

Entérovirus et diabète de type 1

Didier Hober
Laurent Andréoletti
Christine Hober
Sandrine Belaïch
Marie-Christine
Vantyghe
Jean Lefèbre
Pierre Wattré

Outre les facteurs génétiques de prédisposition au diabète insulino-dépendant, des facteurs pathogènes liés à l'environnement, en particulier viraux sont activement recherchés. Les entérovirus, dont le génome a été mis en évidence chez un certain nombre de malades nouvellement diabétiques, sont des candidats plausibles, d'autant plus que leur responsabilité dans le déclenchement d'un diabète a été démontrée dans des modèles expérimentaux. Ils ont déjà été mis en cause dans des maladies chroniques chez l'homme : cardiomyopathies, syndrome postpoliomyélite... Les entérovirus infectent de façon privilégiée les cellules β -pancréatiques et y diminuent la synthèse d'insuline. En outre, ils pourraient agir par mimétisme moléculaire entre certains antigènes viraux et des auto-antigènes de la cellule β -pancréatique et déclencher ainsi une maladie auto-immune.

Langerhans décrit le premier en 1869 des amas cellulaires dans le pancréas mais c'est Laguesse qui, en 1893, découvrit la fonction de ces amas qu'il appela « îlots endocrines » [1]. La destruction ou l'altération de fonction des cellules des îlots de pancréas provoque le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant (DID) dont la prévalence est de 7-10 pour 100 000 habitants en France mais qui atteint 40 pour 100 000 habitants en Finlande [2].

La pathogénie du DID est encore mal connue; des facteurs génétiques prédisposants jouent probablement un rôle important mais, le taux de concordance de survenue de la maladie chez des jumeaux homozygotes n'atteignant que 50 %, on a émis l'hypothèse du rôle de facteurs liés à l'environnement dans le déclenchement de cette maladie [3]. Les variations saisonnières de survenue du DID

ainsi que l'observation d'« épidémies » ont suggéré la participation de facteurs infectieux [4]; des études séro-épidémiologiques sont en faveur d'un rôle des entérovirus dans la survenue de cette maladie [5]. Nous proposons d'analyser cette hypothèse à la lumière des données de la littérature et des résultats récents obtenus, notamment, grâce à des méthodes sensibles de détection du génome des entérovirus.

Des virus responsables d'affections chroniques

Les entérovirus constituent un genre au sein de la famille des picornaviridae. Soixante-sept sérotypes ont été isolés chez l'homme. Les entérovirus sont divisés en 5 groupes; poliovirus, coxsackie virus du groupe A (CVA), coxsackie virus du groupe B (CVB), échovirus, et entérovirus humains. Ce sont des petits virus (27-30nm) non enveloppés, de forme icosaédrique. La cap-

ADRESSES

D. Hober: *docteur en médecine, docteur en sciences, maître de conférence des universités, praticien hospitalier.* L. Andréoletti: *docteur en pharmacie, docteur en sciences, assistant hospitalo-universitaire.* S. Belaïch: *technicienne.* P. Wattré: *docteur en médecine, professeur universitaire, praticien hospitalier, chef du laboratoire de virologie.* Laboratoire de virologie, Institut Gernez-Rieux, CHU, 59037 Lille Cedex, France. C. Hober: *docteur en médecine, praticien hospitalier.* M.C. Vantyghe: *docteur en médecine, praticien hospitalier.* J. Lefebvre: *docteur en médecine, professeur universitaire, praticien hospitalier, chef du service d'endocrinologie et maladies métaboliques.* Service d'endocrinologie et maladies métaboliques, clinique Marc-Linquette, CHU, 59037 Lille Cedex, France.

side contient une seule chaîne d'ARN à polarité positive divisée en 4 régions: une région 5' non codante (avec une protéine VPg associée), un cadre de lecture ouvert qui code, d'une part, pour des protéines non structurales (régulation du cycle viral) et, d'autre part, pour des protéines structurales (constituants du virion) et une queue poly A en 3'. La polyprotéine codée par le génome viral donnera par clivage enzymatique 4 protéines de capsides (VP1-VP4) et des protéines de régulation (2A, 2B, 2C, 3A, 3C, 3D).

