

## Dépister et prévenir le diabète insulino-dépendant ?

Le diabète insulino-dépendant est une maladie auto-immune ayant un fort déterminisme génétique, notamment lié aux gènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité. La survenue de la maladie n'est, le plus souvent, pas brutale mais est précédée dans nombre de cas par l'apparition d'auto-anticorps, d'une réduction progressive de l'insulinosécrétion et d'une altération de la tolérance glucidique. Ces anomalies, détectées chez un sujet aux antécédents familiaux de diabète, ont une forte valeur prédictive et peuvent permettre d'instituer précocément un traitement préventif, à l'heure actuelle limité aux immunosuppresseurs non spécifiques du type ciclosporine.

Jean-Claude Carel  
Étienne Larger  
Christian Boitard  
Pierre-François  
Bougnères

### ADRESSES

J.-C. Carel : *chef de clinique*. P.F. Bougnères : *professeur de pédiatrie*. Inserm U. 342 et service d'endocrinologie pédiatrique, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 82, avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France. E. Larger : *chef de clinique*. Service de diabétologie, hôpital Bichat, 48, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France. C. Boitard : *professeur d'immunologie*. Inserm U. 25 et Service d'immunologie clinique, hôpital Necker, 161, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

Le diabète de type I n'est pas, dans les conditions actuelles de son diagnostic, une maladie que l'on peut envisager de guérir. En effet, même si l'on peut aujourd'hui interrompre la destruction des îlots de Langerhans en utilisant des agents immunosuppresseurs [1-3], un facteur limitant reste incontournable : le peu de cellules  $\beta$  survivantes n'autorise que des rémissions imparfaites et de durée limitée à 1 ou 2 ans [4]. Dans un futur qui n'est pas tout proche, on peut imaginer que la connaissance des auto-antigènes impliqués dans le processus auto-immun anti-cellules  $\beta$  et l'émergence d'une nouvelle génération d'immunosuppresseurs permettront l'induction d'une tolérance spécifique vis-à-vis de ces antigènes,

véritable vaccination contre la maladie. Mais en attendant, le progrès pourrait déjà venir d'une détection de l'atteinte pancréatique et d'une immunosuppression plus précoces. Préserver ainsi de la destruction auto-immune une masse suffisante de cellules  $\beta$  pourrait éviter l'évolution vers l'hyperglycémie et l'insulino-dépendance. Aucune donnée ne permet encore de parier sur la durée d'un tel effet, mais les résultats de l'immunosuppression sur la maladie au stade clinique [4] laissent espérer un gain de plusieurs années.

En contradiction avec l'idée longtemps admise d'une destruction virale aiguë du pancréas endocrine, surtout chez l'enfant [5], le diabète insulino-dépendant apparaît comme une maladie auto-immune d'évolu-

Tableau I

## FRÉQUENCE DES ALLÈLES DQB1 AYANT UN RÉSIDU ASPARTATE EN POSITION 57 CHEZ DES PATIENTS DIABÉTIQUES ET DES POPULATIONS TÉMOINS D'ORIGINES ETHNIQUES DIVERSES

Type de population [Référence]	Patients diabétiques					Sujets témoins				
	n	% des chromosomes analysés ASP <sup>-</sup>	ASP -/- (%)	ASP +/- (%)	ASP +/+ (%)	n	% des chromosomes analysés ASP <sup>-</sup>	ASP -/- (%)	ASP +/- (%)	ASP +/+ (%)
Caucasiens DR4 <sup>+</sup> [42]	27	92				21	76			
Caucasiens [20]	50	94	88	12	0	73	51	23	55	22
Caucasiens [43]	74	93	88	11	1	78	54	36	37	27
Caucasiens [21]	107	88	77	22	1	148	49	29	40	31
Japonais [44]	72	27	2,8	48,6	48,6	85	25	8,2	34	57,7

tion lente et insidieuse, ne s'extériorisant cliniquement que tardivement [6, 7]. Sa principale traduction biologique est l'apparition d'auto-anticorps spécifiquement dirigés contre les cellules de l'îlot de Langerhans. Ceux-ci rendent donc possible la détection du processus anti-cellules  $\beta$  et la surveillance des capacités de sécrétion de l'insuline plusieurs années avant le début clinique.

### Dépister le terrain génétique

La concordance de 30 à 50 % entre jumeaux monozygotes [8] indique que les facteurs génétiques jouent un rôle prépondérant dans la survenue de la maladie. D'autres éléments interviennent probablement mais restent actuellement inconnus. Il pourrait s'agir de facteurs extrinsèques comme les infections virales qui peuvent déclencher une réponse auto-immune dans certains modèles animaux de diabète [9]. Par ailleurs, des facteurs intrinsèques, comme le réarrangement somatique des gènes des immunoglobulines ou l'ontogénèse des récepteurs des lymphocytes T, dont les régulations sont mal connues, pourraient expliquer la discor-

dance entre individus génétiquement identiques au départ.

