

PRIX APOLLINAIRE BOUCHARDAT 2000

APPROCHE IMMUNOGENETIQUE DU DIABETE DE TYPE 1 CHEZ L'HOMME

par
S. CAILLAT-ZUCMAN*

Moins de 15 p. 100 des nouveaux cas de diabète de type 1 surviennent dans les familles de sujets déjà atteints. Et pourtant, la composante héréditaire de cette maladie est indiscutable. En témoigne son degré d'agrégation familiale apprécié par le rapport entre le risque de développer la maladie pour un frère ou une sœur d'un patient diabétique (6 p. 100), et la prévalence de la maladie dans la population générale (0,4 p. 100), rapport qui se situe aux alentours de 15. Plus simplement, un sujet ayant un frère ou une sœur diabétique a un risque 15 fois plus élevé de devenir lui-même diabétique qu'un individu x dans la population générale [1-6]. Si ce risque de 6 p. 100 est relativement faible, c'est à la fois en raison de la multiplicité des gènes en cause, et de l'intervention de facteurs environnementaux [7-11]. Individuellement, chaque gène ou allèle n'a pas d'effet détectable, mais c'est la combinaison fortuite d'allèles à différents locus qui va conduire au phénotype auto-immun.

STRATEGIES D'IDENTIFICATION DES GENES DE PREDISPOSITION AU DIABETE DE TYPE 1

Il existe différentes stratégies d'identification des gènes de prédisposition aux maladies multigéniques telles que le diabète de type 1 [12-14]. La première, dite "tour du génome", consiste à analyser en parallèle la ségrégation de la maladie et celle de marqueurs polymorphes distribués tout le long du génome. La seconde approche, dite de génétique inverse, consiste à choisir un certain nombre de gènes candidats dont les produits ont un rôle potentiel dans le processus diabétogène, puis rechercher des polymorphismes de ces gènes associés à la maladie.

Définition stricte de la maladie

Vue la complexité d'analyse génétique des maladies multifactorielles, il est fondamental de s'assurer de l'homogénéité de la population étudiée. Certains critères peuvent s'avérer utiles pour caractériser un phénotype précis: âge lors la survenue du diabète, rapidité de progression vers l'insulino-dépendance, antécédents familiaux de diabète de type 1 ou de type 2, présence d'autoanticorps anti-pancréatiques, présence ou sévérité des complications. L'étude de groupes ethniques ou géographiques très ciblés peut également être très informative, l'homogénéité génétique au sein de ces populations (Sardes, Basques, Finlandais, etc.) étant plus grande que dans les larges populations souvent mixtes.

Analyse génétique de l'ensemble du génome

Les techniques d'identification et de localisation des gènes de prédisposition aux maladies génétiques complexes se sont considérablement améliorées, grâce à l'automatisation des techniques moléculaires et grâce au développement de marqueurs couvrant la totalité du génome [15, 16]. Ces marqueurs consistent en des séquences répétées en nombre variable selon les individus (le nombre de répétitions définissant les allèles), à type de minisatellites (ou VNTR) ou de microsatellites (di- ou trinuécléotides) qui se distribuent de manière aléatoire à des intervalles d'environ 10^5 pb tout le long du génome. Ces marqueurs peuvent facilement être amplifiés par amplification génomique (PCR) et sont très polymorphes, ce qui permet de les analyser au sein de familles comprenant des individus sains et malades. On va ainsi essayer d'identifier des allèles retrouvés plus fréquemment chez les malades que si la ségrégation se faisait au hasard. Un "tour du génome" complet représente schématiquement l'analyse d'au moins 300 marqueurs polymorphes sur un large échantillon de familles. Le diabète de type 1 est à l'heure actuelle la maladie auto-immune la plus étudiée par cette approche chez l'homme [17-19]. Plusieurs marqueurs de susceptibilité, appelés IDDM 1 à 20, ont ainsi été localisés, mais à l'exception de la région du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (IDDM1), les gènes responsables de la prédisposition au niveau de chacune de ces régions chromosomiques n'ont pas encore été identifiés.

* LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE ET INSERM U25, HOPITAL NECKER, 161 RUE DE SEVRES, 75015 PARIS.

