

Diabète de type 2 cétonurique et virus de l'herpès humain de type 8

Jean-François Gautier

Hôpital Saint-Louis,
1, avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris,
France. Inserm UMR-S 872, Équipe 8,
Centre de Recherches des Cordeliers,
Paris, France.
jean-francois.gautier@sls.aphp.fr



Le diabète de type 2 cétonurique

Il a été décrit il y a une vingtaine d'années, une forme atypique de diabète chez des individus originaires d'Afrique sub-saharienne. Cette forme est caractérisée par un début bruyant associant hyperglycémie sévère et cétose (production de corps cétoniques par le foie), voire acidocétose, nécessitant une insulinothérapie [1-4]. L'insulinothérapie peut ensuite être arrêtée car il existe une rémission qui peut durer plusieurs années (jusqu'à 12 ans) au cours de laquelle le patient reste très bien contrôlé sous régime seul ou avec des hypoglycémiant oraux. L'évolution est marquée par des rechutes cétosiques qui nécessitent de nouveau une insulinothérapie transitoire. Compte tenu de son début aigu, qui ressemble à celui d'un diabète de type 1 mais qui n'est pas associé aux marqueurs d'auto-immunité habituels, cette forme atypique de diabète a été appelée diabète de type 1B ou diabète de type 1 idiopathique. Cependant, l'évolution de ce type de diabète et l'existence fréquente d'antécédents familiaux de diabète est plus compatible avec un diabète de type 2, raison pour laquelle des propositions de reclassement en tant que diabète de type 2 cétonurique ont été rapportées dans la littérature [5]. Les études métaboliques réalisées à la phase précoce de la maladie montrent qu'il existe un déficit de l'insulinosécrétion qui est réversible en partie lorsque l'hyperglycémie a été contrôlée [1, 6, 7]. Cela suggère qu'un facteur a précipité l'hyperglycémie chez

des patients prédisposés au diabète de type 2. Les facteurs classiques qui précipitent ou aggravent une hyperglycémie tels qu'une infection bactérienne, un traitement par les glucocorticoïdes, la consommation massive d'alcool, ont été exclus dans la majorité des cohortes décrivant cette forme atypique de diabète. Compte tenu de la situation géographique de l'hôpital Saint-Louis, nous sommes amenés à prendre en charge des patients diabétiques originaire d'Afrique sub-saharienne et nous étudions la physiopathologie de ce type de diabète.

L'herpès virus humain de type 8 (HHV-8)

HHV-8 est présent à l'état endémique en Afrique Sub-Saharienne où 30 % à 60 % des adultes ont des marqueurs de l'infection HHV-8 sans avoir eu de manifestations cliniques dans la majorité des cas [8]. Ce virus a été associé au sarcome de Kaposi, raison pour laquelle il est également appelé le virus de l'herpès associé au sarcome de Kaposi. Une forte prévalence de diabète a été rapportée chez des patients atteints de sarcome de Kaposi quelle que soit leur origine géographique [9]. Nous avons donc réalisé une étude pour tester l'hypothèse *a priori* selon laquelle l'in-

fection par le virus HHV-8 pourrait être un facteur participant au déficit transitoire de l'insulinosécrétion. Le VIH n'a pas été considéré car les premiers cas de diabète de type 2 cétonurique décrits en Afrique ont été rapportés à partir des années 1960, bien avant la survenue de l'infection par le VIH. Le virus de l'hépatite C qui a parfois été associé au diabète de type 2 n'a également pas été considéré car il est associé à une insulino-résistance et non pas à un déficit de l'insulinosécrétion [10, 11].

Les marqueurs d'infection par le HHV-8 dans le diabète de type 2 cétonurique

Afin de tester notre hypothèse, nous avons recherché d'une part la présence d'anticorps anti-HHV-8 chez des

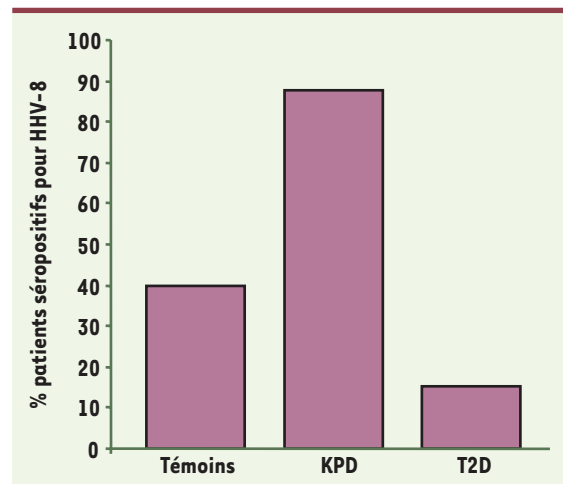


Figure 1. Prévalence des anticorps anti-HHV-8 chez les patients diabétiques de type 2 cétonuriques (KPD), les patients diabétiques de type 2 (T2D) et les sujets témoins.

