

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N° 153

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES

d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques

par

Caroline, MOREAU

née le 23/02/1980, au Mans

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2009

**Le diabète de type 1 fulminant :
une nouvelle entité chez les caucasiens ?
A propos de 3 cas**

Membres du Jury :

Président : Monsieur le Professeur KREMPF Michel
Directeur de thèse : Monsieur le Professeur CARIOU Bertrand
Membres : Madame le Docteur CHAILLOUS Lucy
Monsieur le Professeur CHARBONNEL Bernard
Monsieur le Professeur GAUTIER Jean-François

Sommaire

Sommaire	2
Abréviations	3
Introduction	4
Observations cliniques	10
I. Recueil de données	10
I.1 Données cliniques	10
I.2 Données biologiques	11
II. Première observation	12
III. Deuxième observation	15
IV. Troisième observation	18
Discussion	23
I. Revue de la littérature	23
II. Hypothèses sur les mécanismes de destruction des cellules β au cours du diabète fulminant	32
II.1 Analyse histologique	32
II.2 Rôle des virus	36
II.3 Rôle de l'immunogénétique	39
III. Limites.....	48
Conclusion.....	49
Bibliographie	50

Abréviations :

ADA	American Diabetes Association
Anti-GAD	Anti Décarboxylase de l'Acide Glutamique
Anti-IA2	Anti Insulinoma Antigen 2 ou Anti Tyrosine phosphatase
Bpm	Battements Par Minute
CRP	C-Reactive-Protein
ECBU	Examen Cyto-Bactériologique des Urines
ECL	Electrochimiluminescence-Elecsys-Roche
EFI	European Federation of Immunological Societies
FiO2	Fraction Inspirée en Oxygène
HbA1C	Hémoglobine glyquée
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICA	Anticorps anti-cellule d'îlot de Langerhans
IMC	Indice de Masse Corporelle
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SpO2	Saturation en Oxygène
PCR	Polymerase Chain Reaction
RIA	Radio-immunologie Assay
WHO	World Health Organization

Introduction

Le diabète est une affection métabolique caractérisée par la présence d'une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de sécrétion de l'insuline, d'anomalies de l'action de l'insuline sur les tissus cibles ou de l'association des deux.

L'hyperglycémie expose à des complications aiguës pouvant menacer le pronostic vital et à des complications chroniques entraînant une atteinte de différents organes tels que les yeux, les reins, le système nerveux périphérique, le cœur et le système vasculaire (1, 2, 3).

Plusieurs processus physiopathologiques sont impliqués dans le développement du diabète :

- La destruction des cellules β pancréatiques conduisant à un défaut de sécrétion de l'insuline.
- Des troubles du métabolisme glucidique, lipidique et protidique entraînant des anomalies d'action de l'insuline sur les tissus cibles, appelées insulino-résistance.

Ainsi, le défaut d'insuline résulte d'une sécrétion inadéquate en insuline et/ou d'une diminution de la réponse des tissus à l'insuline (4, 5).

Les symptômes d'hyperglycémie correspondent à une polyurie, une polydipsie, un amaigrissement et parfois à une hyperphagie et à des troubles visuels. L'hyperglycémie chronique favorise également les infections.

De façon aiguë, l'hyperglycémie non contrôlée peut être responsable de complications métaboliques menaçant le pronostic vital tels que la décompensation acido-cétosique, associée à une insulino-pénie, et le coma hyperosmolaire non cétosique.

A plus long-terme, l'hyperglycémie chronique expose à des complications telles que la rétinopathie avec risque de malvoyance, la néphropathie avec risque d'insuffisance rénale, la neuropathie avec risques de maux perforants plantaires, d'amputations, de pied de Charcot, les atteintes du système nerveux autonomes responsables de troubles gastro-intestinaux, génito-urinaires, cardio-vasculaires et de dysfonctions sexuels.

De plus, le diabète est associé à une incidence augmentée d'athéromatose au niveau cardio-vasculaire, cérébro-vasculaire et des artères périphériques. L'hypertension artérielle et les dyslipidémies sont également fréquemment associées au diabète.

A l'échelle individuelle, la question du typage nosographique d'un diabète au moment de sa découverte est essentielle dans la pratique du clinicien afin de le guider dans sa stratégie de prise en charge. Il se heurte à la problématique d'une possible et fréquente coexistence, chez un même patient, d'un défaut de sécrétion et d'un défaut d'action de l'insuline au niveau des tissus cibles avec pour conséquence une difficulté à déterminer, l'anomalie responsable en premier lieu de l'hyperglycémie.

L'ADA et la WHO proposent une classification nosographique du diabète, représentée dans le **tableau 1**, permettant d'individualiser le diabète de type 1, le diabète de type 2, le diabète gestationnel et les diabètes d'autres types (6, 7).

La grande majorité des diabètes s'inscrit dans l'une des deux grandes classes nosographiques, à savoir le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

Le diabète de type 1, encore appelé diabète du sujet jeune, représente 5 à 10% des diabètes. Il est lié à un défaut absolu de sécrétion en insuline, par un mécanisme auto-immun le plus souvent.

Le diabète de type 2 représente 90 à 95% des diabètes. Il est lié essentiellement à des mécanismes individuels d'insulino-résistance et à un défaut plus relatif de sécrétion en insuline.

Dans le diabète de type 1, l'OMS et l'ADA distinguent deux catégories :

- La forme auto-immune, nommée **diabète de type 1A**, incluant le classique diabète du sujet jeune et le diabète auto-immun lent de l'adulte (LADA).
- La forme idiopathique, nommée **diabète de type 1B**, susceptible de décompensations sur un mode céto-acidosique, sans mise en évidence de marqueurs d'auto-immunité.

Le diabète de type 1B est rare et se retrouve plus fréquemment dans les populations africaines et asiatiques. Il s'agit d'un groupe de diabètes atypiques, qui, à la différence du diabète de type 1A ne sont pas associés aux marqueurs de l'auto-immunité c'est à dire les anticorps anti-GAD, ICA, anti-insuline, anti-IA2.

Au sein de cette forme idiopathique de diabète de type 1, il peut être individualisé deux formes de diabète qui sont :

- Le diabète avec « tendance à la cétose » de l'Africain et le diabète tropical
- Le diabète de type 1 fulminant ou diabète japonais

Le diabète de l'Africain concerne essentiellement les populations migrantes originaires d'Afrique subsaharienne (8). La présentation initiale aiguë se caractérise par une hyperglycémie sévère et une cétose comme au cours du diabète de type 1A. Après l'initiation de l'insulinothérapie, une rémission prolongée est souvent possible avec un contrôle glycémique satisfaisant malgré l'arrêt de l'insuline (8).

Les études métaboliques montrent une diminution de l'insulino-sécrétion en réponse au glucose, en partie réversible avec l'amélioration du contrôle glycémique (9). Des niveaux variables d'insulino-résistance ont été observés, en particulier chez les sujets obèses (9). La présence d'une auto-immunité contre la cellule β est exceptionnelle (9). L'association avec les allèles HLA de susceptibilité au diabète de type 1A est variable selon les études (9). Les mécanismes moléculaires à l'origine de l'altération transitoire de la sécrétion d'insuline sont encore inconnus, mais pourraient impliquer des mécanismes de gluco et lipotoxicité, une altération de la sécrétion du glucagon, l'effet du stress, des facteurs génétiques (9). L'implication du stress oxydatif dans la dysfonction β -cellulaire est probable, avec la mise en évidence d'un déficit en glucose-6 phosphate deshydrogénase chez certains de ces patients (10). Récemment, il a été retrouvé une association entre le diabète de l'Africain et l'infection HHV-8, laissant suggérer que la phase aiguë de décompensation cétosique pourrait être liée à cette infection virale (11).

Le diabète de type 1 fulminant a été décrit en 2000 par Imagawa et al (12). Au sein de 56 patients japonais chez qui un diabète de type 1 était découvert, il individualisa des caractéristiques spécifiques communes chez onze de ces patient comprenant une décompensation acido-céto-sique sévère au moment de la découverte de leur diabète, l'absence de marqueurs d'auto-immunité et une quasi normalité de l'HbA1C contrastant avec le niveau élevé d'hyperglycémie. Par la suite, une étude de cohorte longitudinale japonaise a permis de mieux préciser la prévalence de cette nouvelle entité de diabète de type 1 au Japon (13). Elle correspondrait à 15-20% des diabètes de type 1 avec début marqué par une cétose ou une acido-cétose au Japon (14, 15).

Les mécanismes physiopathologiques du diabète de type 1 fulminant restent peu connus mais il semblerait exister une destruction brutale et irréversible des cellules β pancréatiques d'origine non immunologique, potentiellement favorisée par une infection virale, sur un terrain de prédisposition génétique, qui conduirait à une acidocétose sévère de survenue rapide.

Imagawa a proposé trois critères diagnostiques du diabète de type 1 fulminant qui sont les suivants (12) :

- La survenue d'une cétose ou d'une acidocétose rapidement après le début des symptômes d'hyperglycémie, soit environ 7 jours.
- Une hyperglycémie importante supérieure à 16mmol/L (>2.88g/L) associée à un niveau quasi normal d'HbA1C < 8.5% à la première visite
- Un niveau d'excrétion urinaire de peptide C inférieur à 10 μ g/jour ou un niveau à jeun de peptide C < 0.3ng/ml et < 0.5ng/ml après injection intraveineuse de glucagon ou postprandiale.

D'autres éléments seraient évocateurs d'un diabète de type 1 fulminant tels que (12) :

- L'absence de marqueurs d'auto-immunité (anticorps anti- GAD, anti-IA2, anti-insuline).
- Une élévation des enzymes pancréatiques (amylase, lipase, élastase-1).
- Un syndrome pseudo-grippal (fièvre, symptômes respiratoires) ou des symptômes gastro-intestinaux (douleur abdominale, nausées, vomissements) précédant la découverte du diabète.
- La survenue au cours de la grossesse ou dans le post-partum.

En dehors de la population japonaise et coréenne où le diabète de type 1 fulminant concernerait 7.1% de cas de diabète de type 1 nouvellement diagnostiqués (16), on ne retrouve que quelques cas limités de diabètes de type 1 fulminant décrits dans les autres ethnies : deux cas en Chine (17), un cas aux Philippines (18), un cas évocateur aux Pays Bas mais chez un nourrisson dans un contexte d'infection virale à échovirus (19). Chez les caucasiens, Pozzilli n'avait pas retrouvé de diabète fulminant au sein d'une cohorte italienne de patients caucasiens chez qui l'on découvrait un diabète de type 1 (groupe IMDIAB) (20).

Cependant, nous rapportons, à travers ce travail, trois observations de patients français et caucasiens dont les caractéristiques seraient fortement évocatrices d'un diabète de type 1 fulminant (21).

L'objectif principal de ce travail était de décrire l'observation de ces trois patientes et d'en discuter les caractéristiques cliniques et biologiques à travers une revue de la littérature concernant le diabète de type 1 fulminant.

La description originale du diabète de type 1 fulminant parmi des sujets caucasiens sera une occasion de rediscuter les mécanismes physiopathologiques potentiellement en jeu dans cette forme de diabète atypique.

Tableau 1 : Classification étiologique du diabète. D'après l'ADA (6).

I. Type 1 diabetes (β -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)

- A. Immune mediated
- B. Idiopathic

II. Type 2 diabetes (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)

III. Other specific types

A. Genetic defects of β -cell function

- 1. Chromosome 12, HNF-1 α (MODY3)
- 2. Chromosome 7, glucokinase (MODY2)
- 3. Chromosome 20, HNF-4 α (MODY1)
- 4. Chromosome 13, insulin promoter factor-1 (IPF)
- 5. Chromosome 17, HNF-1 β (MODY5)
- 6. Chromosome 2, *NeuroD1* (MODY6)
- 7. Mitochondrial DNA
- 8. Others

B. Genetic defects in insulin action

- 1. Type A insulin resistance
- 2. Leprechaunism
- 3. Rabson-Mendenhall syndrome
- 4. Lipotrophic diabetes
- 5. Others

C. Diseases of the exocrine pancreas

- 1. Pancreatitis
- 2. Trauma/pancreatectomy
- 3. Neoplasia
- 4. Cystic fibrosis
- 5. Hemochromatosis
- 6. Fibrocalculous pancreatopathy
- 7. Others

D. Endocrinopathies

- 1. Acromegaly
- 2. Cushing's syndrome
- 3. Glucagonoma
- 4. Pheochromocytoma
- 5. Hyperthyroidism
- 6. Somatostatinoma
- 7. Aldosteronoma
- 8. Others

E. Drug- or chemical-induced

- 1. Vacor
- 2. Pentamidine
- 3. Nicotinic acid
- 4. Glucocorticoids
- 5. Thyroid hormone
- 6. Diazoxide
- 7. β -Adrenergic agonists
- 8. Thiazides
- 9. Dilantin
- 10. α -Interferon
- 11. Others

F. Infections

- 1. Congenital rubella
- 2. Cytomegalovirus
- 3. Others

G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes

- 1. "Stiff-man" syndrome
- 2. Anti-insulin receptor antibodies
- 3. Others

H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes

- 1. Down's syndrome
- 2. Klinefelter's syndrome
- 3. Turner's syndrome
- 4. Wolfram's syndrome
- 5. Friedreich's ataxia
- 6. Huntington's chorea
- 7. Laurence-Moon-Biedl syndrome
- 8. Myotonic dystrophy
- 9. Porphyria
- 10. Prader-Willi syndrome
- 11. Others

IV. Gestational diabetes mellitus

Patients with any form of diabetes may require insulin treatment at some stage of their disease. Such use of insulin does not, of itself, classify the patient.

Observations cliniques

I. Recueil de données :

I.1 Données cliniques :

Il s'agissait d'observations de patients au moment de la découverte de leur diabète, pris en charge au CHU de Nantes ou au CHR de Vannes.

Rétrospectivement, alors que nous nous interrogeons sur le type nosographique de leur diabète, les caractéristiques cliniques et biologiques nous sont apparues similaires à celles du diabète de type 1 fulminant.

Le premier élément évocateur d'un diabète de type 1 fulminant était la discordance entre une glycémie très élevée au moment du diagnostic associée à une décompensation acido-cétosique très marquée et une HbA1C quasiment normale.

Les autres critères recherchés et présents, définis par Imagawa (12), étaient :

- La survenue d'une acidocétose rapidement après le début des symptômes d'hyperglycémie
- Un niveau à jeun de peptide C < 0.3 ng/mL
- L'absence de marqueurs d'auto-immunité.

I.2 Données biologiques :

La détermination des concentrations plasmatiques du peptide C, des anticorps anti-GAD65 et le dosage de l'HbA1C ont été effectués au laboratoire de Biochimie du CHU de Nantes.

La concentration sérique du **peptide C** a été déterminée, à jeun par électrochimiluminescence (technique ECLIA, Elecsys 2010®, Roche, Meylan, France). Cette mesure du peptide C à jeun a pu être complétée chez une patiente par une mesure du peptide C après stimulation par le glucagon.