Les entérovirus sont responsables de nombreuses affections aiguës: méningites, myocardites, éruptions cutanées, infections respiratoires hautes, etc. Des techniques sensibles de détection des entérovirus ont été développées qui reposent sur l'amplification génique. Ces techniques, utilisées dans les affections aiguës, sont, en outre, d'un grand intérêt pour étudier le rôle des entérovirus dans des affections chroniques. En effet, la présence du génome de ces virus, en l'occurrence CVB3, a été constatée dans des biopsies de cœur de patients souffrant de cardiomyopathie dilatée chronique et le rôle du virus dans la pathogénie de cette maladie a été démontré dans des modèles expérimentaux murins [6, 7]. La persistance des entérovirus a été rapportée à plusieurs reprises: échovirus 9 et échovirus 30, chez des patients hypo- ou agammaglobulinémiques; CVB3 chez des patients ayant, notam-

ment, une cardiomyopathie chronique; persistance du virus polio qui pourrait être responsable du *postpolio syndrome* [8-11].

Détection des entérovirus chez les patients diabétiques

Les entérovirus sont-ils des virus persistants chez des patients avec un DID? L'ARN de CVB a été détecté et CVB3 et CVB4 ont été isolés dans le pancréas de patients au décours d'infections aiguës graves [12, 13]. En outre, une insulite et des lésions des cellules ont été rapportées au cours d'infections par des CVB généralisées et fulminantes [14, 15].

Foulis *et al.* ont détecté la production d'IFN α par les cellules β -pancréatiques de patients souffrant d'un DID [16] et une expression similaire d'IFN α a été mise en évidence dans les îlots de nouveau-nés souffrant d'une pancréatite provoquée par une infection à CVB. Ces observations constituent des arguments indirects en faveur de la présence de virus, notamment CVB, dans le pancréas des patients diabétiques. Cependant, ni les protéines, ni le génome des entérovirus n'ont pu être détectés dans le pancréas de patients au début du DID, peut être du fait du mode de conservation des échantillons, de la grande richesse du pancréas en RNase, de la sensibilité insuffisante

des méthodes de détection, ou même de la nature des variants viraux dont le génome n'aurait pas été amplifié avec les amorces utilisées ou qui ne posséderaient pas les séquences cibles [17-20]. La recherche par PCR du génome des entérovirus dans des cellules mononucléées du sang périphérique de diabétiques a, elle aussi, été négative [21], mais ces virus ont été isolés des selles de patients chez lesquels le diagnostic de DID était récent [22]. Réemment Clements *et al.* (Glasgow, GB) ont rapporté la présence de séquences génomiques voisines de celles des entérovirus CVB3 et CVB4 dans le sérum de 64 % des enfants (9 sur 14) au moment ou peu de temps après le diagnostic de DID, apportant ainsi une preuve directe de la circulation des CVB chez des enfants avec un DID [23]. Nous avons, en outre, récemment découvert la présence du génome des CVB dans le sang total hépariné d'adultes: chez 5 patients sur 12 avec une décompensation métabolique inaugurale d'un DID (CVB3 n=4, CVB4 n=1) et chez 1 patient sur 12 avec un déséquilibre métabolique au cours d'un DID plus ancien (CVB4) [24].

Dans nos études, le génome viral a été détecté dans le sang total mais pas dans le sérum (sauf dans un cas), ce qui semble indiquer que le virus serait majoritairement présent dans les cellules. Il a d'ailleurs été montré que les CVB infectent des lignées

Tableau I
CLASSIFICATION DES ENTÉROVIRUS AU SEIN DE LA FAMILLE
DES PICORNAVIRIDAE

Genre						
aphtovirus	cardiovirus	hépatovirus	rhinovirus	entérovirus		
				Groupe	Nombre de sérotypes	Dénomination
Virus de la fièvre aphteuse	Virus EMC	Virus de l'hépatite A	Rhinovirus (> 110 types)	poliovirus	3	P1-P3
				coxsackie A	23	A1-A22, A24
				coxsackie B	6	B1-B6
				ECHOvirus	32	E1-E9, E11-E27
				entérovirus	4	E29-E34 68-71
Virus pathogènes pour les animaux			Virus pathogènes pour l'homme			

