



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Saad Dahleb Blida 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la vie
Département de Biologie Et Physiologie Cellulaire

Option : Génétique

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master

Thème :

Impact du typage HLA dans la prédisposition au diabète de type 1 dans la fratrie

Présenté par : Sadia Radia

Soutenu le : 27/09/2020

Devant le jury composé de :

CHELGHOUM.H	MCB	Université Blida1	Présidente
CHALAL .N	MCB	Université Blida1	Examinatrice
BELAZZOUZ .AY	MAA	Hôpital sœurs bedj	
Promoteur			

Promotion: 2019- 2020

Remerciement

En tout premier lieu, je remercie le bon dieu, tous puissant, de m'avoir donné la force pour finaliser mon travail ainsi que l'audace pour dépasser toute les difficultés.

*Je remercie mon promoteur **monsieur Abderrahmane Yousouf belazzouz endocrinologue L'Hôpital sœur bedj (chlef)** qui a accepté de m'encadrer et de m'avoir choisi un nouveau sujet, de m'accompagner dans chaque étape.*

*Aussi je remercie le docteur **Hakem Djanette** pour son assistance*

Mes vifs remerciement les membres du jurys :

*Madame **CHELGHOU.M** et madame **CHALAL.N***

Pour avoir bien voulu Juger se travail .



Dédicace

Je dédie ce travail au soleil de ma vie , mes chers parents qui m' ont Soutenues et Encourage les quels ont présenté des sacrifices pour que j'arrive à ce Stade .qu'Allah les protège et leur donne une longue vie .A ma sœur ; mes deux Frères et ma belle sœur et mes neveux (Meriem et med amine) A ma famille, Mes amies et à toute personne qui ma aidée. A ma promotion génétique

Et la promotion corona virus Et a tous les étudiants

Persévérants et ambitieux A madame –

Kibaz a qui je rond

Hommage.



Résumé

Le diabète type 1, est une maladie à hérédité complexe, polygénique, hétérogène et multifactorielle qui nécessite l'interaction des facteurs génétiques et environnementaux .provoqué par une réaction auto-immune. Histologiquement il est causée par la destruction sélective des cellules β pancréatiques par le système immunitaire.Leur disparition entraîne une hyperglycémie chronique qui peut induire divers types de complications aigue et métabolique(une acidocétose, les pathologies cardiovasculaires , présence des auto anti corps anti GAD...).

La principale région génomique contrôlant cette prédisposition est celle du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui code pour les glycoprotéines HLA de classes I et II.le CMH intervient pour 40 à 50 % dans la prédisposition génétique du DT1.les molécules HLA II (exprimées au niveau des cellules présentatrices d'antigènes) présentent des antigènes au cellules CD4+ et d'éclanche une cascade de signalisation aboutissant a une diminution de nombre des cellules beta (phénomène insulite).

Dans le but de la prédisposition du diabète, il est préférable de faire des analyses par détection des anticorps anti-GAD (par un dosage des anticorps anti-GAD au niveau du laboratoire) et par dosage du taux vitamine D et enfin, par un typage HLA de casse II .

La prédisposition du diabète assure un suivi favorable aux patients a fin d'éviter le passage a un stade ultérieur astreignant et couteux.

mots -clés : diabète type 1, cellules bêta , anti-GAD , vitamine D,HLA II, insulite .

Abstract

Type 1 diabetes is a complex, polygenic, heterogeneous and multifactorial disease that requires the interaction of genetic and environmental factors. caused by an autoimmune reaction. Histologically, it is caused by the selective destruction of pancreatic b cells by the immune system. Their disappearance leads to chronic hyperglycemia which can induce various types of acute and metabolic complications (ketoacidosis, cardiovascular pathologies, presence of anti-GAD anti-bodies, etc.) .

The main genomic region controlling this predisposition is that of the major histocompatibility complex (MHC), which codes for HLA class I and II glycoproteins.

MHC is involved for 40 to 50% in the genetic predisposition of T1D. HLA II molecules (expressed in antigen presenting cells) present antigens to CD4 + cells and initiates a signaling cascade resulting in a decrease in the number beta cells (insulinitis phenomenon).

For the purpose of the predisposition of diabetes, it is preferable to carry out analyzes via detection of anti-GAD antibodies (by a dosage of anti-GAD antibodies at the laboratory level) and via dosing of the vitamin D and finally by performing HLA case II typing.

The predisposition to diabetes ensures a favorable follow-up to the patients in order to avoid the passage to a demanding and expensive later stage.

key -words: type 1 diabetes, beta cells, anti- GAD, vitamin D, HLA II, insulinitis.

ملخص

داء السكري من النوع الأول هو مرض معقد متعدد الجينات وغير متجانسة ومتعدد العوامل يتطلب تفاعل العوامل الوراثية والبيئية ، التي يسببها تفاعل المناعة الذاتية. من الناحية النسيجية ، ينتج عن التدمير الانتقائي لخلايا البنكرياس ب من قبل الجهاز المناعي ، ويؤدي اختفاؤها إلى ارتفاع السكر في الدم المزمن الذي يمكن أن يؤدي إلى أنواع مختلفة من المضاعفات الحادة والتمثيل الغذائي (الحمض الكيتوني ، أمراض القلب والأوعية الدموية ، وجود الأجسام المضادة لـ GAD ...).

المنطقة الجينومية الرئيسية التي تتحكم في هذا الاستعداد هي تلك الخاصة بمركب التوافق النسيجي الرئيسي CMH الذي يرمز للبروتينات السكرية من الصنف الأول والثاني من HLA . ويشترك CMH بنسبة 40 إلى 50٪ في الاستعداد الوراثي لسكري من النوع الأول . تقدم الجزيئات HLAII (المعبر عنها في الخلايا العارضة للمستضد) مستضدات لخلايا CD4+ وتؤدي إلى سلسلة إشارات تؤدي إلى انخفاض في عدد خلايا بيتا (ظاهرة التهاب الأنسولين).

لغرض الاستعداد لمرض السكري ، يفضل إجراء التحليلات: 1 - الكشف عن الأجسام المضادة لـ GAD (بجرعة من الأجسام المضادة لـ GAD على مستوى المختبر) ، تحليلين لمعدل فيتامين د: (بجرعة فيتامين د). 3 أداء كتابة حالة HLA II.

يضمن الاستعداد للإصابة بمرض السكري متابعة مواتية للمرضى من أجل تجنب الانتقال إلى مرحلة لاحقة صعبة ومكلفة.

كلمات المفتاحية: داء السكري من النوع 1 ، خلايا بيتا ، الأجسام المضادة لـ GAD ، فيتامين د ، HLA II ، التهاب الأنسولين.

Glossaire

Acide arachidonique : acide gras dérivé des lipides de la membrane des cellules.

Acidocétose : l'augmentation des corps cétoniques.

Angiogenèse : Malformation touchant le système vasculaire.

Atopie : des manifestations allergiques : eczéma, urticaire...

Coma- hyperosmolair : concentration excessive dans le plasma de molécules actives.

Hygiène : la science et la pratique de vie dont le but est de conserver une bonne santé.

Entérovirus : des virus strictement humains.

Epitope : une forme particulière à la surface d'un antigène.

Fulminant T1D : affection inflammatoire du foie et d'apparition brutale.

Haplotypes : gène ou ensemble de gènes présent sur un des chromosomes d'une paire.

Hyperkaliémie : taux de potassium sanguin supérieur à 5,5 mEq/litre.

Insulinopénie : déficit de sécrétion d'insuline.

Insulite : processus auto-immune pancréatique.

Micro angiopathie : Atteinte de la paroi des petits vaisseaux .

Pangénomique: *genome-wide association study* [GWAS].

Rachitique : anomalies du développement osseux.

Troubles cognitifs : des troubles de la mémoire, de la perception.

Table des matières

Introduction

1. Historique.....	3
2. Définition	3
2.1. Diabète.....	3
2.1.1. Classification.....	3
3. Glycémie :.....	5
4. Symptômes du diabète :.....	5
4.1. Symptômes classiques :.....	5
4.2. Symptômes aigus :.....	5
4.3. Symptômes Chroniques.....	6
5. Pancréas :.....	6
5.1. Anatomie du pancréas	7
5.2. Histologie du pancréas d'un patient diabétique.....	8
7. Insuline.....	16
7.1. Biosynthèse de l'insuline.....	16
7.1.1. Mécanisme d'action sur le gène.....	17
7.2. Voie de signalisation	19
7.2.1. Récepteur de l'insuline.....	19
8. Système HLA.....	23
8.1. Organisation génétique du système HLA.....	23
8.2. Caractéristiques des gènes HLA.....	24
8.2.1. Polymorphisme extrême.....	24
8.2.2. Expression codominante	25
8.2.3. Liaison étroite entre les différents gènes HLA.....	25
8.2.4. Déséquilibre de liaison	25
8.3. Nomenclature.....	25

9.	Molécules HLA de classe I et de classe II	26
10.	Biosynthèse des molécules HLA-II.....	28
11.	Prédisposition génétique du diabète type 1	29
12.	Destruction des cellules bêta	30
13.	Composants liés à la destruction des cellules bêta	34
14.	Antis Corps anti GAD	35
15.	Classification des cas de diabète type 1	35
16.	Vitamine D	38
16.1.	Origine et stockage de la vitamine D.....	38
17.	Effet de la vitamine D sur la destruction des cellules bêta.....	39
18.	Impact génomique de la vitamine D	41
19.	Éléments et facteurs proximaux du promoteur du CMH-II	44
19.1.	Régulation épigénétique du CMH-II par les histones	44
19.2.	Vitamine D et la régulation génique du CMH classe II	46
20.	Effet de la vitamine D dans la prédisposition du DT1	47
20.1.	Troubles du métabolisme de la vitamine D et l'auto immunité	48
21.	Effets secondaires d'une carence en vitamine D	49
22.	Statut optimale de la vitamine D	50
23.	Autres facteurs déclenchant le diabète de type 1	51
24.	Nutriments liés au diabète	52
2.5.	Thérapie.....	53

Liste des figures

Figure 1: segmentation du pancréas, d'après l'EMC: Radioanatomie du pancréas. _____	7
Figure 2: l'îlot pancréatique de souris. _____	9
Figure 3: représentation simplifiée de processus de maturation cellulaire chez les rongeurs. _____	11
Figure 4: les différences dans la machinerie du cycle cellulaire des cellules . _____	15
Figure 5: L'effet du glucose sur la sécrétion d'insuline et recrutement des voies de signalisation AMPc/PKA,ERK1/2. _____	17
Figure 6: Représentation schématique de la conversion préproinsuline en insuline. _____	19
Figure 7: présentation schématique de la voie de signalisation impliquant la cascade PI3K/AKT. _____	21
Figure 8: Représentation schématique de l'organisme du CMH. _____	24
Figure 9: illustration de la désignation d'un allèle avec la nomenclature standard actuelle. _____	26
Figure 10: présentation schématique des molécules HLA de classe I et II. _____	28
Figure 11: Assemblage de la molécule HLA de classe II et chargement du peptide. _____	29
Figure 12: Schématisation de la réaction auto-immunitaire. _____	31
Figure 13: signalisation du stress Er dans les cellules β dans DT1 et DT2. _____	34
Figure 14: les étapes de la maladie et l'appétition des auto-anticorps. _____	36
Figure 15: illustration des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs exercés par le calcitriol _____	41
Figure 16: presentation the mechanism of action of membrane VDR and nuclear VDRE	Error! Bookmark not
Figure 17: Régulation de promoteur proximale du CMH II. _____	46
Figure 18: schéma illustrant le rôle d'un VDRE proximal au niveau du gène HLA – DRB1 qui confère une réactivité à la vitamine D via la liaison du récepteur de la vitamine D (VDR) / RXR _____	47
Figure 19: présentation Schématique du système CRISPR-CAS9. _____	56

Liste des tableaux

Tableau 1: les principaux sites de stockage de la vitamine D _____	39
Tableau 2: Les valeurs proposées par le GRIO correspondent a la recommandation d'une majorité d'experts _____	50

Liste des abréviations

ABCC8	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 8
CBP	Cholangite biliaire primitive
CER	céramide
CIITA	is a human gene which encodes a protein called the class II
CPA	Cellule presentatrice d'antigène
CREB	Cyclic Adenosine Monophosphate Response Element-Binding Protein
DID	diabète insulino dépendant
DRIP	Disability Research Information Page
DT1	diabète de type 1
EIF2	eukaryotic initiation factor
EIF4F	Eukaryotic initiation factor 4F
GABA	gammaaminobutyrique acide
GAD	l acid glutamique decarboxylase
GCN5	general control nonderpressible.
GLP-1	Glucagon like peptide-1
GSIS by ERAU)	Global Security and Intelligence Studies (Bachelor of Science Degree offered by ERAU)
HAT	histone acétyltransférase
HDAC	Histone deacetylases 1
HLA	human leukocyte antigen
HLA DR4	human leukocyte antigen <i>Death receptor 4</i>
IAA	anti-insuline
IA2	anti-tyrosine phosphatase membranaire
ICA	Auto-anticorps anti-cellules des îlots

IDDM2	insulin-dependent diabetes mellitus 2
IFN-γ	(interferon γ)
IL1-β	interleukine 1 bet
La SPIDDM	Diabète sucré insulino-dépendant de type 1 à progression lente
LADA	<i>latent autoimmune diabetes in adult</i>)
MafA	musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene family, A
MLL	Mixed Lineage Leukemia
NF-γ	transcription factor involved in histone post-translational modifications.
PCAF	Central Ageing Facility
PKC	Protein kinase C
RXR	récepteur du rétinoïde X.
SWI / SNF	SWItching/Sucrose Non Fermenting
Th1 T	Helper Cell Type 1
TNF-α	(tumor necrosis factor α).
TSS	Site de démarrage de la transcription
VDRE	éléments de réponse à la vitamine D.
ZnT8	transporteuse de Zinc

Introduction

Introduction

Les maladies auto-immunes sont dues à des dysfonctionnements du système immunitaire qui s'attaque à tort à des composants de l'organisme. Certaines lésions qui en découlent n'apparaissent que dans un seul organe ou tissu, comme dans le diabète de type 1. (**Françoise, 2017**). Le diabète sucré est une maladie grave, à long terme (ou « chronique »). Le diabète de type 1 qui est provoqué par une réaction auto-immune (**Atlas 2019**) peut être grave même à court terme par complications aiguës et métaboliques. Cette pathologie est causée par la destruction sélective des cellules β pancréatiques par le système immunitaire. Leur disparition entraîne une hyperglycémie chronique qui peut induire divers types de complications (**Andhira et al., 2013**). Cette réaction se manifeste également par la production d'auto-anticorps dirigés contre les cellules des îlots de Langerhans (ICA= islet cell antibodies). Certaines des cibles de ces anticorps sont connues au niveau moléculaire : insuline, GAD (Glutamic Acid Décarboxylase), ZnT8 (Transporteur de Zinc) et tyrosine phosphatase (IA2). Les symptômes apparaissent plusieurs mois voire plusieurs années après le début de ces événements, quand plus de 80 % des cellules bêta ont été détruites. Cette destruction est irréversible et l'organisme devient alors incapable de fabriquer l'insuline dont il a besoin (**Ehehalt et al. 2012**).

Le diabète de type 1, comme la majorité des maladies auto-immunes, est une maladie à hérédité complexe, polygénique, hétérogène et multifactorielle qui nécessite l'interaction des facteurs génétiques et environnementaux (**Wandstrat et Wakeland, 2001**). De nombreux gènes extrêmement polymorphes ont été décrits au sein de ce système dont les gènes HLA de classe II (HLA-DR) qui codent pour des molécules impliquées dans la présentation des antigènes étrangers aux récepteurs des lymphocytes T. (**Dahmani, 2020**). Il y a une carence en vitamine D. Les personnes vivant avec le diabète de type 1 dépendent d'injections quotidiennes d'insuline pour maintenir leur glycémie à un niveau approprié. Sans insuline, ils ne pourraient pas survivre. (**Atlas 2019**). Elle est plus fréquente chez les enfants et les adolescents. (**Graham et al., 2017**) responsable de plus de 1 million d'amputations chaque année (**Kada et al., 2019**) et des complications aiguës et chroniques telles que les accidents vasculaires cérébraux, l'acidocétose, le coma-hyperosmolaire (**ATLAS 2017**).

Le but de notre étude était de prédire le diabète de type 1 chez les enfants issus de parents diabétiques par un dosage des anticorps anti GAD plus un dosage de la vitamine D ainsi qu'un typage du HLA II. Toutefois, en raison des conditions particulières liées au COVID

19, nous n'avons pas pu réaliser la partie pratique et donc, ce mémoire à aborder uniquement le volet théorique portant principalement sur l'intérêt du typage HLA dans la prédisposition au diabète de type 1 dans la fratrie.

Généralités sur diabète de type 1

1. Historique

La Connaissance des étapes du développement scientifique continu à travers les âges, la description et de la planification à la découverte du traitement et des possibilités existantes à l'époque.

Le diabète est décrit par les égyptiens en 3000 ans avant J-C et les chinois le distinguent par la saveur sucrée des urines en 600 ans avant J-C, A près 100 ans Sécherons médecin indien, décrit une affection associant saveur sucrée des urines, une soif, une polyphagie, une mauvaise haleine et une asthénie. portable (**Mostefa ,1982**).

Après le passage de 200 ans ; le mot diabète semble apparaitre pour la première fois en Grèce. En V^e siècle ; la Description du diabète et l'énonce des premiers régimes alimentaire par Ibn Sina puis Ibn ERHAZI .EN 1869 P.Langherans soutient dans sa thèse de doctorat à Berlin l'existence d'amas de cellules .En 1921 F.G. Banting, jeune chirurgien canadien et C.H .best, étudiant en médecine dans l'équipe de Mac Leod ; Isolent l'insuline .EN 1923 la découverte de glucagon et en 1956 la découverte de la formule de l'insuline (Sanger), en 1980 la manipulation génétique (production d'insuline a partir E. coli) et le pancréas miniaturise portable (**Mostefa ,1982**).

2. Définition

2.1. Diabète

Est une maladie dans la quelle on observe un trouble de l'utilisation de sucre (glucose) par l'organisme. (**punthakee et al .,2018**) .

Il peut avoir plusieurs origines ; Trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie attribuable à une réduction de sécrétion d'insuline ou de l'action de l'insuline, ou les deux (**punthakee et al .,2018**) .

2.1.1. Classification

La classification du diabète est faite selon le point de vue clinique et biologique en plusieurs variétés y compris :

- **Diabète de type 1:**le diabète de type 1 ou insulino dépendant (DID) ou encore nomme le diabète sucre qui ne cède que sous l'action de l'insuline, est une maladie chronique

qui implique la destruction auto-immune des cellules des îlots pancréatiques (Yardley ,2019) . Lier à une absence ou une insuffisance de sécrétion d'insuline, Elle reste une maladie relativement rare (Ziegler *et al.* ,2020).

L'incidence de DT1 varie largement en fonction de l'emplacement et l'appartenance ethnique, qui s'expliquent par des facteurs génétiques et environnementaux (l'infection par les entérovirus...), des facteurs tels que l'alimentation, la vitamine D est également associées à la maladie (Pacheco *et al.*2019).

- **Diabète de type 2(T2DM) :** Le diabète de type 2 non insulino-dépendant (DNID) qui représente la majorité des cas, souvent lié à l'obésité, à un mode de vie de plus en plus sédentaire et à des erreurs alimentaires répétées. Ectopiquement les dépôts graisseux comprennent également l'infiltration d'adipocytes dans le parenchyme sous forme de gouttelettes graisseuses dans les cellules tissulaires autres que les adipocytes. Dans le foie, les hépatocytes accumulent les graisses dans les gouttelettes lipidiques intracellulaires, alors que, dans le pancréas, les lipides sont principalement stockés dans les adipocytes qui infiltreront le parenchyme.(Gerst *et al.*,2019). peut-être surtout attribué à une insulino-résistance accompagnée d'une carence insulino-que relative ou à une anomalie de la sécrétion accompagnée d'une insulino-résistance. (Gerst *et al.*,2019).
- **Diabète gestationnel :** Le diabète gestationnel est une intolérance au glucose qui se manifeste ou qu'on dépiste pour la première fois pendant la grossesse (Goldenberg *et al.* 2013). C'est l'une des complications les plus fréquentes de la grossesse. Le diabète gestationnel disparaît immédiatement après l'accouchement chez pratiquement toutes les femmes, Les modifications hormonales liées à la grossesse augmentent les besoins en insuline de la future mère. Lorsque son pancréas ne produit pas assez d'insuline, il se produit une élévation de la glycémie. (SDG ASD,2013).

Lorsque la glycémie de la mère est élevée, le sucre traverse le placenta et parvient au fœtus. Celui-ci réagit en augmentant sa propre production d'insuline. Mais cette insuline, contrairement au sucre, ne peut pas franchir la barrière placentaire. Le taux d'insuline plus élevé qui en résulte stimule, chez le fœtus, la croissance et le stockage des graisses. Le bébé naît alors avec une taille et un poids trop importants (SDG ASD,2013).

3. Glycémie :

L'organisme humain a la capacité de maintenir la glycémie ; qui est définie par le taux de glucose dans le sang près de la valeur normale la plus connue est 0.63_1g /l cela reflète le bon fonctionnement du pancréas et d'autres organes. Elle est augmentée notamment dans le diabète et on parle d'hyperglycémie.