L'incidence globale du diabète dans les fratries de patients est de 6 % [10]. L'association du diabète avec certains antigènes HLA, reconnue depuis longtemps, rend compte du risque accru de diabète chez les 25 % de frères et sœurs HLA-identiques d'un patient diabétique (12 % environ), alors que le risque est moindre (6 %) chez les 50 % de sujets haplo-identiques\* et quasi nul chez les 25 % de frères et sœurs HLA-différents [10].

Le typage sérologique des antigènes HLA-DR a montré une forte association entre diabète et antigènes DR3 et DR4. Dans les populations « caucasiennes » (c'est-à-dire d'origine européenne), ces allèles confèrent un risque relatif de 3,4 et 6,4 respectivement, alors que l'hétérozygotie DR3/DR4 donne un risque relatif de 40 [11]. L'analyse transraciale indique que la susceptibilité au diabète ne suit pas toujours les allèles DR3 et DR4 [12] et paraît en fait plus étroitement liée aux gènes du locus DQ [13-15]. Le séquençage des allèles DQ et le typage par sonde oligo-

nucléotidique ou par cartographie de restriction après amplification par PCR [16] (figure 1, p. 242) ont montré que les allèles de DQB1 ayant un résidu neutre (non aspartate ou ASP<sup>-</sup>) en position 57 de la chaîne DQB représentent 90 % des allèles des sujets diabétiques caucasiens (Tableau I) (voir aussi l'article de Khalil et al. et les commentaires de J.-F. Bach dans ce numéro). Dans les populations non caucasiennes, l'association aux allèles ASP<sup>-</sup> est moins forte. L'ensemble des données obtenues à ce jour indique qu'on ne peut pas retenir un schéma de susceptibilité à un seul locus (DQ $\beta$ ) et 2 allèles (Asp<sup>+</sup>/Asp<sup>-</sup>). Chez les sujets japonais et chez les Noirs des Caraïbes, la susceptibilité au diabète paraît plus fortement liée au locus DQ $\alpha$  et en particulier à l'allèle DQA3 [17-19]. On peut de même, dans les populations caucasiennes, affiner le rôle de certains haplotypes par l'étude concomitante des loci DQA1 et DQB1 [18, 20, 21]. L'analyse limitée aux seuls DQ $\beta$ 57-Asp et DQ $\alpha$ 52-Arg permet de dégager un sous-groupe à fort risque : Asp<sup>-</sup>/- et Arg<sup>+</sup>/+ et un sous-groupe fortement protecteur Asp<sup>+</sup>/+ ou Arg<sup>-</sup>/- (Tableau II, p. 243). Ce type d'analyse doit être validé par l'étude de grands groupes de patients

\* Haplo-identiques : sujets qui partagent un haplotype sur deux avec le proband diabétique.

## RÉFÉRENCES

1. Stiller CR, Dupré J, Gent M, *et al.* Effects of cyclosporine immunosuppression in insulin-dependent diabetes mellitus of recent onset. *Science* 1984 ; 223 : 1362-7.
2. Bougnères PF, Carel J-C, Castano L, *et al.* Factors associated with early remission of type I diabetes in children treated with ciclosporin. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 663-70.
3. Feutren G, Papoz L, Assan R, *et al.* Ciclosporin increases the rate and length of remissions in insulin-dependent diabetes of recent onset. Results of a multicentre double-blind trial. *Lancet* 1986 ; 2 : 119-24.
4. Bougnères PF, Landais P, Boisson C, *et al.* Limited duration of the remissions of insulin dependency in children with recent overt type I diabetes treated with low dose ciclosporin. *Diabetes* 1990 ; 39 : 1264-72.
5. Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL. Virus induced diabetes mellitus. Isolation of a virus from a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1979 ; 300 : 1173-9.
6. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus : a chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 1360-8.
7. Castano L, Eisenbarth GS. Type-I diabetes : a chronic autoimmune disease of human, mouse and rat. *Ann Rev Immunol* 1990 ; 8 : 647-79.
8. Olmos P, Hern RA, Heaton DA, *et al.* The significance of the concordance rate for type I (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia* 1988 ; 31 : 747-50.
9. Rayfield EJ, Ishimura K. Environmental factors and insulin-dependent diabetes mellitus. *Diab Metab Rev* 1987 ; 3 ; 925-57.
10. Thomson G, Robinson WP, Kuhner MK, *et al.* Genetic heterogeneity, modes of inheritance, and risk estimates for a joint study of Caucasians with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Human Genet* 1988 ; 43 ; 799-816.
11. Bertrams J, Baur MP. Insulin-dependent diabetes mellitus. In : Albert ED, Baur MP, Mayr WR, *Histocompatibility Testing* 1984, ed. Berlin : Springer-Verlag, 1984 : 348-58.
12. Jenkins D, Mijovic D, Fletcher J, Bradwell AR, Barnett AH. Identification of susceptibility loci for type I (insulin-dependent) diabetes by trans-racial gene mapping. *Diabetologia* 1990 ; 33 ; 387-95.