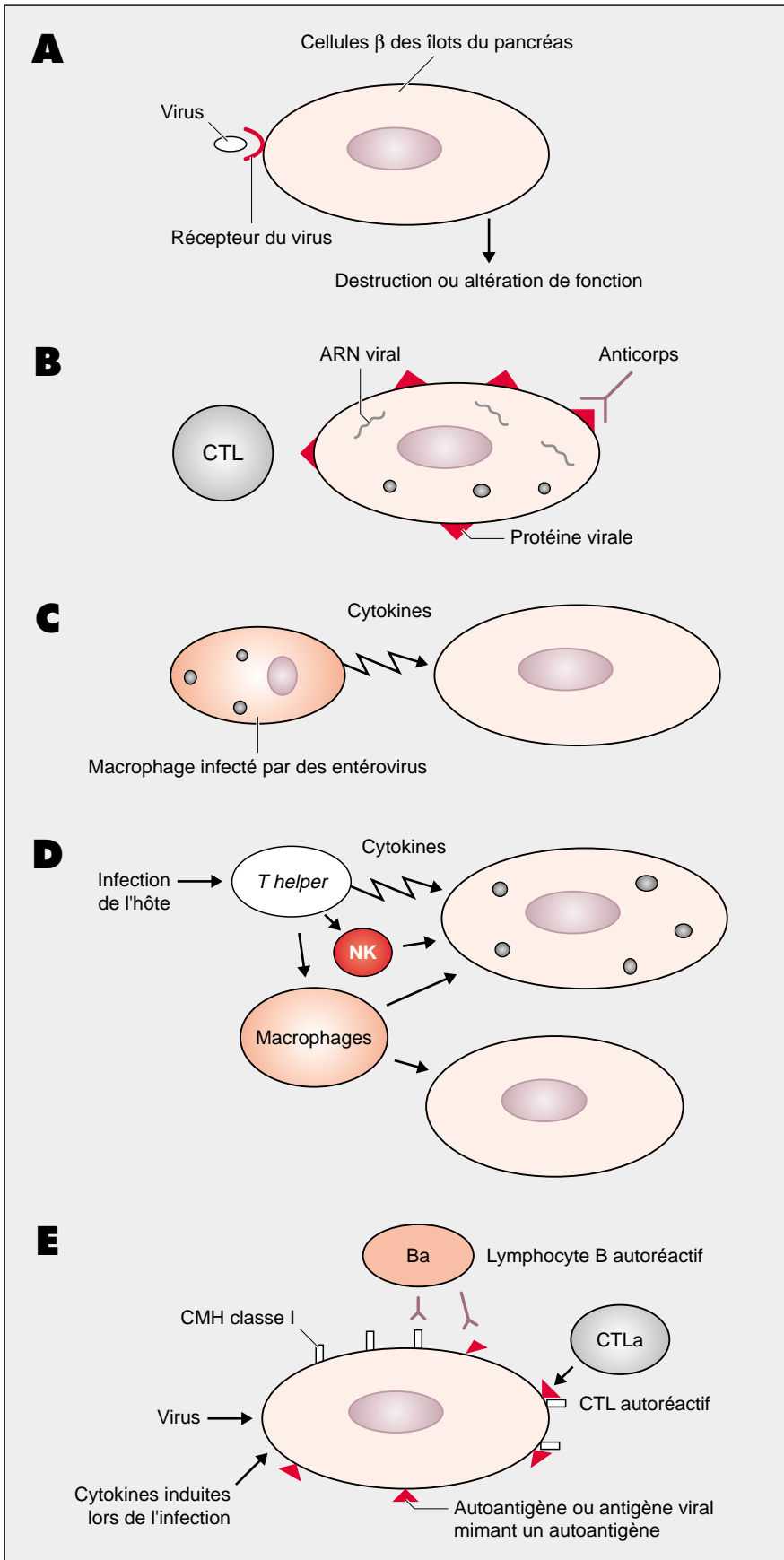


Figure 1. Hypothèses concernant la pathogénie du DID induit par des entérovirus. Les virus peuvent directement détruire ou altérer la fonction des cellules β des îlots (A), et la réponse du système immunitaire vis-à-vis de ces cellules peut avoir les mêmes effets (B). Les macrophages infectés producteurs de cytokines (C) et les effecteurs de l'immunité activés au cours de l'infection (D) peuvent intervenir. L'infection des cellules β par les virus et l'activation des cellules par des cytokines peut aboutir à l'expression d'autoantigènes et/ou d'antigènes viraux dont la structure mime celle d'autoantigènes et à l'expression accrue de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I. Ces phénomènes sont susceptibles de rendre les cellules β des îlots sensibles aux effecteurs de l'auto-immunité (CTLa et auto-anticorps) (E).

lymphoïdes et qu'ils peuvent être isolés à partir des cellules du sang périphérique au cours d'infections aiguës symptomatiques [25, 26].