- **LA Glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L**

À jeun = aucun apport calorique depuis au moins 8 heures

- **Glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose $\geq 11,1$ mmol/L ou**
- **Glycémie aléatoire $\geq 11,1$ mmol/L .(punthakee ,z *et al.*,2018).**

4. Symptômes du diabète :

L'apparition des complications classiques et aiguës voir chroniques après l'accumulation de sucre chez les patients diabétiques de type 1 parmi eux :

4.1. Symptômes classiques :

- Soif, polyurie et polydipsie
- Perte de poids involontaire
- Fatigue
- Vision floue
- Douleurs abdominales (**Heike *et al.* 2017**).
- Plusieurs auto-anticorps (GAD65, ZnT8, IA-2, anti-insuline)
- Peptide C indétectable ou à faible
- Hyperglycémie (**JanežAndrej *et al.*, 2020**).

En plus de l'impact sur le cœur, la variabilité glycémique agit aussi sur le cerveau en entraînant des troubles cognitifs, des cas de démence ont été rapportés chez le sujet âgé (**Makhlouf ,2019 ; Liu *et al.*,2020**).

4.2. Symptômes aigus :

L'acidocétose (ACD) est considérée comme une complication aiguë sévère du diabète, vu l'importance de sa mortalité, elle est associée à un déficit potassique qui peut être masqué voire même remplacé initialement par une hyperkaliémie à cause de l'acidose, de la protéolyse et de l'insulinopénie. (**Jouini,*et al.* , 2019 ; Haak *et al.*,2019**).

4.3. Symptômes Chroniques

Les complications –micro et macro-angiopathie, incluant la cécité, l'insuffisance rénale, les pathologies cardiovasculaires et les neuropathies – sont sévères et handicapantes pour le patient, (**Beaufort *et al.* , 2018**). L'accélération de l'athérosclérose dans le T1DM est susceptible de résulter de nombreuses voies, y compris les effets de l'inflammation.(**Schofield,2019**).

Il faut noter que Les symptômes ne sont pas tous présents chez le même patient.

5. Pancréas :

Glande située en arrière de l'estomac, jouant un rôle important dans la digestion des aliments en sécrétant le suc pancréatique. Il secrète également l'insuline et le glucagon, deux hormones intervenant dans la transformation des glucides (sucres) dans l'organisme .C'est la deuxième glande du corps en volume, se compose de deux parties morphologiquement et fonctionnellement distinctes: le pancréas exocrine (cellules acineuses et cellules canalaire) et le pancréas endocrinien (îlots de Langerhans). (**Zhou *et al.* ,2018**).

Les cellules acineuses exocrines produisent un éventail d'enzymes digestives, y compris des lipases, des protéinases et des amylases, qui sont sécrétées dans les canaux pancréatiques et s'écoulent dans l'intestin grêle pour décomposer les graisses, les protéines et les glucides à absorber. Les îlots endocriniens représentent moins de 5% de la masse pancréatique totale mais comptent néanmoins plus d'un milliard de cellules chez l'homme. (**Zhou *et al.* ,2018**).

Chacun des cinq principaux types d'îlots synthétise et sécrète une hormone principale:

L'insuline (cellules β), le glucagon (cellules α), la somatostatine (cellules δ), le polypeptide pancréatique (cellules PP) et la ghréline (cellules ϵ). L'insuline et le glucagon sont libérés directement dans la circulation sanguine à travers un réseau vasculaire intra-îlot dense et jouent un rôle essentiel dans la régulation de la glycémie (**Zhou *et al.* ,2018**).

5.1. Anatomie du pancréas

Le pancréas est classiquement segmenté en 4 parties : la tête, l'isthme, le corps et la queue.

- La tête, partie la plus large, est située à l'intérieur du cadre duodénal .Elle est limitée en haut par les éléments du pédicule hépatique droite par le duodénum et à gauche par les vaisseaux mésentériques.
- L'isthme sépare la tête du Corps.il est situé en avant de l'axe veineux mésentérique et se projette légèrement à droite de la ligne médiane .Il est séparé de la tête par une droite passant par le bord droit de la veine mésentérique supérieure (VMS).
- Le corps est oblique vers le haut, la gauche et l'arrière, aplati dans le sens antéropostérieur, il épouse la concavité rachidienne (**Agostini ,2010**).

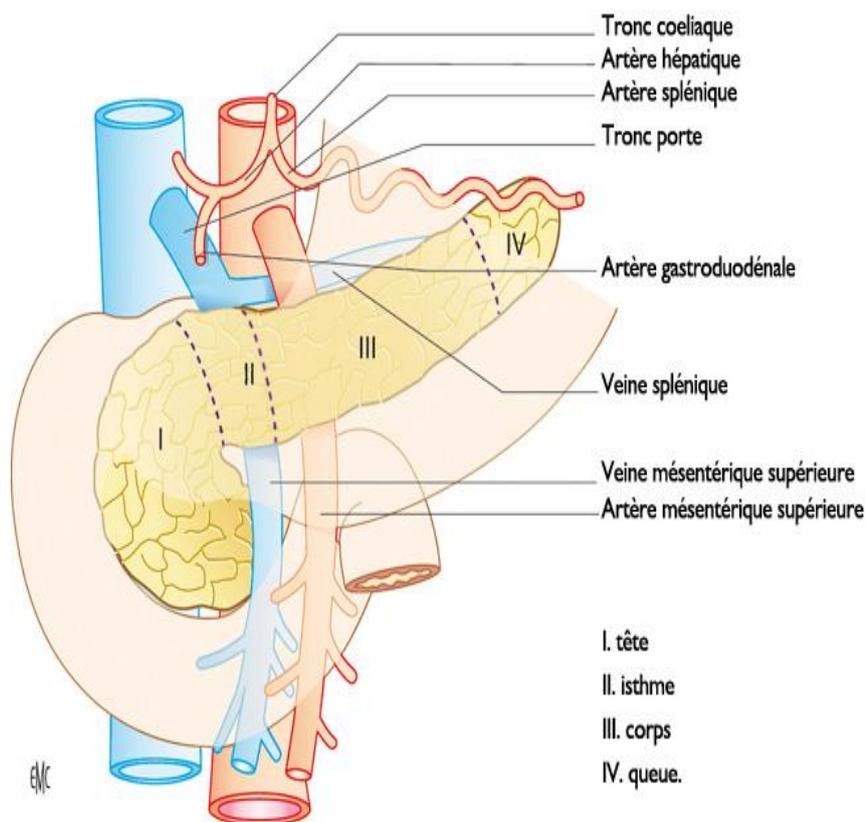


Figure 1:segmentation du pancréas, d'après l'EMC: Radioanatomie du pancréas.(**Agostini S,2010**).

5.2. Histologie du pancréas d'un patient diabétique

Une observation sur un ductogramme du pancréas a montré la présence de dilatation chronique de type pancréatite, rétrécissement des canaux pancréatiques et l'atrophie du pancréas exocrine chez les patients atteints de SPIDDM (Diabète sucré insulino-dépendant de type 1 à progression lente). (Nishimura ,2019).

L'obtention du tissu pancréatique lors d'autopsies de patients atteints de divers types de diabète, y compris SPIDDM, fulminant DT1 (FT1D), Les canaux pancréatiques des cas avec La SPIDDM ont montré une néoplasie intraépithélial pancréatique marqué; Changements canaux pancréatiques avec des mutations de Kras, qui sont caractérisé par de hautes cellules cylindriques et des mucosités importantes. (Nishimura ,2019).

Un contenu riche en mucine sécrétée s'accumule parfois autour des canaux pancréatiques et bloque la sécrétion des enzymes digestives du pancréas. En conséquence, des fuites / enzymes digestives Provoquent une nécrose cellulaire et une inflammation aiguë et finalement conduire à la pancréatite chronique obstructive. Obstruées par la plaque muqueuse devenant dilatés et kystiques. (Nishimura ,2019).

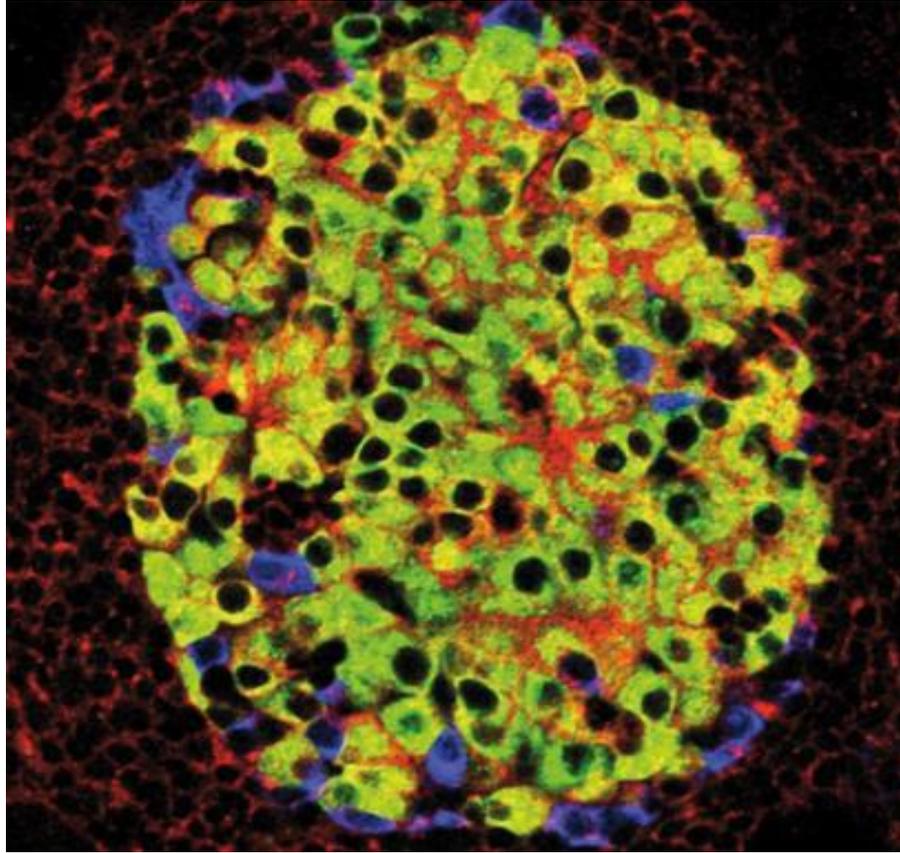


Figure 2:l'îlot pancréatique de souris.(**INSEREM ,2015**)

La protéine β g-h3 (en rouge) module l'activation des lymphocytes T qui, en cas de diabète de type 1, s'attaquent aux cellules du pancréas (en vert). Chez les patients atteints de DT1, les cellules bêta pancréatiques, productrices d'insuline, synthétisent moins de protéine β g-h3, ce qui les priverait d'une protection efficace contre une réaction auto-immune.

6. Ilots de langer Hans

Les ilots de langer Hans sont des amas microscopiques de cellule disperses dans le tissu pancréatique, elles secrètent deux hormones fondamentales : L'insuline hypoglycémiant et le glucagon hyperglycémiant. (**Nasteska, 2019**).

6.1. Les type cellulaire des ilots de langer Hans

L'établissement des composants architecturaux de l'îlot sera important pour l'imiter la niche des îlots qui pourrait contribuer au maintien d'érogénéité et fonction des cellules β régénérées. Les cellules stromales et la matrice extracellulaire sont essentielles pour créer un microenvironnement propice à la croissance tout en maintenant l'architecture tissulaire (**Nasteska, 2019**).

6.1.1. Cellules stromales

Les îlots abritent des cellules stromales résidentes telles que des cellules étoilées, des Fibroblastes et cellules endothéliales. Ces cellules de soutien sécrètent les facteurs de croissances et des protéines régulatrices de l'MEC (la matrice extra cellulaire), contribuant à la signalisation extracellulaire. (**Nasteska, 2019**).

Les cellules endothéliales favorisent l'angiogenèse et leur rôle est de réguler la fonction et la survie des îlots (**Nasteska, 2019**).

6.1.2. Cellules α

Sécrétant du glucagon jouent un rôle fondamental dans la régulation de l'homéostasie du glucose. Pendant la libération d'insuline (**Tudurí et al., 2019**). A faible concentration en glucose, les Cellules α sécrètent le glucagon, qui stimule la gluconéogenèse hépatique et la libération de glucose dans la circulation de cellule d'îlot individuel (**Nasteska, 2019**).

6.1.3. Cellules β

Les cellules β du pancréas sont des régulateurs de la glycémie, dont la destruction ou le dysfonctionnement auto-immun provoque le diabète (**Adrian et al., 2019**).

6.1.3.1. Caractéristiques de maturation des cellules bêta

La plupart de connaissances actuelles sur la maturation des cellules proviennent d'études sur les rongeurs. Chez la souris, les cellules embryonnaires sont décrites comme immatures, hautement prolifératives et unipotentes bien qu'elles soient encore plastiques. A ce stade, les cellules présentent des granules d'insuline, jusqu'à quel point-elles peuvent sécréter de l'insuline n'est pas Bien caractérisée. (**Ciro Salinno, 2019**).

Après la naissance, les cellules sont abondantes et organisées en grappes, appelées proto-îlots. Cependant, à ce stade, ces cellules n'acquièrent pas encore phénotype pour sécréter correctement l'insuline en réponse aux taux de glucose. Les événements qui concluent le processus de maturation se produit dans les stades postnatals. (**Ciro Salinno, 2019**).

Les cellules suivent un schéma de maturation biphasique. Les deux premières semaines après la naissance définissent une première maturation vague avec une observation possible d'augmentation générale de la masse endocrinienne, impliquant que -les cellules sont encore prolifératives, caractéristique qui se perd progressivement. Au cours de cette étape, les cellules acquièrent tous les facteurs de transcription et tous les mécanismes nécessaires à

l'établissement de l'identité de la cellule adulte. La deuxième vague de maturation coïncide avec la troisième semaine de vie et la période de sevrage. Pendant ce temps, les cellules régulent différemment les voies métaboliques définissant la fonction mature paysage. Pour simplifier, le processus de maturation post-natale est divisé selon trois aspects: (i) les marqueurs, (ii) la fonctionnalité et (iii) les voies de signalisation. Clairement, les trois aspects sont étroitement liés les uns aux autres, contribuant à l'identité complexe des cellules matures (Salinno,2019).

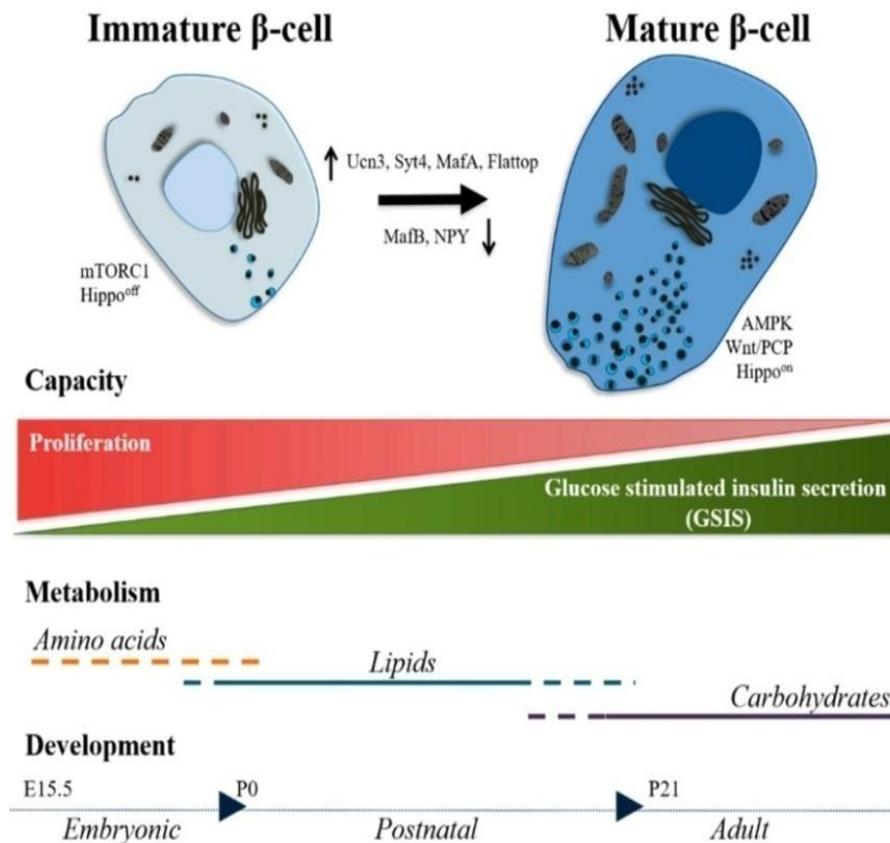


Figure 3:représentation simplifiée de processus de maturation cellulaire chez les rongeurs.

Dans la partie supérieure de la figure, les cellules dans leur étape immature et mature, caractérisées par des voies de signalisation clés. Entre les deux cellules, les TF(facteur de transcription)et marqueurs proéminents qui sont différentiaient régulés dans le processus de maturation sont montrés. Ci-dessous les deux capacités les plus importants sont mentionnées, la prolifération pour les cellules immatures et le GSIS pour les cellules matures. Suivant,les types de métabolismes affectant les stades de maturation . En bas, la chronologie de processus de maturation des cellules est indiqué.(**Ciro Salinno,2019**).

6.1.3.2. Cycle cellulaire des cellules bêta

Le cycle cellulaire est l'ensemble des modifications qu'une cellule subit depuis sa formation après la division d'une cellule mère jusqu'au moment où elle a fini de se diviser en deux cellules filles, ayant les mêmes caractères morphologiques et physiologiques de la cellule mère.

Toutes les cellules se divisent, à l'exception des hématies, des neurones et des cellules musculaires squelettiques. **(Belarbi ,2019).**

Le cycle cellulaire comprend deux grandes étapes l'interphase et la mitose :

L'interphase:est la plus longue période du cycle.Sa durée varie en fonction de la nature et conditions physiologiques de la cellule.Ex : les cellules intestinales se divisent deux fois par jour, les cellules hépatiques une à deux fois par an.

L'interphase se décompose en trois phases successives : la phase G1, la phase S et la phase G2.

- **Phase G1**:La phase G1 de présynthèse au cours de laquelle la cellule se prépare à la réplication (synthèse d'enzymes) et accumule des réserves pour la division cellulaire,synthétise les molécules d'ARN (messagers, ribosomaux et de transfert) et les protéines nécessaires à l'accroissement cellulaire. Le passage de la phase G1 à S est décisif car la cellule s'engage de façon irréversible dans le cycle. Cependant, la cellule peut interrompre sa progression dans le cycle et entrer en phase G0 de quiescence ou elle reste des jours, des semaines ou même des années sans se multiplier.
- **Phase S**:la phase de synthèse caractérisée par:la duplication de l'ADN, la synthèse des histones et la duplication du centriole.
- **La phase G2**:la phase prémitotique, Un certain nombre de facteurs sont synthétisés, en particulier les facteurs de condensation de la chromatine. Comme la phase G1, elle représente une phase de croissance cytoplasmique.

La mitose

La mitose est un phénomène continu, qui désigne :Une étape bien particulière du cycle de vie des cellules eucaryotes, dit « cycle cellulaire ».La division d'une cellule mère en deux

cellules filles identiques. L'étape durant la quelle les chromosomes sont bien visibles. La mitose dure entre 1 et 3 heures. et se déroule en quatre étapes qui sont :

- **La Prophase:** dure 20 à 30 minutes, et est caractérisée par: La condensation de la **chromatine** en structures très ordonnées et individualisées appelées **chromosomes**, suite à un enroulement accru de la fibre chromatinienne qui semble se "condenser". Le deuxième organe important de la **prophase** est le **centrosome**, composé initialement de deux **centrioles**. Comme pour les chromosomes, le centrosome s'est dupliqué avant le début de la prophase, durant la **phase S** (en 4 centrioles). Les 4 centrioles se séparent durant la prophase, formant deux centrosomes qui migrent chacun vers un pôle de la cellule. **Le nucléole** diminue de taille et disparaît. Le cytosquelette de **microtubules** se réorganise pour former le fuseau mitotique, structure bipolaire qui s'étend entre les deux centrosomes.
- **La prométaphase:** (dure 5 à 10 minutes). Elle débute par la rupture de l'enveloppe nucléaire, qui se disperse sous forme de vésicules dans le cytoplasme. Des complexes protéiques spécialisés : **les kinétochores**, se forment au niveau des centromères. Le fuseau mitotique entre en contact avec les chromosomes, qui se fixent sur les microtubules par l'intermédiaire du kinétochore (deux kinétochores par chromosomes donc un par chromatide). Ces microtubules sont appelés: **microtubules Kinétochoriens**. Les microtubules du fuseau qui ne sont pas en contact avec les chromosomes sont appelés : **microtubules polaires**. Les microtubules qui ne font pas partie du fuseau forment l'**Aster**, sont les **microtubules astraux**.
- **Métaphase:** (dure 20 à 30 minutes), elle est caractérisée par: Un rassemblement de tous les chromosomes sur la plaque équatoriale (partie moyenne de la cellule) fixés par leurs kinétochores, à distance égale des deux pôles. Condensation maximale des chromosomes.

Le chromosome métaphasique: est au maximum de sa condensation, et est constitué de deux chromatides reliés par un centromère.

- **Anaphase :** dure 5 à 8 minutes. Clivage du centromère, les chromatides deviennent indépendants. Raccourcissement des microtubules kinétochoriens, et ascension polaire des chromatides qui deviennent des chromosomes indépendants, partagés en deux lots

identiques dans chaque pôle. Elongation des microtubules polaires entraînant un allongement de la cellule.

- **Télophase:** Dure 20 minutes. Arrêt de migration des chromosomes regroupés en éventail aux pôles cellulaires. Les chromatides commencent à se décondenser. Reconstitution de l'enveloppe nucléaire, et réapparition du nucléole.