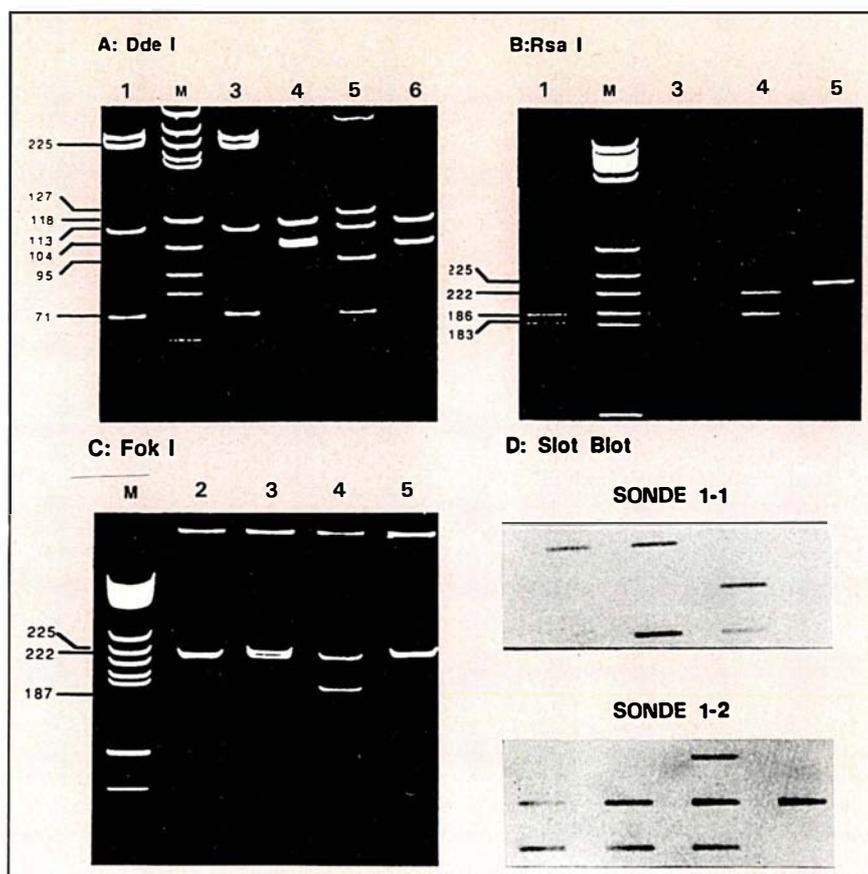


Figure 1. **Typage des allèles de DQA1 par cartographie de restriction et oligonucléotides marqués après PCR.** Un fragment de 222 ou 225 paires de bases de l'exon 2 du locus DQA1 est amplifié par PCR. Un polymorphisme des fragments obtenus après digestion par 3 enzymes de restriction (Dde I (A), Rsa I (B), Fok I (C)) permet de typer 6 des 8 allèles. **A** : Ligne 2, marqueurs de poids moléculaire, selon les allèles, plusieurs aspects sont observés : 1 bande de 225 pb (lignes 1 et 3) : DQA3 ; 2 bandes de 113 et 71 pb (lignes 1, 3 et 5) : DQA1 ; 2 bandes de 118 et 104 pb (lignes 4 et 6) : DQA4 ; 2 bandes de 127 et 95 pb (ligne 5) : DQA2. **B** : Selon le même principe : 1 bande de 225 pb (ligne 3 et 5) : DQA1.1 ou 1.2 ou 3 ; 1 bande de 222 pb (ligne 4) : DQA4.1 ou 4.2 ; 1 bande de 186 pb (ligne 1 et 4) : DQA1.3 ou 2 ; 1 bande de 183 pb (ligne 1) : DQA4.3. **C** : Selon le même principe : 1 bande de 225 pb (ligne 3 et 5) : DQA1 ou 3 ; 1 bande de 222 pb (ligne 3 et 4) : DQA1 ; 1 bande de 182 pb (ligne 4) : DQA2 ou 4.2 ou 4.3. Les allèles DQA1.1 et 1.2, non séparés par cette méthode, seront ultimement typés à l'aide de sondes oligonucléotidiques spécifiques. L'ADN amplifié est immobilisé sur une membrane de nylon, hybridé et lavé dans des conditions de stringence telles que seule une complémentarité parfaite permet l'apparition d'un signal. La sonde 1.1 est spécifique de l'allèle 1.1. La sonde 1.2 reconnaît l'allèle 1.2 mais aussi 1.3 et 4.1. Ces techniques, simples, précises et rapides permettent de limiter l'emploi des isotopes radioactifs.

et de sujets témoins d'origines ethniques diverses.