Le dosage de l'**HbA1C** a été effectué par chromatographie liquide haute performance (technique HPLC, Tosoh Biosciences, Lyon, France).

Le dosage des auto-anticorps a été réalisé au moment du diagnostic de diabète. Les concentrations sériques des **anticorps anti-GAD65** ont été déterminées par technique immunoradiométrique (IRMA, trousse GAD-AB®, Cisbio, Gif-sur-Yvette, France). Le dosage des **ICA** et des **anticorps anti-IA2** a été effectué à l'EFS du CHU de Rennes, respectivement par immunofluorescence indirecte sur coupes de pancréas humain congelé et par technique RIA.

Le **Groupage HLA de classe II** a été réalisé au laboratoire d'Histocompatibilité et d'Immunogénétique du CHU de Nantes, accrédité EFI depuis 1995 au sein du laboratoire d'analyses de biologie médicale de l'Etablissement Français du Sang des Pays de la Loire. Il s'agissait d'une technique de biologie moléculaire de type PCR SSO Luminex. Le groupage HLA classe II était donné selon la nomenclature WHO 2004.

II. Première observation :

Mademoiselle S. A, née le 08/01/1986, a été hospitalisée dans le service de Diabétologie du CHU de Nantes, via les urgences et le service de réanimation, en décembre 2004 pour une découverte de diabète.

II.1 Antécédents familiaux :

Elle n'a pas d'antécédents familiaux particuliers et notamment pas d'histoire familiale de diabète.

II.2 Antécédents personnels :

Elle n'avait pas d'antécédents personnels en dehors d'un tabagisme actif. Elle est d'origine caucasienne. Son seul traitement était une contraception œstro-progestative par DAILY GE®.

II.3 Histoire de la maladie :

Cette jeune femme de 18 ans se plaignait de douleurs abdominales associées à des nausées depuis 6 jours lorsqu'elle fut admise au Service d'Accueil des Urgences du CHU de Nantes. Il n'y avait pas de notion d'amaigrissement, ni de syndrome polyuro-polydipsique (Tableau 2, p. 22).

II.4 Examen clinique :

Elle présentait des vomissements incoercibles et des troubles de la vigilance avec un score de Glasgow mesuré à 9/15, motivant un transfert rapide dans le service de Réanimation.

Il existait une hypothermie à 35°C. La pression artérielle était à 122/69 mmHg avec une tachycardie à 118 bpm, et une polypnée à 40/min. La SpO2 était à 100%. Il n'y avait pas d'instabilité hémodynamique. L'examen clinique retrouvait une douleur abdominale diffuse, sans défense. Elle pesait 50 kg pour 160 cm soit un IMC à 19,5kg/m².

II.5 Examens complémentaires :

Les données concernant les dosages biologiques sont résumés dans le tableau 4 (p.23).

A son admission, la glycémie veineuse était élevée à 12g/L, associée à une acidocétose sévère ce dont témoignaient les trois croix de cétonurie sur la bandelette urinaire et le pH artériel à 6,94 avec des bicarbonates à 2,5 mEq/L.

L'hémogramme retrouvait une hyperleucocytose à polynucléophiles à 37 Giga/L isolée. Il existait des signes de déshydratation extra-cellulaire avec une natrémie corrigée à 144 mmol/L associée à une insuffisance rénale fonctionnelle (créatinine à 192mmol/L et urée à 16.3mmol/l) et une hyperkaliémie à 6.1mmol/L.

Aucun facteur déclenchant d'origine infectieuse n'a été retrouvé avec un ECBU et deux séries d'hémocultures stériles. L'ASP et la radiographie thoracique étaient normales. L'échographie abdominale retrouvait un épanchement péri-hépatique minime, sans anomalie visible.

Au moment de l'admission, le dosage plasmatique des enzymes pancréatiques était normal avec une lipasémie à 0,72 μ kat/L [0,00-1,00] avec une élévation transitoire secondaire et modérée, 7 jours plus tard avec une lipasémie à 7,06 μ kat/L et une amylasémie : 3,48 μ kat/L [0,00-1,37]. Le scanner abdominal était normal, n'apportant pas d'argument pour une pancréatite aigüe.

Le niveau d'HbA1C était subnormal à 6,4%, à l'admission.

Les anticorps anti-GAD, anti-IA2, ICA, et anti-thyroperoxidase étaient négatifs. Les anticorps anti-GAD ont été dosés une seconde fois 3 ans après la découverte du diabète et restaient indétectables.

Elle était en euthyroïdie avec une TSH à 3.53 μ UI/L.

Elle était hétérozygote pour les haplotypes HLA-DRB1*07/DRB1*04 et HLA-DQB1*02/DQB1*03 ce qui est indiqué dans le Tableau 3 (p.22).

Le bilan à la recherche de complications du diabète était négatif.

Deux mois plus tard, après résolution de cet épisode de décompensation métabolique, le dosage plasmatique de peptide C à jeun était inférieur à la limite de détection (<0,1 ng/mL).

II.6 Evolution clinique :

La prise en charge initiale s'est faite par insulinothérapie et réhydratation hydro sodée intraveineuses, permettant une normalisation de la réserve alcaline et une disparition des symptômes en 72h.

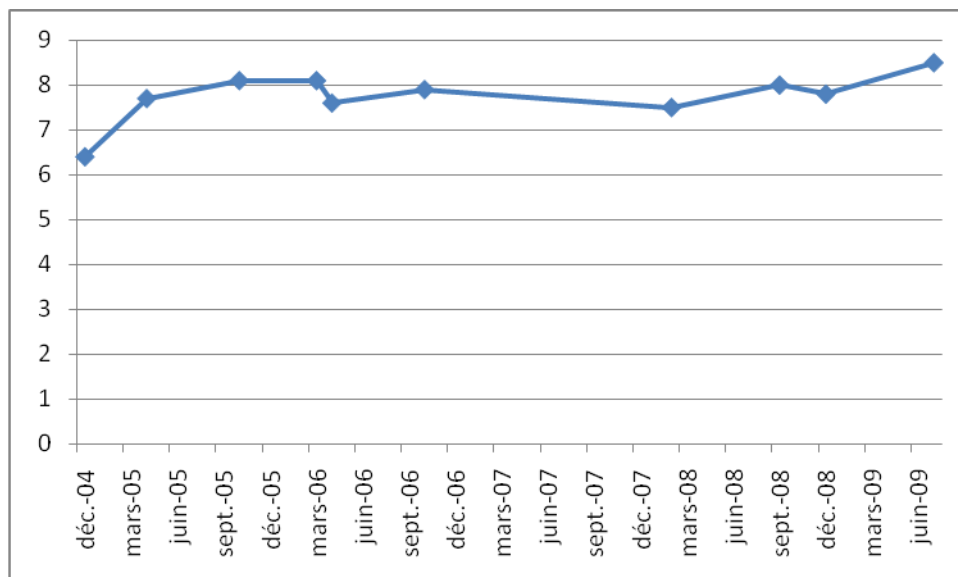
Un relais par une injection sous-cutanée d'analogue lent, la glargine, et une injection sous-cutanée d'analogue rapide, l'insuline aspart, avant chaque repas a ensuite été mis en place.

Aucune phase de rémission n'a été constatée.

En raison d'une instabilité glycémique, une insulinothérapie par pompe percutanée a été débutée 16 mois plus tard. Par la suite, l'équilibre glycémique est toujours resté insuffisant malgré la pompe ce qui est indiqué dans le Graphique 1.

A 4 ans de la découverte du diabète, le niveau d'HbA1C reste élevé à 8,5%, avec des besoins en insuline estimés à 49 UI par jour, soit 0,9 U/kg/j. L'auto-surveillance est insuffisante avec moins d'un contrôle glycémique par jour. Le bilan des complications du diabète reste négatif.

Graphique 1 : Evolution de l'HbA1C pour la patiente 1.



III. Deuxième observation :

Madame S. M, née le 20/05/1964, a été hospitalisée en janvier 2007 dans le service de Diabétologie du CHU de Nantes, via les urgences, pour une découverte de diabète.

III.1 Antécédents familiaux :

Elle n'a pas d'antécédents familiaux et notamment pas d'histoire familiale de diabète.

III.2 Antécédents personnels :

Elle n'avait aucun antécédent personnel. Elle avait eu trois grossesses menées à terme de déroulement normal avec un poids de naissance pour ses trois enfants inférieur à 4000g. Son seul traitement comprenait une contraception œstro-progestative par TRINORDIOL®. Elle est caucasienne d'origine française.

III.3 Histoire de la maladie :

Cette patiente de 42 ans se plaignait d'un syndrome pseudo-grippal associant fièvre et asthénie depuis 5 jours suivi par l'apparition de nausées, vomissements et de douleurs abdominales intenses 24 h avant qu'elle soit admise au Service d'Accueil des Urgences du CHU de Nantes. Il n'y avait pas de syndrome polyuro-polydipsique, ni d'amaigrissement. Elle pesait 60.2 kg pour une taille de 150 cm, soit un IMC à 26 kg/m² (Tableau 2, p.22).

III.4 Examen clinique :

A l'examen clinique, on notait une apyrexie, une pression artérielle à 113/69 mmHg, une tachycardie à 123/min et une polypnée à 33/min avec une SpO₂ à 100% sous oxygénothérapie (FiO₂ à 28%). Le score de Glasgow était à 15. Il existait des douleurs abdominales, sans défense.

La prise en charge initiale s'est faite dans le service de réanimation.

III.5 Examens complémentaires :

Les données concernant les dosages biologiques sont résumés dans le tableau 4 (p.23).

A son admission, la glycémie veineuse était élevée à 5.36 g/dL, associée à une acidocétose ce dont témoignait les 3 croix d'acétone sur la bandelette urinaire, le pH artériel à 7.05 et les bicarbonates à 3,1 mEq/L.

Il existait une déshydratation, majoritairement extracellulaire, avec une hypernatrémie corrigée à 146 mmol/L et une insuffisance rénale d'allure fonctionnelle avec une créatinine à 158 μ mol/L et une urée à 17 mmol/L. La kaliémie initiale était augmentée à 5.9 mmol/L. L'hémogramme était normal et la CRP était modérément augmentée à 9.3 mg/L.

Aucun point d'appel infectieux n'a été retrouvé. Les hémocultures et l'ECBU sont restés stériles.

La lipasémie et les enzymes hépatiques étaient normaux. L'ASP, l'échographie abdominale et le scanner abdomino-pelvien étaient normaux.

L'électrophorèse des protéides sériques retrouvait une hypoalbuminémie à 32 g/L (N > 40,2g/L) et une hypogammaglobulinémie à 6,5 g/L (N > 8,0 g/L).

Le niveau d'HbA1C au moment de l'admission était normal à 5,6%, sans anomalie sur l'électrophorèse de l'hémoglobine.

Le dosage plasmatique de peptide C à jeun était inférieur à la limite de détection (N < 0,1 ng/mL) à la fois au sixième jour de son hospitalisation et après résolution de cet épisode de décompensation métabolique 3 mois plus tard et 8 mois plus tard.

Elle était en euthyroïdie avec une TSH à 2.09 μ UI/mL.

Les anticorps anti-GAD, anti-IA2, ICA, et anti-thyroperoxidase étaient négatifs au moment de l'admission. Les anticorps anti-GAD ont été contrôlés 3 mois après le diagnostic de diabète et étaient toujours négatifs.

Il existait une homozygotie pour les haplotypes HLA-DRB1*07 et HLA-DQB1*02 ce qui est indiqué dans le tableau 3 (p.21).

Le dosage du Glucagon deux mois après la découverte du diabète était normal à 93 ng/L [50-250ng/L].

III.6 Evolution clinique :

La prise en charge initiale s'était faite dans le service de Réanimation, par insulinothérapie et réhydratation hydro sodée intraveineuses. Les symptômes ont disparu après 2 jours de traitement.

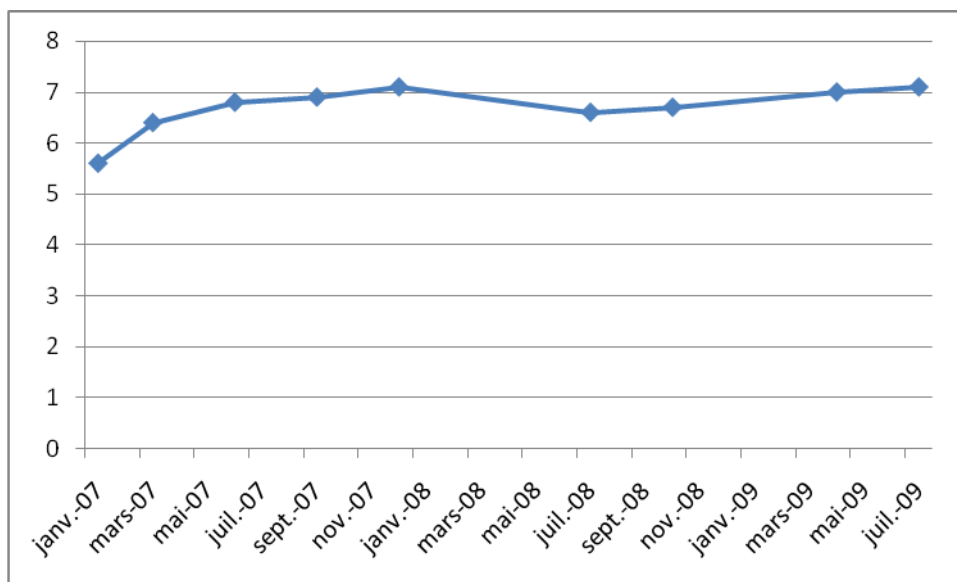
Un relais par une injection sous-cutanée d'analogue lent, la glargine, et une injection sous-cutanée d'analogue rapide, l'insuline aspart, avant chaque repas a été ensuite mis en place.

Le bilan à la recherche de complications du diabète était négatif.

Aucune phase de « lune de miel » n'a été constatée. Le graphique 2 représente l'évolution des HbA1C.

A deux ans de la découverte du diabète, le niveau d'HbA1C est à 7,1%, avec des besoins en insuline estimés à 56 UI par jour, soit 0.97 U/kg/j. Le bilan des complications du diabète reste négatif.

Graphique 2 : Evolution de l'HbA1C pour la patiente 2.



IV. Troisième observation :

Madame G. N, née le 05/08/1941, a été hospitalisée en janvier 2008 à l'hôpital de Vannes, pour une découverte de diabète.

IV.1 Antécédents familiaux :

Elle ne présente pas d'antécédents familiaux et notamment pas d'histoire familiale de diabète.

IV.2 Antécédents personnels :

Elle était traitée par 20 mg/j de prednisone dans le cadre d'arthralgies des membres inférieurs non étiquetées. Elle présente un trouble bipolaire et une hypertension artérielle, qui étaient traités par valpromide et par spironolactone respectivement.

Elle est d'origine caucasienne.

