe peu de données, notamment concernant le phénotype métabolique.



Matériel et méthodes

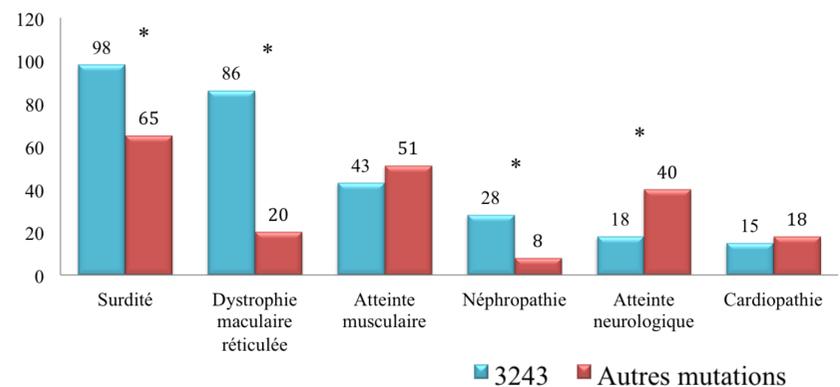
Nous avons mené, dans un premier temps, une étude observationnelle qualitative et quantitative à partir d'une **revue de la littérature** réalisée sur la base de données *PubMed* de 1992 à mai 2016 recensant tous les articles rapportant des cas de diabète mitochondriaux dont la mutation n'était pas la mutation classique m.3243A>G de l'ADNmt. Dans un second temps, nous avons conduit une étude observationnelle qualitative et quantitative à partir d'une **cohorte nationale multicentrique** exhaustive de patients symptomatiques d'une maladie mitochondriale et qui ne présentaient pas la mutation classique m.3243A>G de l'ADNmt (2).

Résultats

Nous avons pu recenser un total de **50 patients** (40 à partir de la revue de la littérature et 10 à partir de la cohorte nationale multicentrique).

Sur ces 50 patients, quatre seulement présentaient un diabète isolé (8%) et 9 présentaient un tableau classique de diabète associé à une surdité de transmission maternelle (18%). Les 37 autres patients présentaient des **tableaux cliniques plus riches en atteintes associées au diabète**. Chez ces patients porteurs d'une mutation rare, les symptômes neurologiques (ataxie cérébelleuse, dysarthrie, retard mental, épilepsie...) étaient statistiquement plus fréquents qu'en cas de mutation 3243 (40 vs 18%, p=0,024). A l'inverse, la surdité (65 vs 98%, p=3,7E-5), la dystrophie maculaire réticulée (20 vs 86%, p=1,6E-10) et la néphropathie (8 vs 28%, p=0,018) étaient statistiquement moins fréquentes en cas de mutation rare.

Fréquence (en %) des atteintes associées au diabète en cas de mutation en position 3243 par rapport aux autres mutations (* p < 0,05)



Caractéristiques du diabète chez les patients suspects de diabète mitochondrial avec mutation rare de l'ADNmt

Paramètres	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Age de survenue (ans)	45	53	3 ans et 2 mois	29	3 mois	49
Mode de diagnostic	Médecine du travail	Découverte fortuite	Post pancréatite aiguë	Syndrome cardinal	Déshydratation et stagnation pondérale	Syndrome cardinal
IMC (kg/m ²)	22.5	36.7		21.8	11.2	
Glycémie à jeun (g/l)		1.46			6.4	
HbA1c (%)		5.4	5.6		8.4	
Auto-anticorps (U/ml)	Négatifs			Négatifs	Négatifs	Positifs (GAD 4178, IA2 189)
Peptide C à jeun (nmol/l)			<0.1		0.6	0.05
Peptide C post-prandial (nmol/l)			0.11			
Traitement initial	ADO (gliclazide)	Règles hygiéno-diététiques pendant 3 ans	Insulinothérapie (d�t�mir le soir)	ADO	Pompe à insuline 1.1 U/kg/jour	ADO : glimépiride + acarbose
Délai de l'instauration de l'insuline	24 ans	Non insulino-dépendant	Au diagnostic	1 an	Au diagnostic	6 mois
Bilan ophtalmologique	Rétinopathie diabétique modérée	Fond d'oeil normal H�m�ralopie	Dystrophie maculaire réticulée	Dystrophie maculaire réticulée avec baisse de l'acuité visuelle (45 ans)	Fond d'oeil normal	Dystrophie maculaire réticulée
Créatininémie (�mol/l)	86	68	Insuffisance rénale dialys�e avant le diagnostic de diabète	91	44	72
Clairance de la créatinine (ml/mn)	82	76.7		71		
Microalbuminurie (mg/l)	< 2	10.8	< 2	18.7	17	2
Age (ans)	76	61	Décès à l'age de 4 ans	75	14	
IMC				22.4		
Dernier traitement connu	Pr�mix 50 (16U le matin et le midi) + Pr�mix 25 (30U le soir)	Gliclazide 30 mg + Liraglutide 1.2 mg par jour	Pompe à insuline en ambulatoire (en moyenne 1U/kg/jour)	NPH (8U matin et soir) Rapide (2U le midi et 4U le soir)	NPH 70U le matin 16U le soir	
HbA1c (%)	7.6	7.1	5.6	7.0	11.5	

Références

- Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaForgue D, Timsit J, Virally M, Gin H, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med.* 1 may 2001;134(9 Pt 1):721-8.
- Bannwarth S, Procaccio V, Lebre AS, Jardel C, Chaussenot A, Hoarau C, et al. Prevalence of rare mitochondrial DNA mutations in mitochondrial disorders. *J Med Genet.* oct 2013;50(10):704-14.

Déclaration de conflits d'intérêt : aucun

Les **phénotypes métaboliques**  taient **très hétérogènes** en termes d'age et de mode d'apparition du diabète, de prise en charge thérapeutique et de signes cliniques et biologiques associés. L'age moyen à la découverte du diabète était de 31 ans, avec une variabilité très importante ( cart type=15,8 ans). Parmi les 6 patients de la cohorte nationale, deux étaient insulino-dépendants dès le diagnostic, et les quatre autres ont été traités initialement par antidiabétiques oraux.

Discussion

S'il ne semble pas exister de phénotype diabétique spécifique des mutations rares de l'ADNmt, le phénotype se distingue de celui du diabète mitochondrial classique associé à la mutation m.3243A>G sur les **atteintes associées au diabète**, avec une **moindre fréquence de la surdité, de la dystrophie maculaire réticulée et de la néphropathie**, et au contraire une **fréquence plus élevée des signes neurologiques** associés. La présence de ces symptômes chez un patient doit permettre au diabétologue d'évoquer le diagnostic de diabète mitochondrial, compte tenu des implications majeures d'un tel diagnostic pour la prise en charge globale du patient.