L'absence de mise en évidence du génome viral chez certains patients et dans le sérum chez la plupart des patients peuvent indiquer que la charge virale est faible chez ces individus; des auteurs ont en effet rapporté que les CVB ne se répliquent pas dans les cellules mononucléées du sang périphérique et que la virémie cellulaire peut persister plusieurs jours après la disparition de la virémie plasmatique au cours d'infections par des entérovirus [27, 28].

La détection des entérovirus chez les patients diabétiques fait évoquer le rôle de ces virus dans la pathogénie de la maladie. Il ne s'agit que d'une hypothèse mais elle est confortée par des résultats obtenus à l'aide de modèles animaux.

Entérovirus et diabète chez l'animal

Des picornavirus, notamment les CVB, peuvent provoquer des infections persistantes chez des animaux [29-31]. Chez des souris génétiquement prédisposées, des isolats de CVB4 peuvent induire un diabète

[32] et le CVB4 cultivé dans des cellules de singe peut induire une intolérance au glucose chez le singe [33]. La souche CVB4 E2 a été isolée à partir du tissu myocardique d'un enfant mort à la suite d'une infection généralisée avec inflammation du pancréas. Cette souche a été entretenue par passages successifs dans des pancréas de souris CD1 [34, 35]. L'infection de souris SLJ/J et CD1 par la souche CVB4 E2 provoque une hyperglycémie durable. On retrouve le virus dans les cellules des îlots 72 h après l'infection et l'ARN viral y est encore détecté 8 semaines après l'infection [36]. Le virus peut donc se répliquer au début de l'infection puis persister dans le pancréas. Dans un modèle de souris CD1 infectées par la souche CVB4 E2, See et Tilles ont mis en évidence une corrélation entre la persistance de l'ARN viral dans le pancréas et la survenue d'un diabète : 6 mois après l'infection, l'ARN de CVB4 E2 était retrouvé par RT-PCR chez 4 animaux sur 6 malades [37]. Une charge virale inférieure aux limites de sensibilité de la méthode de détection d'ARN viral peut expliquer les résultats négatifs chez certains animaux diabétiques mais la maladie diabétique peut être entretenue même après l'élimination de l'ARN viral.

Des virus aux propriétés diabétogènes

La destruction et/ou l'altération des fonctions des cellules des îlots sont-elles la conséquence de l'infection de ces cellules par des entérovirus? Les CVB et d'autres entérovirus peuvent, en effet, infecter différents types de cellules humaines et animales [38-40]. Mais les souches de CVB4 cultivées *in vivo* dans des pancréas de souris se répliquent davantage dans les cellules d'îlots que les souches non adaptées [41]. L'infection des îlots par des entérovirus *in vitro* provoque une diminution de synthèse d'insuline avec une diminution sélective de l'ARNm de la préproinsuline [32, 41]. Il a été rapporté, en outre, que la souche CVB4 E2 induit une hyper-expression de l'auto-antigène de 64 kDa à la surface des cellules, ce qui pourrait déclencher ou activer des processus auto-immuns dirigés contre les cellules [42].

La capacité d'une souche de virus coxsackie d'induire un diabète dépend probablement, au moins en partie, de son génotype. Le taux de mutation des picornavirus est élevé; il est estimé à 10^{-4} par base pour CVB4. Des variants diabétogènes peuvent donc apparaître spontanément au cours d'infections. Des auteurs ont découvert plus de 1300 modifications de nucléotides dans la séquence de la souche CVB4 E2 (qui en compte = 7400 environ au total), donnant lieu à plus de 100 changements d'acides aminés, dans les protéines non structurales (8 dans P2C, par exemple) et dans les protéines structurales (11 dans VP1, par exemple) [43].

Les séquences nucléotidiques déterminées à partir des fragments de la région 5' non codante du génome des entérovirus isolés chez des enfants et chez des adultes diabétiques sont différentes, ce qui complique l'identification des déterminants diabétogènes; cependant, dans chaque étude des similitudes entre les séquences plaident en faveur du lien possible entre déterminant génétique viral et maladie [23, 24].