IV.3 Histoire de la maladie :

Cette femme de 66 ans présentait un syndrome confusionnel depuis 24 heures lorsqu'elle fut hospitalisée en Réanimation. Il n'y avait pas de notion d'amaigrissement, ni de syndrome pseudo-grippal, ni de symptomatologie abdominale dans les jours précédents son admission (Tableau 2, p.22).

IV.4 Examen clinique :

En dehors des troubles de conscience, l'examen clinique était normal. Son IMC était à 22,3 kg/m² au moment de son admission.

IV.5 Examens complémentaires :

Les données concernant les dosages biologiques sont résumés dans le tableau 4 (p.23).

La glycémie veineuse était élevée à 12,13g/L, associée à une acidocétose sévère ce dont témoignaient une cétonémie capillaire à 5 mmol/L et un pH artériel à 6,98 avec des bicarbonates à 3,0 mEq/L.

Il existait une insuffisance rénale fonctionnelle avec une créatinine à 216 μ mol/L et une urée à 27.3 mmol/L. La natrémie corrigée était à 148 mmol/L et la kaliémie à 4.9 mmol/L. Le dosage plasmatique des enzymes pancréatiques était élevé au moment de l'admission avec une lipasémie à 118 UI/L [0-60] et une amylasémie à 1847 UI/L [0-100]. Le scanner abdominopelvien et l'échographie abdominale étaient normaux, n'apportant pas d'argument pour une pancréatite aiguë.

Le niveau d'HbA1C était modérément augmenté à 6,8%, au moment de l'admission.

Le dosage des anticorps anti-GAD et des ICA était négatif au moment de la découverte du diabète. Le dosage des anticorps anti-thyroperoxydase réalisé 4 mois plus tard était négatif.

Elle était hétérozygote pour les haplotypes HLA-DRB1*01/DRB1*04 et HLA-DQB1*03/DQB1*05, représenté dans le tableau 3 (p.22).

Le dosage plasmatique de peptide C à jeun à 5 jours de la découverte du diabète et sous stimulation par glucagon réalisé 18 jours après la découverte du diabète étaient inférieurs à la limite de détection (<0,1 ng/mL).

IV.6 Evolution clinique :

La prise en charge initiale s'est faite dans un service de réanimation par insulinothérapie et réhydratation hydro sodée intraveineuses. Les troubles de conscience se sont améliorés rapidement. La correction de la réserve alcaline était constatée le 3^{ème} jour.

Un relais par une injection sous-cutanée d'analogue lent, la glargine, et une injection sous-cutanée d'analogue rapide, l'insuline aspart, avant chaque repas a pu ensuite être mis en place.

Le bilan à la recherche de complications du diabète était négatif.

Aucune phase de rémission n'a été constatée. Il existait une instabilité glycémique importante représentée dans le Graphique 3.

A 1 an de la découverte de son diabète, le niveau d'HbA1C est à 7.6%, avec des besoins en insuline estimés à 46 UI par jour, soit 1.04 U/kg/j. Son traitement comprend 7 mg de prednisone, du valpromide, du calcium 500mg, et du chlorure de potassium 2cp/j. Le bilan des complications du diabète reste négatif.

Graphique 3 : Evolution de l'HbA1C pour la patiente 3.

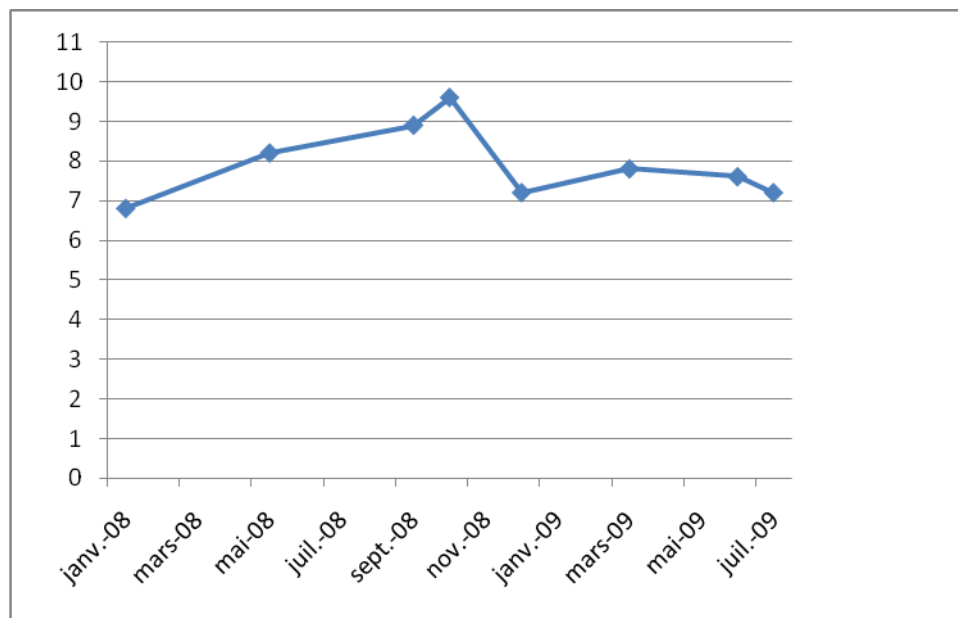


Tableau 2 : *Symptômes à la découverte du diabète fulminant chez les patientes caucasiennes :*

Patients	Sexe	Age (ans)	Durée avant le diagnostic (jours)	Soif	Amaigrissement	Syndrome pseudo-grippal	Douleur abdominale	Troubles de conscience
1	F	18	6	-	-	-	+	+
2	F	42	5	-	-	+	+	-
3	F	66	1	-	-	-	-	+

Tableau 3 : *Haplotypes HLA de classe II chez les patientes caucasiennes.*

Haploype DRB1-DQB1		
patiente 1	DRB1*07-DQB1*02	DRB1*04-DQB1*03
patiente 2	DRB1*07-DQB1*02	DRB1*07-DQB1*02
patiente 3	DRB1*01-DQB1*03	DRB1*04-DQB1*05

Tableau 4 : *Données biologiques au moment de la découverte du diabète fulminant chez les patientes caucasiennes :*

Caractéristiques	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Glycémie à jeun (g/L)	12.00	5.36	12.13
pH artériel	6.94	7.05	6.98
HbA1C (%)	6.4	5.6	6.8
Peptide-C à jeun (ng/mL)	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Amylase *	2.5	nd	18.5
Lipase *	7.06	1.0	1.96
Na+ (mmol/L)	144	146	148
K+ (mmol/L)	6.1	5.9	4.9
Cholestérol total (g/L)	1.29	1.19	2.26
Triglycérides (g/L)	0.89	0.84	1.43
LDL (g/L)	0.78	0.57	1.22
HDL (g/L)	0.33	0.45	0.76
Anti-GAD	-	-	-
Anti-IA-2	-	-	nd
ICA	-	-	-
Anti-thyroperoxydase	-	-	-

*Les valeurs sont exprimées en multiple de la limite supérieure de la normale
nd : non déterminé

Discussion

I. Revue de la littérature :

Par ce travail, nous rapportons trois observations fortement évocatrices d'un diabète fulminant chez des patientes caucasiennes, caractérisées par un déficit d'insulino-sécrétion :

- **D'apparition brutale** ce dont témoigne la courte durée des symptômes d'hyperglycémie précédant le diagnostic de diabète
- **Sévère** ayant nécessité une prise en charge initiale en réanimation
- **Total** puisque la mesure de peptide-C était nulle et qu'aucune phase de rémission pourtant classique dans le diabète de type 1A n'a été observée.
- Non associé aux **marqueurs d'auto-immunité**.

L'originalité de ce travail est, qu'à notre connaissance, il s'agirait des trois premières descriptions de diabète fulminant chez des sujets caucasiens (21).

Les données épidémiologiques confirment que la prévalence du diabète fulminant au Japon serait de l'ordre de 15 à 20% des diabètes de type 1 avec un début marqué par une cétose ou une acido-cétose (13, 14).

En Corée, la prévalence avoisinerait les 7.1% de diabète de type 1 nouvellement diagnostiqués et 30.4% en ne tenant compte que des adultes (16).

Nous pouvons émettre deux hypothèses concernant cette différence de prévalence entre les populations asiatiques et caucasiennes. La première serait que le diabète de type 1 fulminant pourrait être une entité spécifique à la population asiatique et la seconde serait que la forte prévalence du diabète de type 1A masquerait les formes plus exceptionnelles de diabète de type 1 fulminant au sein des populations caucasiennes.

I.1 Caractéristiques cliniques :

Nos trois patientes caucasiennes ont révélé leur diabète à un **âge adulte**. De même, dans les séries japonaises, si ce diabète peut apparaître entre 1 et 80 ans, l'âge moyen de découverte se situe à 39.1 +/- 15.7 ans, avec seulement 8.7% des patients ayant un âge de découverte avant 20 ans (15). Par conséquent, plus de 90% des patients japonais ayant un diabète de type 1 fulminant ont connu la découverte de leur diabète à l'âge adulte ce qui constitue une différence notable avec le diabète de type 1A pour lequel l'âge de découverte prédomine pendant l'enfance (22).

Il s'agit d'une forme sévère de diabète au moment de sa révélation, ayant nécessité une prise en charge initiale en réanimation pour nos trois patientes. Dans la littérature japonaise, il existe de nombreux cas rapportés de décès, survenant parfois moins d'une heure après l'admission (23, 24). Il existerait des articles japonais mentionnant des décès par arrêt cardio-respiratoire, des dysfonctions cardiologiques comprenant des ondes T inversées sur l'ECG, des fibrillations auriculaires et des arrêts cardiaques d'origine indéterminée. Ces articles japonais ne sont pas traduits en anglais.

Les données de la littérature sur le diabète de type 1 fulminant sont quasi exclusivement japonaises. Les résultats concernant une étude japonaise de comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques entre le diabète fulminant et le diabète de type 1A figurent dans les tableaux 5 et 6 (15).

Dans notre série, le diabète fulminant ne concernait que des **femmes**. Pourtant, il n'est pas décrit de co-ségrégation entre le diabète fulminant et le sexe dans les séries japonaises. Il semblerait toutefois, que l'âge de survenue du diabète soit significativement plus jeune chez les femmes (35.1 +/- 15.8 ans) que chez les hommes (42.8 +/- 14.8 ans) ($p=0.0015$) (15).

La révélation du diabète s'est faite pour nos trois patientes au cours de la **période hivernale** en décembre et janvier. Dans les séries japonaises, on retrouve également un facteur saisonnier dans la découverte du diabète, mais prédominant au mois de mai avec une incidence moyenne quasiment doublée par rapport à celle du reste de l'année (15). Cependant, cette variable saisonnière n'a pas été retenue comme critère significatif propre au diabète de type 1 fulminant.

Les **symptômes précédents la découverte du diabète** étaient caractérisés par une **douleur abdominale** pour deux de nos patientes, ce qui correspond aux données des séries

japonaises dans lesquelles il est décrit que 72.5% des patients ayant un diabète de type 1 fulminant ont présenté ce symptôme au moment de la découverte du diabète contre 7.5% des patients ayant un diabète de type 1A (Tableau 5).

Le **syndrome pseudo-grippal** n'a été retrouvé que chez une de nos patientes mais correspondrait à 71.7% des patients japonais au moment de la découverte d'un diabète de type 1 fulminant (Tableau 5). Il s'agissait d'un symptôme significativement plus fréquent dans le diabète de type 1 fulminant que dans le diabète de type 1A dans l'étude de comparaison japonaise (15).

Deux de nos patientes ont présenté des **troubles de conscience** au moment du diagnostic ce qui est également un signe retrouvé de façon significativement plus élevé chez les patients japonais présentant un diabète fulminant (21%) par rapport aux patients présentant un diabète de type 1A (5.3%) (Tableau 5).

Le **syndrome polyuro-polydipsique** n'était pas constaté chez nos patientes peut-être masqué par le syndrome pseudo-grippal pour l'une et les troubles de conscience pour les deux autres.

La **durée des symptômes** précédents la découverte du diabète était brève, inférieure à 6 jours, ce qui correspondait aux séries japonaises avec une moyenne de 4.4 +/- 3.1 jours ce qui était significativement plus court que dans le diabète de type 1A avec une moyenne de 36.4 +/- 25.1 jours (15) (Tableau 5).

Tableau 5 : Comparaison des symptômes à la découverte du diabète entre les sujets ayant un diabète de type 1 fulminant et les sujets ayant un diabète de type 1A
D'après Hanafusa et Imagawa (15)

Caractéristiques	Diabète de type 1 fulminant	Diabète de type 1A	P value
Durée des symptômes (jours)	4.4 +/- 3.1	36.4 +/- 25.1	NA
Symptômes			
Soif	93.7	93.3	NS
Amaigrissement (kg)	3.5 +/- 2.7	5.5 +/- 3.7	< 0.0001
Syndrome pseudo-grippal	71.7	26.9	< 0.0001
Fièvre	60.0	ND	NA
Odynophagie	25.2	ND	NA
Frilosité	12.0	ND	NA
Céphalées	11.5	ND	NA
Symptômes abdominaux	72.5	7.5	< 0.0001
Nausées, vomissements	65.4	ND	NA
Douleur épigastrique	39.2	ND	NA
Douleur hypogastrique	11.0	ND	NA
Troubles de conscience	45.2	5.3	< 0.0001
Association avec une grossesse	21.0	1.5	0.0003

Les données sont représentées en moyenne +/- DS ou %.

NA : Non applicable, ND : Non déterminé, NS : Non significatif

I.2 Caractéristiques biologiques :

Nous avons constaté chez nos trois patientes des **niveaux glycémiques très élevés** au moment de la découverte contrastant avec des **HbA1C quasi normales**. Les diagnostics différentiels de sous-estimation de l'HbA1C ont été écartés par la réalisation d'une électrophorèse de l'hémoglobine, l'absence d'anémie concomitante ou d'histoire de transfusion sanguine récente.

Cette remarquable différence entre le niveau d'HbA1C quasi normal et le niveau glycémique important correspond à l'une des grandes différences entre le diabète de type 1 fulminant et le diabète de type 1A. Il pourrait s'expliquer par la rapidité d'installation de la maladie.

Le niveau d'**acidose** était très marqué chez nos trois patientes ce qui se retrouvait dans le diabète fulminant des asiatiques avec plus de 90% des patients ayant un pH inférieur à 7.35 au moment de la découverte, ce qui était significativement plus marqué que dans le diabète de type 1A (15).

L'élévation des enzymes pancréatiques exocrines était présente chez deux patientes ce qui était un élément retrouvé dans les séries japonaises, sans nécessairement qu'une pancréatite aigue soit associée (15). Le dosage de l'élastase-1 n'a pas été réalisé chez nos patientes car il ne s'agissait pas d'un dosage réalisé en routine dans notre laboratoire. Le scanner abdomino-pelvien et l'échographie abdominale étaient normaux, permettant d'éliminer une pancréatopathie sous-jacente, tels qu'une pancréatite aigue, une pancréatite chronique d'origine alcoolique, un cancer du pancréas.