Aucun des autres gènes qui interviennent certainement dans la susceptibilité n'a été clairement identifié : les gènes codant pour le récepteur des

lymphocytes T [22] sont en cours d'étude. En outre, aucune association avec des gènes candidats tels que ceux de l'insuline et de son récepteur n'a été retrouvée.

Quatre-vingt-dix pour cent des sujets

Tableau II  
ANALYSE COMBINÉE DES RÉSIDUS 57 DE LA CHAÎNE DQ $\beta$  ET 52 DE LA CHAÎNE DQ $\alpha$

Population [Référence]	Patients diabétiques				Sujets témoins			
	n	ASP -/- et ARG +/+	ASP +/+ ou ARG -/-	Autres	n	ASP -/- et ARG +/+	ASP +/+ ou ARG -/-	Autres
Caucasiens [20]	50	32 (64 %)	0	18 (36 %)	73	0	37 (51 %)	36 (49 %)
Caucasiens [21]	101	49 (49 %)	7 (7 %)	45 (44 %)	144	5 (3 %)	69 (48 %)	70 (49 %)

diabétiques n'ont pas d'antécédent familial de diabète [19], ce qui sous-entend qu'un réel dépistage du diabète devrait s'adresser à la population générale. L'ensemble des données indique qu'un dépistage limité à la seule analyse du résidu DQ $\beta$ 57 est insuffisant. En effet, 29 % de la population caucasienne est homozygote Asp<sup>-</sup>/Asp<sup>-</sup>, et dans ce groupe, on peut calculer que 2 % de sujets deviendront diabétiques, en considérant un risque global de 0,5 % dans la population. Quant au typage concomitant de DQA1 et DQB1, il permet d'individualiser, parmi les Asp<sup>-</sup>/Asp<sup>-</sup>, un sous-

groupe Arg<sup>+</sup>/Arg<sup>+</sup> dont le risque absolu de diabète est d'environ 7 %, mais méconnaît encore 50 % des diabétiques. Une analyse complète, tenant compte des allèles de DQA1, DQB1 et DR doit permettre de mieux préciser les risques associés aux différents haplotypes [23].

### Dépister les marqueurs d'auto-immunité anti-cellules $\beta$

Les effecteurs immunitaires responsables de la destruction des cellules  $\beta$  sont essentiellement cellulaires mais restent peu accessibles à l'investiga-

tion [7]. Différents marqueurs humoraux, bien que dénués de rôle direct dans le processus pathologique, semblent refléter l'activation de l'immunité cellulaire contre les cellules  $\beta$ . Les anticorps anti-îlots sont détectés par immunofluorescence indirecte sur coupe de pancréas humain et quantifiés par comparaison à des sérums de référence. Ils sont dirigés contre les cellules  $\beta$  mais aussi  $\alpha$ ,  $\delta$  et PP\*. Les anticorps anti-îlots sont détectés au début du diabète chez 50 à 80 % des adultes et chez 90 % des

\*  $\alpha$  : Cellules à glucagon ;  $\delta$  : cellules à somatostatine, PP : cellules à polypeptide pancréatique.

Tableau III  
RÉSULTATS DES PRINCIPALES ÉTUDES DE DÉPISTAGE DU DIABÈTE CHEZ LES APPARENTÉS DE PREMIER DEGRÉ

	n	ICA <sup>+</sup>	Altération de l'insulino-sécrétion	Patients devenus diabétiques	Durée du suivi moyen (années)	Incidence du diabète (n/10 <sup>4</sup> /an)
Barts-Windsor 1978-1986 [45]	719	54 (7,5 %) dont 24 CF-ICA <sup>+</sup>	NA	16 dont 2 initialement ICA <sup>-</sup>	5,1	43,6
Gainesville 1979-1989 [28]	3 413	112 (3,3 %) > JDFU	NA	37 dont 12 initialement ICA <sup>-</sup>	7	15
Boston-Sacramento [38]	4 342	75 (1,7 %) > 40 JDFU	18/43 ICA <sup>+</sup> testés	30 dont 8 initialement ICA <sup>-</sup>	2,7	25,6
Seattle 1983-1988 [46]	724	21 (2,9 %) > 10 JDFU	2	2	3,5	7,9
Denver [47]	1 169	71 (6 %) certains faiblement	13	7 dont 1 initialement ICA <sup>-</sup>	2	29
Lyon [48]	524	10 (1,9 %) > 5 JDFU	4	2	1,5	25
Saint-Vincent-de-Paul 1986-1989 [49]	927	31 (3,3 %) > 20 JDFU	3	2	3	7,2

ICA : anticorps anti-îlots ; CF-ICA : anticorps anti-îlots fixant le complément ; JDFU : unités de la Juvenile Diabetes Fondation pour les ICA ; NA : non analysé.

