

Paris, le 28 mai 2003

## Prédisposition au diabète de type II des enfants de mères atteintes de diabète de type I

La survenue du diabète de type II est à la fois conditionnée par des facteurs génétiques et influencée par des déterminants environnementaux. Pour déterminer l'effet d'un environnement diabétique *in utero*, indépendamment de l'influence génétique, des chercheurs de l'Inserm/CIC<sup>\*</sup> hôpital St-Louis à Paris, ont étudié la sensibilité à l'insuline et l'insulinosécrétion, chez la descendance adulte de mères qui avaient un diabète de type 1 durant leur grossesse.

Leurs résultats montrent que l'exposition *in utero* à un environnement diabétique, est associée à une sécrétion d'insuline défectueuse, facteur métabolique prédictif du diabète de type 2. Ces données, issues d'une étude soutenue financièrement par l'Inserm et dont l'Institut est promoteur, sont publiées dans *The Lancet* du 31 mai.

Le diabète de type 2 est une maladie évolutive caractérisée par une obésité chez la majorité des patients, un défaut de l'effet de l'insuline sur les tissus cibles (insulinorésistance) et un déficit de la sécrétion de l'insuline en réponse au glucose. Le diabète de type 2 s'installe généralement lentement à l'âge adulte. De nombreuses études ont montré jusqu'alors que l'obésité, la résistance à l'insuline et la sécrétion déficiente en insuline étaient prédictifs d'un développement ultérieur de diabète de type 2. Ces anomalies métaboliques sont sous l'influence de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux, tels que l'activité physique ou l'alimentation.

Mais est-ce que l'environnement *in utero* n'influerait pas également sur la prédisposition au diabète de type 2, comme cela a été vérifié chez les Indiens Pima, une des populations au monde qui connaît le taux de diabète de type 2 le plus élevé ?

C'est la question à laquelle Jean-François Gautier et ses collaborateurs ont souhaité répondre.

Dans le cas des Indiens Pima, des études ont montré que la descendance des mères qui ont un diabète de type 2 pendant leur grossesse, a un risque accru de développer un diabète de même type à l'âge adulte. En revanche, la descendance des femmes qui ont développé un diabète de type 2 après leur grossesse n'est pas concerné. Ce qui semble bien indiquer un effet de l'environnement *in utero*, le facteur génétique étant par ailleurs identiques dans les deux cas testés (les gènes éventuellement en jeu sont présents chez toutes les mères).

Jean-François Gautier et son équipe ont pour leur part voulu tester l'influence de l'environnement *in utero* du diabète de type 1 sur les facteurs métaboliques de prédisposition du diabète de type 2 chez 33 adultes jeunes non-diabétiques et sans stigmates d'auto-immunité du diabète de type 1, ni antécédent de diabète de type 2 parmi ses proches parents. Quinze adultes issus de mères diabétiques de type 1 pendant leur grossesse, ont ainsi été évalués. En parallèle, 16 adultes dont le père est diabétique de type 1 ont constitué le groupe contrôle.

Le diabète de type 1 est une affection dans laquelle les cellules du pancréas responsables de la production d'insuline sont détruites par un processus auto-immun. Il en résulte un déficit absolu en insuline ce qui nécessite un traitement à vie par piqûre d'insuline (d'ou l'ancien terme de diabète insulino-dépendant). Il survient plutôt chez l'enfant ou chez le jeune adulte.

\* CIC : Centre d'investigation clinique : structure d'interface entre les services cliniques hospitaliers –dans le cas présent celui de l'Hôpital St-Louis (AP-HP)–, et les laboratoires de recherche de l'Inserm

Les 3 paramètres explorés dans un premier temps ont été : le pourcentage de graisse corporelle, la résistance à l'insuline, et la sécrétion d'insuline en réponse au glucose oral et intraveineux.

Il apparaît que les deux premiers critères sont identiques pour la descendance issue de mère ou de père atteints de diabète de type 1. En revanche, la sécrétion d'insuline, en réponse au glucose, est nettement abaissée dans le premier groupe.

Ceci suggère donc que l'environnement *in utero* joue un rôle dans l'apparition d'un défaut de sécrétion d'insuline, un des principaux critères de prédisposition au diabète de type 2, et ce indépendamment du patrimoine génétique puisque les deux groupes d'adultes suivis par l'équipe de Jean-François Gautier possèdent un parent atteint du diabète de type 1.

Reste maintenant à engager des études épidémiologiques à plus large échelle pour confirmer que le facteur de risque de diabète de type 2 identifié chez les jeunes adultes de mères ayant un diabète de type 1, a effectivement une valeur prédictive du développement du diabète de type 2 ; ce diabète est en effet qualifié « d'âge mûr » car il survient en moyenne autour de 60 ans.

Les chercheurs soulignent par ailleurs que les mécanismes physiologiques par lesquels l'exposition à un environnement diabétique intra-utérin cause une sécrétion anormalement basse d'insuline en réponse au glucose sont encore inconnus. Quelques pistes sont pour l'heure explorées par les chercheurs du CIC, parmi lesquelles un possible dysfonctionnement du système parasympathique (un déterminant de la sécrétion de l'insuline) à l'origine de la baisse de sécrétion d'insuline observée.

#### **Le CIC, un espace dédié à la recherche clinique**

Les résultats publiés cette semaine ont été obtenus au sein du **Centre d'investigation clinique (CIC) parisien Inserm-Hôpital St-Louis**, qui fait partie du **réseau unique en Europe** créé par l'Inserm et les Hôpitaux, regroupant **21 CIC dans toute la France**.

A Paris, il existe 8 CIC, financés par l'**Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) et l'Inserm**.

Ces centres accueillent des volontaires qui acceptent de participer à des essais cliniques, dans les meilleures conditions éthiques et techniques. Chaque CIC est en mesure de réunir en un même lieu les **compétences scientifiques** des laboratoires de recherche de l'Inserm et l'**expertise médicale** du centre hospitalier concerné.

#### ➤ **Pour en savoir plus :**

##### **“Effect of a diabetic environment in utero on Predisposition to type 2 diabetes”**

Eugène SOBNGWI, MD, Philippe BOUDOU, PhD, Franck MAUVAIS-JARVIS, MD, Hervé LEBLANC, MD, PhD, Gilberto VELHO, MD, PhD, Patrick VEXIAU, MD, Raphaël PORCHER, PhD, Samy HADJAJ, MD, Richard PRATLEY, MD, P. Antonio TATARANNI, MD, Fabien CALVO, MD, PhD, and Jean-François GAUTIER, MD, PhD, Department of Endocrinology and Diabetes, Clinical Investigation Centre and Department of Biostatistics and Medical Informatics, Saint-Louis Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, INSERM CIC9504 and University of Paris VII-Medical School, INSERM U561, Saint-Vincent-de-Paul Hospital, Paris, France; Department of Endocrinology and Diabetes, Poitiers University Hospital, Poitiers, France; Phoenix Epidemiology and Clinical Research Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Phoenix, Arizona, USA

***The Lancet*, vol 361, n°9372, 31 mai 2003**

#### ➤ **Contact chercheur :**

Jean-François Gautier

Centre d'investigation clinique Inserm/hôpital St-Louis, Paris

Tel : 01 42 49 48 57/96 96, 06 82 84 98 89

Fax : 01 42 49 41 78

Mèl : j-fgautier@wanadoo.fr