Il a été toutefois décrit dans la littérature, un cas de diabète de type 1 fulminant avec une hypertrophie du pancréas révélée sur l'échographie abdominale et le scanner abdominal, avant la découverte du diabète (25).

Les troubles hydro électrolytiques étaient marqués chez nos patientes par une tendance à la déshydratation extracellulaire avec une natrémie corrigée à la glycémie normale ou modérément élevée et une hyperkaliémie. Dans les séries japonaise, l'hyperkaliémie est également retrouvée de façon significativement plus élevée chez les patients ayant un diabète de type 1 fulminant que chez les patients ayant un diabète de type 1A (15). En revanche, les natrémies rapportées sont basses, mais il n'est pas précisé s'il s'agit ou non de natrémies corrigées à la glycémie. Le désordre métabolique observé dans le diabète de type 1 fulminant semble plus sévère que dans le diabète de type 1A (Tableau 6) (15).

Les **auto-anticorps** n'ont pas été retrouvés chez les trois patientes caucasiennes ce qui est une caractéristique classique dans le diabète de type 1 fulminant chez les Japonais (15) même s'il a été retrouvé quelques cas exceptionnels avec des anticorps anti-GAD mais habituellement à un faible titre et d'apparition transitoire (15, 26).

Le **niveau du peptide C à jeun** était indétectable chez les trois patientes caucasiennes à distance de l'épisode aigu métabolique. Pour l'une d'entre elles, la stimulation du peptide C sous glucagon a été réalisée et restait indétectable. Ces résultats étaient également retrouvés dans les séries japonaises (15). Le niveau du peptide C était bas aussi bien à jeun qu'après une épreuve de stimulation, en faveur d'une perte quasi complète des cellules β de Langerhans.

Tableau 6 : Comparaison des données biologiques dans le diabète de type 1 fulminant et dans le diabète de type 1A.
D'après Hanafusa et Imagawa (15)

Caractéristiques	Diabète de type 1 fulminant	Diabète de type 1A	P value
Glycémie à jeun (mg/dL)	800+/-360	434+/-213	< 0.0001
pH artériel	7.125 +/- 0.125	7.309 +/- 0.124	< 0.0001
HbA1C (%)	6.4 +/- 0.9	12.2 +/- 2.2	NA
Peptide C urinaire des 24h (µg/j)	4.3 +/- 4.0	21.0 +/- 14.8	NA
Peptide C plasmatique à jeun (nmol/L)	0.10 +/- 0.07	0.23 +/- 0.13	NA
Peptide C après stimulation (nmol/L)	0.10 +/- 0.10	0.40 +/- 0.26	NA
Elévation des enzymes pancréatiques	98/2	17/26	< 0.0001
Amylase	74/54	11/81	< 0.0001
Lipase	54/9	1/37	< 0.0001
Elastase-1	50/9	5/38	< 0.0001
Na+ (mEq/L)	131 +/- 9	137 +/- 4	< 0.0001
K+ (mEq/L)	5.5 +/- 1.2	4.3 +/- 0.8	< 0.0001
Cl ⁻ (mEq/L)	94 +/- 10	101 +/- 5	< 0.0001
ASAT (UI/L)	49 +/- 83	22 +/- 17	0.004
ALAT (UI/L)	44 +/- 51	26 +/- 33	0.003
Cholestérol total (mg/dL)	198 +/- 60	215 +/- 64	NS
Triglycérides (mg/dL)	182 +/- 62	118 +/- 88	0.002
Anti-corps			
Anti-GAD	7/138	114/14	< 0.0001
Anti IA2	0/43	31/24	< 0.0001
Anti Thyroglobuline	5/63	13/64	NS
Anti microsome	6/59	24/64	< 0.01

Les données sont exprimées en moyenne +/- DS ou %, ou en nombre de patients positifs vs négatifs.

I.3 Evolution :

Nous n'avons pas constaté de phase de rémission chez nos trois patientes. L'équilibre glycémique restait, dans l'ensemble difficile à obtenir, malgré une insulinothérapie de type basal-bolus. Il s'agissait d'une des caractéristiques rencontrées dans les séries japonaises de diabète de type 1 fulminant (15).

Les difficultés d'équilibre glycémique sont à replacer dans leur contexte individuel. Des facteurs favorisant l'instabilité glycémique ont été retrouvés chez deux patientes : la première patiente réalisait peu d'auto-surveillance et la troisième patiente présentait une psychose maniaco-dépressive et un traitement par corticothérapie au long cours bien qu'à faible dose.

En dehors de ces facteurs individuels d'instabilité glycémique, toutes les patientes avaient des niveaux de peptide C effondrés dès la découverte du diabète, en faveur d'une capacité sécrétoire résiduelle d'insuline par la cellule β nulle très précocement dans la maladie.

Or, il a été démontré une corrélation inverse entre la fonction β cellulaire résiduelle et l'instabilité du diabète (27), ce qui pourrait faire du niveau effondré en peptide C un facteur commun d'instabilité glycémique chez nos trois patientes.

Il paraîtrait donc probable que l'instabilité du diabète constatée chez nos patientes et dans les séries japonaises soit la conséquence de la perte quasi-totale de la réserve fonctionnelle des cellules β .

Nous n'avons pas constaté l'apparition de complications microangiopathiques chez nos patientes sous réserve d'une durée de suivi maximale inférieure à 5 ans.

Cependant, une étude de suivie menée sur 5 ans dont l'objectif primaire était l'évaluation des complications microangiopathiques sur une cohorte japonaise en comparant des patients ayant un diabète de type 1 fulminant et des patients ayant un diabète de type 1A depuis leur découverte, a retrouvé une incidence de complications microangiopathiques significativement plus élevée dans la population de diabète de type 1 fulminant, aussi bien pour la rétinopathie que la néphropathie ou la neuropathie diabétique (28). La moyenne des HbA1C entre le groupe de diabète de type 1 fulminant et le groupe de diabète de type 1A était comparable. En revanche, un marqueur de variabilité glycémique, le *M Value*, était significativement plus élevé dans le groupe de diabète de type 1 fulminant. Ce type de diabète semblerait donc fortement exposé à un risque de complications microangiopathiques,

supérieur à celui du diabète de type 1A, par un mécanisme supposé lié au manque de fonction β résiduelle.

Bien que le diabète de type 1 fulminant apparaisse comme une entité clinique et biologique spécifique parmi les diabètes de type 1, y compris parmi le diabète de type 1 idiopathique, les mécanismes physiopathologiques demeurent inconnus.

II. Hypothèses sur les mécanismes de destruction des cellules β au cours du diabète fulminant :

Les mécanismes physiopathologiques dans le diabète de type 1 fulminant sont actuellement méconnus. Nous disposons d'études apportant une évaluation histologique du pancréas et d'études, pour l'ensemble préliminaires, visant à rechercher une étiologie potentielle, dans le domaine de la virologie et de l'immunogénétique.

II.1 Analyse histologique :

Nous savons que le diabète de type 1A est lié à la perte de l'insulino-sécrétion suite à une destruction sélective auto-immune des cellules β pancréatiques, aboutissant sur le plan histologique, à une insulite c'est-à-dire une infiltration des îlots pancréatiques par des cellules mononuclées comprenant des lymphocytes CD4+ et CD8+ (5, 29). Les anticorps dirigés contre les cellules d'îlot (ICA), la GAD, l'insuline, l'IA-2 sont des marqueurs de ce processus autoimmun, et apparaissent le plus souvent, avant le début de la maladie (5, 29).

Imagawa décrivait initialement, à partir des 11 cas princeps de diabète de type 1 fulminant, l'absence d'insulite sur des biopsies pancréatiques réalisées entre le 1^{er} et le 6^{ème} mois suivant la découverte du diabète ce qui renforçait l'hypothèse d'un mécanisme étiologique non auto-immun différent de celui rencontré dans le diabète de type 1A (12). Il avait comparé des biopsies pancréatiques de trois patients ayant un diabète de type 1 fulminant à celles de trois patients ayant un diabète de type 1A. Tous avaient des anomalies morphologiques des cellules d'îlot qui étaient atrophiées et petites associées à une réduction de la masse β cellulaire objectivée. En revanche, ils différaient par l'**absence d'insulite** et la **présence d'une atteinte du pancréas exocrine** dans le diabète de type 1 fulminant.

Les caractéristiques des patients avec un diabète de type 1 fulminant étaient les suivantes :

- Absence d'insulite et d'hyperexpression des molécules du CMH de classe I par les cellules d'îlot.
- Infiltration de lymphocytes T dans le pancréas exocrine.

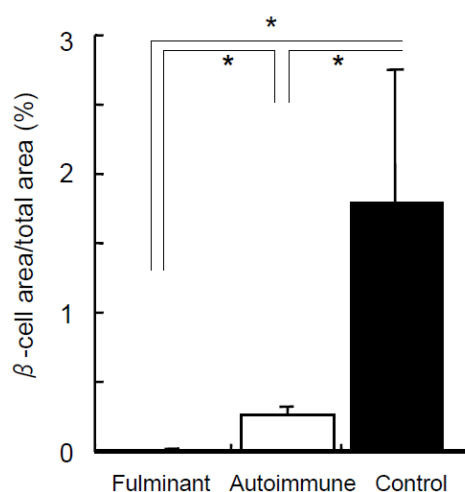
Les caractéristiques des patients ayant un diabète de type 1A étaient les suivantes :

- Insulite et hyperexpression des molécules du CMH de classe I par les cellules d'îlot.
- Absence d'infiltrat lymphocytaire dans le pancréas exocrine.

Par la suite, des cas rapportés d'autopsies réalisées chez des sujets décédés d'un diabète de type 1 fulminant ont finalement retrouvé une insulite avec un infiltrat de cellules mononuclées CD8+ et CD4+ prédominant en CD8+ associée à une atteinte du pancréas exocrine (23, 24). Il a été alors évoqué que l'insulite était uniquement liée à la phase aigüe, transitoire, disparaissant en moins d'un mois (23).

Dans le diabète de type 1 fulminant, des analyses de biopsies pancréatiques ont été réalisées chez des patients japonais comparées directement à des biopsies pancréatiques de patients ayant un diabète de type 1A et à des sujets contrôle sans diabète (30). Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 7. Il s'agissait d'une analyse de 33 biopsies pancréatiques de patients ayant un diabète de type 1 (17 sujets avec un diabète de type 1A et 6 sujets avec un diabète de type 1 fulminant comprenant 3 biopsies et 3 autopsies) et un groupe contrôle (12 biopsies pancréatiques à partir de sujets non diabétiques soit à l'occasion d'une opération pour un cancer gastrique, soit sur autopsie).

Tout d'abord, lorsque l'on s'intéresse à la **masse β cellulaire**, impliquée dans la sécrétion d'insuline, les sujets présentant un diabète de type 1 fulminant avaient une disparition quasi complète de la masse β cellulaire, sur des biopsies réalisées entre le premier et cinquième mois après la découverte du diabète (Graphique 4), avec une proportion de masse β cellulaire résiduelle ne correspondant plus qu'à 0.4% de celle des sujets contrôles (30).



* $P < 0.05$

Graphique 4 : Proportion de la masse β cellulaire chez des sujets ayant un diabète fulminant, un diabète de type 1A et des sujets contrôles. D'après Imagawa (31).

Pour les sujets présentant un diabète de type 1A, la masse β cellulaire résiduelle sur des biopsies réalisées entre le premier et le neuvième mois par rapport à la découverte du diabète, correspondait à 14.5% de la masse β cellulaire des sujets normaux (30).

En comparaison au diabète de type 1A, le diabète de type 1 fulminant apparaît donc sur le plan histologique, plus agressif avec une disparition presque complète des cellules β . Ces données histologiques en faveur d'une destruction totale et rapide des cellules β pancréatiques sont confirmées biologiquement par les niveaux d'HbA1C faibles en regard de glycémies élevées au moment du diagnostic et les niveaux effondrés de peptide C.

Lorsque l'on s'intéresse, à présent, aux **cellules α pancréatiques**, on remarque qu'elles sont également réduites dans le diabète de type 1 fulminant, correspondant à 33.1% de la masse α pancréatique des sujets contrôles (30). A l'inverse, sur les biopsies pancréatiques réalisées chez des sujets ayant un diabète de type 1A, il n'y a pas de réduction de la masse α cellulaire en comparaison aux sujets contrôles (30).

Nous n'avons réalisé le dosage du glucagon que chez une patiente qui était dans la norme, à jeun.

Peu de données existent dans la littérature sur l'exploration du glucagon dans le diabète de type 1 fulminant. Il existe un cas rapporté d'un patient ayant un diabète de type 1 fulminant, chez qui le niveau de glucagon à jeun était plus bas qu'un groupe contrôle de sujets non diabétiques apparié sur le sexe et l'âge et un autre groupe contrôle de patients diabétiques de type 2 (32). En revanche, le niveau de glucagon chez ce même patient était stimulé par le repas, avec une réponse similaire à celle des patients diabétiques de type 2, nettement plus importante que celle du groupe contrôle de sujets non diabétiques.

Ainsi, s'il existe une réduction des cellules alpha dans le diabète de type 1 fulminant, il semble persister tout de même une sécrétion de glucagon dans les conditions d'hyperglycémie, ce qui en pratique peut expliquer, la présence d'une cétogenèse dans le diabète de type 1 fulminant malgré des lésions constatées sur les cellules alpha.

Enfin, pour ce qui concerne les **cellules du pancréas exocrine**, la structure était conservée sur des biopsies pancréatiques réalisées entre le premier et cinquième mois après la découverte d'un diabète fulminant (30). Il n'y avait pas d'œdème, de nécrose, d'hémorragie, de suppuration, de fibrose ou d'atrophie du pancréas exocrine permettant d'éliminer d'autres causes de pancréatopathie. En revanche, il a été retrouvé une infiltration

lymphocytaire de cellules CD3+ au sein du pancréas exocrine, non présente chez les patients diabétiques de type 1A. Cette originalité histologique rejoint l'élément biologique caractérisé par une élévation des enzymes pancréatiques au moment de la découverte d'un diabète de type 1 fulminant.

Tableau 7 : *Caractéristiques immunologiques de pancréas dans le diabète fulminant et dans le diabète de type 1A. D'après Hanafusa (33).*

	Fulminant	Autoimmun
Cellules β	quasi nulle	Réduction importante
Cellules α	Diminuées	Normales
Insulite	Absente ou présente	Présente
TNFα, IL1β	?	Présents
Lymphocytes dans le pancréas exocrine	Présents	Absents
Surexpression des Ag du CMH I	Absente	Présente
Fas, FasL	Absent	Présent

II.2 Rôle des virus

Les virus ont longtemps été considérés comme le candidat privilégié dans la genèse du diabète, en particulier du diabète de type 1A (34). L'hypothèse virale reposait initialement sur une relation de cinétique temporelle entre l'infection virale et le début du diabète, particulièrement décrit avec le virus coxsackie B4 (35). Les mécanismes potentiels avancés pour expliquer le rôle des virus dans la genèse du diabète de type 1A reposait sur un facteur extrinsèque représenté par l'agent viral, responsable d'une anomalie de la réponse immunitaire, déclenchant une auto-immunité. Au cours d'infections virales, le mimétisme moléculaire entre les protéines virales et les antigènes exprimés par les cellules β entraînerait une activation non spécifique de lymphocytes exprimant un récepteur pour l'antigène transgénique et/ou un déséquilibre de la réponse Th1/Th2 des cellules présentatrices de l'antigène.