Le rôle des entérovirus dans la pathogénie du diabète de type 1

Le virus des oreillons et le virus de la rubéole sont des agents incriminés dans la pathogénie du DID, mais les vaccinations de masse en Finlande contre les oreillons et la rubéole n'ont eu aucune influence sur l'incidence élevée de la maladie dans ce pays. Le rôle hypothétique de ces virus semble, en fait, limité à une proportion relativement faible de cas [44]. Cependant, des études prospectives récentes menées par des équipes finlandaises suggèrent que des infections par CVB *in utero* et dans l'enfance pourraient augmenter le risque de DID [45].

Les résultats des études *in vitro* et des travaux expérimentaux réalisés chez l'animal associés aux résultats des études épidémiologiques et à la découverte de virus circulant chez des patients constituent un faisceau d'arguments en faveur du rôle des entérovirus dans le DID. Ces virus pourraient jouer un rôle direct, à la faveur d'infections répétées ou

d'infections persistantes et/ou un rôle indirect en rapport avec le mimétisme moléculaire entre des antigènes viraux et des auto-antigènes des cellules de pancréas [5, 46, 47]. Cette hypothèse repose sur l'analogie de séquence des acides aminés entre la protéine GAD (*glutamic acid decarboxylase*) des cellules (peptide 250-273) et la protéine P2C de CVB4. De telles analogies ont également été montrées entre des antigènes du virus de l'influenza A et la carboxypeptidase H, le cytomégalovirus et l'antigène de 38 kD [48]. Selon le concept de mimétisme moléculaire, les cellules T autoréactives existeraient avant l'induction de la maladie et seraient maintenues dans un état non réactif. L'infection ne serait alors qu'un événement déclenchant ou activateur de mécanismes auto-immuns [49].

Les hypothèses, non mutuellement exclusives, concernant la pathogénie du DID induit par des entérovirus (au cours d'infections aiguës ou persistantes) sont les suivantes: (1) la destruction ou l'altération de fonction des cellules infectées; (2) l'altération des cellules infectées par des effecteurs immunologiques antiviraux; (3) la production de cytokines (TNF α , IL-1, etc.) activée par des macrophages infectés par des entérovirus; (4) la production de cytokines par les cellules immunitaires (lymphocyte T notamment) activées à la suite de l'infection par des entérovirus. Ces cytokines peuvent perturber la fonction des cellules ou activer des effecteurs comme les cellules NK ou les macrophages capables de lyser de manière non spécifique les cellules modifiées par l'infection; (5) l'induction de mécanismes auto-immuns: expression par les cellules infectées d'antigènes viraux qui ressemblent à des auto-antigènes ou expression d'auto-antigènes à la suite de l'infection. Au cours de l'activation secondaire à l'infection, les cellules infectées et les cellules non infectées expriment des quantités élevées de molécules du CMH de classe I et deviennent alors des cibles privilégiées d'effecteurs cytotoxiques (CTL). De nombreux virus ont été associés au DID. Récemment, Conrad *et al.* (Genève, Suisse) ont découvert un rétrovirus endogène responsable de la synthèse d'un superantigène chez

les patients diabétiques [50]. Le rôle exact de ce rétrovirus endogène et des virus exogènes, entérovirus notamment, reste à découvrir mais, quel que soit leur rôle dans le DID, il faut garder à l'esprit l'enseignement des travaux de Ohashi *et al.* (Toronto, Canada). Ces auteurs ont montré dans un modèle transgénique de diabète induit par le virus de la chorioméningite lymphocytaire (un arénavirus) que l'apparition de la maladie dépend; de la souche virale; de l'expression de cytokines, TFN α notamment; du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de l'hôte; du niveau d'expression des molécules de classe I du CMH; et d'un nombre seuil de lymphocytes T cytotoxiques autoréactifs [51] ■

Remerciements

Nous remercions Odile Gustin pour l'aide apportée à la rédaction de ce manuscrit.