13. Cohen-Haguenauer O, Robbins E, Massart C, *et al.* A systematic study of HLA class II- $\beta$  DNA restriction fragments in insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 3335-9.
  14. Michelsen B, Lernmark A. Molecular cloning of a polymorphic DNA endonuclease fragment associates insulin-dependent diabetes mellitus with HLA-DQ. *J Clin Invest* 1987 ; 79 : 1144-52.
  15. Sheehy MJ, Scharf SJ, Rowe JR, *et al.* Diabetes-susceptible HLA haplotype is best defined by a combination of HLA-DR and -DQ alleles. *J Clin Invest* 1989 ; 83 : 830-5.
  16. Cambon-Thomsen A, Roth MP, Bouissou F, Ohayon E. Immunogénétique des maladies : principes et actualité à l'aide de quelques exemples. *médecine/sciences* 1989 (numéro spécial) : 46-56.
  17. Todd JA, Fukui Y, Kitagawa T, Sasazuki T. The A3 allele of the HLA-DQA1 locus is associated with susceptibility to type 1 diabetes in Japanese. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 1094-8.
  18. Todd JA, Mijovic C, Fletcher J, Jenkins D, Bradwell AR, Barnett AH. Identification of susceptibility loci for insulin-dependent diabetes mellitus by trans-racial mapping. *Nature* 1989 ; 338 : 587-9.
  19. Todd JA. Genetic control of autoimmunity in type 1 diabetes. *Immunol Today* 1990 ; 11 : 122-9.
  20. Khalil I, d'Auriol L, Gobet M, *et al.* A combination of HLA-DQB1 Asp57-negative and HLA-DQA1 Arg52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1990 ; 85 : 1315-9.
  21. Larger E, Gu XF, Bessaoud K, *et al.* HLA-DQ A1 and DQ B1 polymorphisms and genetic susceptibility to type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990 ; 33 : A44 (Abstr.).
  22. Posnett DN. Allelic variations of human TCR V gene products. *Immunol Today* 1990 ; 11 : 368-73.
  23. Nepom GT. A unified hypothesis for the complex genetics of HLA associations with IDDM. *Diabetes* 1990 ; 39 : 1153-7.
  24. Vardi P, Dibella E.E., Pasquarello TJ, Srikanta S. Islet cell autoantibodies : pathology and clinical applications. *Diabetes Care* 1987 ; 10 : 645-56.
  25. Chaieb M, Boisson C, Castano L, Chaussain JL, Bougnères PF. Données cliniques et biologiques caractérisant en France le diabète insulino-prive de l'enfant au moment de son diagnostic. *Arch Fr Ped* 1989 ; 46 : 107-12.
  26. Srikanta S, Ganda OP, Eisenbarth GS, Soeldner JS. Islet-cell antibodies and beta-cell functions in monozygotic triplets and twins initially discordant for type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1983 ; 308 : 322-5.
  27. Vardi P, Ziegler AG, Mathews JH, *et al.* Concentration of insulin autoantibodies at onset of type 1 diabetes. Inverse log-linear correlation with age. *Diabetes Care* 1988 ; 11 : 736-9.
  28. Riley WJ, Maclaren NK, Krishner J, *et al.* A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1167-72.
  29. Vardi P, Dib SA, Tuttleman M, *et al.* Competitive insulin autoantibody assay. Prospective evaluation of subjects at high risk for development of type I diabetes mellitus. *Diabetes* 1987 ; 36 : 1286-91.
  30. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, *et al.* Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 1990 ; 347 : 151-6.
  31. Baekkeskov S, Landin M, Kristensen JK, *et al.* Antibodies to a 64000 Mr Human islet cell antigen precede the clinical onset of insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1987 ; 79 : 926-34.