Dans le diabète de type 1 fulminant, l'influence environnementale par l'intermédiaire d'infections virales semblerait jouer un rôle également primordial, même s'il n'est pas encore bien défini. On ne sait pas actuellement si ce mécanisme est, à l'image du diabète de type 1A, de type auto-immun spécifique ciblant les cellules β , ou si l'action virale correspondrait à une destruction directe des cellules β .

Ce dernier mécanisme est d'ailleurs celui reproduit dans les modèles animaux, lorsque le diabète est induit chez la souris par le virus de l'encéphalomyocardite entraînant ainsi une destruction des cellules β et un déficit total de sécrétion en insuline, ce qui se rapproche de l'insulinopénie rapide et complète du diabète de type 1 fulminant (36).

Plusieurs caractéristiques cliniques soutiennent l'hypothèse d'une infection virale dans la genèse de ce diabète.

Tout d'abord, parmi nos trois patientes, la découverte du diabète était précédée par un syndrome pseudo-grippal pour deux d'entre elles, ce qui, dans les séries japonaises, correspondait à un symptôme significativement plus fréquent que dans le diabète de type 1A, concernant 71.7% des patients.

De même, la période de révélation du diabète correspondait à la période hivernale propice aux infections virales.

Le début aigu et rapide pourrait également faire évoquer une destruction rapide des cellules β par un agent viral.

Dans la littérature, de nombreux cas rapportés sont en faveur d'une infection virale concomitante à la découverte du diabète de type 1 fulminant. Parmi ces virus, on retrouve :

- **Les Entérovirus** (Coxsackie B4, B3, Echovirus) (37, 38, 19).

Une étude japonaise s'est intéressée au titre des IgA, IgG, IgM dirigées spécifiquement contre les Entérovirus chez des patients adultes au moment du diagnostic de diabète de type 1 fulminant (n = 19), de diabète de type 1A (n = 18) et chez des sujets contrôles (n = 19), en utilisant un kit ELISA permettant une détection croisée des virus Coxsackie A, B et de l'Echovirus (39). Les IgM n'ont été détectés chez aucuns patients ce qui était attendu dans cette population d'adultes puisque les primo-infections à Enterovirus surviennent essentiellement dans l'enfance. Le titre des IgA anti-Entérovirus était significativement supérieur chez les patients japonais présentant un diabète de type 1 fulminant en comparaison aux patients avec un diabète de type 1A et aux sujets contrôles. Le titre des IgG était significativement plus faible chez les patients avec un diabète de type 1A que chez les patients avec un diabète de type 1 fulminant. Par conséquent, il semblerait que les patients avec un diabète de type 1 fulminant soient plus concernés par les infections à Entérovirus. Il serait ainsi possible qu'une infection récurrente à entérovirus puisse précéder la découverte du diabète.

- **Les herpès virus** (HHV-6)

Il existe un cas rapporté concernant l'association entre le diabète de type 1 fulminant et une réactivation d'HHV-6 (40).

- **Le virus des oreillons** (41)

Il existe un cas rapporté d'un patient ayant présenté un diabète de type 1 fulminant associé à une élévation significative du titre des IgG dirigées contre le virus des oreillons entre le moment de la découverte du diabète et 4 semaines plus tard. Les autres sérologies (rubéoles, varicelle, cytomégalovirus, EBV-anti VCA et anticorps EBV anti-EBNA, coxsackie A7 et B1 - 6, herpès simplex) étaient négatives. Ce patient présentait un haplotype de prédisposition au diabète de type 1 fulminant HLA-DR9-DQ3. Les auteurs rappelaient l'affinité du virus des oreillons pour le pancréas déjà rapportée dans le diabète de type 1A (42).

Des études in vitro avaient évoqué l'action de cytokines libérées par le virus des oreillons et l'augmentation de l'expression des molécules HLA par les cellules β infectées par le virus

des oreillons qui pouvaient conduire à une réponse immunitaire dirigée contre les cellules β avec une éventuelle perte de la fonction β cellulaire (43).

- **L'influenza B (44)**

Il est rapporté le cas d'un patient ayant présenté un diabète de type 1 fulminant huit jours après une infection à influenza B, qui avait été diagnostiquée sur le bilan d'une fièvre, en utilisant un kit de diagnostic des antigènes du virus influenza à partir d'un prélèvement nasal (sensibilité de 97.7% et spécificité à 91.7% pour l'influenza B). Les autres sérologies (Echovirus 3-11, coxsackie A, B, Herpes simplex virus, cytomégalovirus) étaient négatives. Il était porteur d'un haplotype HLA de prédisposition au diabète de type 1 fulminant (DRB1*0405-DQB1*0401).

II.3 Caractéristiques immunogénétiques :

II.2.1 Un terrain génétique de prédisposition :

L'étude de marqueurs polymorphes couvrant l'ensemble du génome dans des familles de diabète et dans des modèles animaux a conduit à identifier une vingtaine de régions dans la prédisposition au diabète de type 1A (45, 46, 47, 48). Cette étude a également été appliquée dans le diabète de type 1 fulminant.

II.2.1.1 Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité :

Nos patientes présentaient des haplotypes HLA de classe II de susceptibilité rencontrés classiquement dans le diabète de type 1A qui sont les haplotypes HLA DQB1 02 et/ou 03. Deux patientes avaient en commun un allèle similaire (DRB1*07-DQB1*02) sous la forme homozygote chez l'une d'entre elles, ce qui n'est pas décrit comme étant associé à une prédisposition dans le diabète de type 1A, mais constitue une caractéristique commune pour ces deux patientes qui présentent une forme de diabète similaire et atypique.

Le HLA est un groupe de molécules, appelé Complexe Majeur d'Histocompatibilité, codées par des gènes, situés sur le chromosome 6p21.3. Les gènes du CMH sont classiquement répartis en trois classes : les gènes du CMH de classe I (HLA-A, -B, -C) et du CMH de classe II (HLA-DQ, -DR, -DP) qui codent les molécules CMH présentatrices de l'antigène aux cellules T et les gènes du CMH de classe III, qui correspondent à un groupe de gènes assez disparate, dont certains codent des molécules immunitaires importantes et d'autres sans fonction immunitaire apparente. Pour chaque molécule HLA, chaque individu hérite d'un allèle maternel et d'un allèle paternel. Il existe un polymorphisme génétique important concernant le système HLA. Certaines molécules de HLA sont connues pour être associées à une susceptibilité ou une résistance à des maladies auto-immunes telles que le diabète de type 1A. Le CMH interviendrait pour 40% dans la prédisposition génétique au diabète de type 1A.

Un élément à prendre en compte dans l'étude du CMH de classe II, est la variation des haplotypes selon l'origine géographique et ethnique (49). Les haplotypes de prédisposition et de résistance au diabète de type 1A dans les populations caucasiennes et japonaises diffèrent et sont résumés dans le tableau 8.

Tableau 8 : *Différences d'haplotypes HLA de classe II dans le diabète de type 1A chez les populations caucasiennes et japonaises. D'après Ikegami (49).*

Haplotypes DRB1-DQB1	Caucasiens	Japonais
DRB1*0301-DQB1*0201	Susceptibilité	Inconnu
DRB1*0401-DQB1*0302	Susceptibilité	Inconnu
DRB1*1501-DQB1*0602	Protecteur	Protecteur
DRB1*0405-DQB1*0401	Inconnu	Susceptibilité
DRB1*0901-DQB1*0303	Inconnu	Susceptibilité
DRB1*0802-DQB1*0302	Inconnu	Susceptibilité
DRB1*1502-DQB1*0601	Inconnu	Protecteur

A l'image du diabète de type 1A, une étude suggère fortement une participation du système HLA de classe II dans le développement du diabète de type 1 fulminant par l'association fréquente de certains haplotypes en comparaison aux patients ayant un diabète de type 1A et une population contrôle (50). Il a été ainsi suggéré l'existence d'haplotypes de susceptibilité et de résistance au diabète de type 1 fulminant qui sont représentés dans le tableau 9.

Les analyses de combinaison des haplotypes retrouvent également une forte corrélation entre une homozygotie DR4-DQ4 et le diabète de type 1 fulminant avec un odds ratio à 13.3 (50).

En revanche, l'étude du système HLA de classe I n'a pas retrouvé de distribution spécifique des molécules HLA-A dans le diabète de type 1 fulminant en comparaison à des patients diabétiques de type 1A et des sujets contrôles (50).

Nous ne retrouvons pas ces haplotypes de susceptibilité chez nos patientes probablement du fait des différences ethniques.

S'il existe une participation du système HLA dans les mécanismes de destruction de la cellule β dans le diabète de type 1 fulminant, il semblerait qu'elle soit différente du diabète de type 1A, car faisant intervenir des haplotypes spécifiques.

L'haplotype HLA-DR4-DQ4, fortement associé au diabète de type 1 fulminant chez les Japonais, est rare dans la population caucasienne (Tableau 8), ce qui pourrait en partie expliquer la différence d'incidence du diabète de type 1 fulminant dans les populations asiatiques et caucasiennes.

Tableau 9 : Fréquence de l'haplotype HLA-DR-DQ. D'après Imagawa (50).

	Diabète fulminant	Diabète de type 1A	Contrôle
HLA-DR4-DQ4	41.8* **	22.8 * ***	12.1 ** ***
HLA-DR2-DQ1	8.2* **	1.2 * ***	18.7 ** ***
HLA-DR8-DQ1	1.6* **	1.9 * ***	9.2 ** ***

Les résultats sont donnés en pourcentage. * Comparaison diabète fulminant vs diabète de type 1A, ** Comparaison diabète fulminant vs contrôle *** Comparaison diabète de type 1A vs contrôle. $P < 0.05$

II.2.1.2 Autres gènes de susceptibilité au diabète :

Outre l'implication du système HLA de classe II dans la prédisposition au diabète de type 1A, de nombreux autres gènes comme INS-VNTR, CTLA4, PTPN22 ont été rapportés comme facteurs de susceptibilité au diabète de type 1A.

Dans le diabète de type 1 fulminant, la contribution des gènes non impliqués dans le système HLA dans la susceptibilité à développer cette forme de diabète, vient tout juste d'être explorée (51).

Parmi ces gènes, CTLA4 pourrait être associé à une prédisposition au diabète de type 1 fulminant. CTL4 délivre un signal inhibiteur pour l'activation des cellules T (52). Il est exprimé à la surface des cellules T activées et des cellules régulatrices. Un manque de CTLA4 entraîne une maladie lymphoproliférative médiée par des cellules T non contrôlées (52). De plus CTLA4, aurait aussi un rôle dans l'atténuation de la réponse des cellules T dans un contexte d'inflammation, comme une infection par un agent pathogène (53). De façon plus générale, CTLA4 est associé à un risque d'autoimmunité, de cancer, d'allergie et d'infections (52).

Une étude récente japonaise a retrouvé que le diabète de type 1 fulminant était associé à la mutation CT60GG du gène CTLA4, en particulier lorsqu'elle était liée à l'haplotype HLA-DR4 (54). Sur le plan fonctionnel, cette mutation était associée à un niveau significativement plus bas de sCTLA4, mesuré dans le sang périphérique, en comparaison aux diabétiques de type 1A et à la population contrôle. La contribution de CTLA4 dans la prédisposition au diabète serait différente que dans le diabète de type 1A avec d'autres variants de la région de CTLA4 décrits (54, 55).

II.2.1.3 Marqueurs d'immunité :

Une particularité du diabète de type 1 fulminant, que nous avons retrouvée chez nos trois patientes, est l'absence de marqueurs d'auto-immunité, ce qui correspondait à la description initiale d'Imagawa, à partir des onze cas princeps (12).

Toutefois, il a été rapporté, au sein d'une plus large cohorte japonaise que 4.7% des cas de diabète de type 1 fulminant possédaient des auto-anticorps anti-GAD, avec cependant des titres faibles (15). Les anticorps anti-IA-2 n'étaient, quant à eux, pas retrouvés. La présence d'anticorps anti-GAD a également été retrouvée transitoirement au moment du diagnostic de diabète de type 1 fulminant chez certains patients avec une négativation constatée 6 mois plus tard (26).

L'absence d'anticorps dans la majorité des diabètes de type 1 fulminant ne permet pas d'éliminer une origine auto-immune. En effet, le diabète de type 1A est une maladie auto-immune à médiation cellulaire. Les anticorps ne sont qu'un marqueur de la maladie et non le facteur pathogénique. Par conséquent, on peut imaginer qu'en cas de destruction suraiguë des cellules β , les anticorps n'aient pas le temps d'apparaître. A l'inverse, la présence transitoire d'anticorps anti-GAD ne suffit pas à confirmer la mise en route d'un processus auto-immun dans la genèse du diabète fulminant car elle pourrait éventuellement être secondaire à une lyse cellulaire avec libération d'antigènes, sans que la destruction cellulaire soit liée à un mécanisme d'auto-immunité.

Il n'existait pas de maladies auto-immunes associées chez nos trois patientes. Cependant, il est décrit, dans la littérature, des maladies auto-immunes associées au diabète de

type 1 fulminant même si cette association restait significativement inférieure à celle retrouvée dans le diabète de type 1A (15, 56). Il a été rapporté le cas d'une patiente ayant révélé son diabète au cours du troisième trimestre de sa grossesse, qui a présenté une maladie de Basedow un an plus tard (57). Il existe également un cas rapporté de diabète de type 1 fulminant chez une jeune femme de 22 ans qui présentait également au moment de la découverte du diabète des titres élevés de facteur rhumatoïde et des anticorps anti-R-TSH (58).

L'association entre le diabète de type 1 fulminant et la grossesse n'est pas rare, ce qui pourrait être une piste dans l'explication des mécanismes physiopathologiques (59, 60, 61). Dans la série japonaise réunissant des diabètes de type 1, sur les 14 patientes ayant révélé leur diabète au cours de leur grossesse, 13 présentaient les caractéristiques du diabète de type 1 fulminant (15). Le diabète ne se révélait qu'au cours du troisième trimestre ou dans le post-partum. Il s'agit d'un élément spécifique mais insuffisant pour nous orienter ou non vers l'hypothèse immunologique, puisque la grossesse peut à la fois être une occasion de révélation de maladies auto-immunes telles que les thyroïdites auto-immunes mais à l'inverse, être l'occasion de rémission comme c'est le cas pour la polyarthrite rhumatoïde.