Cytodiérèse

Différenciation de l'anneau contractile, constitué de myofilaments d'actine et de myosine. Formation du sillon de division dans un plan perpendiculaire à l'axe du fuseau mitotique et sépare la cellule en deux. Le sillon de division se resserre jusqu'à former un corps intermédiaire, formant un passage étroit entre les deux cellules filles et qui contient le reste du fuseau mitotique. Contraction de l'anneau et séparation physiques des deux cellules filles. **(Belarbi ,2019).**

6.1.3.3. Comparaison du cycle cellulaire dans les cellules ES et les cellules β

Les cellules ES et les cellules β ont des mécanismes de cycle cellulaire uniques qui présentent des différences significatives les un des autres. Les cellules ES ont un cycle cellulaire inhabituel, comprenant principalement une phase S et une courte phase G1 .

En ce qui concerne les complexes CDK, Cdk4 – cycline D2 ont une activité limitée dans les cellules ES , où Cdk2 est considéré comme le principale Cdk . De façon intéressante, Cdk4 est fortement exprimé dans les cellules β et n'est pas seulement un régulateur pour la progression du cycle cellulaire, mais il est également critique pour le développement des cellules β . Cependant, Cdk2 a une activité très limitée dans les cellules β . Concernant les cyclines, il a été démontré que les cellules ES n'expriment aucune des cyclines de type D .

En revanche à d'autres types de cellules où les kinases cycline-dépendantes de type D ne sont pas indispensables pour l'entrée dans le cycle cellulaire , les cyclines D1 et D2 sont essentiels pour le développement des cellules β , où ils sont fortement exprimée en phase G1. Ils contrôlent l'activité des CDK4 / 6 qui inhibe la protéine du rétinoblastome (pRB) par phosphorylation et libère E2F pour démarrer la transition G1 – S. En revanche, la cycline D est exprimée à de faibles niveaux dans les cellules ES avec une très faible activité de CDK4. La figure suivante montre la Différence dans le mécanisme du cycle cellulaire des cellules :

En (a) : Différences dans la machinerie du cycle cellulaire des cellules β et en (b) des cellules souches embryonnaires (ES) indifférenciées . Une phase G1 abrégée est responsable de la différence de longueur de cycle cellulaire. **a** Dans les cellules β , la signalisation mitogène à travers la voie de la protéine kinase activée par un mitogène (MAPK) active l'activité CDK4 – cycline D kinase, hypophosphorylant ainsi la protéine de rétinoblastome (pRB), ce qui conduit alors à la libération d'E2F, lui permettant d'activer la transcription des gènes nécessaires à la progression du cycle cellulaire. **b** Dans les cellules ES, mitogène la signalisation par la voie MAPK ne semble pas pertinente dans la progression du cycle cellulaire. L'expression de la cycline E – CDK2 est indépendante du cycle cellulaire et constitutivement actif tout au long du cycle cellulaire, ce qui permet la transition des cellules ES de la phase M directement vers la fin de G1. L'absence de la phase G1 précoce dépendante de la cycline D raccourcit la phase G1 et l'ensemble du cycle cellulaire. Dans les cellules bêta, la cycline D – CDK4 est très active mais la cycline E – CDK2 est absente, ce qui rend le cycle cellulaire entre ces deux cellules très différent. (El-Badawy *et al.* , 2016).

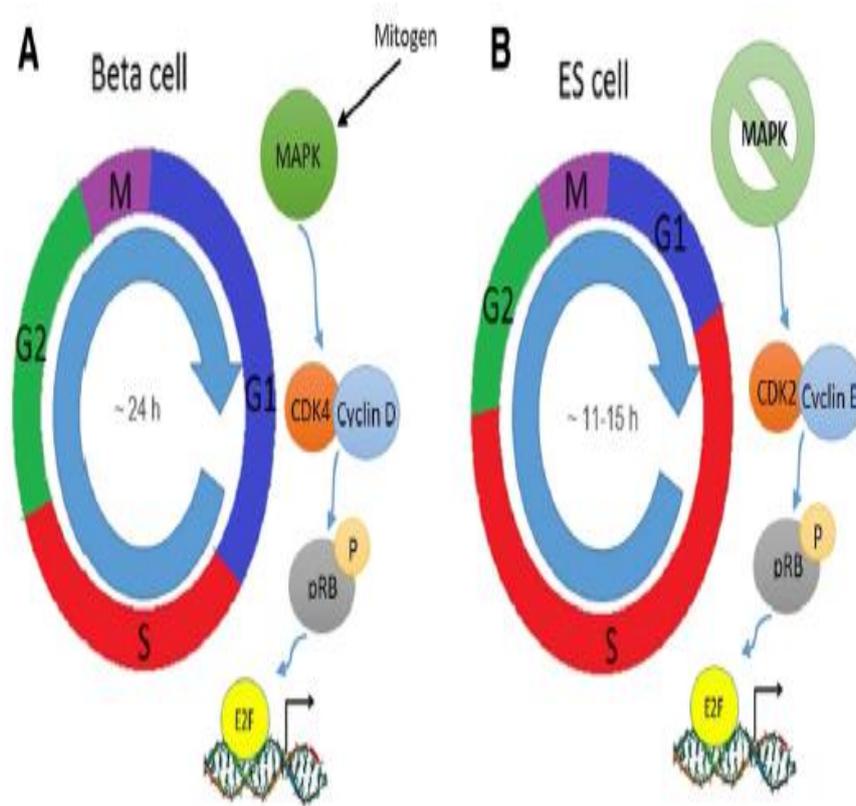


Figure 4: les différences dans la machinerie du cycle cellulaire des cellules β . (El-Badawy *et al.*, 2016).

(a) Différences dans la machinerie du cycle cellulaire des cellules β et (b). Des cellules souches embryonnaires indifférenciées (ES).

7. Insuline

Hormone secrétée par des cellules du pancréas .Elle diminue le taux de glucose (sucre) dans le sang et favorise son utilisation par les tissus de l'organisme.Hormone polypeptidique, de poids moléculaire =5808 d'altons .Elle se lie à l'insuline récepteur (IR) sur la membrane plasmique (PM) et déclenche L'activation par phosphorylation d'enzymes cruciales qui régule le métabolisme du glucose et des lipides, la croissance et la division cellulaire. (**Choi et al.,2019**).

7.1. Biosynthèse de l'insuline

La sécrétion d'insuline est stimulée par des agents qui peuvent être classes en deux groupes :

- ✓ Les stimulus déclencheurs, qui possèdent la capacité de déclencher la sécrétion d'insuline,comme le glucose ;
- ✓ Les stimulus potentialisateurs (ou amplificateurs) qui n'exercent pas un effet stimulant direct sur la sécrétion d'insuline qu'en présence d'un stimulus déclencheurs dont ils amplifient l'effet. (**Dalle,2009**).

La sécrétion d'insuline est un processus dynamique et évolue rapidement en réponse à divers agents de régulation. Le Transport intracellulaire du glucose et le métabolisme avec la formation d'ATP est une condition préalable à l'induction de la production d'insuline. Surtout, les cellules β pancréatiques sont très bien adaptées pour tirer le maximum d'énergie du glucose.

La première étape est le transport intracellulaire du glucose. À faible, concentrations non stimulantes, ce transport est limité(**_Szkudelski et al., 2019**). Lorsque le glucose circulant est faible, Les canaux K ATP de la membrane plasmique (PM) à cellules β restent ouverts permettant une conductance K + élevée et maintenant le potentiel de la membrane plasmique(E_m) hyperpolarisé (environ -70 mV). (**Di Fulvio et al.,2019**).

Une augmentation de la concentration de glucose dans le sang déclenche trajets résumés comme suit:le glucose pénètre dans les cellules β via des transporteurs facilitateurs,par exemple Slc4a2 (Glut2) et est immédiatement phosphorylé par la glucokinase .Par la suite, le glucose est métabolisé générant ATP et ADP décroissant tout au long du cycle de Krebse. Cette modification du rapport ATP / ADP inactive / ferme Canaux K ATP , entraînant une dépolarisation progressive des particules β à un seuil où le Ca^{2+} dépend de la tension

cannalaire ouvert et les potentiels d'action sont déclenchés. L'afflux de Ca^{2+} , nécessaire à l'exocytose des cellules β , provoque la libération de granules contenant de l'insuline. Ce modèle est renforcé par le fait que mutations changeantes affectant l'une des deux sous-unités du canal K ATP humain, c'est-à-dire ABCC8 / Sur1 ou KCJN11 / Kir6.2, gènes, entraînent une sécrétion d'insuline insuffisante conduisant au diabète néonatal (Di Fulvio *et al.*,2019).

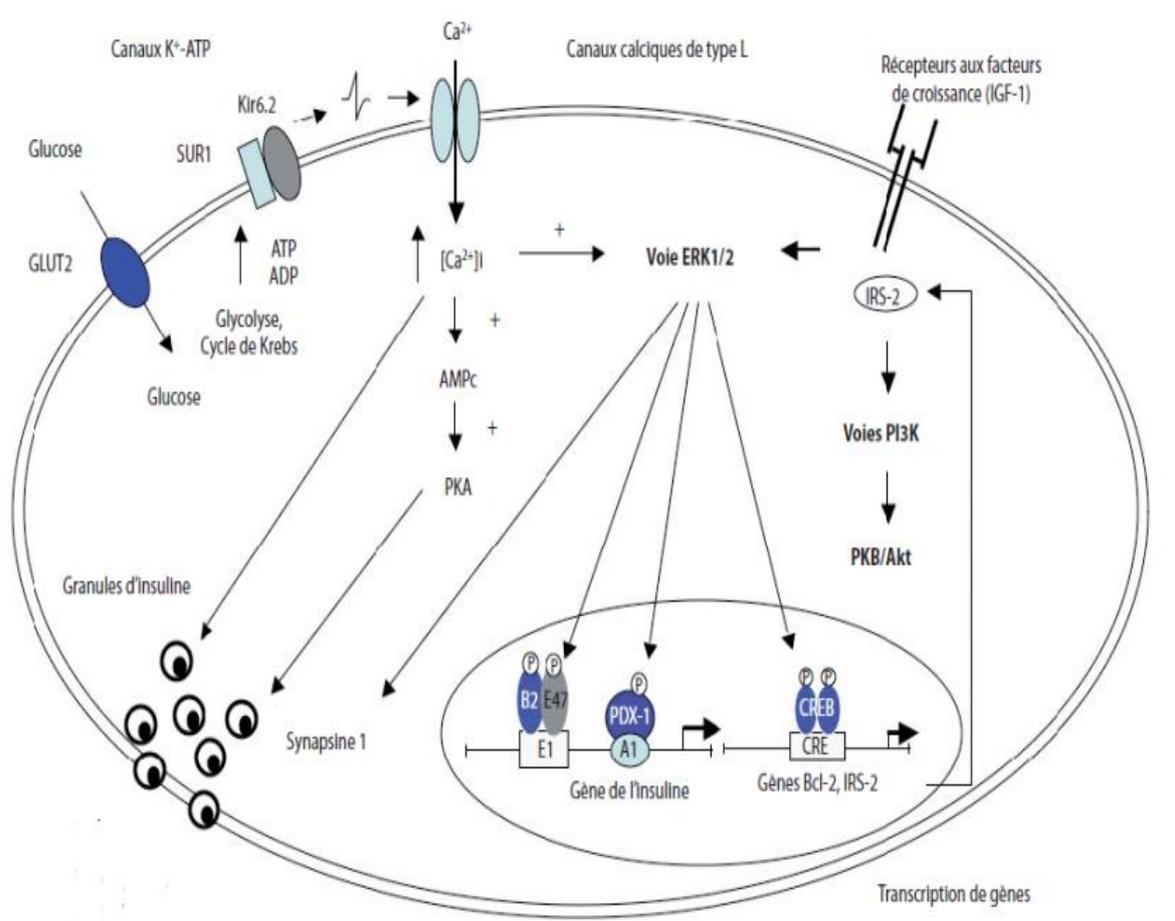


Figure 5: L'effet du glucose sur la sécrétion d'insuline et recrutement des voies de signalisation AMPc/PKA,ERK1/2.(Dalle .2009).

7.1.1. Mécanisme d'action sur le gène

Le glucose favorise le recrutement du ribosome 40S afin d'obtenir de l'ARNm sous l'effet des facteurs d'initiation eIF2 et eIF4F. L'activation des kinases PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) et SAPK2 (Stress Activated protein kinase 2) par l'entrée du glucose dans la cellule induit l'activation du facteur de transcription PDX-1 (pancreatic and

duodenal homeobox 1) localisé dans le cytoplasme. Ce dernier va se transloquer du cytoplasme vers le noyau où il se lie et active le promoteur du gène de l'insuline. Le glucose active également d'autres facteurs de transcription tels que Beta2 ou MafA qui agissent également en se liant à des régions promotrices du gène de l'insuline. Les variations (Mouhamadou, 2018).

d'insulinémie observée sont liées à l'exocytose de l'insuline plutôt qu'à sa synthèse. La cellule β a une capacité importante de stockage de l'insuline avec une nette séparation du contrôle de la biosynthèse et de la sécrétion de l'hormone. Les substrats énergétiques comme le glucose ou certaines hormones comme le GLP-1 (Glucose-Like Peptide 1) peuvent stimuler la sécrétion d'insuline et avoir une influence sur sa biosynthèse. Ainsi, toute molécule capable d'influencer la sécrétion d'insuline est, par définition, une molécule qui agira en modulant le processus d'exocytose. (Mouhamadou, 2018).

L'insuline humaine est synthétisée sous forme de préproinsuline (110 acides aminés) dans le réticulum endoplasmique rugueux. Après élimination des 24 premiers acides aminés (peptide signal) et conditionnement dans l'appareil de Golgi, l'insuline est stockée sous forme de proinsuline dans les granules sécrétoires immatures. La conversion de la proinsuline en insuline active et en peptide C est catalysée par l'activité protéolytique de la proinsuline convertase 1, de la proinsuline convertase 2 et de la carboxypeptidase (Matteucci *et al.*, 2015). Et la mesure de la sécrétion du peptide C seul pourrait sous-estimer la capacité de la cellule β à initier la production d'hormones, tout en augmentant la sécrétion de proinsuline. (Emily *et al.*, 2019).

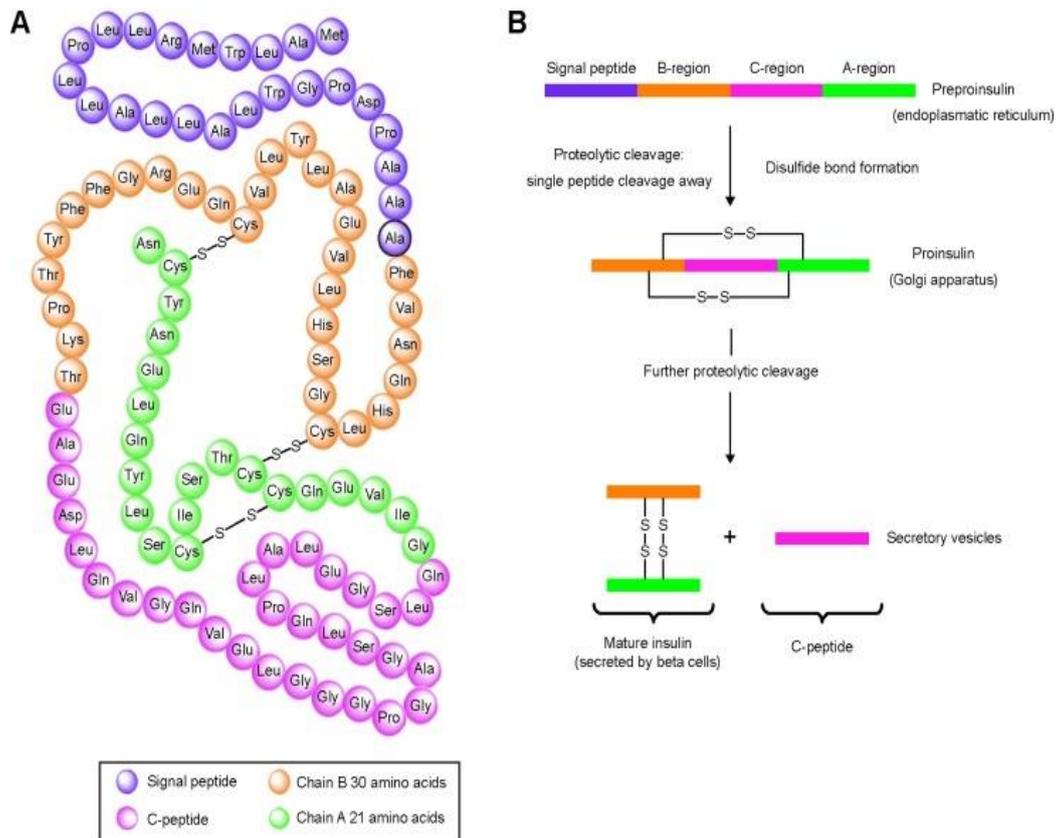


Figure 6: Représentation schématique de la conversion préproinsuline en insuline. (Matteucci *et al.*, 2015). Conversion (A) de la préproinsuline humaine en insuline biologiquement active et en peptide C (B).

7.2. Voie de signalisation

7.2.1. Récepteur de l'insuline

Le récepteur de l'insuline est un hétérotétramère composé de deux sous-unités alpha extracellulaires (qui lient l'hormone) et de deux sous-unités beta intracellulaires comportant un domaine tyrosine kinase qui permet la transmission du signal. Un seul gène constitue de 22 exons, situé sur le bras court du chromosome 19 en p 13 code pour l'ensemble des sous-unités. Ce récepteur est présent dans tous les tissus ; il est particulièrement abondant dans le foie, le muscle et le tissu adipeux. (Vatier *et al.*, 2011).

7.2.1.1. Signalisation de l'insuline

La transduction du signal d'insuline est un mécanisme complexe régulé par de nombreuses enzymes et protéines modulatrices. La liaison de l'insuline au récepteur entraîne une autophosphorylation sur les résidus de tyrosine et la phosphorylation de tyrosine subséquente des substrats des récepteurs de l'insuline (IRS-1, IRS-2 et IRS-3) par le récepteur d'insuline tyrosine kinase. (Nagappan *et al.*, 2019).

Au Fils d'activation du récepteur à la phosphorylation des principaux résidus de tyrosine sur les IRS qui permet l'association des PID avec la sous-unité de régulation de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) via ses domaines d'homologie SRC 2 (SH2) (Protéine APS) Une fois activée, cette protéine crée des sites de liaison appropriés pour les IRS qui sont alors activés par phosphorylation par diverses kinases induites par l'insuline comme la protéine kinase C (PKC), sérine / thréonine-protéine kinase 2 (SIK2), protéine kinase B (AKT), p70 ribosomique protéine S6 kinase 1(S6K1), cible mammifère de la rapamycine (mTOR), kinase 1 à signal régulé extracellulaire2 (ERK1 / 2),et la protéine kinase 1 contenant une bobine enroulée associée à rho (ROCK1). De plus, activé par la protéine kinase (AMPK) et la glycogène synthase kinase 3 (GSK3) qui sont des kinases insulino-indépendantes qui phosphorylent également les IRS et déclenchent la transduction du signal en aval .Par la suite, l'IRS-1 activé déclenche la transduction du signal en se liant au catalyseur sous-unité de PI3K, p110, puis phosphoryle le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate(PIP2) en phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate(PIP3) .LePIP3 est un effecteur puissant d'AKT, et actif AKT inactive GSK3, qui est un inhibiteur de la glycogène synthase, favorisant ainsi le glycogène synthèse .L'activation de l'AKT nécessite également la protéine kinase 3-phosphoinositide-dépendante protéine kinase-1 (PDK1), qui favorise la phosphorylation de l'AKT. La fonction principale de l'insuline est pour induire la translocation du transporteur de glucose-4 (GLUT-4), stimulant ainsi l'absorption du glucose dans cellules. De plus, l'insuline active des voies de signalisation non dépendantes de l'IRS par d'autres substrats comme protéines G hétérotrimériques et fils du facteur de croissance sans sept (SOS) (Nagappan *et al.*,2019).