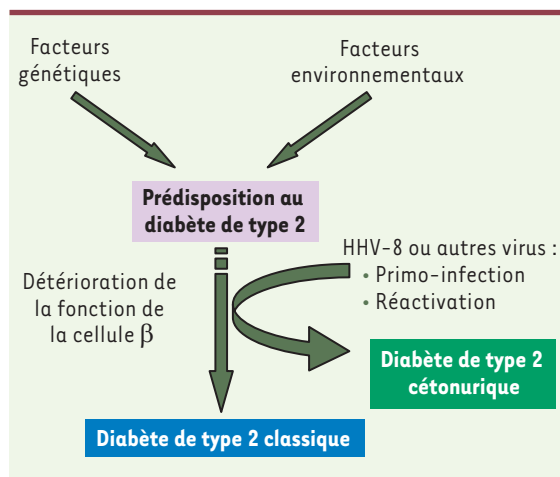


Figure 2. Hypothèse étiopathogénique du diabète de type 2 cétonurique.

patients diabétiques ayant migré en France à l'âge adulte et d'autre part l'existence d'ADN viral dans le sang total chez des patients hospitalisés pour décompensation hyperglycémique, inaugurale ou non, du diabète.

Nous avons recherché la présence d'anticorps anti-HHV-8 chez des patients diabétiques d'origine d'Afrique subsaharienne hospitalisés pour ajustement thérapeutique, bilan du diabète ou éducation ; 187 patients consécutifs ont été vus pendant cette période (81 patients diabétiques de type 2 cétonurique et 106 patients ayant un diabète de type 2 classique). Ces patients ont été comparés à 90 africains normoglycémiques témoins, d'âge et de sexe comparables. Les anticorps anti-HHV-8 ont été retrouvés chez 87,7 % des patients diabétiques de type 2 cétonurique mais seulement 15 % des patients diabétiques de type 2 non cétonurique et 40 % des sujets témoins (Figure 1).

Nous avons pu mettre en évidence de l'ADN viral (signant un état actif d'infection) dans le sang total de patients hospitalisés pour épisode cétonosique chez 6/13 diabétiques de type 2 cétonurique testés. En revanche, de l'ADN viral n'a été retrouvé chez aucun des 9 patients diabétiques de type 2 non cétonurique hospitalisés pour hyperglycémie.

pour une protéine virale HHV-8. L'existence de ces cellules « doublement marquées » signe la capacité du virus à pénétrer les cellules β sécrétrices d'insuline.

Conclusion et perspectives

Cette étude [11] suggère donc que le phénotype diabète de type 2 cétonurique est associé à l'infection par le HHV-8 sur 3 arguments :

1. Près de 90 % des patients présentant le phénotype sont séropositifs.
2. La moitié des individus qui ont été testés au moment d'une décompensation cétonosique ont de l'ADN viral dans le sang.
3. Le virus est capable d'infecter les cellules β pancréatiques *in vitro*.

La plus faible prévalence de la séropositivité chez les patients diabétiques de type 2 comparativement au diabète de type 2 cétonurique mais également par rapport aux sujets contrôles suggère que HHV-8 est le facteur qui ferait basculer le phénotype classique de diabète de type 2 vers le phénotype cétonurique (Figure 2). Autrement dit, des individus prédisposés au diabète de type 2 qui sont exposés au HHV-8 débuteraient la maladie sur un mode cétonosique. Parmi les mécanismes invoqués, il est logique de s'orienter vers une atteinte de la cellule β par l'infection directe

HHV-8 peut infecter des cellules humaines β cultivées *in vitro*

Dans le cadre du programme de greffe d'îlots de l'Hôpital St-Louis, nous avons pu obtenir des îlots de Langerhans isolés à partir d'un donneur en état de mort cérébrale. Après 4 jours de culture en présence d'un surnageant contenant du HHV-8, nous avons observé au microscope confocal après immunomarquage, des cellules marquées pour l'insuline et marquées

de la cellule par le virus. Cela reste à démontrer de même que les mécanismes de toxicité cellulaire utilisés par le virus. \diamond

Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus in sub-Saharan Africans: possible contribution of human herpes virus 8 infection

RÉFÉRENCES

1. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of beta-cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes* 2004 ; 53 : 645-53.
2. Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, et al. Diabetes in Africans. Part 1: epidemiology and clinical specificities. *Diabetes Metab* 2001 ; 27 : 628-34.
3. Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, et al. Diabetes in Africans. Part 2: ketosis prone atypical diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2002 ; 28 : 5-12.
4. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative review: ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2006 ; 144 : 350-7.
5. Sobngwi E, Gautier JF. Adult-onset idiopathic type I or ketosis-prone type II diabetes: evidence to revisit diabetes classification. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 283-5.
6. Umpaichitra V, Bastian W, Taha D, et al. C-peptide and glucagon profiles in minority children with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 1605-9.
7. Umpierrez GE, Casals MM, Gebhart SP, et al. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* 1995 ; 44 : 790-5.
8. Schulz TF. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8): epidemiology and pathogenesis. *J Antimicrob Chemother* 2000 ; 45 (suppl 3) : 15-27.
9. Crispo A, Tamburini M, De Marco MR, et al. HHV-8 prevalence, immunosuppression and Kaposi's sarcoma in South Italy. *Int J Mol Med* 2001 ; 7 : 535-8.
10. Weissmann A, Linn S, Weltfriend S, Friedman-Birnbaum R. Epidemiological study of classic Kaposi's sarcoma: a retrospective review of 125 cases from Northern Israel. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000 ; 14 : 91-5.
11. Sobngwi E, Choukem SP, Agbalika F, et al. Ketosis prone type 2 diabetes and human herpes virus 8 infection in sub-Saharan Africans. *JAMA* 2008 ; 299 : 2770-6.

TIRÉS À PART

J.F. Gautier