



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique

Université Salah Boubnider CONSTANTINE 3

FACULTE DE MEDECINE

Département de pharmacie

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

Docteur en Pharmacie

Intitulé du mémoire

MicroARN et Diabète de type 2

Réalisé par :

Benlabesse Amira

Benlaklaoui Maroua

Benamira Nihad

Ouchene Markunda

Encadré par :

Professeur Hanachi Sabah

Membres de jury :

Professeur Sifi Karima CHU Constantine

Docteur Zekri Salima EHS Daksi

Année universitaire : 2023-2024

Table des matières

<i>Table des matières</i>	<i>I</i>
<i>Liste des figures</i>	<i>IV</i>
<i>Liste des tableaux</i>	<i>V</i>
<i>Liste des abréviations</i>	<i>VI</i>
<i>Résumé</i>	<i>IX</i>
<i>Abstract</i>	<i>X</i>
<i>ملخص</i>	<i>XI</i>
<i>Introduction</i>	<i>1</i>

Chapitre I : Le diabète

<i>I.1 Définition du diabète</i>	<i>2</i>
<i>I.2 Différents types du diabète</i>	<i>2</i>
<i>I.3 Le diabète de type 2</i>	<i>4</i>
<i>I.3.1 Définition</i>	<i>4</i>
<i>I.3.2 Épidémiologie</i>	<i>5</i>
<i>I.3.3 Facteurs de risques</i>	<i>7</i>
<i>I.3.4 Physiopathologie du diabète de type 2</i>	<i>9</i>
<i>I.3.4.1 Insulinorésistance</i>	<i>10</i>
<i>I.3.4.2 Insulinodeficiency</i>	<i>12</i>
<i>I.3.5 Diagnostic</i>	<i>13</i>
<i>I.3.5.1 Clinique</i>	<i>13</i>
<i>I.3.5.2 Biologique</i>	<i>15</i>
<i>I.3.6 Les complications du diabète</i>	<i>17</i>
<i>I.3.6.1 Complications aiguës</i>	<i>17</i>
<i>I.3.6.2 Complications chroniques</i>	<i>21</i>
<i>I.3.7 Traitement</i>	<i>27</i>
<i>I.3.8 La surveillance et suivi du patient diabétique de type 2</i>	<i>37</i>

1.3.9 Prévention	38
------------------------	----

Chapitre II : MicroARN

II.1 Généralités.....	40
II.2 Historique.....	41
II.3 Dénomination des MicroARN.....	42
II.3.1 Identification des MicroARN	42
II.3.2 Nomenclature des MicroARN	45
II.4 Biosynthèse des MicroARN	46
II.4.1 Voie Canonique	47
II.4.2 Voie non canonique.....	49
II.5 Régulation de la biogénèse des MicroARN	50
II.5.2 Régulation de l'activité du microprocessor	53
II.5.3 Régulation du complexe Dicer et de l'incorporation du MicroARN dans la Particule RISC.....	55
II.6 Expression et évolution des miARN	55
II.7. Modes d'action des MicroARN	58

Chapitre III : MicroARN et diabète de type2

III.1 MicroARN et régulation de l'hémostasie du glucose	64
III.2 Implication de MicroARN dans la pathogénie du diabète de type2	68
III.2.1 MicroARN et insulino-résistance.....	68
III.2.1.1 MicroARN et insulino-résistance hépatique	69
III.2.1.2 MicroARN et insulino-résistance du tissu adipeux.....	69

<i>III.2.1.3 MicroARN et insulino-résistance du muscle squelettique.....</i>	<i>71</i>
<i>III.2.2 MicroARN comme biomarqueurs potentiels du diabète de type2</i>	<i>73</i>
<i>III.2.3 Altération de l'expression des MicroARN au cours du diabète de type 2 ...</i>	<i>77</i>
<i>III.2.4 MicroARN et complications du diabète</i>	<i>78</i>
<i>III.2.4.1 Complications cardiovasculaires.....</i>	<i>79</i>
<i>III.2.4.2 Néphropathie diabétique</i>	<i>81</i>
<i>III.2.4.3. Complications hépatiques</i>	<i>83</i>
<i>III.2.4.4 Complications vasculaires</i>	<i>83</i>
<i>III.2.4.5 Rétinopathie diabétique</i>	<i>85</i>
<i>III.3 Potentiel thérapeutique des MicroARN dans le diabète de type2</i>	<i>86</i>
<i>III.3.1 Les études sur les mimiques et les antimirs des MicroARN suggérés</i>	
<i>Comme thérapeutiques pour le diabète de type 2.....</i>	<i>88</i>
<i>III.3.2 MicroARN et cellules β comme nouvelles cibles thérapeutiques</i>	<i>90</i>
<i>III.3.3 Composés chimiques thérapeutiques.....</i>	<i>91</i>
<i>IV. Conclusion.....</i>	<i>92</i>
<i>Références bibliographiques.....</i>	<i>93</i>

RESUME

Les microARN (miARN) sont de petites molécules qui régulent négativement l'expression des gènes en diminuant leurs ARNm cibles. De récentes études ont mis en évidence leur rôle crucial dans la pathogénie du diabète sucré.