TIRÉS À PART

D. Hober.

RÉFÉRENCES

- Regnault M, Laguesse GE. De l'îlot à l'insuline par un pionnier de l'histophysiologie et de l'endocrinologie. Thèse pour le Doctorat en Médecine Lille II, 1989.
- Pipeelers D, Ling Z. Pancreatic beta cells in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1992; 8: 209-27.
- Drash AL, Lipton RB, Dorman JS, Becker DJ, LaPorte RE, Orchard TJ, Riley WJ, Trucco M, Kuller LH. The interface between epidemiology and molecular biology in the search for the causes of insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1991; 23: 463-71.
- Diabetes Epidemiology research International Group. Secular trends in incidence of childhood IDDM in 10 countries. *Diabetes* 1990; 39: 858-64.
- Rewers M, Atkinson M. The possible role of enteroviruses in diabetes mellitus. In: Rotbart HA, ed. *Human Enterovirus Infections*. Washington: American Society for Microbiology, 1995: 353-85.
- Andréoletti L, Hober D, Decoene C, Copin MC, Lobert PE, Dewilde A, Stankowiak C, Wattré P. Detection of enteroviral RNA by polymerase chain reaction in endomyocardial tissue of patients with chronic cardiac diseases. *J Med Virol* 1996; 48: 53-9.
- Andréoletti L, Hober D, Becquart P, Belaich S, Copin MC, Lambert V, Wattré P. Experimental CVB3-induced chronic myocarditis in two murine strains: evidence of interrelationships between virus replication and myocardial damage in persistent cardiac infection. *J Med Virol* 1997; 52: 206-14.
- Sharief MK, Hentges R, Ciardi M. Intrathecal immune response in patients with the post-polio syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 749-55.
- McKinney RE, Katz SI, Wilfert CM. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 334-56.
- Kandolf R, Klingel K, Zell R, Selinka HC, Raab U, Brachert W, Bültmann B. Molecular pathogenesis of enterovirus induced myocarditis: virus persistence and chronic inflammation. *Intervirology* 1993; 35: 140-51.
- Colbère-Garapin F, Pelletier I, Pavio N, Duncan G. L'infection persistante de cellules nerveuses humaines par le poliovirus. *Virology* 1997; 1: 237-47.
- Archard LC, Bowles NE, Olsen GJ, Richardson. Detection of persistent coxsackie B virus RNA in dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Eur Heart J* 1987; 8 (suppl J): 437-40.
- Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins L. Virus-induced diabetes mellitus: isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1979; 300: 1173-9.
- Ujevich MM, Jaffe R. Pancreatic cell damage. Its occurrence in neonatal coxsackie virus encephalomyocarditis. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104: 438-41.
- Jenson AB, Rosenberg HS, Notkins AL. Pancreatic islet-cell damage in children with fatal viral infections. *Lancet* 1980; ii: 354-8.
- Foulis AK, Farquharson MA, Meager A. Immunoreactive-interferon in insulin-secreting β cells in type 1 diabetes mellitus. *Lancet* 1987; ii: 1423-7.
- Foulis AK, Farquharson MA, Cameron SO, McGill M, Schönke, Kandolf R. A search for the presence of the enteroviral capsid protein VP1 in pancreases of patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes of coxsackieviral myocarditis. *Diabetologia* 1990; 33: 290-8.
- Foulis AK. The pathology of the endocrine pancreas in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *APMS* 1996; 104: 161-7.
- Foy CA, Quirke P, Williams DJ, Lewis FA, Grant PJ, Eglin R, Bodansky HJ. A search for candidate viruses in type 1 diabetic pancreas using the polymerase chain reaction. *Diabetic Med* 1994; 11: 564-9.
- Buesa Gomez J, De la Torre CJ, Dyrberger T, Landin Olsson M, Mauseth RS, Lernmark A, Oldstone BA. Failure to detect genomic viral sequences in pancreatic tissues from two children with acute-onset diabetes mellitus. *J Med Virol* 1994; 42: 193-7.
- Rotbart HA. Nucleic acid detection systems for enteroviruses. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 156-68.
- Champsaur HF, Bottazzo GF, Bertram J, Assan R, Bach C. Virologic, immunologic, and genetic factors in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1982; 100: 15-20.
- Clements GB, Galbraith, Taylor KW. Coxsackie B virus infection and onset of childhood diabetes. *Lancet* 1995; 346: 221-3.
- Andreoletti L, Hober D, Hober-Vandenberghe C, Belaich S, Vantuyghem MC, Lefebvre J, Wattré P. Detection of coxsackie B virus RNA sequences in whole blood samples from adult patients at the onset of type 1 diabetes mellitus. *J Med Virol* 1997; 52: 121-7.
- Matteucci D, Paglianti M, Giangregorio AM, Capobianchi MR, Dianzani F, Bendinelli M. Group B coxsackieviruses readily establish persistent infections in human lymphoid cell lines. *J Virol* 1980; 56: 651-4.
- Prather SL, Dagan R, Jenista JA, Menegus MA. The isolation of enteroviruses from blood: a comparison of four processing methods. *J Med Virol* 1984; 14: 221-7.
- Denman AM, Zisman Rager B, Tyrrell DAJ. Replication or inactivation of different viruses by human lymphocyte preparations. *Infect Immun* 1974; 9: 373-6.
- Gomez MP, Reyes MP, Smith F, Ho LK, Lerner AM. Coxsackie B-3 positive mononuclear leukocytes in peripheral blood of Swiss and athymic mice during infection. *Proc Soc Exp Bio Med* 1980; 165: 107-13.
- Friedman A, Lorch Y. Theiler's virus infection: a model for multiple sclerosis. *Prog Med Virol* 1985; 31: 43-8.
- Schnurr DP, Cao Y, Schmidt NJ. Coxsackie B3 virus persistence and myocarditis in N:NIH(s) II nu/nu and +/-nu mice. *J Gen Virol* 1984; 65: 1197-201.
- Bocharov EV, Shalaurova BV. Persistence of coxsackie B1 virus in BALB/c mice. *Acta Virol* 1984; 28: 345.
- Yoon JW, Onodera T, Notkins AL. Virus-induced diabetes. XV. Beta-cell damage an insulin-dependent hyperglycemia on mice infected with coxsackie B4. *J Exp Med* 1978; 148: 1060-80.
- Yoon JW, London TL, Curfman L, Brown RL, Notkins AL. Coxsackie virus B4 produces transient diabetes in nonhuman primates. *Diabetes* 1986; 35: 712-6.
- Webb SR, Loria RM, Madge GE, Kibrick S. Susceptibility of mice to group B coxsackie virus is influenced by diabetic gene. *J Exp Med* 1976; 143: 1239-48.
- Hartig PC, Madge GE, Webb SR. Diversity within a human isolate of coxsackie B4: relationship to viral-induced diabetes. *J Med Virol* 1983; 11: 23-30.
- Gerling I, Nejman C, NK Chatterjee. Effect of coxsackievirus B4 infection in mice on expression of 64,000-Mr autoantigen and glucose sensitivity of islets before development of hyperglycemia. *Diabetes* 1988; 37: 1419-25.
- See DM, Tilles JG. Pathogenesis of virus-induced diabetes in mice. *J Infect Dis* 1995; 171: 1131-8.