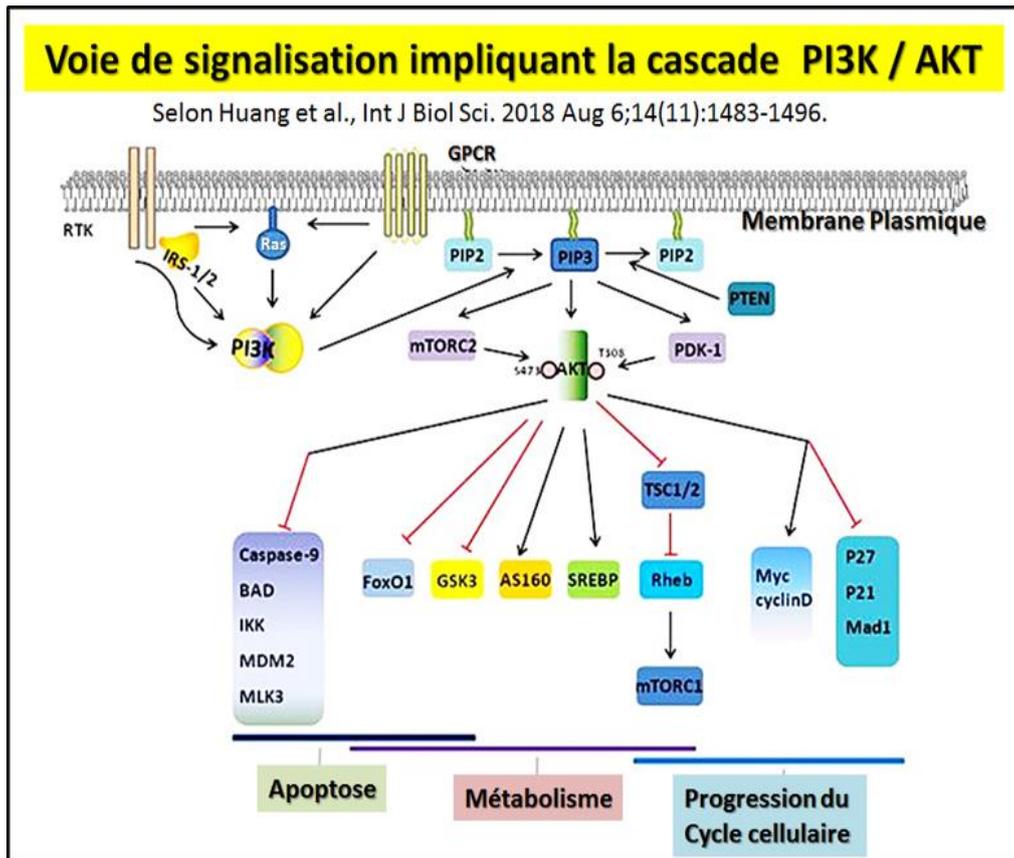


Figure 7:présentation schématique de la voie de signalisation impliquant la cascade PI3K/AKT. (univmontpellier,2020)

7.2.1.2. La Dégradation de l'insuline

Les cellulaires sont coordonnées grâce à des signaux hormonaux dans le but de maintenir tout l'homéostasie métabolique du corps. La cellule β pancréatique recèle une machine de détection des nutriments larynx couplées à la sécrétion d'insuline, qui contrôle l'homéostasie du glucose dans des conditions normales et est perturbé par le diabète (Pasquier, A *et al.*,2019). La macro autophagie est un mécanisme majeur utilisé par les cellules pour éliminer les organites endommagés et les protéines inutilisées ou agrégées. la Subvention des autophagosomes fusionne souvent avec des lysosomes pour générer des autolysosomes et une dégradation se produit. (Himuro *et al.*,2019).

Partie II :

Systeme HLA

8. Système HLA

La principale région génomique contrôlant cette prédisposition familiale est celle du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui code pour les glycoprotéines HLA de classes I et II. **Philips et Radermecker (2020)** estiment, généralement, que le CMH intervient pour 40 à 50 % dans la prédisposition génétique du DT1.

Une grande partie de l'étiologie du diabète de type 1 est expliquée par une prédisposition génétique, en particulier, par des gènes dont la région HLA de classe II.

Outre la région du gène HLA classe II, plus de 40 régions du génome humain confèrent une sensibilité au diabète de type 1. La contribution supplémentaire de tout non-HLA région à risque de stratification faible (**Winkler et al.,2014**). Le fait d'appartenir à la famille d'un patient diabétique de type 1 induit une prédisposition génétique pour développer un DT1. De plus, les jumeaux homozygotes ont un taux de concordance pour le DT1 d'environ 50%, cela démontre un impact majeur de la génétique. (**Bouillon et al.,2003**)

8.1. Organisation génétique du système HLA

le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est composé d'un ensemble de gènes codant pour des glycoprotéines transmembranaires des classes I et II dont la fonction principale est de présenter les peptides respectivement aux lymphocytes T CD8+ et CD4+. chez l'homme, les gènes du CMH de classe II, situés sur le bras court du chromosome 6 (**Bouillon et al.,2003**) sur une distance totale comprise entre trois et quatre mégabases. Il est divisé en trois régions :

- La région classe I : télomérique (loci HLA A, B, CW), Les gènes *HLA* de classe I se composent de huit parties codantes (exons) séparées par des parties non codantes (introns) codant les molécules HLA de classe I qui sont distribuées sur l'ensemble des cellules nucléées et sur les plaquettes d'un individu.
- La région classe II : centromérique (loci HLA DR, DQ et DP), Les gènes de classe II contiennent également cinq ou six exons séparés par des régions introniques codant Les molécules HLA de classe II qui ont une distribution tissulaire restreinte aux lymphocytes T activés, aux lymphocytes B, aux monocytes, aux macrophages et aux cellules dendritiques.

- La région classe III : (gènes de la 21-hydroxylase, des protéines du complément. . .).

(Moalic.2008).

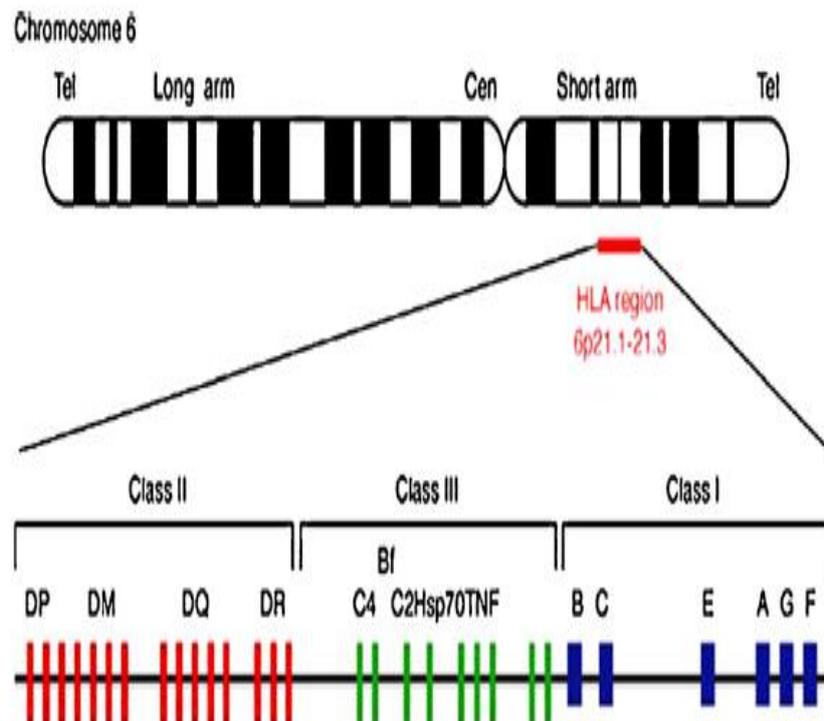


Figure 8: Représentation schématique de l'organisation du CMH. (Moalic .2008).

8.2. Caractéristiques des gènes HLA

8.2.1. Polymorphisme extrême

Une des caractéristiques du CMH est son extraordinaire polymorphisme. On compte, chez l'homme, des dizaines d'allèles aux loci de classe I-C, de classe II DRB, DQB et plusieurs centaines aux trois principaux loci de classe I-A. L'analyse des séquences des gènes de classe I-a montre que la diversité est aussi importante à l'intérieur d'une série allélique qu'entre les séries et qu'il n'y a pas de véritable motif nucléotidique caractéristique d'une série. Il est par conséquent difficile de distinguer des allèles vrais et des pseudo- allèles. Par ailleurs, la répartition des mutations n'est pas homogène tout au long de la séquence et certains segments de la molécule sont très polymorphes, tandis que d'autres sont très conservés. Ainsi, les domaines transmembranaires, intracellulaires et le troisième domaine extracellulaire sont très conservés et ne diffèrent que par un nombre restreint de mutations ponctuelles. (Chardon ,2020).

8.2.2. Expression codominante

Les gènes HLA de classe I et de classe II sont codominants (toujours exprimés quand ils sont Présents). En effet, chaque individu se caractérise par deux haplotypes HLA l'un D'origine paternelle, l'autre d'origine maternelle. La somme des deux haplotypes définit le Génotype. Chaque allèle sur chaque haplotype est exprimé et son produit protéique détecté. Chaque individu exprime au total (Sauf homozygotie): 02 antigènes A, 02 antigènes B, 02 antigènes C, 02 (ou 03 ou 04) antigènes DR ; 02 antigènes DP et 02 antigènes DQ.(**Miloudi,2020**)

8.2.3. Liaison étroite entre les différents gènes HLA

La liaison étroite entre les différents gènes HLA est une transmission en Haplotypes (une chromatide héritée de chaque parent contient l'ensemble des gènes, si il n'y a pas beaucoup de crossing over les allèles portés par le père et par la mère sont transmis en bloc à l'enfant, mais en réalité il y a des crossing over et souvent des doubles crossing over...).La signification du polymorphisme est que l'on a un grand nombre de formes alléliques pour chaque locus. La polygénie c'est la présence de plusieurs gènes exprimés de manière simultanée avec des fonctions similaires. Si l'on additionne polygénie et polymorphisme cela produit la diversité des molécules du CMH au niveau individuel et de la population générale (beaucoup de molécules HLA à la surface des cellules).(Anaelle Eliezer et Léa,2012).

8.2.4. Déséquilibre de liaison

Les recombinaisons génétiques réduisent à chaque génération la valeur du déséquilibre de liaison, mais si les gènes sont étroitement liés, l'évolution vers l'équilibre est très lente. De nombreux mécanismes peuvent être à l'origine du déséquilibre de liaison, les plus importants étant les mélanges de populations, la dérive génétique et l'effet fondateur, la sélection naturelle.(**Feingold,1991**).

8.3. Nomenclature

L'augmentation rapide de nombre d'allèles HLA reconnus a conduit à une évolution de nomenclature utilisée pour les décrire. La nomenclature actuelle a été adoptée en 2010 et est illustré Champs numériques séparés par deux points décrivant quatre niveaux de résolution. Précédant les versions de la nomenclature HLA n'utilisaient pas de délimiteurs deux-points(Figure9), qui ont été ajoutés parce que le nombre de variantes dans certains groupes d'allèles dépassaient 99. En général,le premier champ décrit une sérologie groupe d'allèles défini, et le deuxième champ identifie une séquence protéique codée par l'allèle dans ce

groupe.les champs 3 et 4 décrivent respectivement des polymorphismes silencieux et des polymorphismes non exoniques.Le très grand nombre d'allèles conduit à l'incapacité de faire des appels génotypiques au niveau des allèles sauf avec la technologie de génotypage évoluée à un rythme rapide. Les tests d'Histocompatibilité ont commencé dans les années 1960 basée sur l'ADN ; dans les années 1980 a permis une meilleure capacité à identifier et à résoudre le HLA individuel allèles présents chez un sujet et a déclencher une explosion du nombre d'allèles connus qui se produisent encore aujourd'hui.(Noble ,2015).

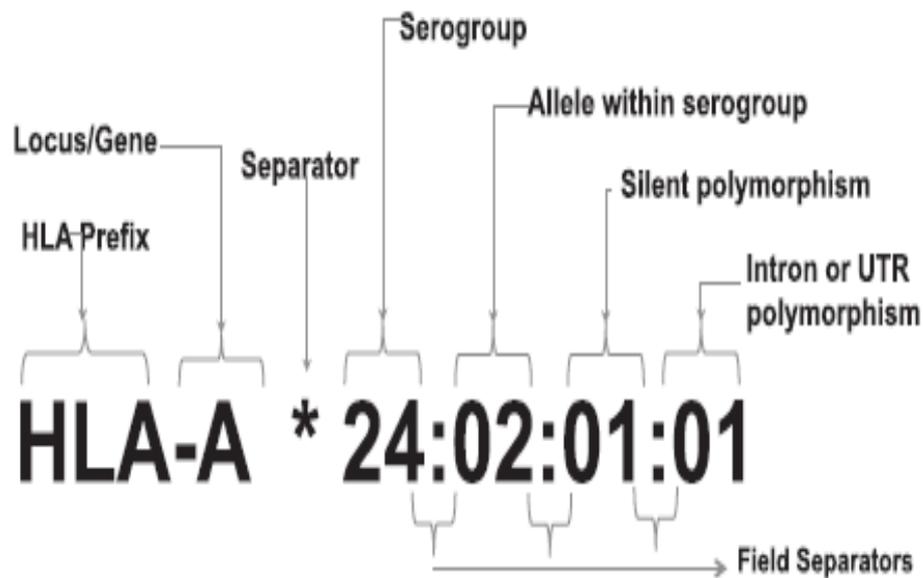


Figure 9:illustration de la désignation d'un allèle avec la nomenclature standard actuelle.

(Noble ,2015).

9. Molécules HLA de classe I et de classe II

Elles sont organisées en domaines globulaires de 100 acides aminés. Elles appartiennent à la superfamille des immunoglobulines.

La molécule HLA de classe I est constituée d'une chaîne α organisée en 3 domaines ($\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$) avec des ponts disulfures pour maintenir son organisation, une partie transmembranaire et une partie intracytoplasmique.La chaîne β (la $\beta 2$ microglobulin) est codée par le chromosome 15 et non pas le 6 et se fixe de manière non covalente à cette molécule. - Ubiquitaires : exprimées par toutes les cellules nucléées de l'organisme (donc pas au niveau des GR, moins bien exprimées au niveau des cellules de la spermatogénèse et du cerveau, ni au niveau de la cornée). (Anaelle Eliezer et Léa,2012).

Ces molécules présentent des peptides propres à la cellule appelés « antigènes endogènes » (pas forcément du soi mais fabriqués par la cellule comme les virus par exemple qui nécessitent la machinerie cellulaire pour proliférer). (**Anaëlle Eliezer et Léa,2012**).

Les 2 chaînes de la Molécule HLA de classe II sont codées par le même gène au niveau de la région HLA de classe II (un pour la chaîne lourde α et un pour la chaîne légère β). (**Anaëlle Eliezer et Léa,2012**).

Une partie extracellulaire portant l'extrémité N-terminale, et organisée en deux domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ (pour la chaîne α), $\beta 1$ et $\beta 2$ (pour la chaîne β). Les domaines $\alpha 1$ et $\beta 1$ sont les plus polymorphes, ils forment une cavité plus ouverte sur les côtés logeant un peptide de taille variable allant de 12 à 25 acides aminés. Les domaines $\alpha 2$ et $\beta 2$ maintiennent la conformation de la molécule, de plus, le domaine $\beta 2$ porte le site d'interaction avec la molécule CD4.

- Une partie transmembranaire hydrophobe et une courte queue intracytoplasmique portant l'extrémité C-terminale. . (**Anaëlle Eliezer et Léa,2012**).

- Expression constitutive, beaucoup plus restreinte, par une famille de cellules appelées « Cellules Présentatrices de l'Antigène ». Parmi elles : cellules dendritiques, Lymphocytes B et macrophages (surtout pas les lymphocytes T !!! Uniquement si les lymphocytes T sont activés (pour voir si un lymphocyte T) est activé on regarde s'il exprime les molécules HLA de classe II. Sinon, il est au repos.) Présentent majoritairement des antigènes d'origine extracellulaire : bactéries, parasites, cellules infectées. (**Anaëlle Eliezer et Léa,2012**).

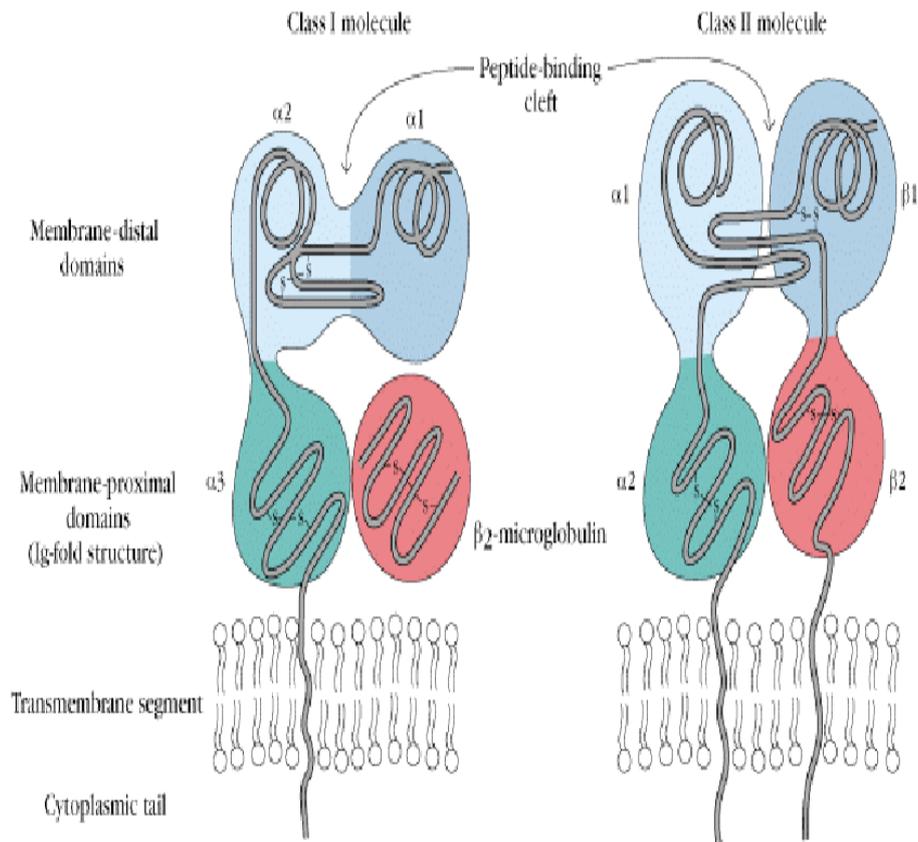


Figure 10:présentation schématique des molécules HLA de classe I et II. (**Anaëlle Eliezer et Léa,2012**).

10. Biosynthèse des molécules HLA-II

L'expression des molécules HLA de classe II est plus restreinte. Elles sont exprimées de façon constitutive sur les cellules présentatrices d'antigènes (monocytes/macrophages, cellules dendritiques, les lymphocytes B), sur les cellules myéloïdes et érythroblastiques et les cellules épithéliales thymiques. Elles sont retrouvées à la surface des cellules T et des cellules endothéliales après leur activation. Les molécules HLA-II présentent aux lymphocytes TCD4+ des peptides dérivés de protéines d'origine exogène (à l'extérieur de la cellule) qui seront internalisées par différents mécanismes (phagocytose, endocytose ou pinocytose). La synthèse des molécules HLA-II passe par plusieurs étapes, certaines ont lieu au sein de compartiments spécialisés situés dans le cytoplasme et d'autres dans le réticulum endoplasmique. Les protéines exogènes internalisées par les différents mécanismes cités seront dégradées par les protéases présentes dans le compartiment endolysosomal, qui est caractérisé par son pH acide. Les peptides qui en résultent ont une taille très variable allant de 12-25 acides aminés. Les chaînes α et β des molécules HLA-II sont synthétisées dans le RE où elles forment les dimères $\alpha\beta$ stabilisés par une protéine chaperonne appelée « li » (chaîne invariante). Les

molécules HLA-II associées à la molécule « li » migrent ensuite à travers l'appareil de Golgi vers le compartiment endosomal appelé MIIC (CMH Class II compartiment). Dans le compartiment endosomal, un peptide antigénique se charge sur la molécule HLA-II, puis le complexe HLA-II/peptide est transporté vers la membrane cytoplasmique pour être exposé.(**Zemouli ,2020**).

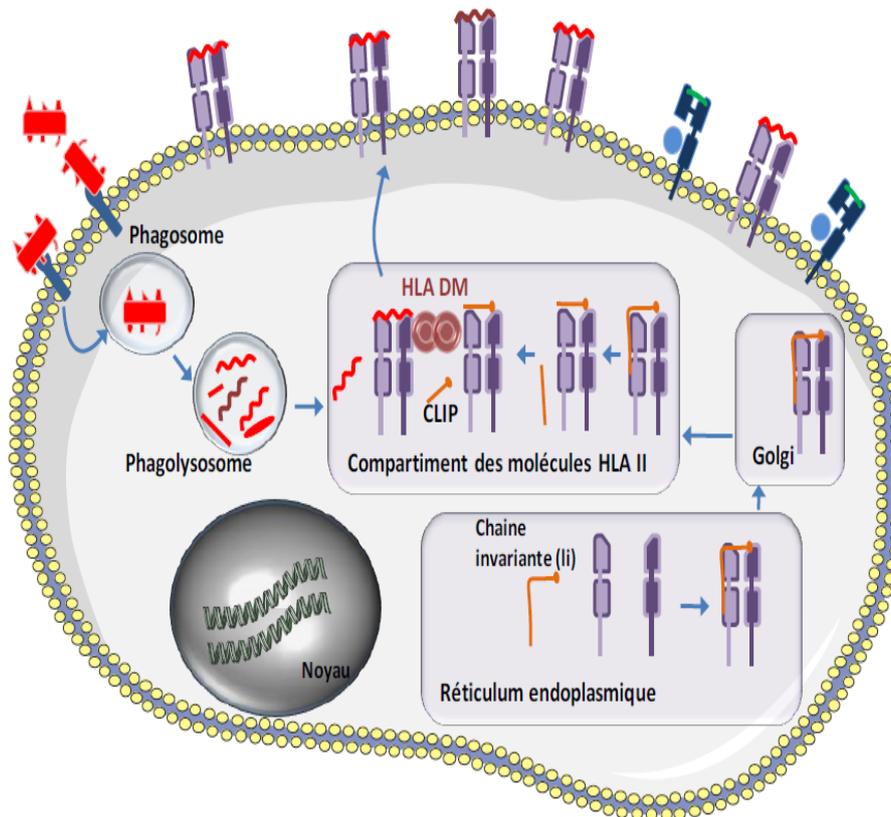


Figure 11:Assemblage de la molécule HLA de classe II et chargement du peptide. (**Bouab,2012**).

11. Prédisposition génétique du diabète type 1

Le diabète de type 1 est clairement un trouble polygénique, avec près de 40 locus (à ce jour) connus pour affecter la susceptibilité à la maladie. Le HLA peut-être la moitié de la susceptibilité génétique qui conduit au risque de diabète de type 1 et parmi les nombreux types HLA, la classe HLA II montre l'association la plus forte avec le diabète de type 1.(**Atkinson et al.,2014 ; Ihantola et al .,2020**).