  32. Atkinson MA, Maclaren NK, Scharp DW, Lacy PE, Riley WJ. 64000 Mr autoantibodies as predictors of insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1990 ; 335 : 1357-60.
  33. Russo E, Castano L, Lipes M, Zhou LJ, Eisenbarth GS. Identification and cloning of granule autoantigen (carboxypeptidase H) associated with type I diabetes. *Proceedings of the 10th International Workshop on Immunology of Diabetes* 1990 ; 3 (Abstr.).
  34. Roep BO, Arden SD, de Vries RRP, Hutton JC. T-cell clones from a type-1 diabetes patient respond to insulin secretory granule proteins. *Nature* 1990 ; 45 : 632-4.
  35. Weir GC, Bonner-Weir S. Islets of Langerhans : the puzzle of intra-islet interactions and their relevance to diabetes. *J Clin Invest* 1990 ; 85 : 983-7.
  36. Smith CP, Tarn AC, Thomas JM, *et al.* Between subject and within subject variation of the first phase insulin response to intravenous glucose. *Diabetologia* 1988 ; 31 : 123-5.
  37. Rayman G, Clark P, Schneider AE, Hales CN. The first phase insulin response to intravenous glucose is highly reproducible. *Diabetologia* 1990 ; 33 : 631-4.
- enfants [24, 25]. Ils sont présents jusqu'à 5 années avant le début clinique de la maladie chez les jumeaux monozygotes de patients diabétiques initialement étudiés [26]. Plusieurs groupes ont étudié de façon prospective la valeur prédictive des anticorps anti-îlots chez les apparentés de premier degré de patients diabétiques (Tableau III, p. 243). Le pourcentage de sujets ayant de tels anticorps lors du premier test varie entre 1,7 % et 7,5 % et dépend du seuil de positivité choisi et de l'âge des sujets testés. Dans les études du comté de Barts-Windsor et de Gainesville, la progression vers le diabète a été suivie pendant 5-7 ans : 22-26 % des sujets positifs pour les anticorps anti-îlots sont devenus diabétiques contre 0,3-0,4 % des sujets initialement négatifs (certains de ces sujets ont eu des auto-anticorps entre le premier test et la survenue du diabète). Dans l'étude de Gainesville, le risque de survenue d'un diabète chez un frère ou sœur de diabétique, âgé de moins de 10 ans et ayant des auto-anticorps est de l'ordre de 80 % à 5 ans. Ce risque est encore accru si le titre de ces anticorps est élevé. Des auto-anticorps dirigés contre l'insuline peuvent également être détectés, par ELISA, technique peu spécifique, ou surtout par test de radio-liaison. La présence et le titre des auto-anticorps anti-insuline au début de la maladie sont inversement corrélés à l'âge des patients [25, 27]. 33 % à 74 % des patients diabétiques âgés de moins de 15 ans ont de tels auto-anticorps. Chez les apparentés de premier degré, anticorps anti-îlots et anti-insuline sont souvent associés : 22 % des sujets ayant les deux types d'anticorps, contre 11 % des sujets n'ayant que des anticorps anti-îlots, deviennent ultérieurement diabétiques [28]. Ces données ne tiennent pas compte de l'âge et les auto-anticorps anti-insuline sont probablement un bon marqueur chez les sujets de moins de 15 ans [29]. Enfin, la présence de ces anticorps semble indiquer l'imminence de la maladie, et pourrait résulter de la destruction massive des cellules  $\beta$ . Un antigène protéique de 64kDa des îlots humains, impliqué dans la pathogénie du diabète de type I, a récemment été identifié à la gluta-