RÉFÉRENCES

38. Franck JA Jr, Schmidt EV, Smith RE, Wilfert CM. Persistent infections of rat insulinoma cells with Coxsackie B4 virus. *Arch Virol* 1986; 87: 143-50.
39. Bopegamage SA, Petrovicova A. *In vitro* infection of mouse pancreatic islet cells with coxsackie viruses. *Acta Virol* 1994; 38: 2151-5.
40. Vuorinen T, Nikolakaros G, Simell O, Hyypia T, Vainonpaa R. Mumps and coxsackie B3 virus infection of human fetal pancreatic cell clusters. *Pancreas* 1992; 7: 460-4.
41. Szopa TM, Titchener PA, Portwood ND, Taylor KW. Diabetes mellitus due to viruses—some recent developments. *Diabetologia* 1993; 36: 687-95.
42. Gerling I, Nejman C, NK Chatterjee. Effect of coxsackievirus B4 infection in mice on expression of 64,000-Mr autoantigen and glucose sensitivity of islets before development of hyperglycemia. *Diabetes* 1988; 37: 1419-25.
43. Kang Y, Chatterjee NK, Nodwell MJ, Yoon JW. Complete nucleotide sequence of strain of coxsackie B4 virus of human origin that induces diabetes in mice and its comparison with nondiabetogenic coxsackie B4 JBV strain. *J Med Virol* 1994; 44: 353-61.
44. Hyöty H, Hiltunen M, Reunanen A, Leinikki P, Vesikari T, Lounamaa R, Tuomilehto J, Akerblom HK, and the childhood Diabetes in Finland Study Group. Decline of mumps antibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetic children and a plateau in the rising incidence of type 1 diabetes after introduction of the mumps-measles-rubella vaccine in Finland. *Diabetologia* 1993; 36: 1303-8.
45. Hiltunen M, Hyöty H, Knip M, Ilonen J, Reijonen, Vähäsalo P, Roivainen M, Lönnrot M, Leinikki P, Hovi T, Akerblom HK, and the Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. Islet cell antibody seroconversion in children is temporally associated with enterovirus infections. *J Infect Dis* 1997; 175: 554-60.
46. Atkinson MA, Bowman MA, Campbell L, Darrow BL, Kaufman DL, Maclaren NK. Cellular immunity to a determinant common to glutamate decarboxylase and coxsackie virus in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1994; 94: 2125-9.
47. Graves PM, Norris JM, Pallansch MA, Gerling IC, Rewers M. The role of enteroviral infections in the development of IDDM: limitations of current approaches. *Diabetes* 1997; 46: 161-8.
48. Pak CY, Cha CY, Rajotte RV, McArthur RG, Yoon JW. Human pancreatic islet cell-specific 38 kDa autoantigen identified by cytomegalovirus-induced monoclonal islet auto-antibody. *Diabetologia* 1990; 33: 569-72.
49. Pietropaolo M, Trucco M. Viral elements in autoimmunity of type 1 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 1996; 7: 139-44.
50. Conrad B, Weissmahr RN, Böni J, Arcari R, Schüpbach, Mach B. A human endogenous retroviral superantigen as candidate autoimmune gene in type 1 diabetes. *Cell* 1997; 90: 303-17.
51. Ohashi PS, Oehen S, Aichele P, Pricher H, Odermatt B, Herrera P, Higuchi Y, Buerki K, Hengartner H, Zinkernagel RM. Induction of diabetes is influenced by the infectious virus and local expression for MHC class I and tumor necrosis factor- α . *J Immunol* 1993; 150: 5185-94.