Il a été signalé aussi que le risque d'auto-immunité anti-îlots peut atteindre 80% pour les frères et sœurs HLA-DRB1 * 0301-DQB1 * 0201 / DRB1 * 04-DQB1 * 0302 (DR3 / 4-

DQ8) qui partagent les deux leur CMH haplotypes avec leur probant identique par descendance, mais le risque n'est que de 20% pour les frères et sœurs DR3 / 4-DQ8 qui partagent un ou aucun haplotype identique par descendance avec leur frère cela implique fortement les principaux allèles diabétogènes liés au CMH non pris en compte par le génotypage moléculaire des séquences HLA-DR / DQ connues.(**Theresa et al.,2008**).

12. Destruction des cellules bêta

Les allèles HLA de la prédisposition au DT1 sont les variantes DQ2 et DQ8, qui confèrent un risque particulièrement élevé lorsqu'elles sont héritées ensemble. L'allèle DQ2 est en déséquilibre de liaison avec l'allèle DR3, et l'allèle DQ8 avec l'allèle DR4. Dans la réponse auto-immune du DT1 comme dans une réponse physiologique antivirale, une première ligne rapide et stéréotypée d'immunité innée est suivie d'une action plus ciblée de l'immunité adaptative. En effet, les études chez la souris montrent que les neutrophiles, cellules du système immunitaire inné, sont les premiers à infiltrer le pancréas, suivis par les cellules dendritiques et seulement plus tard par les cellules du système immunitaire adaptatif, lymphocytes T et B. (**MalloneR,2017**).

La détection d'une réduction du nombre des neutrophiles circulants, chez les patients DT1 reflète leur migration vers l'organe cible pancréatique .les lymphocytes T CD8+ sont les cellules immunitaires les plus nombreuses à infiltrer l'îlot avec une surexpression observée de la molécule HLA sur les cellules bêta, ce qui les rend plus visibles au système immunitaire. (**MalloneR,2017**).

Les cellules bêta devraient être une cible car il s'agit d'une cellule sécrétoire organisée en glandes, qui sécrètent des hormones directement dans le sang par l'intermédiaire d'une riche vascularisation. Se sont de véritables « usines à hormones ». Il est estimé que chaque cellule bêta produit environ un million de molécules d'insuline par minute ! Or, une cellule qui fait autant de protéines va faire beaucoup d'erreurs dans leur synthèse. Ces protéines qui ne sont pas correctement synthétisées vont être dégradées puis présentées comme antigènes dans le cadre de molécules HLA. D'autre part, un îlot inflammatoire va aussi exprimer toute une série de nouveaux antigènes qui ne sont pas connus du système immunitaire, car le thymus n'est pas capable de les présenter et il n'éliminera donc pas les lymphocytes T capables de les reconnaître. En effet, l'oncologie nous a appris ces dernières années que les antigènes cibles préférés de la réponse immunitaire anti-tumorale dérivent de mutations génétiques à l'intérieur de la tumeur. Ces séquences antigéniques mutées sont donc

complètement étrangères au système immunitaire et, de ce fait, fortement attaquées.(**MalloneR,2017**).

Dans le cas d'insulite toute une variété de cellules immunitaires ont été retrouvées : Dans un premier temps, les CPAg locales recrutent des cellules CD4+ dans les îlots afin de leur présenter des peptides dérivant des différents auto-antigènes ; via le complexe HLA de classe II. Elles libèrent également des chimiokines qui permettent de renforcer le recrutement des cellules immunitaires .Les peptides présentés sont reconnus par le récepteur TCR (T cell receptor) des lymphocytes T CD4+, ce qui permet leur activation et le relargage de cytokines pro-inflammatoires : IFN- γ (interféron γ) et TNF- α (tumor necrosis factor α). Celles-ci vont agir en retour sur les CPAg afin de les stimuler à produire également des cytokines pro-inflammatoires : TNF- α et IL1- β (interleukine-1). .(**Daems.2019**).

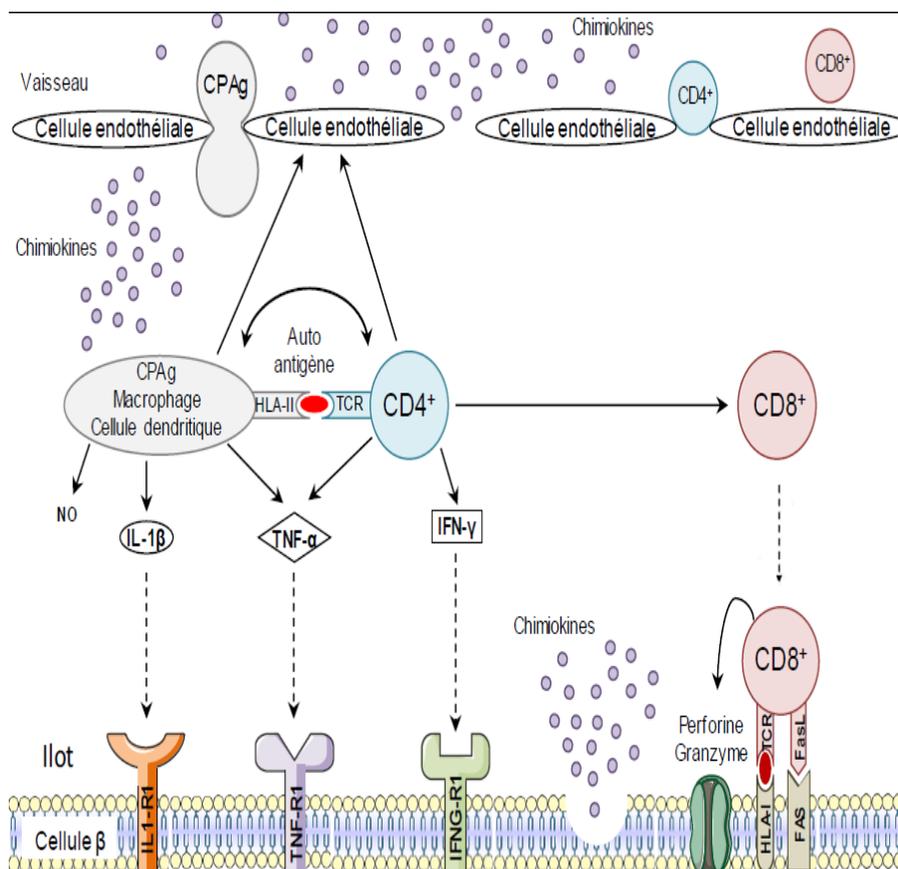


Figure 12:Schématisme de la réaction auto-immunitaire.(**Daems.2019**).

Ceux-ci induisent la mort cellulaire des cellules β au moyen de deux voies.

La premier voie : par leurs récepteurs TCR reconnaissent les auto-antigènes présentés par les HLA de classe I des cellules β . Cette liaison induit la libération de granules contenant des perforines, qui forment des pores dans la membrane des cellules β , et des protéases dénommées granzymes qui infiltrent les cellules en passant par ces pores. Elles déclenchent l'apoptose en activant notamment des nucléases et des caspases .mediatee par 3 cytokines :

IL-1 β :

La liaison de IL-1 β à son récepteur IL1R1 permet à la protéine adaptatrice MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88) cytoplasmique de recruter des kinases appartenant à la famille des IRAK (IL1-R1 activated kinase) qui interagissent avec le facteur TRAF-6 (TNF-receptor-associated factor 6). Ce facteur intervient dans 2 voies distinctes : il active les MAPK (mitogen-activated protein kinases) ; il permet aussi la libération du facteur de transcription NF- κ B (nuclear factor κ B) aboutissant à la transcription de gènes cibles menant à l'apoptose .

TNF- α :

L'activation du récepteur TNFR1 par TNF- α permet le recrutement de la protéine adaptatrice TRADD (TNF receptor associated death domain). À son tour, TRADD recrute TRAF-2, la kinase Rip et FADD (FAS-associated death domain). TRAF-2 est capable d'activer les MAPK et NF- κ B selon le même mode opératoire que TRAF-6 afin d'induire la transcription de gènes cibles apoptotiques. FADD est un acteur direct de l'apoptose puisqu'il recrute la pro-caspase-8 avant d'enclencher son auto-clivage en caspase-8. Celle-ci va activer l'effecteur final de l'apoptose : la caspase-3 ; soit directement dans le cytosol, soit via la mitochondrie .

IFN- γ :

Suite à la liaison de l'IFN- γ , son récepteur IFNGR1 va recruter deux protéines accessoires IFNGR2 ; s'y trouvent associées avec les kinases JAK1 et JAK2 (Janus tyrosine kinases 1/2) leur phosphorylation permet d'activer le facteur de transcription inactif STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1 molecule) phosphoryler par les JAKs. STAT1 phosphorylé va alors rejoindre le noyau pour induire la transcription de gènes cibles, comme NF- κ B et AP-1, la phosphorylation de ces facteurs induisent l'expression de gènes impliqués dans la mort des cellules β . (**Daems.2019**).

La deuxième voie : implique le récepteur FAS situé à la surface des cellules β et son ligand FasL retrouvé chez les lymphocytes T CD8⁺. Cette liaison active la même voie apoptotique que TNF- α .

En final, plus de 20 gènes, leur expression modifiée, contribuent ainsi à l'apoptose des cellules β .

Les cytokines inflammatoires produites activent le stress du RE (réticulum endoplasmique) via les voies PERK(A), IRE1(B), et ATF6(C). Ces voies activent une variété de facteurs de transcriptions qui vont permettre l'expression d'une série de molécules pro-apoptotiques et pro-inflammatoires telles que CHOP, iNOS, des caspases, ... Le NO produit va également renforcer ce stress par inhibition de la pompe calcique SERCA, dépletant la quantité de calcium dans RE. L'inhibition va entraîner. (**Daems.2019**).

La déplétion de la quantité de Ca^{2+} Dans le réticulum, provoquant le stress et l'apoptose de la cellule via le facteur CHOP. De plus l'activité des protéines chaperonnes présentes au niveau du RE est inhibée par le manque de calcium ce qui permet l'accumulation de protéines mal repliées ; renforçant encore une fois ces phénomènes de stress, d'inflammation, et d'apoptose. (**Daems.2019**).

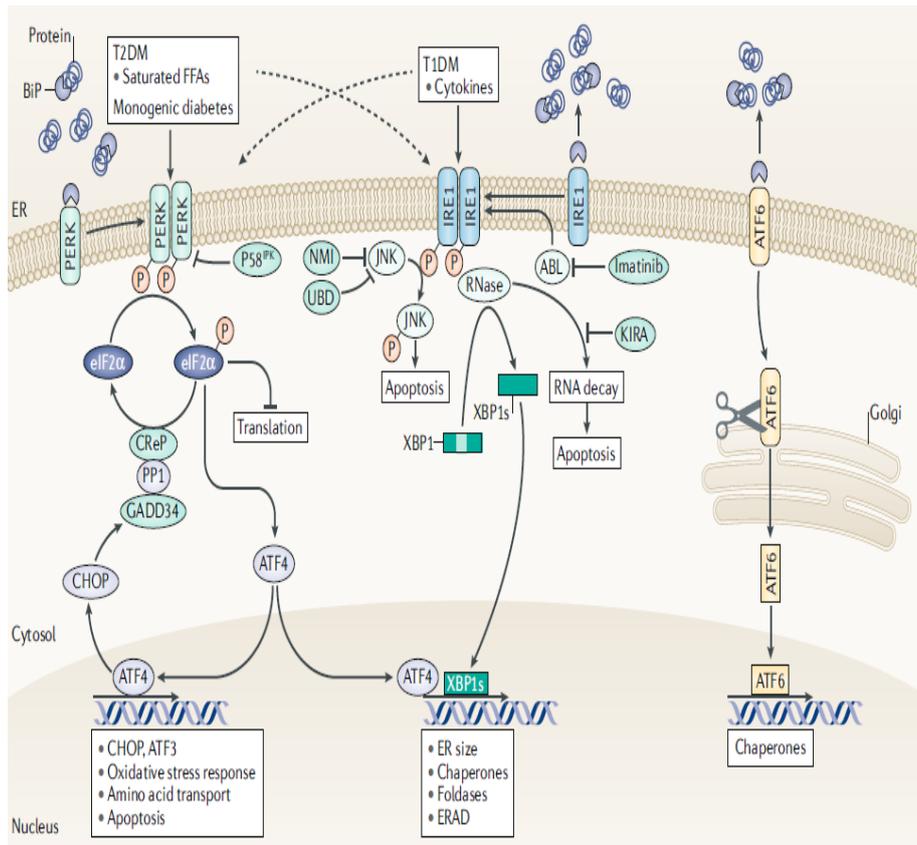


Figure 13:signalisation du stress Er dans les cellules β dans DT1 et DT2.(*Eizirik,D et al.,2020*).

13. Composants lier a la destruction des cellules bêta

Un grand nombre d'études ont proposé un rôle critique pour la CER et ses métabolites dans la fonction cellulaire. Il convient de noter que CER et la sphingosine sont impliquées dans la dérégulation cellulaire et l'apoptose. Il a été suggéré que les rôles réglementaires de la CER comme «toxique lipid messenger »impliqué dans la diaphonie entre l'urgen et le mitochondries.L'investigation suggèrent que l'exposition des cellules β des îlots aux conditions de stress métabolique y compris l'hyperglycémie chronique (glucotoxicité), l'hyperlipidémie (lipotoxicité)ou le deux(glucolipotoxicité) conduit à la pathogenèse de défauts métaboliques conduisant à dysfonctions des organites intracellulaires, y compris ER (stress), mitochondries (perte de membrane perméabilité des pores, libération du cytochrome-C et activation de la caspase-3) et noyau (dégradation des lamelles et dissolution de l'enveloppe nucléaire.En effet, l'inhibition de la biosynthèse des CER de manière significative améliore des défauts des cellules β des îlots dans les modèles animaux de diabète.

Il a été démontré aussi que l'activation prolongée de Rac1 peut représenter une des étapes sous-jacentes de la dérégulation métabolique de la cellule β des îlots. (**Anjaneyulu et Renu A, 2018**).

14. Antis Corps anti GAD

le transport de HLA à haut risque (DR3 / 4) et le partage d'haplotypes identiques avec des frères et sœurs confèrent un risque extrême de développement d'anticorps d'îlots pendant l'enfance (**Ahmed et al., 2018**). Ces auto anticorps dirigés contre la glutamate décarboxylase (GADA) un auto antigène majeur identifié dans les années 1990, était une isoforme de 65 kDa (GAD65). GADA se trouve dans près de 80% des personnes de diabète de type 1 à tous les âges : C'est le marqueur caractéristique du diabète type 1. Il se trouve dans les neurones et le pancréas, où il est impliqué dans la synthèse d'acide gamma aminobutyrique (GABA), qui régule la fonction de Cellules β via la signalisation paracrine et autocrine (**Jahromi et Al-Ozairi, 2019**).

15. Classification des cas de diabète type 1

Selon le nouveau système de classification des stades, le DT1 peut être classé en quatre catégories d'étapes séquentielles:

- Étape 1: les sujets présentent une auto-immunité des îlots, comme en témoigne la présence persistante d'au moins deux auto-anticorps ; les auto-anticorps dirigés contre l'insuline, la décarboxylase de l'acide glutamique (GAD65), l'antigène associé à l'insulinome 2 (IA-2) ou le transporteur de zinc-8 (ZnT8), mais restent normoglycémique et asymptomatique.
- Étape 2: Les sujets conservent la positivité des auto-anticorps à plusieurs îlots et restent asymptomatiques, mais présentent une dysglycémie, comme en témoigne une altération de la glycémie à jeun.
- Étape 3: Les sujets ressentent l'apparition du DT1 clinique, qui s'accompagne souvent de symptômes (polyurie, polydipsie, fatigue, perte de poids, acidocétose diabétique, etc.), et survient à la perte d'environ 70 à 80% de la masse des cellules bêta.
- Étape 4: Maladie établie / à long terme. L'apparition clinique du DT1 survient généralement plusieurs années après le début de la destruction des cellules bêta et

devient évidente principalement dans l'enfance et le jeune âge adulte, bien qu'elle puisse être observée à tout âge . (Pociot et Åke 2016 ;Palacios *et al.*,2019).

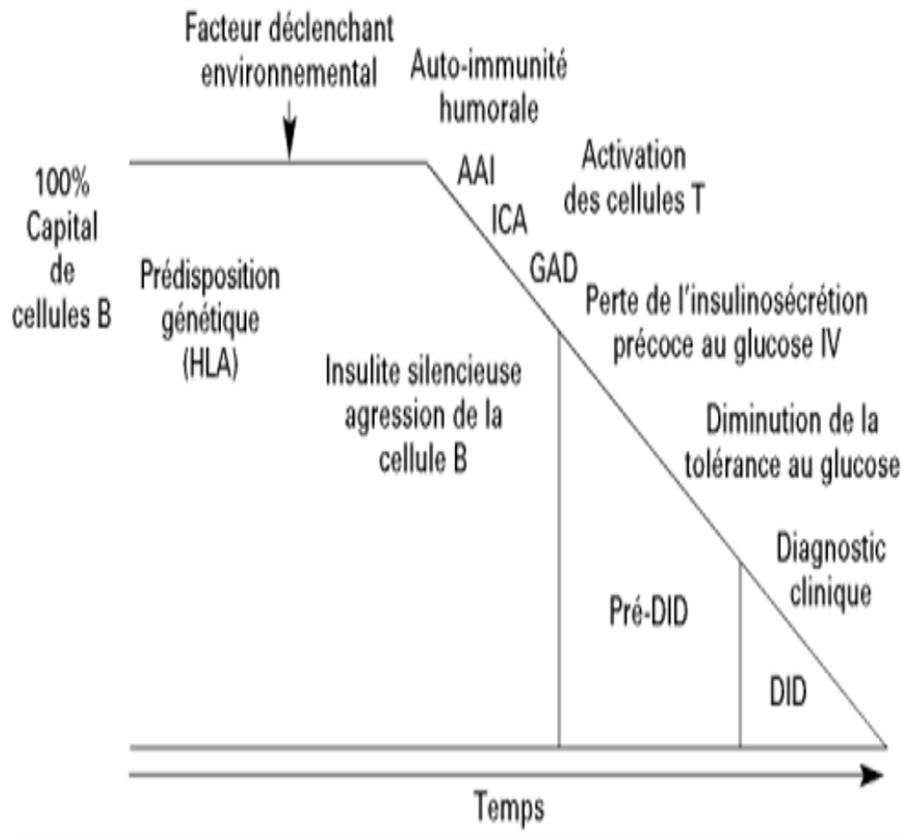


Figure 14:les étapes de la maladie et l'appétition des auto-anticorps. (Ife ,2018).

Partie III :

Vitamine D

16. Vitamine D

De nombreuses recherches ont prouvé que la vitamine D a un rôle dans l'émergence de diabète type 1, semble être un régulateur de nombreux événements notamment le contrôle de la glycémie pour maintenir la sécrétion de l'insuline par les cellules bêta pancréatique.

La vitamine D ou calciférol est par excellence la vitamine anti rachitique ; une hormone stéroïde connue pour influencer plusieurs fonctions organiques dans notre corps, notamment le cœur, le système squelettique, les poumons, les intestins et les glandes mammaires (**Hossain et al., 2019**).

La vitamine D est une molécule essentielle à l'homéostasie phosphocalcique. Elle jouerait également un rôle clé dans la prévention d'un certain nombre de pathologies immunitaires et métaboliques (**Margier et al., 2019**). Elle a des propriétés immunes modulatrices. Une étude effectuée dans sept centres européens a indiqué que la supplémentation en vitamine D s'est accompagnée d'une réduction du risque de DT1 (**Marchand et Thivolet, 2020**).

16.1. Origine et stockage de la vitamine D

Chez l'homme, la vitamine D a une double origine :

Exogène et endogène, est en effet apportée par l'alimentation, sous la forme de vitamine D2 dans les aliments d'origine végétale et de vitamine D3 dans les aliments d'origine animale (on la trouve surtout dans l'huile de foie de morue et les poissons gras : comme le saumon, le hareng, la sardine, le thon, le maquereau ou les anchois, et en petite quantité dans les œufs, la viande, les produits laitiers, les champignons et les foies d'animaux). La source de la vitamine D est cependant essentiellement endogène puisqu'elle est synthétisée à partir du 7-dehydrocholesterol sous l'effet de certains rayonnements UV sur la peau. (**BIOMnIs, 2015**).

Tableau 1: les principaux sites de stockage de la vitamine D. (Landrier ,2014)

	Vitamine D (UI)	25(OH)D (UI)	Total (UI)
Tissu adipeux	6960	1763	8723
Muscle	1527	1055	2581
Foie	168	214	382
Sérum	271	1559	1830
Autre	571	578	1149
Total	9496	5169	14 665

17. Effet de la vitamine D sur la destruction des cellules bêta

La vitamine D peut avoir des effets positifs sur le système immunitaire (Palacios *et al.*,2019). inné et adaptatif via le VDR .Globalement, les effets immunomodulateurs de la vitamine D dépendent principalement de la capacité de calcitriol la forme active biologiquement a réguler l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la prolifération, différenciation et la fonction cellulaire(Infante *et al.*,2019). en régulant la production des peptides antimicrobiens par les macrophages et les cellules endothéliales, qui peuvent inactiver les virus et supprimer l'inflammation (Palacios *et al.*,2019).

L'insulite est une lésion inflammatoire des îlots pancréatiques considérée comme la marque histologique du DT1; il consiste en l'infiltration d'îlots pancréatiques par les cellules immunitaires entraînant finalement la destruction des cellules bêta .