Le diabète de type 2 (DT2) est causé par un dysfonctionnement des cellules β des îlots de Langerhans en réponse à une résistance à l'insuline. Ce mémoire explore les différents miARN qui contrôlent la synthèse de l'insuline dans les cellules β , sa libération en régulant l'excitabilité électrique de la membrane cellulaire (rapport ATP :ADP), l'exocytose des granules d'insuline, le destin des cellules β et la formation de la masse des îlots de Langerhans.

De plus, cette revue examine les miARN impliqués dans la résistance à l'insuline du foie, du tissu adipeux et du muscle squelettique, qui altèrent les voies de sensibilité à l'insuline telles que les récepteurs de l'insuline, le transporteur de glucose de type 4 (GLUT4) et les voies de la protéine kinase B.

En outre, cette revue aborde l'application potentielle des miARN dans la prise en charge du diabète, y compris l'utilisation de la thérapie génique et des composés thérapeutiques pour restaurer la fonction des miARN chez le diabétique. Elle souligne également le rôle des miARN en tant que biomarqueurs potentiels du diabète de type 2, offrant ainsi de nouvelles perspectives pour le diagnostic, le traitement et la gestion de cette maladie complexe.

Mots clés : MiARN, DT2, cellules β , îlots de Langerhans, Insuline.

ABSTRACT

MicroRNAs (miRNAs) are small molecules that negatively regulate gene expression by decreasing their target mRNAs. Recent studies have highlighted the crucial role of miRNAs in diabetes mellitus.

Type 2 diabetes (DT2) is caused by islet of Langerhans 's β -cell dysfunction in response to insulin resistance. This review explores the different miRNAs that control insulin release and production by regulating cell membrane electrical excitability (ATP:ADP ratio), insulin granule exocytosis, β -cell insulin synthesis, β -cell fate and islet mass formation.

In addition, this memory examines miRNAs involved in insulin resistance in liver, fat and skeletal muscle, which alter insulin sensitivity pathways such as insulin receptors, glucose transporter type 4 and protein kinase B pathways.

This review analyses as well the potential application of miRNAs in diabetes, including the use of gene therapy and therapeutic compounds to restore miRNA function in diabetes. It also highlights the role of miRNAs as potential biomarkers for type 2 diabetes, offering new perspectives for the diagnosis, treatment and management of this complex disease.

Key-words: MiARN, DT2, β -cell, Islets of Langerhans, Insulin.

ملخص

الحمض النووي الريبوزي الميكروي (miRNAs) هو جزيئات صغيرة تنظم التعبير الجيني بشكل سلبي عن طريق تقليل الرنا المرسل المستهدف (ARNm). وقد سلطت الدراسات الحديثة الضوء على الدور الحاسم للحمض النووي الريبوزي الميكروي في داء السكري.

ينجم داء السكري من النوع الثاني (DT2) عن خلل وظيفي في خلايا بيتا (المتواجدة في جزر لانجرهانز) استجابة لمقاومة الأنسولين.

تستكشف هذه المراجعة مختلف أنواع الحمض النووي الريبوزي الميكروي (miRNAs) التي تتحكم في إفراز الأنسولين وإنتاجه من خلال تنظيم استثارة الغشاء الكهربائي للخلايا (نسبة ATP:ADP)، وإفراز حبيبات الأنسولين من خلال تنظيم عملية تخليق الأنسولين في خلايا بيتا، ومصير خلايا بيتا وتكوين كتلة الجزر.

بالإضافة إلى ذلك، تعالج هذه المراجعة دور الحمض النووي الريبوزي الميكروي miRNAs في المشاركة في مقاومة الأنسولين في الكبد والدهون والعضلات الهيكلية، والتي تغير مسارات حساسية الأنسولين مثل مستقبلات الأنسولين ومسارات ناقل الجلوكوز من النوع 4 ومسارات بروتين كيناز ب.

نذكر في هذه المراجعة التطبيقات المحتملة للحمض النووي الميكروي في داء السكري، بما في ذلك استخدام العلاج الجيني والمركبات العلاجية لاستعادة وظيفة الحمض النووي الريبوزي الميكروي في داء السكري.

كما يسلط الضوء على دور الحمض النووي الريبوزي الميكروي كمؤشر حيوي محتمل لمرض السكري من النوع الثاني، مما يوفر وجهات نظر جديدة لتشخيص هذا المرض المعقد وعلاجه وإدارته.

الكلمات المفتاحية: الحمض النووي الريبوزي الميكروي، داء السكري من النوع الثاني، خلايا بيتا، جزر لانجرهانز، الأنسولين.