Summary

Enterovirus and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus

A familial tendency to develop insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) has been described; however, the concordance rate for the development of the disease between monozygotic twins is only about 50 %. Environmental factors, including viruses, may be involved in the etiology of the disease. Reports suggested that IDDM may be associated with enteroviral infections. Two studies including ours have detected enteroviral RNA with PCR assays, suggesting current acute or chronic infection, in newly diagnosed IDDM patients. In this review we outline the possible role of enteroviruses in the pathogenesis of the disease. The role of enteroviruses in chronic diseases have been reported, especially coxsackie B3 virus can be responsible for chronic myocarditis in human. In recent reports, proteins or genome of enterovirus have not been detected in pancreas from patients with IDDM. However coxsackie B virus have been isolated from stools of patients and genome of coxsackie B virus have been found in peripheral blood of children and adults at the onset of IDDM. From animal studies it has been shown that coxsackie B4 virus induces hyperglycemia and β -cell autoimmunity in certain strains of mice and furthermore viral persistence in the pancreas was demonstrated by low viral RNA before and after development of the disease. Certain strains of coxsackie B viruses can directly infect pancreatic β cells *in vitro* and can induce long-term changes like inhibition of insulin synthesis and increased expression of 64 kD autoantigen in β -cells. Diabetogenic variants of coxsackie B4 virus could arise spontaneously or during the course of infections due to the high rate of mutation in enteroviruses. Coxsackie B virus sequence data obtained over the same genomic region from adult patients and from children with IDDM were different. However in each study close similarities between sequences pointed to a possible causal relation between genotypic determinants and the onset of IDDM. The various mechanisms by which enteroviruses may act to induce IDDM are summarized.

3^{es} JOURNÉES D'ACTUALITÉS EN PATHOLOGIE OSSEUSE L'HYPER-RÉSORPTION OSSEUSE ET SES TRAITEMENTS

3-4 avril 1998 – ANGERS - Centre de Congrès

Organisation :

Service de Rhumatologie, CHU d'Angers, LHEA Laboratoire d'Histologie – Embryologie, CHU et Faculté de Médecine d'Angers

Sous les auspices de :

GRIO (Groupe de Recherche et information sur l'ostéoporose), IFFSD (International Federation for Skeletal Diseases), Société Française de Rhumatologie, IFM (Institut Français du Myélome), SRO (Société de Rhumatologie de l'Ouest)

Secrétariat :

Mme D. Dumont, LHEA Laboratoire d'Histologie-Embryologie, Faculté de Médecine - 49045 Angers Cedex, France.
Tél. : 02 41 73 58 64 - Fax : 02 41 73 58 88