La VDR fonctionnelle a été identifiée dans presque toutes les cellules immunitaires, y compris la cellule présentatrice d'antigènes (APC) et les lymphocytes T, De plus, les cellules immunitaires, en particulier les CPA (macrophages activés et cellules dendritiques) sont capables de synthétiser et de sécréter le calcitriol sous des stimuli immunitaires spécifiques, tels que l'interféron gamma (IFN- γ) .

Bien que le DT1 ait été traditionnellement considéré comme une pathologie médiée par Th1. De plus, des défauts dans la capacité des lymphocytes T régulateurs (Treg) pour supprimer l'activité et la prolifération des lymphocytes T CD4 + et CD8 + ont été également rapportés. L'inflammation joue un rôle important dans la pathogenèse du DT1, contribuant au dysfonctionnement des cellules bêta et l'apoptose par les cytokines et les chimiokines produites à la fois par les cellules bêta et les cellules immunitaires. **(Infante et al., 2019).**

Le calcitriol régule les réponses immunitaires adaptatives, promouvoir l'induction d'une tolérance immunologique et exerce des effets anti-inflammatoires par différents mécanismes. **(Infante et al., 2019).**

Inhibe la différenciation, la maturation et la fonction des dendritiques (DC), ce qui les rend plus tolérogènes et incapables d'agir en tant que CPA matures, il peut aussi moduler la fonction CD en régulant positivement l'expression de CD31 (membre de la superfamille des immunoglobulines), empêchant un contact stable entre les cellules. **(Infante et al., 2019).**

il stimule la différenciation et l'activation des macrophages et favorise leur activité antimicrobienne, améliorant chimiotaxie et phagocytose et réduit leur présentation de l'antigène et l'expression de surface des molécules du CMH de classe II sur les cellules T. favorise aussi le déplacement de la polarisation des macrophages d'un pro-inflammatoire phénotype vers un anti-inflammatoire, et inhibe l'expression des cytokines pro-inflammatoires par les monocytes et les macrophages. Ces changements entraînent finalement l'incapacité des CPA à présenter l'antigènes, conduisant ainsi à une anergie aux lymphocytes T et à une prolifération des lymphocytes B altérée, une différenciation dans les plasmocytes et la production d'immunoglobulines. **(Infante et al., 2019).**

Cependant, un effet inhibiteur direct de calcitriol sur la différenciation des lymphocytes B et la production d'immunoglobulines a également été rapporté. Le calcitriol affecte la polarisation des cellules Th en augmentant les cellules Th2 et en inhibant Développement des cellules Th1 et Th17, stimulant ainsi un déplacement des cellules T d'un «effecteur» vers un Phénotype «régulateur». il agit sur les lymphocytes T CD8 +, empêchant leur hyper activation et sécrétion d'IFN- γ et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α). À la lumière de tous les mécanismes susmentionnés, le calcitriol régule la production de cytokines par les cellules immunitaires, augmentant production de cytokines anti-inflammatoires (par exemple, IL-4, IL-10) et diminution des cytokines pro-inflammatoires (par exemple, IL-1, IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, TNF- α , IFN- γ). **(Infante et al., 2019).**

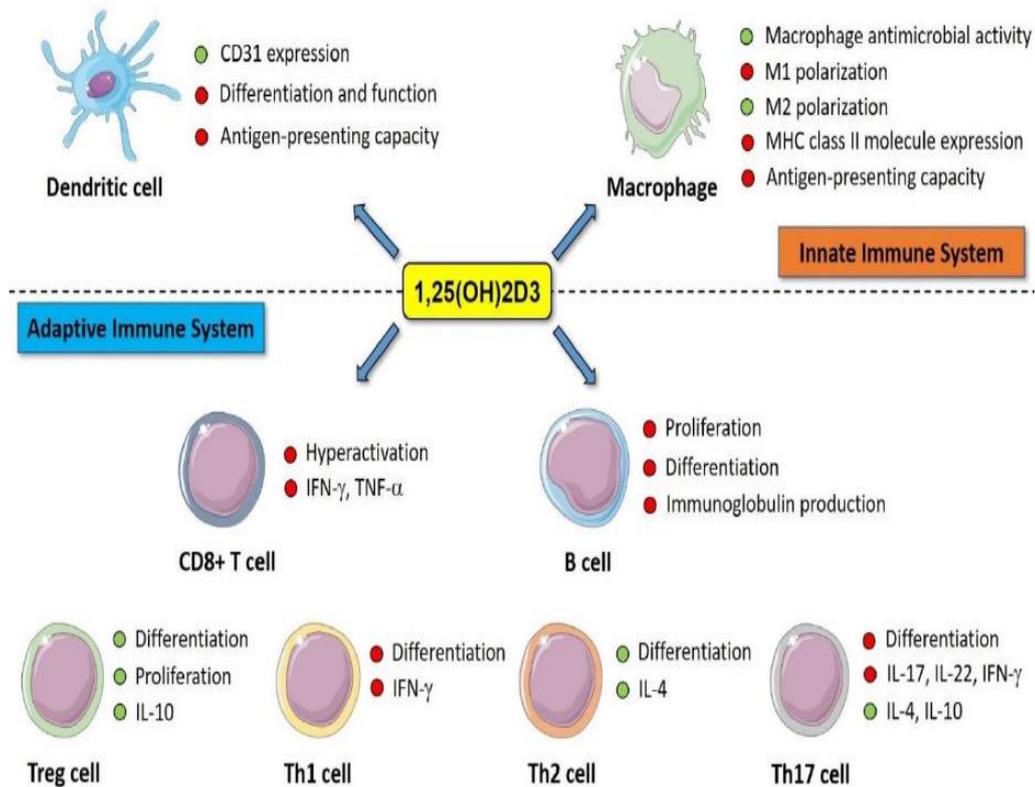


Figure 15: un aperçu des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs exercés par l'actif métabolite de la vitamine D 1,25(OH)2D3. (Infante *et al.*, 2019).

18. Impact génomique de la vitamine D

Afin de Maintenir la Fonction des cellules pancréatique par la vitamine D, Les résultats des études ont montré que la vitamine D semble être un régulateur potentiel de sécrétion d'insuline, le niveau de Ca²⁺ et la survie des cellules pancréatiques.

La vitamine 1, 25 (OH) 2D exerce ses effets non génomiques en initiant de multiples voies de signalisation par liaison à un récepteur membranaire. Il en résulte des réponses immédiates des cellules cibles. Cependant, 1, 25 (OH) 2D3 exerce ses effets génomiques à travers le NR (récepteur nucléaire), qui se lie au gène cible et conduit à l'expression de ce dernier. (Sirajudeen et Al Menhali, 2019).

Le récepteur de la vitamine D (VDR) qui se trouve dans la plupart des tissus humains, possède plus de 1000 gènes cibles. Chez l'homme, le VDR est codé par un gros gène (> 100 kb), présent sur le bras long du chromosome 12. (Sirajudeen et Al Menhali, 2019).

Lors de la liaison de 1 α , 25 (OH) 2D3 au récepteur, deux interaction protéique indépendantes se forment sur la protéine VDR, dont l'une est nécessaire pour la liaison

spécifique à l'ADN et agit donc comme un facteur de transcription, tandis que l'autre recrute les grands complexes corégulateurs et est nécessaire pour la modulation génique. (**Sirajudeen et Al Menhali,2019**).

Etape 1

Après la liaison de la vitamine D au VDR, qui à son tour forme un hétérodimère avec le récepteur rétinoïde (RXR). En suite, le complexe de 1,25 (OH) 2D3 – VDR – RXR est transféré au noyau, où il se lie à la région promotrice des gènes sensibles à la vitamine D (VDRE). (**Izabela et Agnieszka,2019**). Il a été découvert que le nombre total de cibles de vitamine D dans le génome humain est supérieur à mille. (**Sirajudeen et Al Menhali,2019**). L'interaction entre 1,25 (OH) 2D3 – VDR – RXR et VDRE entraîne le recrutement de divers complexes de corégulation enzymatique qui sont responsables du remodelage de la chromatine, facilitant la modification épigénétique des histones ainsi que le recrutement local d'ARN polymérase. (**Izabela et Agnieszka,2019**). Le complexe de protéines corégulatrices avec 1 α , 25 (OH) 2D3 à activer (coactivateurs) ou inhiber (corepressors) l'activité de transcription du gène cible. Les coactivateurs comprennent principalement deux types suivants:

des protéines comme le complexe protéique interagissant avec les récepteurs de la vitamine D, DRIP, également connu sous le nom de médiateur, forme un pont qui relie la liaison VDR à VDRE au début de la transcription (TSS) des protéines telles que la famille des coactivateurs des récepteurs stéroïdiens 1-3 (SRC 1-3) transactivation (**Sirajudeen S et Al Menhali,2019**). Ces changements régulent positivement ou négativement l'expression de gènes cibles, y compris ceux responsables de la prolifération et de la différenciation des cellules, de l'activité immunomodulatrice et de l'angiogenèse. L'action non génomique de la vitamine D se manifeste par l'activation de nombreux molécules de signalisation. (**Izabela et Agnieszka,2019**).

Etape 2

La translocation de complexe 1,25 (OH) 2D3 – VDR est facilitée par une autre voie qui nécessite aussi une autre fixation de la vitamine 1, 25 (OH) 2D3 au VDR à la membrane et active une voie de signalisation provoquant l'augmentation de la quantité d'activité PLA2. PLA2 active la PKC à l'aide de plusieurs produits intermédiaires, le principal étant l'acide arachidonique. L'acide arachidonique peut activer directement la PKC, tout en servant de

19. Éléments et facteurs proximaux du promoteur du CMH-II

le contrôle de ce système se produisait principalement par l'action d'une Séquence de régulation cis combinatoire proximale du promoteur située à environ 100 à 200 Pb en amont du site de début de transcription de chaque gène du CMH-II. La séquence se compose des éléments de boîte W / S / Z, X1, X2 et Y. Le complexe NF-Y (facteur nucléaire-Y) se lie à la boîte Y qui déforme et compacte la structure de l'ADN, fournissant ainsi un niveau supplémentaire de spécificité pour la liaison du facteur de transcription combinatoire. (**Choi et al .,2011**).

La boîte X2 est liée par la CREB (protéine de liaison à l'élément de réponse cAMP) et, comme son nom l'indique, sont activation dépendant de l'AMPc modulent l'activité de CREB . Le rôle du CREB en tant que partenaire stabilisant des protéines de la boîte X1 au niveau du promoteur est probablement une fonction plus importante et un mécanisme unique au système MHC-II. Le facteur RFX interagit directement avec CREB et NF-Y, formant un complexe combinatoire ADN-protéine sur la région X-Y.Ce complexe ternaire est inactif sur le plan transrationnel, mais il est spécifiquement reconnu par CIITA (transactivateur de classe II), qui est nécessaire pour activer la transcription. La monoubiquitylation de CIITA stabilise la protéine au niveau des promoteurs du CMH-II, et la phosphorylation d'un résidu sérine proche était nécessaire pour cette modification, ce qui suggère une diaphonie complexe entre les modifications post-traductionnelles qui sont nécessaires pour une activité optimale de CIITA. (**Choi et al .,2011**).

Le rôle de la W box dans ce système n'est toujours pas clair.il a été démontré que les mutations de la boîte W ont conduit à des diminutions dans la liaison CIITA. La distance entre les éléments de la boîte W et X était également cruciale pour la liaison CIITA, ce qui suggère la possibilité d'un facteur de liaison de la boîte W encore non identifié à ce locus. (**Choi et al .,2011**).

19.1. Régulation épigénétique du CMH-II par les histones

L'acétylation des histones est très importante pour l'expression du gène MHC-II.

En revanche, l'histone désacétylase de classe I HDAC1 (histone désacétylase 1) avait un rôle régulateur négatif en interagissant avec CIITA pour restreindre son interaction avec le complexe enhanosome, et HDAC2 s'est avéré désacétyler directement CIITA et le cibler vers la dégradation protéasomale. (**Choi et al .,2011**).

Après traitement IFN- γ , l'acétylation de l'histone H4 s'est produite en parallèle avec le recrutement de l'ARN polymérase II avant l'initiation de la transcription, tandis que les niveaux d'acétylation de l'histone H3 augmentaient avec la transcription de l'ARNm productif et dépendaient de l'élongation de l'ARN Pol II. LE CBP / p300, PCAF et GCN5 (contrôle général non-dépressibles) sont des histones acétyltransférases (HAT) qui sont recrutées par la CIITA. Elles sont probablement responsables d'acétylation au niveau des promoteurs du CMH-II (Choi *et al.*.,2011).

L'ATPase Sug1, un composant du complexe protéasome 19S présent dans le noyau, s'associe à l'histone acétylée H3 et semble être nécessaire pour une acétylation ou une stabilité au niveau des promoteurs du CMH-II. Il s'associe également à la CBP et cette association est importante pour le recrutement de CBP dans les gènes du CMH-II. Cela suggère qu'il existe de multiples rôles de l'acétylation des histones au niveau des promoteurs du CMH-II. (Choi *et al.*.,2011).

Plusieurs marques de méthylation d'histone associées à l'activation du gène sont également trouvées au niveau des promoteurs du CMH-II. Les complexes de type COMPASS / MLL sont responsables de la méthylation de l'histone H3 lysine 4 (H3K4me). (Choi *et al.*.,2011).

Le remodelage des nucléosomes promoteurs du CMH-II par le complexe SWI / SNF et l'éviction des nucléosomes au niveau de la boîte W-X-Y était également important pour une expression correcte avec la sélection du site de début de transcription des gènes du CMH-II. La CIITA est clairement le facteur pivot qui facilite la machinerie de modification de la chromatine et l'activation du système. Comme décrit ci-dessous, ces événements ne sont pas suffisants pour exprimer pleinement ces gènes.(Choi *et al.*.,2011).

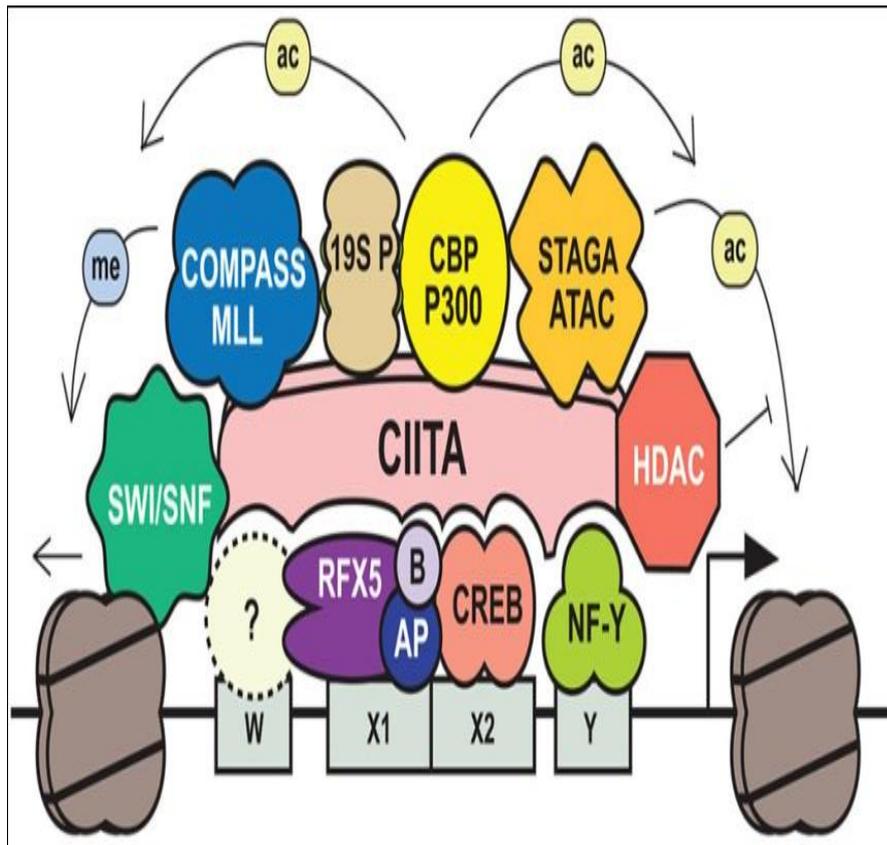


Figure17: Régulation de promoteur proximale du CMH II.(*Choi et al .,2011*).

19.2. Vitamine D et la régulation génique du CMH classe II

Plusieurs mécanismes possibles peuvent contribuer à déterminer des différences temporelles et / ou spécifiques aux tissus du CMH expression de classe II. Ceux-ci incluent les mécanismes épigénétiques, amplificateurs ou facteurs de régulation spécifiques au type de cellule ainsi que l'environnement. Pour illustrer cela, nous considérons ici la vitamine D et sa relation avec le gène du CMH de classe II expression et maladie. La vitamine D est connue depuis longtemps pour montrer les actions immunomodulatrices et les premières études a fourni des preuves d'un effet de la vitamine D sur Expression du gène du CMH de classe II, bien que non spécifique mécanisme a été caractérisé. .(*Handunnetthi et al.,2010*).

La vitamine D agit dans le corps en se liant à son récepteur. Une fois que ce complexe ligand-récepteur est internalisé, il forme un hétérodimère avec le rétinol Récepteur X et agit comme un facteur de transcription, se liant à éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) dans le promoteur région de plusieurs gènes nucléaires. Ceci est étayé par la constatation que le le récepteur de la vitamine D est exprimé dans le thymus et cellules mononucléées périphériques.Nous avons récemment montré comment la variation génétique définit un VDRE fonctionnel dans le promoteur proximal de HLA–il est plausible que le manque de

vitamine D dans la petite enfance peut affecter l'expression spécifique de l'allèle le thymus entraînant une perte de tolérance centrale et augmentant peut-être le risque d'auto-immunité plus tard dans la vie.(**Handunnetthi et al.,2010**).

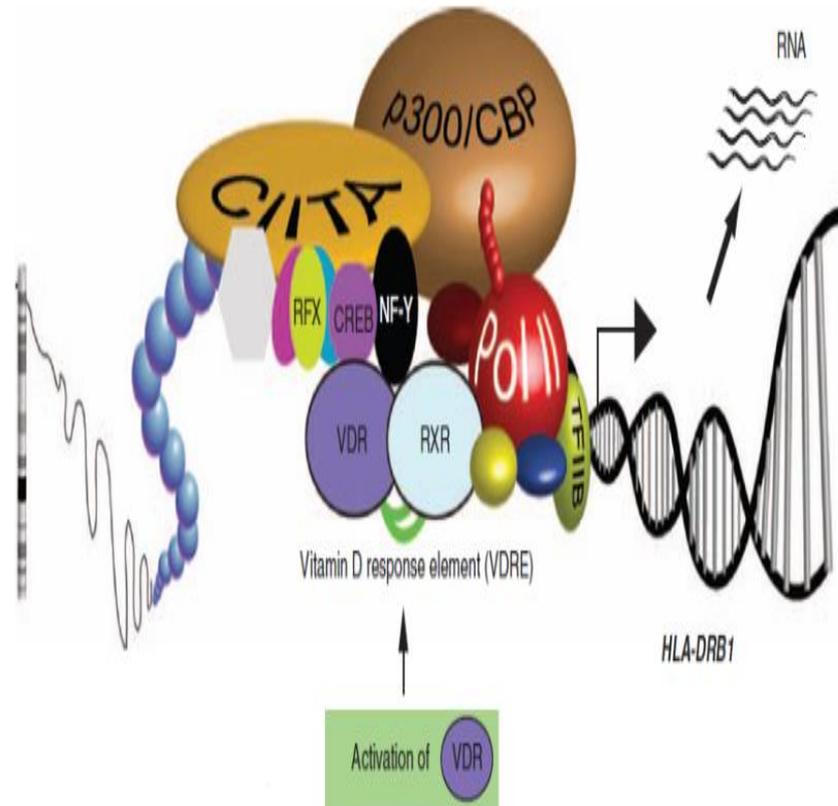


Figure18: un schéma illustrant le rôle d'un VDRE proximal au niveau du gène HLA – DRB1 qui confère une réactivité à la vitamine D via la liaison du récepteur de la vitamine D (VDR) / RXR.(**Handunnetthi et al.,2010**).

20. Effet de la vitamine D dans la prédisposition du DT1

Le déficit en Vitamine D entraîne une altération de la synthèse d'insuline par les cellules bêta du pancréas, restaurée en cas de supplémentation vitaminique.

Sur l'insulinosécrétion Les cellules β -pancréatiques possèdent une activité 1α -hydroxylase, qui permet l'hydroxylation de la $25(OH) D$ en $1,25(OH) 2$ vitamine D3 ou calcitriol. Cette forme active de la vitamine D pourra agir sur les cellules pancréatiques puisque son récepteur est présent. Elle interviendrait dans la croissance des cellules β , dans la synthèse d'insuline par activation de la transcription de son gène (**Palomer et al., 2008**). la preuve étant que des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) ont été identifiés dans le promoteur du gène humain de l'insuline, En effet la vitamine D a une action sur la sécrétion

d'insuline via la voie de régulation du taux de calcium extracellulaire et des flux calciques transmembranaires au niveau des cellules β . En effet, les cellules β possèdent des canaux calciques voltage dépendant permettant l'entrée de calcium dans les cellules. Ce calcium sera utile aux endopeptidases calcium-dépendantes qui assurent la conversion de la pro-insuline en insuline. Ainsi, la moindre modification du flux transmembranaire de calcium aura des répercussions sur l'insulinosécrétion .