La présence d'une insulite au niveau du pancréas endocrine au stade précoce de la maladie pourrait être le marqueur d'un processus auto-immun mais l'association à un infiltrat de cellules mononuclées au niveau du pancréas exocrine n'est pas en faveur d'un mécanisme immunologique spécifique.

L'atteinte du pancréas exocrine dans le diabète de type 1 fulminant, évoquée par l'élévation transitoire des enzymes pancréatiques exocrines au moment de la découverte du diabète et confirmée par la présence d'un infiltrat de lymphocytes CD3+ au niveau du pancréas exocrine, ont fait évoquer, pour certains auteurs, des similitudes avec la pancréatite aiguë auto-immune (PAI) (62, 63). En effet, la PAI associerait sur le plan histologique, à l'image du diabète de type 1 fulminant, une atteinte du pancréas exocrine et endocrine, caractérisée par une infiltration de lymphocytes T CD4+ et CD8+ (64). Un diabète, également rencontré dans la PAI, serait probablement favorisé par l'atteinte des îlots pancréatiques et évoluerait favorablement sous prednisolone avec une amélioration de la sécrétion d'insuline (63). Les similitudes histologiques concernant la PAI et le diabète de type 1 fulminant, ont conduit à s'interroger sur un éventuel mécanisme physiopathologique commun aux deux pathologies.

La PAI est une cause rare de pancréatite aiguë correspondant à moins de 2% des cas (65, 66). Les mécanismes physiopathologiques supposés entrant en jeu dans la PAI seraient une réaction auto-immune.

Les éléments évocateurs d'une PAI sont (66):

- Des anomalies morphologiques du pancréas tels qu'un rétrécissement irrégulier du canal principal du pancréas, une hypertrophie pancréatique, secondaire à l'infiltration lympho-plasmocytaire.
- Une élévation sérique des IgG et IgG4 avec des auto-anticorps positifs (anti-lactoferrine (LFAb), anti-carbonic anhydrase II (CAIIAb)) (67, 68).
- Un diabète, compliquant fréquemment la pancréatite aiguë auto-immune et s'améliorant sous corticoïdes.

Cliniquement, la PAI se révèle le plus souvent par un ictère mais peut également être paucivoire asymptomatique, prenant l'apparence d'une pancréatite chronique ou d'un cancer du pancréas (69). Dans ces dernières situations, la détection des auto-anticorps est un élément d'orientation vers la PAI. Cependant les LFAb et CAIIAb restent négatifs dans une proportion non négligeable de patients, ce qui a motivé la recherche de nouveaux auto-antigènes plus sensibles (67, 68).

Une étude récente japonaise a ainsi évalué un nouvel auto-anticorps dirigé contre l'amylase- α -2, qui a ainsi été retrouvé chez 100% des patients ayant une PAI, 88% des patients ayant un diabète de type 1 fulminant, 21% des patients ayant un diabète de type 1A et 6% des patients ayant un diabète de type 2 (70). Aucun patient ayant une pancréatite chronique d'origine alcoolique ou un cancer du pancréas n'avait cet auto-anticorps. Les auteurs concluaient à la mise en évidence d'un possible nouveau marqueur diagnostique pour la PAI et le diabète de type 1 fulminant. Une réserve serait à émettre concernant la spécificité de cet auto-anticorps qui était retrouvé, certes en proportion significativement plus faible, mais tout de même également dans le diabète de type 1A et le diabète de type 2.

Cette même équipe a réalisé un travail similaire sur un autre auto-antigène HSP10 (Heat Shock Protein 10) qui a ainsi retrouvé des anticorps anti-HSP10 chez 92% des patients avec PAI mais aucun des patients avec une pancréatite chronique alcoolique ou un cancer du pancréas (71). La prévalence des anticorps anti HSP10 dans le diabète de type 1 fulminant nouvellement diagnostiqué était comparable à celle de la PAI à 81%, mais était plus faible dans le diabète de type 1A (29%) et le diabète de type 2 (2%). Ils ont été retrouvés chez 9% des patients ayant une thyroïdite d'Hashimoto, qui constituait le groupe contrôle d'une maladie auto-immune spécifique d'organe.

La découverte de ces deux auto-anticorps anti-HSP10 et anti-amylase- α 2A dans une grande proportion de diabète de type 1 fulminant et de PAI suggère que ces deux maladies soient proches sur le plan physiopathologique.

Toutefois, des analyses immuno-histochimiques ont retrouvé l'antigène HSP10 dans les cellules des acini, des îlots pancréatiques et à l'extérieur des cellules (72). Il serait donc également possible qu'HSP10 ne soit finalement qu'un marqueur de la destruction pancréatique.

Enfin, l'intrication d'un facteur déclenchant viral et d'une réaction auto-immune n'est pas exclue. Une étude très récente suggère une réaction immunitaire à médiation cellulaire qui serait induite par une infection virale à Entérovirus à partir d'analyses virales et histologiques comparant trois patients japonais décédés moins d'1 heure après leur admission d'un diabète de type 1 fulminant à trois groupes contrôles (24) :

- Le premier groupe contrôle de l'inflammation était constitué de 7 patients ayant une pancréatite aigue.
- Le deuxième groupe contrôle non diabétique était constitué de 10 patients non diabétiques ayant un cancer de l'estomac nécessitant une pancréatectomie partielle.
- Le troisième groupe contrôle diabétique était représenté par une patiente diabétique de type 1A décédée suite à un AVC avec une analyse autopsique du pancréas.

La présence d'Entérovirus n'a été retrouvée que chez les patients ayant un diabète de type 1 fulminant par la mise en évidence de la capsid VP1 du virus à la fois dans le pancréas endocrine et dans le pancréas exocrine. L'ARN viral n'a en revanche pas été mis en évidence, supposé déjà détruit.

Une insulite à l'intérieur et autour des îlots n'a été mise en évidence que chez les trois patients ayant un diabète de type 1 fulminant. Seul le groupe contrôle non diabétique ne présentait pas d'insulite. Chez tous les patients qui présentaient une insulite, on retrouvait des macrophages et des lymphocytes T CD8+. La particularité des patients ayant un diabète de type 1 fulminant par rapport aux patients ayant une pancréatite aigue ou aux sujets non diabétiques, est qu'ils présentaient également des cellules dendritiques CD11c+.

Pour la patiente ayant le diabète de type 1A, il n'y avait pas d'infiltrat de cellules mononuclées au niveau du pancréas exocrine.

Une attention particulière a été portée sur la recherche de l'expression de CXCL10. CXCL10 est une chemokine induite par l'interféron gamma qui jouerait un rôle clé dans l'activation cellulaire et la stimulation de la migration des lymphocytes T activés (73, 74). L'expression de CXCL10 n'était retrouvée que chez les patients ayant un diabète de type 1 fulminant dans les cellules β et α , associée à une co-expression avec l'interféron gamma mais pas dans le pancréas exocrine. Enfin, le niveau sérique de CXCL10 était significativement plus élevé en cas de diabète fulminant que dans les groupes contrôles. Ainsi, la co-expression de CXCL10 et de l'interferon-gamma dans les cellules β ferait suggérer la présence d'un circuit immunologique unique favorisant l'accélération de la destruction des cellules β . Une infection virale par un entérovirus au niveau des cellules β et du tissu pancréatique exocrine environnant entraînerait l'expression par les cellules de l'îlot de CXCL10 ce qui permettrait d'activer la prolifération et la migration de lymphocytes T.

Ces données rejoignent les résultats d'une étude antérieure qui avait mis en évidence dans le sang périphérique de patients au moment de la découverte d'un diabète de type 1 fulminant, des lymphocytes T réactionnels capable de reconnaître la GAD selon une réponse Th1 pour 69.2% de ces patients et des lymphocytes T réactionnels capable de reconnaître l'insuline B9-23 selon une réponse Th1 chez 25% d'entre eux (75).

Tableau 10 : Arguments pour ou contre un *mécanisme viral* dans le diabète de type 1 fulminant :

POUR	CONTRE
<ul style="list-style-type: none"> • Progression rapide • Fréquence du syndrome pseudo-grippal • Période de l'année • Plusieurs cas rapportés d'infection à HHV6, herpes simplex virus, CoxsackieB3, oreillons • Elévation du titre des Ig-A dirigés contre l'entérovirus • Atteinte du pancréas exocrine 	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de pandémie • Absence d'élévation des anticorps dirigés contre un virus spécifique

Tableau 11 : Arguments pour ou contre un *mécanisme auto-immun* dans le diabète de type 1 fulminant :

POUR	CONTRE
<ul style="list-style-type: none"> • Présence d'une insulite à la phase aigue • Cellules mononuclées réactives aux antigènes de la cellule β • Haplotypes HLA • Mise en évidence de nouveaux auto-anticorps (HSP10, Amylase-α2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'insulite 1 mois après la phase aigue • Peu d'anticorps dirigés contre les antigènes de la cellule β • Atteinte du pancréas exocrine

III. Limites

Cette étude de trois cas correspond aux premières observations de diabète de type 1 fulminant parmi des sujets caucasiens. Il s'agit pour l'instant d'une petite série.

La recherche des critères diagnostiques évoqués par Imagawa correspond à la description de nos trois patientes, sous réserve de l'absence de dosage de l'Elastase-1, non réalisé en routine dans notre laboratoire. Le test au glucagon n'a pas été réalisé chez toutes les patientes mais la mesure du peptide C à jeun était indétectable, y compris à distance de l'épisode de décompensation métabolique.

Il existait des facteurs indépendants favorisant l'instabilité glycémique en dehors de l'effondrement du peptide C.

Une patiente était traitée par corticoïdes ce qui pouvait constituer un facteur de confusion dans le diagnostic de diabète de type 1 fulminant. Cependant, l'évaluation de sa fonction β cellulaire par la mesure du peptide C à jeun et sous stimulation par le glucagon était en faveur d'une insulino-pénie totale, ce qui n'est pas le profil métabolique habituellement rencontré dans les diabètes cortico-induits.

La poursuite de la surveillance de ces patientes nous permettra de dépister précocement un éventuel retentissement microangiopathique auquel elles sembleraient être plus exposées.

Nous n'avons pas réalisé d'analyse histologique du pancréas chez nos patientes en raison des difficultés éthiques rencontrées dans la proposition d'une biopsie pancréatique.

Les données de la littérature sur le diabète de type 1 fulminant ne concernent que des séries japonaises ce qui limite la comparabilité inter-ethnies, notamment pour les typages HLA. Le dépistage d'autres cas caucasiens paraît donc indispensable pour compléter les données de cette petite série et mettre en évidence d'éventuelles spécificités propres aux sujets caucasiens.

Conclusion

Cette étude de trois cas suggère que le diabète de type 1 constituerait un groupe hétérogène de diabète. La classique association des auto-anticorps au cours du diabète de type 1 n'est pas exclusive.

L'originalité de cette étude est d'avoir décrit le diabète fulminant parmi des sujets caucasiens ce qui laisse à penser que le diabète fulminant ne serait pas une entité spécifique à la population asiatique.

Cette étude a été l'occasion d'une publication dans la littérature médicale (21) ce qui nous permet d'espérer la découverte d'autres cas de diabète de type 1 fulminant chez des caucasiens qui viendront compléter nos trois premières observations.

Cette forme de diabète d'évolution rapide ne doit pas être méconnue car le délai de prise en charge en conditionne le pronostic potentiellement létal. De même, il s'agirait d'une forme de diabète particulièrement exposée aux complications microangiopathiques, de part son instabilité glycémique, favorisée par l'absence de sécrétion résiduelle d'insuline par les cellules β .

Il s'agit d'un travail préliminaire qui ouvre des questions concernant les mécanismes physiopathologiques de cette nouvelle forme de diabète. L'hypothèse qu'une infection virale puisse jouer un rôle primordial dans l'accélération de la destruction des cellules β , semble forte. Même si peu d'éléments probants nous permettent d'affirmer actuellement la mise en jeu d'un mécanisme auto-immun, il paraît fort probable qu'une prédisposition génétique soit associée au diabète de type 1 fulminant.

Bibliographie :

- 1) (1993). "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group." N Engl J Med 329(14): 977-86.
- 2) (1999). "Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort." Diabetes Care 22(1): 99-111.
- 3) (1998). "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group." Lancet 352(9131): 837-53.
- 4) Atkinson, M. A. and G. S. Eisenbarth (2001). "Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment." Lancet 358(9277): 221-9.
- 5) Bach, J. F. (1994). "Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease." Endocr Rev 15(4): 516-42.
- 6) (2008). "Diagnosis and classification of diabetes mellitus." Diabetes Care 31 Suppl 1: S55-60.
- 7) Alberti, K. G. and P. Z. Zimmet (1998). "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation." Diabet Med 15(7): 539-53.
- 8) Sobngwi, E., F. Mauvais-Jarvis, et al. (2001). "Diabetes in Africans. Part 1: epidemiology and clinical specificities." Diabetes Metab 27(6): 628-34.
- 9) Sobngwi, E., F. Mauvais-Jarvis, et al. (2002). "Diabetes in Africans. Part 2: Ketosis-prone atypical diabetes mellitus." Diabetes Metab 28(1): 5-12.
- 10) Sobngwi, E., J. F. Gautier, et al. (2005). "High prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency without gene mutation suggests a novel genetic mechanism predisposing to ketosis-prone diabetes." J Clin Endocrinol Metab 90(8): 4446-51.
- 11) Sobngwi, E., S. P. Choukem, et al. (2008). "Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus and human herpesvirus 8 infection in sub-saharan africans." JAMA 299(23): 2770-6.
- 12) Imagawa, A., T. Hanafusa, et al. (2000). "A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group." N Engl J Med 342(5): 301-7.
- 13) Imagawa, A., T. Hanafusa, et al. (2003). "Fulminant type 1 diabetes: a nationwide survey in Japan." Diabetes Care 26(8): 2345-52

- 14) Murao, S., H. Makino, et al. (2004). "Differences in the contribution of HLA-DR and -DQ haplotypes to susceptibility to adult- and childhood-onset type 1 diabetes in Japanese patients." *Diabetes* **53**(10): 2684-90.
- 15) Hanafusa, T. and A. Imagawa (2007). "Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners." *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* **3**(1): 36-45; quiz 2p following 69.
- 16) Cho, Y. M., J. T. Kim, et al. (2007). "Fulminant type 1 diabetes in Korea: high prevalence among patients with adult-onset type 1 diabetes." *Diabetologia* **50**(11): 2276-9.
- 17) Wang, T., X. H. Xiao, et al. (2008). "Fulminant type 1 diabetes: report of two cases." *Chin Med J (Engl)* **121**(2): 181-2.
- 18) Taniyama, M., R. Katsumata, et al. (2004). "A Filipino patient with fulminant type 1 diabetes." *Diabetes Care* **27**(3): 842-3.
- 19) Vreugdenhil, G. R., N. C. Schloot, et al. (2000). "Acute onset of type I diabetes mellitus after severe echovirus 9 infection: putative pathogenic pathways." *Clin Infect Dis* **31**(4): 1025-31.
- 20) Pozzilli, P., N. Visalli, D. Leslie, et al. (2000). "No evidence of rapid onset (Japanese) type 1 diabetes in Caucasian patients. IMDIAB Group." *Diabetologia* **43** (10) : 1332.
- 21) Moreau, C., D. Druil, et al. (2008). "Fulminant type 1 diabetes in Caucasians: A report of three cases." *Diabetes Metab* **34**(5): 529-32.
- 22) Levy-Marchal, C., C. Patterson, et al. (1995). "Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE Study Group." *Diabetologia* **38**(7): 823-30.
- 23) Tanaka, S., T. Kobayashi (2000). "A novel subtype of type 1 diabetes mellitus" (correspondance) letter. *N Engl J Med* **342** (24): 1835-1837
- 24) Tanaka, S., Y. Nishida, et al. (2009). "Enterovirus infection, CXC chemokine ligand 10 (CXCL10) and CXCR3 circuit: a mechanism of accelerated beta-cell failure in fulminant type 1 diabetes." *Diabetes*.
- 25) Fukui, K. et Al (2002). "A case of diabetes mellitus after acute pancreatitis with histological findings compatible to non-autoimmune fulminant type 1 diabetes." [Japanese] *J Japan Diab Soc* **45** : 759-765
- 26) Iwaoka, T. (2003). "A case of fulminant type 1 diabetes with transiently positive anti-GAD antibodies." *Endocr J* **50**(2): 225-31.
- 27) Fukuda, M., A. Tanaka, et al. (1988). "Correlation between minimal secretory capacity of pancreatic beta-cells and stability of diabetic control." *Diabetes* **37**(1): 81-8.
- 28) Murase, Y., A. Imagawa, et al. (2007). "Fulminant type 1 diabetes as a high risk group for diabetic microangiopathy--a nationwide 5-year-study in Japan." *Diabetologia* **50**(3): 531-7.