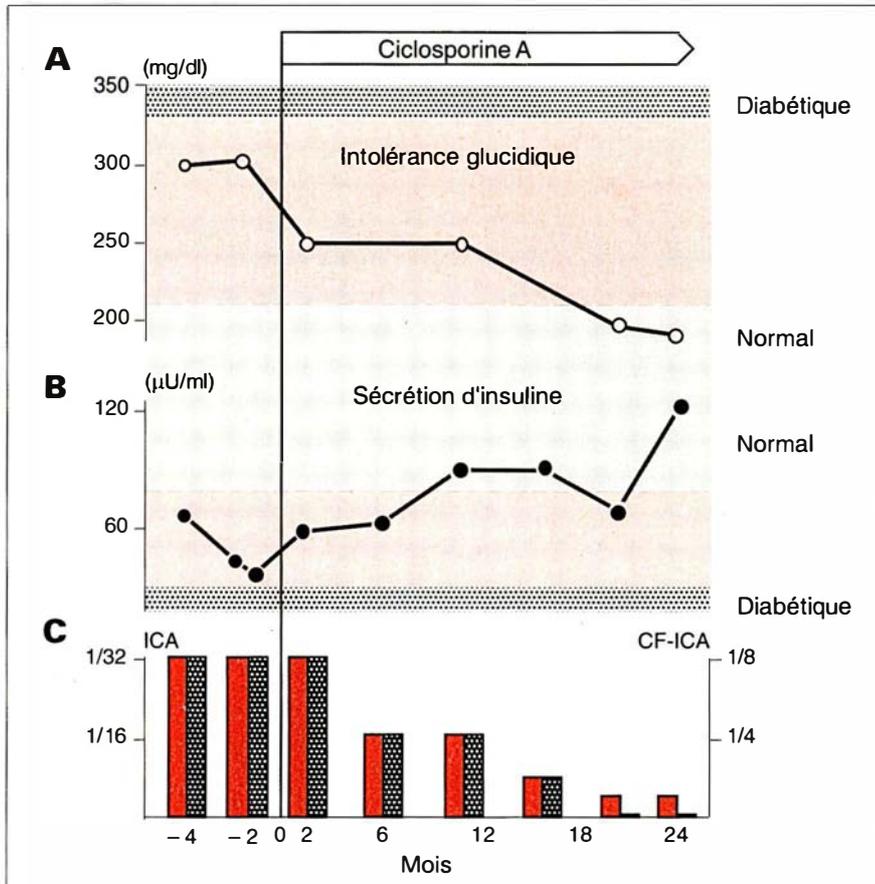


Figure 2. **Évolution des anticorps anti-îlots, de la sécrétion d'insuline et de la tolérance glucidique chez une enfant prédiabétique, 1 an après la découverte d'un diabète chez sa jumelle monozygote.** La tolérance glucidique (A) est exprimée par l'aire sous la courbe d'hyperglycémie provoquée orale (zone normale en grisé, zone diabétique en pointillé). L'insulinosécrétion (B) est quantifiée par la somme des insulinémies aux temps 1 et 3 minutes après injection intraveineuse de glucose (zone grisée > 10<sup>e</sup> percentile ; zone hachurée, réponse des patients diabétiques). La dose de ciclosporine A est de 7,5 mg/kg/j pendant la 1<sup>re</sup> année et de 6 mg/kg/j la 2<sup>e</sup>. (C) ICA : anticorps anti-îlots (rectangles rouges) ; CF-ICA ; anticorps anti-îlots fixant le complément (rectangles noirs).

cellules d'insulinome [34]. De telles approches permettront d'identifier les antigènes(s) reconnus par les lymphocytes et peut-être de détecter, chez les sujets à risque, l'émergence de clones T autoréactifs.

### Mesure de la sécrétion d'insuline

La physiologie de la masse cellulaire  $\beta$  reste imparfaitement connue [35] et il n'existe pas de test idéal pour quantifier la sécrétion d'insuline en clinique humaine. Seule accessible à la mesure, la concentration d'insuline dans le plasma périphérique est très inférieure aux valeurs portales du fait du catabolisme hépatique de l'hormone. Il est assez compliqué de mesurer en continu, sur 24 heures, la sécrétion spontanée d'insuline. Aussi recourt-on à des stimulations artificielles pour tester la fonction des cellules  $\beta$ . Le glucose intraveineux induit une réponse insulinique en deux phases dont la première est actuellement le marqueur le plus sensible pour dépister tôt un défaut de sécrétion. De nombreux facteurs (stress, surpoids, régime alimentaire) modifient cette réponse jugée plus ou moins reproductible [36, 37]. Néanmoins, lorsque l'insulinémie descend au-dessous du premier percentile, le diabète clinique survient dans les mois suivants [38]. Une étude rétrospective chez des jumeaux monozygotes de patients diabétiques indique que la diminution de l'insulinosécrétion commence des années avant le début de la maladie et progresse de façon relativement linéaire [39]. Cependant, cette décroissance linéaire n'est pas toujours la règle chez les jeunes enfants, chez qui on peut voir s'effondrer, en quelques semaines, une insulinosécrétion jusque-là normale (figure 2).

L'intolérance glucidique, objectivée par une élévation de la glycémie après prise orale de glucose, correspond à un défaut profond de l'insulinosécrétion et indique l'imminence de l'hyperglycémie et du diabète clinique [38]. L'élévation de la glycémie à jeun est encore plus tardive et découle de l'insulinopénie et de l'insulinorésistance secondaire associée, comme le suggère l'étude de

mate décarboxylase (*m/s* n° 9, vol. 6, p. 921) [30]. Des anticorps anti-64 kDa sont présents jusqu'à 91 mois avant le début clinique [31] et ont été recherchés rétrospectivement chez 28 patients devenus diabétiques : 5 des 6 patients dépourvus d'anticorps anti-îlots étaient positifs pour l'anti-64kDa de 9 à 72 mois avant le début clinique de la maladie [32]. Les contraintes techniques (difficulté d'obtention des îlots humains) ont

limité l'emploi de ce marqueur dont la valeur prédictive pourra être plus largement testée maintenant que l'antigène reconnu a été identifié. D'autres auto-antigènes des cellules  $\beta$  ont été récemment caractérisés. La carboxypeptidase H, une enzyme des granules de sécrétion est reconnue par le sérum de certains patients [33]. Les granules de sécrétion contiennent également des antigènes cibles de clones lymphocytaires T anti-