Quelques études ont été réalisées sur le lien entre la vitamine D et la fonction cellulaire β . Une corrélation entre la concentration sérique en 25(OH) D et la réponse insulinique a été mis en évidence mais elle disparaît après ajustement de certains paramètres (IMC, saison, Indice de Sensibilité à l'Insuline) . Sur les effets périphériques de l'insuline, La vitamine D joue un rôle direct au niveau de la sensibilité des tissus à l'insuline ou elle exerce une action sur les cellules périphériques cibles de l'insuline. Elle favorise l'expression du récepteur à l'insuline et elle complète l'action de l'insuline en stimulant le transport intracellulaire du glucose par une externalisation plus importante des transporteurs du glucose insulindépendants ou (GLUT4) (**Maestro et Dávila ,2000**).

20.1. Troubles du métabolisme de la vitamine D et l'auto immunité

Il a été suggérer que les gènes des variantes DHCR7 / NADSYN1 rs12785878 et CYP27B1 rs4646536 jouent un rôle au début du développement du DT1 liée à l'apparition initiale de l'auto-immunité. Les variantes récepteurs de la vitamine D : GC rs4588 et GC rs7041 ont été choisis parce qu'ils sont situés dans le gène GC qui code la protéine de liaison à la vitamine D, qui est une protéine de 52 à 59 kDA synthétisée dans le foie qui lie et transporte la vitamine D et ses métabolites [y compris 25 (OH) D et 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25 [OH] 2D)], et ces deux SNP sont les variantes de GC les plus étudiées. (**Frederiksen et al.,2013**).

Et pour DHCR7 / NADSYN1 rs12785878 a été récemment découvert comme un nouveau marqueur d'association avec le DT1 dans une étude de sept gènes dans la voie de la vitamine D et est un nouveau locus d'association avec le statut en vitamine D. DHCR7 /NADSYN1 rs12785878 est situé dans le deuxième intron de gène NADSYN1 8 kb 5' du site d'initiation de la transcription de DHCR7 sur le chromosome 11q12 DHCR7 code pour l'enzyme limitant la vitesse 7-déhydrocholestérol réductase, qui convertit le 7-déhydrocholestérol (7-DHC) en cholestérol dans la peau, éliminant le substrat 7-DHC de la voie de production de vitamine

D3, un précurseur de 25 (OH) D .La vitamine D3 est fabriquée dans la peau lorsque le 7-DHC réagit avec la lumière UV . (**Frederiksen et al.,2013**).

Rs4646536 est situé dans l'intron 6 de gène CYP27B1 sur le chromosome 12q13.1-q13.3, qui code la 1-hydroxylase, l'enzyme qui convertit 25 (OH) D en 1,25 (OH) 2D, bien que l'action du CYP27B1 soit en aval de la circulation de 25 (OH) D, variantes causales pourraient éventuellement modifier leur rôle dans les boucles de rétroaction métaboliques ou affecter la vitesse à laquelle le 25 (OH) D est métabolisé. (**Frederiksen et al.,2013**).

L'action du CYP27B1 dans la détermination du risque d'IA n'est pas médiée par les niveaux de 25 (OH) D). Les résultats de la présente étude peuvent élucider l'importance des gènes du métabolisme de la vitamine D qui affectent le risque d'IA, pas nécessairement aux niveaux de 25 (OH) D. Il est possible que d'autres aspects de la voie métabolique de prédire le risque d'IA et de DT1.D'autres biomarqueurs de la vitamine D, tels que la 1,25 (OH) 2D et la protéine de liaison à la vitamine D, devraient être étudiés. Récemment, ils ont trouvés une interaction entre le rs1544410 dans le gène du récepteur de la vitamine D et rs1893217 dans la protéine tyrosine phosphatase, gène non récepteur de type 2 associé à la progression de l'IA au DT1, et selon l'expérience menée Les enfants positifs à l'IA étaient plus susceptibles d'avoir le génotype HLA-DR3 / 4, DQB1 * 0302 que les enfants qui n'ont pas développé d'IA. Cela est dû à la présentation des protéines altérés par HLA II (**Frederiksen et al.,2013**).

21. Effets secondaires d'une carence en vitamine D

Une association trouvée entre la carence en vitamine D et augmentation de la mortalité à 180 jours. Cette association est restée robuste dans l'analyse multivariée chez les patients sans traitement par la vitamine D. Noté une tendance vers un risque de mortalité plus faible lorsque le traitement à la vitamine D était établie dans le sous-groupe de patients présentant une carence en vitamine D

(**Merker et al.,2019**).Un déficit en vitamine D est associé à une augmentation du risque relatif de développer :

- Différents cancers, surtout colorectaux et du sein.
- Risque de pathologie auto-immune
- Un évènements cardio-vasculaires mais aussi de mortalité cardio-vasculaire.

- Risque pendant la grossesse : Le déficit en vitamine D en début de grossesse a été associé à un risque accru de pré-éclampsie et de diabète gestationnel.
- Risque de progression de l'insuffisance Rénale Chez l'insuffisant rénal non dialysé : le déficit en vitamine D est associé à une progression plus rapide de la maladie rénale (Souberbielle ,2017).

22. Statut optimale de la vitamine D

Le statut vitaminique D est défini par la concentration sérique de 25OHD. La détermination de seuils de concentration de 25OHD au-dessous et au-dessus desquelles il peut exister des effets délétères liés au manque ou à l'excès de vitamine D. À savoir que les «normes» d'été et des «normes» d'hiver, la 25OHD étant, à significativement plus basse en hiver qu'en été. (Souberbielle *et al.*,2019).

Tableau 2: Les valeurs proposées par le GRIIO correspondent à la recommandation d'une majorité d'experts. .(Claude *et al.*,2011).

	Taux de 25-(OH)-vitamine D	
	ng/ml	nmol/L
Carence vitaminique D	< 10	< 25
Insuffisance vitaminique D	10 à < 30	25 à < 75
Taux recommandés	30 à 70	75 à 175
Possible intoxication vitaminique D	> 150	> 375

23. Autres facteurs déclenchant le diabète de type 1

Les facteurs environnementaux jouent un rôle central dans le développement de la maladie, comme le souligne la prévalence annuelle de la maladie.

➤ Virus

Les virus, en particulier, les entérovirus comme le Coxsackie B4, comptent parmi les principaux suspects à pouvoir induire le DT1. Une méta-analyse couvrant plus d'une trentaine d'études indépendantes, conforte l'association entre la présence de ces entérovirus dans le sérum des patients et les auto-anticorps.

Une augmentation de la perméabilité intestinale et le changement de la composition du microbiote intestinal pourraient contribuer à l'infection comme le montrent les nombreuses études réalisées dans des modèles murins de DT1. (**Mathie , 2018**).

Les entérovirus, en particulier le virus Coxsackie B (CVB), ont fait l'objet de nombreuses analyses écologiques . Les infections à CVB sont fréquentes pendant l'enfance et sont connu pour avoir des effets systémiques sur le pancréas. (**Dorman, 2020**).

La piste virale est suspectée depuis longtemps, avec une association préférentielle avec les entérovirus. Une méta-analyse de 26 études utilisant des analyses moléculaires ou sérologiques a révélé que la probabilité d'une infection par entérovirus était dix fois plus importante chez un patient avec DT1 par rapport à un sujet non diabétique, et quatre fois plus importante en cas d'auto-immunité anti-cellules bêta. Toutefois, il est peu vraisemblable que les virus soient directement à l'origine de la perte des cellules bêta par un mécanisme cytolytique. On suspecte plutôt une inflammation chronique facilitant l'activité des cellules du système immunitaire, ou bien une homologie de structure d'un épitope de l'agent pathogène avec celui d'un auto-antigène bêta (**Marchand et Thivolet ,2020**).

➤ Microbiote intestinal

La colonisation bactérienne intestinale à la naissance et dans l'enfance est un élément clé dans le développement de l'immunité innée et adaptative. Le contexte génétique, le mode d'accouchement, le sevrage du lait maternel, l'introduction des aliments solides puis le mode alimentaire, l'usage ou non d'antibiotiques, les conditions d'hygiène sont des facteurs qui contribuent à façonner le microbiote intestinal.

La diversité de la flore semble assez stable notamment en ce qui concerne le rapport des familles *Bacteroides* et *Firmicutes*. Alors que la taxonomie des espèces bactériennes est stable au cours de l'enfance, l'analyse de la flore d'enfants finlandais à haut risque génétique de DT1 a révélé sur les trois premières années de vie une réduction de la diversité bactérienne dès l'apparition des auto anticorps associés au DT1, puis un profil inflammatoire avec une augmentation de l'expression de la bêta-défensine 2 à la révélation clinique du diabète. Cette réponse inflammatoire peut modifier la perméabilité de la muqueuse intestinale et la réponse immunitaire. D'autres études chez l'homme suggèrent l'implication d'une modification de la composition du microbiote intestinal dans l'apparition du diabète. Il est aussi intéressant de noter que le diabète de la souris NOD s'accompagne d'une augmentation de la réponse du système inné vis-à-vis du microbiote, que le changement de la flore est capable de modifier cette réponse et de prévenir la maladie (**Marchand et Thivolet, 2020**).

24. Nutriments liés au diabète

Le sélénium (Se) : est un micronutriment d'une grande importance nutritionnelle jouant un rôle fondamental dans de nombreuses fonctions biologiques notamment contre le stress oxydatif et les maladies auto-immunes (**Ammaria , 2019**).

Vitamine B12 : vitamine hydrosoluble s'associe à des enzymes-clés pour maintenir la santé de toutes les cellules. Les dégénérescences nerveuses dont souffrent les diabétiques ressemblent aux symptômes d'une carence en vitamine B12.

Vitamine H /BIOTINE : vitamine hydrosoluble agit avec autre vitamine B pour brûler les protéines, les glucides et les lipides. Diminuerait peut-être, avec l'insuline, l'hyperglycémie (ou excès de sucre dans le sang).

Magnésium (Cr) : favoriserait l'action de l'insuline, cette hormone qui régule le taux de sucre circulant dans le sang, et jouerait un rôle dans le stockage des lipides. Il aiderait au contrôle de la glycémie chez les diabétiques et contribuerait souvent à perdre du poids. Les diabétiques ont souvent une glycémie supérieure à la normale, donc des risques de complication, avec l'âge. Selon des études, un apport quotidien de 200µm diminuerait jusqu'à 18% le taux de sucre dans le sang.

Phosphore(P) : le phosphore s'avère indispensable à l'utilisation d'énergie issue des glucides et des lipides à la structure de l'ADN (à l'origine de nos gènes) et des phospholipides (ces

constituants des membranes cellulaires). Il est possible qu'un apport en phosphore améliore la fatigue et le contrôle du diabète chez les personnes insulinodépendantes.

2.5. Thérapie

➤ **Traitement actuelle est l'apport d'insuline**

Le diabète de type 1 est une maladie chronique qui conduit éventuellement à une perte d'insuline due à la destruction des cellules β . Aussi, le manque de mécanismes appropriés de réparation des cellules des îlots affectent finalement le contrôle glycémique. En conséquence, la thérapie de remplacement de l'insuline est actuellement l'option thérapeutique de première intention pour le traitement du DT1 (**Pathak *et al.*,2019**) :

-soit sous forme d'injections (injection d'insuline avec une seringue ou un stylo),

-soit avec une pompe à insuline (traitement par pompe), appareil portable ou implantable destiné à administrer l'insuline en continu (**OMS ,2019**).

➤ **Traitement par remplacement des cellules β**

La transplantation d'îlots est une option thérapeutique de remplacement des cellules β qui vise à rétablir le contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète de type 1.

L'immunoisolation représente une approche intéressante pour protéger les îlots et prolonger leur survie du greffon après transplantation sans thérapie immunosuppressive. Les îlots sont enfermés dans une capsule immunoprotectrice semi-perméable; les nutriments et l'insuline peuvent encore être échangés, mais les îlots sont protégés du système immunitaire de l'hôte. Les méthodes de microencapsulation utilisent des matériaux biocompatibles qui doivent également permettre la vascularisation et la préservation de la greffe, car un facteur significatif influençant la survie et la fonction des îlots est une revascularisation rapide et adéquate.

Au 31 mars 2015, il y avait plus de 70 essais en cours de transplantation d'îlots pour le diabète de type 1 enregistrés sur clinicaltrials.gov avec les National Institutes of Health des États-Unis. (**HEALTH QUALITY ONTARIO.2015**)

L'échafaudage, cellules et stimulateurs facteurs de croissance, souvent appelés triade de l'ingénierie tissulaire, sont essentiels pour créer des organes bio artificiels. Dans les tissus natifs, la MEC (la matrice extra cellulaire) contribue à la viabilité et au fonctionnement des

cellules en (a) fournir un support structurel, (b) assuré la Stabilité, (c) régulation des activités cellulaires, (d) stockage et libérant des facteurs de croissance, et (e) fournissant un environnement qui peut être remodelé sur demande. Les échafaudages servent de matériaux biométriques conçus pour ressembler aux modèles de la nature et imiter leur fonction Pour un large éventail d'applications dans le domaine médical. (**Gabriel et al.,2019**).

Il existe déjà des preuves prouvant l'admissibilité d'échafaudages comme plates-formes de culture 3D et aussi comme plates-formes pour améliorer la différenciation des cellules immatures en CSL.L' approches pour créer un organe sécrétant de l'insuline peut être vue comme exemple parfait pour d'autres applications futures dans les tissus ingénieries. La substitution d'un seul type de cellule, à savoir les cellules bêta sécrétant de l'insuline, peuvent être une alternative future de traitement pour les patients présentant une perte de fonction créative et une avancée dans la trans-médecine des plantations. Cependant, il reste beaucoup à faire pour surmonter les limites actuelles (**Gabriel et al.,2019**).

La transplantation d'îlots a été prouvée pour restaurer la production d'insuline endogène à long terme chez les patients DT1, mais le manque d'îlots humains limite cette méthode de traitement. Cependant, jusqu'à présent, il n'y a pas thérapies immunitaires efficaces pour prévenir et Inverser T1DM. Plusieurs études ont utilisé l'expression génique analyse de profil pour explorer les mécanismes pathologiques et traitement potentiel du diabète.(**Li et Xi Yang ,2019**).

➤ **La Thérapie génique**

La thérapie génique se réfère à l'insertion de matériel génétique normal dans les cellules du patient pour induire l'expression d'une séquence génétique responsable de réaliser un effet thérapeutique.la Thérapie d'augmentation génétique (remplacement ou addition de gène), par l'édition ou correction du génome .Avec plus de 2597 essais cliniques réalisés dans 38 pays, la thérapie génique continue de fournir des résultats prometteurs ; des résultats positifs concernant le traitement de diverses maladies telles que les maladies de la rétine,immunodéficiences primaires, troubles neurologiques, β -thalassémie, hémophilie, les cancers, et le diabète . (**El Kenawy et al.,2019**).

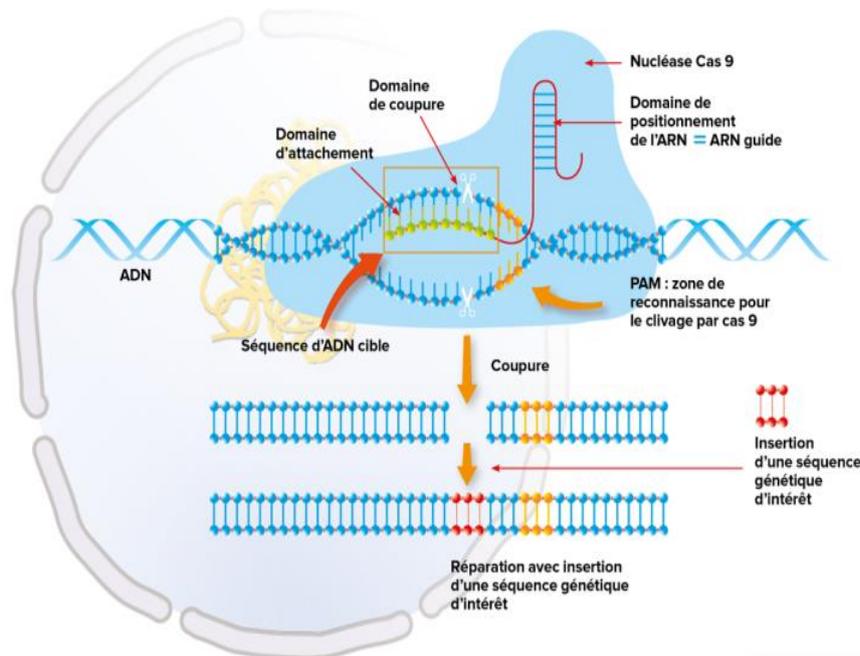
La technique d'édition du génome pour les eucaryotes cellules appelées CRISPR-Cas a avancé le domaine de la génie génétique en raison de potentiel de générer plus des modèles cellulaires lié au système in vivo que jamais auparavant ce système possède une configuration

particulière d'un Palindromique court interespacé réglementaire en grappes Répétitions (CRISPR) et une endonucléase protéine régulatrice appelée Cas(Associé à CRISPR) .Le locus CRISPR a été décrit comme court répétitions espacées par des extrachromosomiques uniques séquences d'organismes hôtes qui confèrent une immunité contre le plasmide ou le bactériophage infection .Les espaceurs correspondent aux séquences des phages et plasmides soulevant l'hypothèse que le mécanisme CRISPR-Cas est une réponse immunitaire adaptative des procaryotes. Dans la première phase, une nouvelle entretoise est acquise dans le locus CRISPR par clivage et intégration d'un ADN étranger. Dans la deuxième étape, le CRISPR est transcrit dans un long pré-ARNc qui est traité dans de nombreux petits ARNc, chacun avec un espaceur distinct flanqué de fragments répétés. Finalement, Les protéines Cas interagissent avec les ARNr, qui conduisent les clivages de l'ADN envahisseur par l'endonucléase. **(El Kenawy *et al.*,2019).**

Les stratégies réglementaires utilisant la Cas9 peuvent produire des niveaux de contrôle des gènes sans précédent (Le diabète).CRISPR / Cas9 pourrait altérer le gène responsable pour coder une hormone connue sous le nom peptide-1 de type glucagon (GLP-1). GLP-1 favorise la libération d'insuline et facilite dans la réduction du glucose dans le sang.

Ses applications dans le diabète de type 1 dans la modélisation de souris a également été démontrée. Par exemple, les souris Ptpn22R619W ont montré une augmentation des auto-anticorps anti-insuline et sensibilité élevée au diabète de type 1. Notamment, l'inhibition de FOS / JUN voie soit par l'intermédiaire de CRISPR la suppression des FOS a sauvé l'incapacité des Cellules pour modifier la glycémie dans la streptozotocine souris diabétiques.**(El Kenawy *et al.*,2019).**

Retouche génomique par le système CRISPR - Cas 9



© GNIS-PEDAGOGIE.ORG

Figure19:présentation Schématique du système CRISPR-CAS9. (gnis-pedagogie ,2018)

➤ Traitement par vitamine D

Afin d'éviter les complications liées au diabète même après son diagnostic surtout durant la ligne du miel Il est conseillé de suivre des doses bien précises de vitamine D.La plupart des experts se basent en partie sur les propositions de Holick:

- En cas de carence en 25OHD ≤ 10 ng/mL (≤ 25 nmol/L):
 - ❖ quatre prises de 100 000 UI de vitamine D3 espacées de 15 jours.
- En cas d'insuffisance en 25OHD entre 10 et 20 ng/mL
 - ❖ (25 à 50 nmol/L): trois prises de 100 000 UI de vitamine D3 espacées de 15 jours.
- En cas d'insuffisance en 25OHD entre 20 et 30 ng/mL
 - ❖ (50 à 75 nmol/L): deux prises de 100 000 UI de vitamine D3 espacées de 15 jours.(
Abourazzak et al.,2016).

Et comme la Vitamine D joue un effet immunomodulateur dans le T1DM prévention, car il diminue les cytokines pro-inflammatoires expression impliquée dans la pathogenèse du T1DM, donc les cellules β pancréatiques sont devenues moins sujettes à l'inflammation avec une réduction ultérieure du recrutement et de l'infiltration des lymphocytes T, et suppression du processus auto-immun avec tolérance immunitaire.(**Ahmed et al.,2019**). Aussi Le statut en vitamine D peut influencer le risque de diabète de type 2 est biologiquement plausible, car une altération de la fonction des cellules bêta pancréatiques et une résistance à l'insuline ont été rapportées avec de faibles taux sanguins de 25 (OH) D. (**Chiu et al. 2004**).

un risque prédit de diabète de type 2, suggérant qu'une exposition soutenue et à long terme à la vitamine D peut être importante pour la prévention du diabète.(**Afzal et al.,2014**)

Identification des individus à un risque génétique de diabète de type 1 peut améliorer le diagnostic et la gestion pratiques en ciblant les enfants à risque qui pourraient bénéficier d'une présence d'auto anticorps des îlots qui sont hautement prédictifs de l'apparition de la maladie. Considérablement améliorées pour des interventions ciblées en personnes à risque de diabète de type 1.(**Onengut et al .,2019**).

Conclusion

Conclusion

Le diabète type 1 est une maladie caractérisé par une carence absolue en insuline causée par une destruction à médiation auto-immune des cellules pancréatiques. En effet, il s'agit d'une atteinte relativement peu fréquente, avec des symptômes discrets.

Le dépistage de la maladie fait appel à des tests sérologiques réputés performants et objet d'un consensus international basé sur la recherche des anticorps anti GAD ; il est souhaitable aussi de faire un dosage de la vitamine D qui représente un rôle important dans le fonctionnement des organes humaine et la production des molécules comme l'insuline.

Le diabète de type 1 non détecté à temps, ses complications sont lourdes, voire un traitement couteux astreignant. Pour une bonne prise en charge, il est souhaitable de faire une détection précoce chez toute personne présentant un terrain familiale et ce par des typages génétique des molécules HLA (HLA-DR3 /DR4) pour détecter le diabète type 1.