- 29) Eisenbarth, G. S. (1986). "Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease." N Engl J Med **314**(21): 1360-8.
- 30) Sayama, K., A. Imagawa, et al. (2005). "Pancreatic beta and alpha cells are both decreased in patients with fulminant type 1 diabetes: a morphometrical assessment." Diabetologia **48**(8): 1560-4.
- 31) Imagawa, A. and T. Hanafusa (2006). "Pathogenesis of fulminant type 1 diabetes." Rev Diabet Stud **3**(4): 169-77.
- 32) Yabe, D., A. Kuroe, et al. (2008). "A case of fulminant type 1 diabetes mellitus with exocrine pancreatic insufficiency and enhanced glucagon response to meal ingestion." Diabetes Res Clin Pract **82**(2): e1-4.
- 33) Hanafusa, T. and A. Imagawa (2008). "Insulinitis in human type 1 diabetes." Ann N Y Acad Sci **1150**: 297-9.
- 34) Jun, H. S. and J. W. Yoon (2001). "The role of viruses in type I diabetes: two distinct cellular and molecular pathogenic mechanisms of virus-induced diabetes in animals." Diabetologia **44**(3): 271-85
- 35) Clements, G. B., D. N. Galbraith, et al. (1995). "Coxsackie B virus infection and onset of childhood diabetes." Lancet **346**(8969): 221-3.
- 36) Shimada, A. and T. Maruyama (2004). "Encephalomyocarditis-virus-induced diabetes model resembles "fulminant" type 1 diabetes in humans." Diabetologia **47**(10): 1854-5.
- 37) Akatsuka, H., Y. Yano, et al. (2009). "A case of fulminant type 1 diabetes with coxsackie B4 virus infection diagnosed by elevated serum levels of neutralizing antibody." Diabetes Res Clin Pract **84**(3): e50-2.
- 38) W. Nishida, S. Hasebe, R. Kawamura, M. Hashiramoto, H. Onuma, H. Osawa, H. Makino, A case of fulminant type 1 diabetes associated with high titer of coxsackie B3 virus antibody, J. Jpn. Diabetes Soc. **48** (Suppl 1) (2005) A23–A27 (in Japanese). [6] A. Imagawa, T. Hanafusa,
- 39) Imagawa, A., T. Hanafusa, et al. (2005). "High titres of IgA antibodies to enterovirus in fulminant type-1 diabetes." Diabetologia **48**(2): 290-3.
- 40) Sekine, N., T. Motokura, et al. (2001). "Rapid loss of insulin secretion in a patient with fulminant type 1 diabetes mellitus and carbamazepine hypersensitivity syndrome." JAMA **285**(9): 1153-4.
- 41) Goto, A., Y. Takahashi, et al. (2008). "A case of fulminant type 1 diabetes associated with significant elevation of mumps titers." Endocr J **55**(3): 561-4
- 42) Ratzmann, K. P., J. Strese, et al. (1984). "Mumps infection and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM)." Diabetes Care **7**(2): 170-3.

- 43) Jun, H. S. and J. W. Yoon (2003). "A new look at viruses in type 1 diabetes." *Diabetes Metab Res Rev* **19**(1): 8-31.
- 44) Sano, H., J. Terasaki, et al. (2008). "A case of fulminant type 1 diabetes mellitus after influenza B infection." *Diabetes Res Clin Pract* **79**(3): e8-9.
- 45) Concannon, P., K. J. Gogolin-Ewens, et al. (1998). "A second-generation screen of the human genome for susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus." *Nat Genet* **19**(3): 292-6
- 46) Davies, J. L., Y. Kawaguchi, et al. (1994). "A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes." *Nature* **371**(6493): 130-6.
- 47) Redondo, M. J. and G. S. Eisenbarth (2002). "Genetic control of autoimmunity in Type I diabetes and associated disorders." *Diabetologia* **45**(5): 605-22.
- 48) Todd, J. A. and L. S. Wicker (2001). "Genetic protection from the inflammatory disease type 1 diabetes in humans and animal models." *Immunity* **15**(3): 387-95.
- 49) Ikegami, H., Y. Kawabata, et al. (2007). "Genetics of type 1 diabetes in Asian and Caucasian populations." *Diabetes Res Clin Pract* **77** **Suppl 1**: S116-21.
- 50) Imagawa, A., T. Hanafusa, et al. (2005). "Different contribution of class II HLA in fulminant and typical autoimmune type 1 diabetes mellitus." *Diabetologia* **48**(2): 294-300.
- 51) Kawasaki, E., A. Imagawa, et al. (2008). "Differences in the contribution of the CTLA4 gene to susceptibility to fulminant and type 1A diabetes in Japanese patients." *Diabetes Care* **31**(8): 1608-10.
- 52) Waterhouse, P., J. M. Penninger, et al. (1995). "Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctl4." *Science* **270**(5238): 985-8.
- 53) McCoy, K., M. Camberis, et al. (1997). "Protective immunity to nematode infection is induced by CTLA-4 blockade." *J Exp Med* **186**(2): 183-7.
- 54) Ikegami, H., T. Awata, et al. (2006). "The association of CTLA4 polymorphism with type 1 diabetes is concentrated in patients complicated with autoimmune thyroid disease: a multicenter collaborative study in Japan." *J Clin Endocrinol Metab* **91**(3): 1087-92.
- 55) Abe, T., Y. Yamaguchi, et al. (2001). "CTLA4 gene polymorphism contributes to the mode of onset of diabetes with antiglutamic acid decarboxylase antibody in Japanese patients: genetic analysis of diabetic patients with antiglutamic acid decarboxylase antibody." *Diabet Med* **18**(9): 726-31.
- 56) Hamasaki, A., T. Taniguchi, et al. (2006). "A case of fulminant type 1 diabetes associated with painless thyroiditis." *Diabetes Care* **29**(4): 946-7

- 57) Miura, Y., A. Suzuki, et al. (2002). "A case of fulminant type 1 diabetes with graves' disease." *Diabetes Care* **25**(10): 1894-5.
- 58) Sakaue, S., M. Nagata, et al. (2002). "A case of fulminant type 1 diabetes with elevated rheumatoid factor and the temporal presence of thyroid-stimulating hormone receptor antibody." *Diabetes Care* **25**(5): 935-6.
- 59) Inagaki, T., Y. Nishii, et al. (2002). "Fulminant diabetes mellitus associated with pregnancy: case reports and literature review." *Endocr J* **49**(3): 319-22.
- 60) Shimizu, I., H. Makino, et al. (2006). "Clinical and immunogenetic characteristics of fulminant type 1 diabetes associated with pregnancy." *J Clin Endocrinol Metab* **91**(2): 471-6.
- 61) Otsubo, M., T. Shiozawa, et al. (2002). "Nonimmune "Fulminant" type 1 diabetes presenting with diabetic ketoacidosis during pregnancy." *Obstet Gynecol* **99**(5 Pt 2): 877-9.
- 62) Wiley, J. W. and M. Pietropaolo (2009). "Autoimmune pancreatitis: the emerging role of serologic biomarkers." *Diabetes* **58**(3): 520-2.
- 63) Tanaka, S., T. Kobayashi, et al. (2000). "Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis." *Lancet* **356**(9233): 910-1.
- 64) Tanaka, S., T. Kobayashi, et al. (2001). "Evidence of primary beta-cell destruction by T-cells and beta-cell differentiation from pancreatic ductal cells in diabetes associated with active autoimmune chronic pancreatitis." *Diabetes Care* **24**(9): 1661-7.
- 65) Sarles, H., J. C. Sarles, et al. (1961). "Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas--an autonomous pancreatic disease?" *Am J Dig Dis* **6**: 688-98.
- 66) Okazaki, K. and T. Chiba (2002). "Autoimmune related pancreatitis." *Gut* **51**(1): 1-4.
- 67) Hamano, H., S. Kawa, et al. (2001). "High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis." *N Engl J Med* **344**(10): 732-8.
- 68) Okazaki, K., K. Uchida, et al. (2001). "Recent concept of autoimmune-related pancreatitis." *J Gastroenterol* **36**(5): 293-302.
- 69) Okazaki, K. (2002). "Clinical relevance of autoimmune-related pancreatitis." *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **16**(3): 365-78.
- 70) Endo, T., S. Takizawa, et al. (2009). "Amylase alpha-2A autoantibodies: novel marker of autoimmune pancreatitis and fulminant type 1 diabetes." *Diabetes* **58**(3): 732-7.
- 71) Takizawa, S., T. Endo, et al. (2009). "HSP 10 is a new autoantigen in both autoimmune pancreatitis and fulminant type 1 diabetes." *Biochem Biophys Res Commun* **386**(1): 192-6.

- 72) Sadacharan, S. K., A. C. Cavanagh, et al. (2001). "Immunoelectron microscopy provides evidence for the presence of mitochondrial heat shock 10-kDa protein (chaperonin 10) in red blood cells and a variety of secretory granules." Histochem Cell Biol **116**(6): 507-17.
- 73) Frigerio, S., T. Junt, et al. (2002). "Beta cells are responsible for CXCR3-mediated T-cell infiltration in insulinitis." Nat Med **8**(12): 1414-20.
- 74) Ejrnaes, M., N. Videbaek, et al. (2005). "Different diabetogenic potential of autoaggressive CD8+ clones associated with IFN-gamma-inducible protein 10 (CXC chemokine ligand 10) production but not cytokine expression, cytolytic activity, or homing characteristics." J Immunol **174**(5): 2746-55.
- 75) Kotani, R., M. Nagata, et al. (2004). "T lymphocyte response against pancreatic beta cell antigens in fulminant Type 1 diabetes." Diabetologia **47**(7): 1285-91.

Short Report

Fulminant type 1 diabetes in Caucasians: A report of three cases

C. Moreau^a, D. Drui^{a,b}, G. Arnault-Ouary^c, B. Charbonnel^{a,b}, L. Chaillous^a, B. Cariou^{a,*,b}

^a Clinique d'endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition, institut du thorax, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

^b Université de Nantes, 44000 Nantes, France

^c Department of endocrinology and diabetes, hospital Chubert, centre hospitalier de Bretagne-Atlantique, 56000 Vannes, France

Received 6 May 2008; received in revised form 27 May 2008; accepted 29 May 2008

Available online 1 October 2008

Abstract

Context. – Fulminant type 1 diabetes is a new clinical entity in which the process of β -cell destruction, and the subsequent progression of hyperglycaemia and ketoacidosis, are extremely rapid. Until now, this subtype of type 1 diabetes has only been reported in the Asian population, especially Japanese and Koreans.

Cases. – We report here on three cases of fulminant type 1 diabetes in Caucasian French women. Both the clinical and biological characteristics of these patients are similar to those reported in Japanese studies. Notably, all patients experienced severe ketoacidosis ($\text{pH} < 7.1$) that occurred abruptly after the onset of hyperglycaemic symptoms (< 6 days), with near-normal HbA_{1c} values at diagnosis (5.6, 6.4 and 6.8%). Patients were treated in the intensive care unit with basal-bolus insulin therapy with no remission of their diabetes; pancreatic islet-related autoantibodies were all negative. Fasting C-peptide levels were undetectable, suggesting complete destruction of pancreatic β -cells. HLA phenotyping of these Caucasian patients did not find the specific HLA haplotype (DRB1*0405-DQB1*0401) previously found to be linked to fulminant type 1 diabetes in Japanese patients.

Conclusion. – These are the first cases of fulminant type 1 diabetes reported in Caucasians. These cases reveal new perspectives as regards the worldwide distribution of this intriguing clinical entity.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

Le diabète fulminant existe aussi chez les caucasiens : à propos de trois cas.

Le diabète fulminant est une entité clinique récemment décrite, qui est caractérisée par une destruction brutale et irréversible des cellules β pancréatiques d'origine non immunologique, qui conduit à une acidocétose sévère de survenue rapide. Jusqu'à présent, ce type particulier de diabète de type 1 avait été uniquement décrit dans des populations asiatiques, essentiellement japonaise et coréenne.

Cas cliniques. – Nous rapportons trois cas de diabète fulminant chez des patientes françaises d'origine caucasienne. Les caractéristiques cliniques et biologiques sont comparables à celles initialement décrites dans les cohortes japonaises. Notamment, toutes les patientes ont présenté une acidocétose sévère ($\text{pH} < 7,1$), survenue très rapidement après le début des premiers signes cliniques d'hyperglycémie (< 6 jours), avec des valeurs quasiment normales d' HbA_{1c} au moment du diagnostic (5,6, 6,4 et 6,8 %). Les patientes ont été initialement hospitalisées en réanimation, puis traitées par un schéma d'insulinothérapie de type basal-bolus sans phase de « lune de miel ». Les anticorps (anti-GAD, -IA2 et ICA) étaient négatifs. Le peptide C à jeun était indétectable, témoignant d'une insulino-pénie sévère. Les patientes n'avaient aucune origine asiatique. Le phénotypage HLA n'a pas mis en évidence l'haplotype à risque de diabète fulminant décrit dans la population japonaise (DRB1*0405-DQB1*0401).