## RÉFÉRENCES

38. Ziegler AG, Dumont Herskowitz R, Jackson RA, Soeldner JS, Eisenbarth GS. Predicting type I diabetes. *Diabetes Care* 1990 ; 13 : 762-75.
39. Srikanta S, Ganda OP, Gleason RE, Jackson RA, Soeldner JS, Eisenbarth GS. Pre-type I diabetes : linear loss of beta-cell response to intravenous glucose. *Diabetes* 1984 ; 33 : 717-20.
40. Baudon MA, Ferré P, Penicaud L, et al. Normal insulin sensitivity during the phase of glucose intolerance but insulin resistance at the onset of diabetes in the spontaneously diabetic BB rat. *Diabetologia* 1989 ; 32 : 839-44.
41. The Canadian-European randomized control trial group. Cyclosporin-induced remission of IDDM after early intervention. Association of 1 yr of cyclosporin treatment with enhanced insulin secretion. *Diabetes* 1988 ; 37 : 1574-82.
42. Todd JA, Bell JI, McDevitt HO. HLA-DQ $\beta$  gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1987 ; 329 : 599-604.
43. Vallet-Colom I, Levy-Marchal C, Zarrouk D, et al. HLA-DQB1 codon 57 and genetic susceptibility to type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in French children. *Diabetologia* 1990 ; 33 : 174-6.
44. Awata T, Kuzuya T, Matsuda A, et al. High frequency of aspartic acid at position 57 of HLA-DQ  $\beta$ -chain in Japanese IDDM patients and nondiabetic subjects. *Diabetes* 1990 ; 39 : 266-9.
45. Tarn AC, Thomas JM, Dean BM, et al. Predicting insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1988 ; 1 : 845-50.
46. McCullough DK, Klaff LJ, Kahn SE, et al. Nonprogression of subclinical  $\beta$ -cell dysfunction among first-degree relatives of IDDM patients. 5-yr follow-up of the Seattle family study. *Diabetes* 1990 ; 39 : 549-56.
47. Chase HP, Voss MA, Butler-Simon N, Hoops S, O'Brien D, Dobersen MJ. Diagnosis of pre-type I diabetes. *J Pediatr* 1987 ; 111 : 807-12.
48. Thivolet C, Beaufrère B, Betuel H, et al. Islet cell and insulin autoantibodies in subjects at high risk for development of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus : the Lyon family study. *Diabetologia* 1988 ; 31 : 741-6.
49. Lesage C, Boitard C, Carel J-C, Roger M, Chaussain J-L, Bougnères PF. Bilan de trois années de dépistage de la phase préclinique du diabète juvénile insulino-dépendant. *Arch Fr Ped* 1990 ; 47 : 709-13.

modèles animaux de diabète auto-immun [40].

## Approches thérapeutiques dans le prédiabète

Au tout début du diabète clinique, l'immunosuppression par la ciclosporine A permet d'obtenir, après 1 an de traitement, des rémissions de l'insulino-dépendance dans 25 % à 50 % des cas selon les études [2, 3, 41]. Chez l'enfant, la durée de ces rémissions est en moyenne de 316  $\pm$  21 jours, variant entre 30 et 800 jours. Leur fin semble liée aux effets combinés d'une réserve limitée en insuline et d'une résistance à l'insuline d'installation progressive [4].

Un exemple récent illustre les possibilités d'une immunosuppression induite à un stade plus précoce. Nous avons suivi une fillette de 6 ans, dont la jumelle monozygote était devenue diabétique une année auparavant. Le dépistage avait révélé des anticorps anti-îlots à titre élevé, des anticorps anti-insuline, puis une destruction  $\beta$ -langerhansienne rapide faisant s'effondrer l'insulinosécrétion et provoquant une intolérance au glucose (figure 2). Dans cette situation spontanément irréversible, l'immunosuppression par la ciclosporine A, 24 mois après le début du traitement, a fait chuter le titre des anticorps anti-îlots et a normalisé la sécrétion d'insuline et la tolérance au glucose. Ce résultat thérapeutique encore isolé suggère tout l'intérêt d'une immunosuppression précoce.

## Conclusion

À la découverte cliniquement brutale du diabète, correspondant à la destruction massive du pancréas endocrine, l'effort actuel de dépistage vise à substituer un diagnostic biologique combinant l'étude de la prédisposition génétique, la détection de paramètres spécifiques d'auto-immunité et l'évaluation de la fonction des cellules  $\beta$ . Cette approche devrait nous permettre de mieux connaître l'histoire naturelle de la maladie et de sa longue phase préclinique. Elle devrait aussi logiquement conduire à des essais thérapeutiques tentant d'enrayer l'atteinte progressive des îlots de Langerhans ■

## Summary

### Prediction and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus

Type I diabetes is not currently a curable disease. Immunosuppression in recent onset patients allows frequent (25-50 %) remission of insulin dependency. A markedly reduced  $\beta$  cell mass at diagnosis probably accounts for the limited duration ( $\leq$  3 years) of these remissions, and emphasizes the need for earlier recognition of the disease process. The genetic susceptibility, exemplified by the concordance rate among monozygotic twins, is strongly linked to HLA-class II genes. Recent works have stressed the importance of specific DQ  $\beta$  and  $\alpha$  chain residues but accurate prediction of the genetic susceptibility cannot yet be achieved in the general population. However, in first degree relatives of diabetic patients, screening for islet cell antibodies allows a high (up to 80 %) prediction rate. Other immunological markers such as insulin autoantibodies positive subjects, measurement of the first phase of insulin secretion allow to detect early loss of  $\beta$  cell mass. The efficiency of immunosuppressive drugs at those early stages of the disease has to be evaluated. Our preliminary results are encouraging.

## TIRÉS A PART

J.C. Carel.