Les recherches actuelles ont montrées l'efficacité de l'administration de la vitamine D qui permet un meilleur équilibre glycémique.

La sensibilisation et la surveillance plus une prise en charge précoce des personnes prédisposées au diabète est d'une importance primordiale.

Références

- **Abourazzak, F, Hamza K, Samia M, Sanae A, Ou A, Fadoua A, Abdellah E, Saloua Larhrissi, Wafae R, et Linda I** « Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie sur la vitamine D chez l'Adulte. »,2016 , 13, pp 3-15.
- **Adrian V. Aubrey L. Faust.Henry L. Bushnell. Elise N. Engquist.Jennifer Hyoje-Ryu Kenty. George Harb.Yeh-Chuin Poh. Elad Sintov. Mads Gürtler. Felicia W. Pagliuca.Quinn P. Peterson.Douglas A. Melton.** Charting cellular identity during human in vitro β -cell differentiation.Nature,2019,569,(7756),pp368-373.
- **Afzal S, Brondum-Jacobsen P, Bojesen S, Nordestgaard B.** Vitamin D concentration, obesity, and risk of diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(4),pp298-306.
- **Agostini S.**Radioanatomie du pancréas .EMC(ELSEVIER Masson SAS,paris),radiologie et imagerie medicale –abdominale-digestive,2010,33.
- **Ahmed, Ahmed El-Abd, Hala M. Sakhr, Mohammed H. Hassan, Mostafa I. El-Amir, et Hesham H. A.**« Vitamin D Receptor Rs7975232, Rs731236 and Rs1544410 Single Nucleotide Polymorphisms, and 25-Hydroxyvitamin D Levels in Egyptian Children with Type 1 Diabetes Mellitus: Effect of Vitamin D Co-Therapy ». *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* ,2019, 12, pp703-716.
- **Ammaria, B.** « Apport alimentaire du sélénium chez des diabétiques de type 1 de la ville de Tlemcen (extrême ouest Algérien) »2019,33(1),p55
- **Anaëlle E.Léa, C** .complexe Majeur d'Histocompatibilité.immunologie.2012,16.
- **Andhira V, Noémie D, Monica C,Fabio A, Nouha B, Anja P,Elisabet G, Biljana F, Patrick C.** Diabète :approches thérapeutiques émergentes Reprogrammation des cellules pancréatiques en cellules b.medecines /sciences .2013,29(8-9),pp749-755.
- **Anjaneyulu, et Renu A.(Kowluru).** « RACKing up Ceramide-Induced Islet β -Cell Dysfunction ». *Biochemical Pharmacology*,2018 ,154,pp 161-69.
- **Association Suisse du Diabète Schweizerische Diabetes-Gesellschaft Associazione Svizzera per il Diabete.** *Le diabète gestationnel« Prévention pour la mère et l'enfant !* ». 2013,6.
- **Atkinson,A, George S Eisenbarth, et Aaron W Michels.**« Type 1 Diabetes ». *The Lancet* ,2014,383 pp 69-82.

- **ATLAS.** ATLAS DU DIABETE DE LA FID Huitième édition .international diabète fédération 2017,145,pp1-150.
- **ATLAS .** du diabète de la FID. 9eme édition .international diabète fédération.2019,164,pp1-176.
- **Beaufort ,C. Besanc,S. Balde ,N.**Management of type 1 diabetes.*Médecine et Santé Tropicales.*2018,28 (4), pp359-362
- **Belarbi-A.** Cours de Cytologie des étudiants de 1ère année de Médecine. Service d’Histologie-Embryologie . Université Oran 1 Ahmed Benbella , Faculté de Médecine, Département de Médecine,2019
- **Brink, Stuart J, Novo Nordisk,wei Rhen wareen lee ,kubendran pillay,line kl** et Changing Diabetes in Children (projet). *Le diabète de l’enfant et de l’adolescent.* 1 er édition, Bagsværd: Novo Nordisk.2013,pp 9-198.
- **BIOMnIs-PRECIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MEDICALES SPICIALIZED.**Biologie médicale spécialisée. 2015.2.
- **BOUAB.H** Maitre-assistant en Immunologie.2011 /2012.Le complexe majeur d’histocompatibilité (CMH). Faculté de Médecine de Constantine HMRU Constantin.2011/2012.8.
- **Bouillon, M, et Walid M.**« Complexe majeur d’histocompatibilité de classe II : diversité fonctionnelle ». *médecine/sciences*,2003,19 (10),pp988-993.
- **Chardon, P.**« Le polymorphisme du complexe majeur d’histocompatibilité ». *INRAE Productions Animales* 13 (HS): ,2020,13,pp63-67.
- **Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF.** Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5),pp820-825.
- **Choi,E.Sotaro Kikuchi, Gao H, Karolina B , Adam Y, Amit G. Singal, Hao Zhu ,Hongtao Yu.**« Mitotic Regulators and the SHP2-MAPK Pathway Promote IR Endocytosis and Feedback Regulation of Insulin Signaling »,2019,10(1), pp1-17.
- **Choi,M, Parimal M, et Jeremy M .**« Regulation of Major Histocompatibility Complex Class II Genes ». *Current Opinion in Immunology* .2011,23 (1): pp81-87.
- **CiroS .Perla C .Aimée B.Marta.Heiko L. andMostafa Bakhti.** Cell Maturation and Identity in Health and Disease.publication: International Journal of Molecular Sciences.2019,20(21).

- **Claude-L, Jean-Claude S, Bernard C, Patrice F, Jean-B, Thierry T, pour le Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO)** .La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. publication La Presse Médicale. 2011, 40(7-8). pp 673-682.
- **Daems, C, Juliette V, et Philippe A.** « Diabète de type 1 : une maladie auto-immune, vraiment ? », 2019, 8.
- **Dahmani, D Nacima C, Fouzia A, Houda B, Mohamed B, Laila Rouabah, et Fayssal Nedjar.** « L'association entre les gènes HLA II et la susceptibilité à l'asthme chez une population constantinoise sélectionnée ». *Pan African Medical Journal* 35 (18 février 2020). 35. pp1-7.
- **Dalle, S.** « Effets du glucose sur la cellule bêta pancréatique mature – Effects of glucose on mature pancreatic beta cells ». *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition*, 2009, 7.
- **Di Fulvio, Maurici, et Lydia A.** « Chloride Transporters and Channels in β -Cell Physiology: Revisiting a 40-Year-Old Model ». *Biochemical Society Transactions*, 2019, 47 (6), pp 1843-1855.
- **Dorman, J** « Genetics and Diabetes », 2020, 15.
- **Ehehalt, S., A. Neu, D. Michaelis, P. Heinke, A. M. Willasch, K. Dietz, et DIARY-Group Baden-Wuerttemberg.** « Incidence of Type 1 Diabetes in Childhood before and after the Reunification of Germany--an Analysis of Epidemiological Data, 1960-2006 ». *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology and German Diabetes Association*, 2012, 120 (8): 441-444.
- **Eizirik, Décio L., Lorenzo P, et Miriam C.** « Pancreatic β -Cells in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Different Pathways to Failure ». *Nature Reviews Endocrinology*, 2020, 16 (7): pp349-362
- **El Badawy, A, et Nagwa E.** « The Cell Cycle as a Brake for β -Cell Regeneration from Embryonic Stem Cells ». *Stem Cell Research & Therapy*, 2016, 7(1).
- **El-Kenawy, A. Benarba, B. Neves, A et al.** Gene surgery: Potential applications for human diseases. publication: EXCLI Journal; 2019, 18, pp908-930.
- **Emily K. Henry T. Bahnson, Julius N. Leena H. Asa K. Davis, Cate Speake, Linda A. DiMeglio, Janice Blum et al Group.** Proinsulin Secretion Is a Persistent Feature of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2019, 42 (2), pp258-264.

- **Feingold, J.** « Le déséquilibre de liaison ». *médecine/sciences* ,1991,7 (2) ,pp 161-168.
- **Fowler, Michael J.** « Diabetes: Magnitude and Mechanisms ». *CLINICAL DIABETES* ,2007,28 (1),pp42-46.
- **Françoise D.** grand angle –maladies auto-immune dompter le système immunitaire. *Science et sante*,2017, 34.p25-35.
- **Frederiksen, N., Miranda K, Tasha E. Fingerlin, R, Andrea K. Steck, Marian Rewers, et Jill M. Norris.** « Association Between Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms and Risk of Islet Autoimmunity and Progression to Type 1 Diabetes: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) ». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,2013, 98, (11),pp1845-1851.
- **Gabriel A, Nathalia A Giese, Miriam S et al .** The emerging field of pancreatic tissue engineering: A systematic review and evidence map of scaffold materials and scaffolding techniques for insulin-secreting cells.publication : *Journal of Tissue Engineering*,2019,10.
- **Gerst,F. Wagner,R. Oquendo,M.**What role do fat cells play in pancreatic tissue?.publication: *Molecular Metabolism*,2019,25,pp1-10.
- **Goldenberg, R et Zubin P.**« Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique ». *Canadian Journal of Diabetes*,2013, 42, (octobre):ppS10-15.
- **Graham O. Mrs. Angela M. Prof. Martin Silink. Ragnar Hanas. Dr Line Kleinebreil. Sylvia Lion.**livre de poche pour traitement du diabète chez l'enfant et l'adolescent dans les pays a ressources limitees.2e Edition, *Fédération Internationale du Diabète*, Bruxelles, 2017,56.
- **Haak, T, Stefan G, Andreas F, Martin F, Thorsten S, Elisabeth S, Harald H. Klein, Ti, et Diana Droßel.**« Therapy of Type 1 Diabetes ». *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* ,2019,127 (1),pp27-38.
- **Handunnetthi, L, S V Ramagopalan, G C Ebers, et J C Knight.** « Regulation of Major Histocompatibility Complex Class II Gene Expression, Genetic Variation and Disease ». *Genes & Immunity*, 2010, 11 (2), pp99-112.
- **HEALTH QUALITY ONTARIO.** Pancreas Islet Transplantation for Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Clinical Evidence 2015, 15(16), pp1-84.
- **Heike L, Nicole J et Noémie M.** Définition du diabète Conseils pour la prise en charge des patients diabétiques.2017, 4.

- **Himuro, M, Takeshi M, Luka S, Masaki M, Takehiro K, Hiromasa G, Yuya N , et al.**« Cellular Autophagy in α Cells Plays a Role in the Maintenance of Islet Architecture ». *Journal of the Endocrine Society*.2019,14.pp1979_1992
- **Hossain S, Beydoun, May A.Hind A. Beydoun, X, Alan B. Zonderman, and Richard J. Wood**· Vitamin D and breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies.*Clinical Nutrition ESPEN*,2019, 30.pp 170-184.
- **Ihantola, Emmi-L, Henna I, Anssi Ki, Marja R-, Aurélien A, Bernard M, Cecilia S. Lindestam, et al.** « Characterization of Proinsulin T Cell Epitopes Restricted by Type 1 Diabetes–Associated HLA Class II Molecules ». *The Journal of Immunology*,2020,204 (9),pp2349-2359.
- **Infante, M, Camillo R, Janine S, Michael J. Clare-Salzler, Nathalia Padilla, Virginia F, Carmen C, et al.**« Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes ». *Nutrients*,2019,11 (9),pp 2185-2194.
- **Izabela ,S. Agnieszka,S.n.** .Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. 2019,28
- **Jahromi, M. Al-Ozairi, E.**Human Leukocyte Antigen (HLA) and Islet Autoantibodies Are Tools to Characterize Type 1 Diabetes in Arab Countries: Emphasis on Kuwait.publication: Disease Markers, 2019, 2019, pp1-10.
- **Janež, Andrej, Cristian Guja, Asimina Mitrakou, Nebojsa Lalic, Tsvetalina T, Leszek , Adam G. Tabák, M Prazny, Emil M, et Lea Smircic-D.** « Insulin Therapy in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Narrative Review ». *Diabetes Therapy*,2020,11 (2),pp 387-409.
- **Jouini, Sarra, Asma Aloui, Olfa Slimani, Fatma Hebaieb, Rym Ben Kaddour, Héli M, et Hana H.**« Profils épidémiologiques des acidocétoses diabétiques aux urgences ». *Pan African Medical Journal* ,2019,33,pp1-9.
- **Kada, S. Benaroussi, Z. Bellahouel , R. Sekkal , N. Didouh, N. Moro, B.Salem, L. Bouziane , M. Bouzidi, M. Bouayed.** en charge chirurgicale et endovasculaire du pied diabétique ischémique.mini-conferences et communications orales thématiques *E.H.U. Oran* .2019,5.
- **Landrier, J.**« Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action ». *OCL*.2014,21(3),pp1-7.

- **Li, Lu, Zongfu P, et Xi Y.** « Identification of Dynamic Molecular Networks in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Type 1 Diabetes Mellitus ». *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2019, 12, pp969-982.
- **Liu, J, Wenliang F, Yuxi J, Xiaoyun S, Wenjun W, Xin S, et al.** « Altered Gray Matter Volume in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus ». *Frontiers in Endocrinology*, 2020, 11, pp45-56.
- **Makhlouf, L.** La variabilité glycémique et son impact cardiovasculaire. société algérienne de médecine interne 25ème congrès national. 2019.
- **Maestro B, Campión J et Dávila N.** Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocrine journal*. 2000, 47, pp 383-391.
- **Mallone, R.** « Le diabète de type 1 : une maladie auto-immune et de la cellule bêta », 2017, 6.
- **Marchand, L, et Thivolet C.** « Étiologie et physiopathologie du diabète de type », 2020, 14.
- **Margier, M., X. Collet, C. Le May, C. Desmarchelier, F. André, C. Lebrun, C. Defoort, et al.** « ABCB1 (P-glycoprotéine) contribue à la régulation de l'absorption et à l'efflux transintestinal de vitamine D ». *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 2019, 33 (1), pp11-12.
- **Mathie T.** Rôle des Sérine/Thréonine Kinases dans la cellule bêta pancréatique. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, université de lille . 2018. Français 114.
- **Matteucci E, Ottavio G, Vera C, Daniela G, Paolo F, et Ranieri R.** « Insulin Administration: Present Strategies and Future Directions for a Noninvasive (Possibly More Physiological) Delivery ». *Drug Design, Development and Therapy*, juin, 2015, 9, pp3109-3118.
- **Merker, M, Aline A, Renata P, Rebekka B, Pascal T, Nina Braun, C, et al.** « Vitamin D Deficiency Is Highly Prevalent in Malnourished Inpatients and Associated with Higher Mortality: A Prospective Cohort Study ». *Medicine*, 2019, 98 (48), pp1-9.
- **Moalic, V.** « Comment est réalisé un typage HLA ? » *Réanimation*, 2008, 17 (4), pp407-411.

- **Mostefa k.** l enfant diabétique insulino- dépendant en milieu Maghrebin. OFFICE DES PUBLICATIONS UNIVERSITAIRES .Editions publisud, paris :en co edition O.P.U. ,alger1982,19-20(175)(office des publication universitaires,n82 /OF/1130)
- **Mouhamadou D** thèse de doctorat. Formulation, développement et validation de systèmes particuliers d'insuline en vue de leur administration par voie orale.2018
- **Miloudi**,« Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité »,2020,10.
- **Nasteska, D. Vioria, K. Everett, L et al.** Informing β -cell regeneration strategies using studies of heterogeneity. publication: *Molecular Metabolism*,2019, 27,pp 49-59.
- **Nagappan, A, Jooyeon S, et Myeong H.**« Role of Cannabinoid Receptor Type 1 in Insulin Resistance and Its Biological Implications ». *International Journal of Molecular Sciences*,2019,20 (9),pp 2109.
- **Nishimura, A, Kimio M, Shota K, Kaoru N, Minoru O, Yasumichi M, et Tetsuro K.**« Slowly Progressive Type 1 Diabetes Mellitus: Current Knowledge And Future Perspectives ». *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*,2019, 12 , pp 2461-2477.
- **Noble,J.**« Immunogenetics of Type 1 Diabetes: A Comprehensive Review ». *Journal of Autoimmunity*,2015, 64,pp101-112.
- **Onengut-G, Wei-Min C, Catherine C. Robertson, Jessica K. Bonnie, Emily F, Zhennan Z, Jorge R. Oksenberg, et al.** « Type 1 Diabetes Risk in African-Ancestry Participants and Utility of an Ancestry-Specific Genetic Risk Score ». *Diabetes Care*,2019, 42 (3),pp406-415.
- **Pacheco, Y, Yeny Acosta-A, Diana M. Monsalve, Christopher C, M. Eric G, et Juan-M.**« Bystander Activation and Autoimmunity ». *Journal of Autoimmunity*,2019,103, pp102301.
- **Palacios C, Lia K, et Juan.**« Vitamin D Supplementation for Women during Pregnancy ». Édité par Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019,150.
- **Palomer X, González- J et Blanco-V,** Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2,diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity & Metabolism*,2008,10,pp 185-197.
- **Pasquier, A, Kevin V, Eric E, Coralie S, Zhirong Z, Victor A, Zengzhen L, et al.**« Lysosomal Degradation of Newly Formed Insulin Granules Contributes to β Cell Failure in Diabetes ». *Nature Communications*,2019, 10 (1)pp1-14.

- **Pathak V, Nupur M, Christina L , Jasenka G, et Reinhold J .** « Therapies for Type 1 Diabetes: Current Scenario and Future Perspectives ». *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*.2019,12,pp1-13
- **Philips, J-C, et Radermecker R.** « de la prédisposition génétique à un contexte environnemental hypothétique ». *Rev Med Liège*,2020,7,pp319-325.
- **Pociot F, Åke L.** « Genetic Risk Factors for Type 1 Diabetes ». *The Lancet* ,2016,387 (10035),pp 2331-2339.
- **Punthakee Z, Ronald G, et Pamela K.** « Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome ». *Canadian Journal of Diabetes*,2018,42 ,ppS10-15.
- **Schofield J, Jan H, et Handrean S.** « Cardiovascular Risk in Type 1 Diabetes Mellitus ». *Diabetes Therapy*,2019,10 (3),pp773-789.
- **Sirajudeen S, et Al Menhali.**« A Narrative Role of Vitamin D and Its Receptor: With Current Evidence on the Gastric Tissues ». *International Journal of Molecular Sciences*,2019,20 (15),pp 1-29.
- **Souberbielle, J C.** « Vitamine D (1,25-dihydroxy-vitamine D, 25-OH-vitamine D et autres métabolites) ». *MISE AU POINT*,2015,6,pp 16-21.
- **Souberbielle, J.** « Les effets non-classiques de la vitamine D : niveau de preuves et perspectives ». *MISE AU POINT*, 2017, 3,pp59-61.
- **Souberbielle, J, Catherine C, Etienne C, Véronique B, Françoise D, Patrice F, Pascal G, et al.** « La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques ». *Revue du Rhumatisme* ,2019,86 (5)pp 448-452.
- **Sznarkowska A, Sara M, et Magdalena P.**« MHC Class I Regulation: The Origin Perspective ». *Cancers*,2020,12 (5),pp1-23
- **Theresa A. Aly, Erin E. Baschal , Mohamed M. Jahromi, Maria S. Fernando¹, Sunanda R. Babu¹, Tasha E. Fingerlin. Adam K. Henry A. Erlich. Pamela R. Fain. Marian J. Rewers and George S. Eisenbarth et al** Affiliations. Analysis of Single Nucleotide Polymorphisms Identifies Telomeric of the Major Histocompatibility Complex Major Type 1A Diabetes Locus. *Diabetes*,2008,57(3), pp770-776.

- **Tudurí E, Maria M. Glavas A, Robert K. Baker, Cara E. Ellis, Galina S, Marjolaine P, et al.** « AAV GCG-EGFP, a New Tool to Identify Glucagon-Secreting α -Cells ». *Scientific Reports*,2019, 9 (1).
- **Vatier C, Caroline L, Véronique B, Martine C, Olivier L, Jocelyne M, Jacqueline C, et Corinne V.** « Les diabètes insulino-résistants familiaux ». *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition*,2011,17(3),pp63-74.
- **Wandstrat, A. E. Wakeland.** « The Genetics of Complex Autoimmune Diseases: Non-MHC Susceptibility Genes ». *Nature Immunology*,2001,2 (9),pp802-809.
- **Winkler C, Jan K, Florian B, Christof A, Eleni Z. Giannopoulou, Fabian J. Theis A, et Ezio B.**« Feature Ranking of Type 1 Diabetes Susceptibility Genes Improves Prediction of Type 1 Diabetes ». *Diabetologia*,2014,57 (12)pp 2521-2529.
- **Yardley, Jane E.** « The Athlete with Type 1 Diabetes: Transition from Case Reports to General Therapy Recommendations ». *Open Access Journal of Sports Medicine* ,2019,10,pp 199-207.
- **Zemouli, Dr Y.** « Le complexe majeur d'histocompatibilité »,2020 , 9.
- **Zhou Q, et Douglas A. Melton.** 2018. « Pancreas Regeneration ». *Nature* ,2018,557 (7705):pp351-358.
- **Ziegler A, Kerstin K, Ezio B, Florian H, Markus H, Desiree D, Martin L, et al.** « Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany ».2020, *JAMA* 323 (4):pp339.

Sites web

Site 1 :<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-1>

Site2 :<https://u1046.edu.umontpellier.fr/163-2/abrege-des-proteines-musculaires/akt/>.

Site3 :<http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/perturbations-du-système-immunitaire/le-dt1-maladie-autoimmune>

Site4 :<https://www.gnis-pedagogie.org/sujet/biotechnologies-edition-genome-retouche-genetique-crispr-cas9/>