Conclusion. – Nous rapportons ici les premiers cas de diabète fulminant chez des caucasiens. Cela ouvre de nouvelles perspectives quant à la distribution géographique de ce sous-type de diabète.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Fulminant type 1 diabetes; Type 1B diabetes; Epidemiology; Caucasians

Mots clés : Diabète fulminant ; Diabète de type 1B ; Épidémiologie ; Caucasiens

* Corresponding author. Clinique d'endocrinologie, CHU Hôtel-Dieu, 44093 Nantes cedex 1, France.

E-mail address: bertrand.cariou@univ-nantes.fr (B. Cariou).

1. Introduction

Fulminant type 1 diabetes is a recently discovered subtype of type 1 diabetes that was originally described in Japanese patients in 2000 [1]. The development of typical fulminant autoantibody-negative type 1 diabetes appeared to be strictly confined to Asia, with a high prevalence reported in Japan [2] and, more recently, in Korea [3]. It is defined as a form of diabetes in which the process of β -cell destruction—and therefore, the progression of hyperglycaemia and ketoacidosis—is extremely rapid. The main diagnostic criteria for fulminant type 1 diabetes, based on the results of a Japanese survey [2], are:

- the occurrence of diabetic ketoacidosis soon after the onset of hyperglycaemic symptoms (4.4 ± 3.1 days);
- highly elevated blood glucose levels (800 ± 300 mg/dL) associated with near-normal levels of HbA_{1c} ($6.4 \pm 0.9\%$);
- fasting serum C-peptide <0.3 ng/mL;
- virtually no detectable islet-related autoantibodies.

2. Case reports

2.1. Patient 1

A 42-year-old French woman complained of nausea, vomiting and severe upper abdominal pain, which began the day of her admission to hospital. Flu-like symptoms had developed five days earlier but without excessive thirst (polydipsia) or weight loss (BMI: 26.7 kg/m²). Upon admission, her blood glucose levels were highly elevated (536 mg/dL) and associated with severe ketoacidosis (urine ketone 3+; arterial blood pH: 7.05; arterial blood HCO₃: 3.1 mEq/L). HbA_{1c} was normal at 5.6%, without haemoglobinopathy on haemoglobin (Hb) electrophoresis. Her fasting serum C-peptide levels were below the detection limit (<0.1 ng/mL) at the time of admission and after metabolic decompensation. All anti-GAD, anti-IA2, anti-islet cell and antithyroperoxidase antibodies were negative, and all serum pancreatic lipase and hepatic enzymes levels were normal. No abnormalities were observed on either abdominal ultrasonography or computed tomography (CT). There were no diabetic complications.

The patient was Caucasian, and homozygous for HLA-DRB1*07 and DQB1*02 haplotypes. She was initially treated in the intensive care unit (ICU) with intravenous insulin and a large volume of intravenous normal saline for diabetic ketoacidosis. Her nausea, vomiting and abdominal pain improved after two days. She was subsequently treated with a daily injection of a long-acting insulin analogue along with three daily injections (at each meal) of a rapid-acting insulin analogue. She had no ‘honeymoon period’, and her HbA_{1c} levels were up to 7.1% one year later with 48 IU/day of insulin.

2.2. Patient 2

An 18-year-old French woman complained of abdominal pain and nausea, which had begun six days before coming to hospital. She was admitted into the ICU because of uncontrol-

lable vomiting and loss of awareness (Glasgow score: 9/15). She had not lost any significant weight (BMI: 19.5 kg/m²) but exhibited hypothermia at 35 °C. Physical examination revealed only a diffuse abdominal swelling without haemodynamic instability. Her plasma glucose levels were highly elevated (1200 mg/dL) and associated with severe ketoacidosis (urine ketone 3+; arterial blood pH: 6.94; arterial blood HCO₃: 2.5 mEq/L). HbA_{1c} levels were near-normal at 6.4%. Fasting serum C-peptide levels were below the detection limit (<0.1 ng/mL) after metabolic decompensation. Anti-GAD, anti-IA2, anti-islet cell and antithyroperoxidase antibodies were all negative. Serum pancreatic enzyme levels were within normal limits at the time of admission (lipase: 0.72 μ kat/L, normal range: 0.00–1.00) but were transiently and moderately increased seven days later (lipase: 7.06 μ kat/L; amylase: 3.48 μ kat/L, normal range: 0.00–1.37). Abdominal CT was normal, excluding an acute pancreatitis. No diabetic complications were present.

The patient was Caucasian, and heterozygous for HLA-DRB1*07/DRB1*04 and DQB1*02/DQB1*03 haplotypes. She rapidly recovered two days later after intravenous insulin infusion and rehydration. She was subsequently treated with a basal-bolus insulinotherapy regimen and did not experience any remission of her diabetes. However, due to glycaemic instability, insulin pump therapy was begun 16 months later. Three years after the diabetes diagnosis, her HbA_{1c} had risen to 7.5% with 52 IU/day of insulin.

2.3. Patient 3

A 66-year-old French woman was hospitalized with a confusion syndrome that had begun the day before her admission to hospital. Neither flu-like nor abdominal symptoms were reported. The patient had been treated for nine months with corticosteroids (20 mg/day of prednisone) for severe leg arthralgia of unknown origin, with valpromide for bipolar disorder and spironolactone for hypertension. There was no weight loss, and her BMI was 22.3 kg/m² at the time of admission. Except for the disturbance in consciousness, physical examination was normal. Plasma glucose levels were drastically elevated (1213 mg/dL), and associated with severe ketoacidosis (capillary ketonaemia: 5 mmol/L; arterial blood pH: 6.98; arterial blood HCO₃: 3.0 mEq/L). HbA_{1c} was moderately increased at 6.8%. Fasting and glucagon-stimulated serum C-peptide levels were below the detection limit (<0.1 ng/mL) after metabolic decompensation. Anti-GAD and anti-IA2 antibodies were negative. However, serum pancreatic enzyme levels were elevated at the time of admission (lipase: 118 UI/L, normal range: 0–60; amylase: 1847 IU/L, normal range: 0–100). No pancreatic abnormality was observed on abdominal CT, and no diabetic complications were present.

As with the two other cases, the patient was Caucasian. She was heterozygous for HLA-DRB1*01/DRB1*04 and DQB1*03/DQB1*05 haplotypes. The patient was initially treated in the ICU with intravenous insulin and a large volume of intravenous normal saline for diabetic ketoacidosis. Her consciousness rapidly improved, and she was subsequently

Table 1
Characteristics of patients with fulminant type 1 diabetes

Patient No.	Sex/Age	BMI (kg/m ²)	Duration (days)	Flu-like symptoms	Abdominal pain	FPG (mg/dl)	Arterial pH	HbA _{1c} (%)	Fasting serum C-peptide (ng/ml)	Amylase ^a	Lipase ^a
1	F/42	26.7	5	+	+	536	7.05	5.6	<0.1	nd	1.0
2	F/18	19.5	6	–	+	1200	6.94	6.4	<0.1	2.5	7.06
3	F/66	22.3	2	–	–	1213	6.98	6.8	<0.1	18.5	1.96

nd: not determined.

^a Values are expressed as multiples of the upper limit of the normal range.

treated with a basal-bolus insulinotherapy regimen. Her diabetes remained unstable, however, with HbA_{1c} at 8.5% two months after diagnosis with 24 IU/day of insulin.

3. Discussion

The pathogenesis of type 1 diabetes mellitus involves the physical destruction of pancreatic β -cells, leading to absolute insulin deficiency and, in severe cases, to life-threatening ketoacidosis. Type 1 diabetes can be divided into two subgroups:

- autoimmune type 1 diabetes (1_A);
- idiopathic diabetes (1_B) [4].

Type 1_B diabetes includes ketosis-prone diabetes that is mainly observed in patients of African origin. However, more recently, fulminant type 1 diabetes has also been identified in Asian populations. This diabetes subtype, which is also included in type 1_B diabetes, accounts for approximately 20% of acute-onset type 1 diabetes in Japanese patients [1] and 30% in Korean patients with adult-onset type 1 diabetes [3]. In addition, cases have been reported among Filipino [5] and Chinese patients [6]. As for Caucasians, no fulminant type 1 diabetes was reported among 82 cases of newly diagnosed type 1 diabetes in Italy [7]. However, it should be mentioned that a case of type 1 diabetes with rapid onset was described during a severe systemic echovirus-9 infection in a six-week-old girl in the Netherlands [8], but the clinical context in that case was very different from that reported here.

In the present report, we describe—for the first time—three cases of fulminant type 1 diabetes in adult Caucasian patients. As summarized in Table 1, the clinical course of the disease, as well as its biological parameters, is similar to those reported in Japan [9]. Notably, all of our patients fulfilled the main diagnostic criteria for fulminant type 1 diabetes:

- abrupt onset of disease with a brief duration of diabetic symptoms (<6 days) and near-normal HbA_{1c} levels at diagnosis;
- the presence of severe acidosis requiring ICU hospitalization at diagnosis;
- negative findings for islet-related autoantibodies;
- no detectable C-peptide secretion, suggestive of complete destruction of pancreatic β -cells.

Also as usually reported, serum pancreatic enzyme levels were transiently elevated in two out of our three patients, with

no pancreatic swelling on CT scans. Surprisingly, pancreatic enzyme HbA_{1c} levels did not rise in Patient 1, although a similar observation has been reported among Japanese patients [10]. However, it should be pointed out that elastase-1 was not measured in our study.

As initial clinical features, two of our patients experienced abdominal symptoms (vomiting and abdominal pain, respectively). Disturbance of consciousness was also seen in two patients. The flu-like symptoms that often preceded the disease onset in the Japanese survey [2] were only observed in Patient 1.

The pathogenesis of this disease remains unclear. Pancreatic biopsies performed in patients with fulminant type 1 diabetes reveal a severe reduction in the number in both β - and α -cells [11]. While insulinitis is not a common feature in the pancreas of such patients, lymphocytic infiltration of exocrine pancreatic tissue is often observed [1,10]. The involvement of viruses has also been suggested in the pathogenesis of the disorder, as coxsackieviruses and human herpesvirus 6 have both been associated with fulminant type 1 diabetes [9].

In the nationwide survey in Japan, a specific HLA haplotype (DRB1*0405-DQB1*0401) was found to be linked to fulminant type 1 diabetes, having been retrieved in 41.8% of cases [12]. However, the HLA haplotypes in our patients were different from those found to confer susceptibility to the disorder in the Japanese population. This is not surprising as HLA-associated susceptibility to autoimmune type 1 diabetes differs between Caucasians and Asians. Moreover, it has been previously reported that, in the case of fulminant type 1 diabetes, there is no common HLA DR-DQ haplotype among the Japanese, Koreans, Chinese or Filipinos. This suggests that a genetic factor other than HLA class II apparently confers susceptibility to the development of fulminant type 1 diabetes [13].

Until now, fulminant type 1 diabetes was thought to be restricted to Asian ethnicity. Our clinical findings in Caucasians uncover new perspectives in terms of the worldwide distribution of this intriguing clinical entity.

Acknowledgement

We are very grateful to Joshua Musgrave for his careful correction of this manuscript.

References

- [1] Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y, Osaka IDDM Study Group. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a

- rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med* 2000;342:301–7.
- [2] Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, Kobayashi T, et al. Fulminant type 1 diabetes: a nationwide survey in Japan. *Diabetes Care* 2003;26:2345–52.
- [3] Cho YM, Kim JT, Ko KS, Koo BK, Yang SW, Park MH, et al. Fulminant type 1 diabetes in Korea: high prevalence among patients with adult-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:2276–9.
- [4] Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:S43–8.
- [5] Taniyama M, Katsumata R, Aoki K, Suzuki S. A Filipino patient with fulminant type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:842–3.
- [6] Foulis AK, Francis ND, Farquharson MA, Boylston A. Massive synchronous B-cell necrosis causing type 1 (insulin-dependent) diabetes—a unique histopathological case report. *Diabetologia* 1988;31:46–50.
- [7] IMDIAB GroupPozzilli P, Visalli N, Leslie D. No evidence of rapid onset (Japanese) Type I diabetes in Caucasian patients. *Diabetologia* 2000;43:1332.
- [8] Vreugdenhil GR, Schloot NC, Hoorens A, Rongen C, Pipeleers DG, Melchers WJ, et al. Acute onset of type I diabetes mellitus after severe echovirus 9 infection: putative pathogenic pathways. *Clin Infect Dis* 2000;31:1025–31.
- [9] Hanafusa T, Imagawa A. Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:36–45.
- [10] Yamazaki M, Hayashi T. Rapid-onset type 1 diabetes mellitus without pancreatic exocrine dysfunction. *Ann Intern Med* 2002;137:145–6.
- [11] Sayama K, Imagawa A, Okita K, Uno S, Moriwaki M, Kozawa J, et al. Pancreatic beta and alpha cells are both decreased in patients with fulminant type 1 diabetes: a morphometrical assessment. *Diabetologia* 2005;48:1560–4.
- [12] Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, Kobayashi T, et al. Different contribution of class II HLA in fulminant and typical autoimmune type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005;48:294–300.
- [13] Imagawa A, Hanafusa T. Fulminant type 1 diabetes—is it an Asian-oriented disease? *Intern Med* 2005;44:913–4.

Titre de Thèse :

Le diabète de type 1 fulminant : une nouvelle entité chez les caucasiens ? A propos de 3 cas

RESUME

Le diabète fulminant est une entité clinique récemment décrite, qui est caractérisée par une destruction brutale et irréversible des cellules pancréatiques d'origine non immunologique, qui conduit à une acidocétose sévère de survenue rapide. Jusqu'à présent, ce type particulier de diabète de type 1 avait été uniquement décrit dans des populations asiatiques, essentiellement japonaise et coréenne.

Observations. – Nous rapportons trois cas de diabète fulminant chez des patientes françaises d'origine caucasienne. Les caractéristiques cliniques et biologiques sont comparables à celles initialement décrites dans les cohortes japonaises. Notamment, toutes les patientes ont présenté une acidocétose sévère, survenant très rapidement après le début des premiers signes cliniques d'hyperglycémie, avec des valeurs quasiment normales d'HbA_{1c} au moment du diagnostic. Les patientes ont été initialement hospitalisées en réanimation, puis traitées par un schéma d'insulinothérapie de type basal-bolus sans phase de « lune de miel ». Les anticorps (anti-GAD, -IA2 et ICA) étaient négatifs.

Le peptide C à jeun était indétectable, témoignant d'une insulinopénie sévère. Les patientes n'avaient aucune origine asiatique. Le phénotypage HLA n'a pas mis en évidence l'haplotype à risque de diabète fulminant décrit dans la population japonaise (DRB1*0405-DQB1*0401).

Conclusion. – Nous rapportons ici les premiers cas de diabète fulminant chez des caucasiens. Cela ouvre de nouvelles perspectives quant à la distribution géographique de ce sous-type de diabète.

MOTS-CLES

Diabète de type 1 fulminant - Diabète idiopathique de type 1B - Caucasiens