Analyse de gènes candidats

Les gènes codant pour des produits clés dans la réponse immune sont à l'évidence de bons candidats dans une maladie à composante auto-immune comme le diabète de type 1. De fait, l'association et la liaison de la région CMH au diabète de type 1 ont été décrites bien longtemps avant même que le rôle fonctionnel des molécules HLA dans la présentation antigénique soit connu. Les gènes du récepteur T (TCR) ont été aussi largement étudiés, mais aucun résultat conclusif n'a été obtenu jusqu'à présent.

Les gènes codant pour les cytokines régulatrices et pro-inflammatoires (INF γ , TNF, IL-4, IL-10), pour les molécules d'adhésion, et pour les molécules contrôlant l'apoptose, sont également des candidats intéressants, tout comme le sont les gènes dont les produits sont les cibles du processus auto-immun, c'est-à-dire les autoantigènes pancréatiques. Il est tentant d'imaginer que des variants alléliques particuliers de ces protéines pourraient être pris pour des autoantigènes en raison d'anomalies qualitatives ou quantitatives génétiquement déterminées.

TECHNIQUES ANALYTIQUES

Le diabète de type 1 est une maladie multigénique complexe, dont l'élucidation requiert plusieurs techniques analytiques. On dispose d'une part d'études d'association, dans lesquelles la fréquence d'un marqueur allélique est comparée entre une population de patients et une population de sujets sains non apparentés, et d'autre part d'études de liaison dans lesquelles la ségrégation d'un marqueur avec la maladie est analysée au sein de familles [20-22].

Aucune de ces méthodes n'est parfaite, chacune a ses avantages et ses inconvénients, et dans l'idéal, ces approches différentes doivent être combinées pour confirmer des résultats.

Études familiales

ANALYSE DE LIAISON

L'analyse de liaison utilise classiquement la méthode de LOD score [23]. Il s'agit d'estimer, au sein de familles comprenant au moins 2 individus atteints (familles multiplex), la fraction de recombinaison entre un marqueur donné et le gène de prédisposition. Un LOD score supérieur à 3 signe la liaison. Cependant, ce genre d'analyse n'est valide que si l'on connaît le mode de transmission de la maladie, ce qui n'est pas le cas pour des maladies complexes comme le diabète.

ÉTUDE DES PAIRES DE GERMAINS ATTEINTS (PARTAGE D'ALLELES)

Lorsque le mode de transmission de la maladie est incertain, la liaison avec un marqueur peut être établie en montrant qu'il existe au sein des familles une transmission non aléatoire des allèles parentaux aux enfants atteints. Dans ce cas, les enfants atteints héritent des mêmes allèles du locus considéré plus souvent que ne le voudrait le hasard. Normalement, en cas de ségrégation mendélienne, deux frères ou sœurs vont hériter des 2 mêmes allèles parentaux d'un locus donné dans 25 p. 100 des cas, d'un seul même allèle dans 50 p. 100 des cas, et de deux allèles différents dans les 25 p. 100 restants. Au contraire, dans une population de germains diabétiques, 53 p. 100 des paires partagent les 2 haplotypes HLA (ils sont HLA-identiques), 38 p. 100 n'ont qu'un haplotype en commun, et 6 p. 100 sont totalement différents, ce qui est permis de conclure que la région HLA est liée à la maladie. Cette méthode n'est pas influencée par les phénomènes de pénétrance incomplète ou d'hétérogénéité génétique de la maladie. Dans le cas du gène de l'insuline, la liaison est beaucoup plus difficile à affirmer, car les valeurs respectives de partage d'allèles sont de 30,5 p. 100, 50 p. 100 et 19,5 p. 100, ce qui n'est pas très différent des valeurs attendues.

Études d'association

ÉTUDES CAS-TEMOINS

L'association du diabète avec un marqueur allélique donné est évoquée lorsqu'il existe une différence significative de fréquence de l'allèle dans la population diabétique et la population contrôle. La force de l'association est estimée par la valeur de l'odds ratio, souvent appelé risque relatif. Le problème majeur de ces études d'association réside dans le choix de la population témoin. En effet, les sujets contrôles doivent impérativement avoir la même origine ethnique que les patients, sinon des résultats erronés risquent d'apparaître en raison du mélange fréquent de populations d'origine différente.

TEST DE DESEQUILIBRE DE TRANSMISSION (TDT)

Une approche complémentaire permettant de s'affranchir du problème de biais dans la population témoin est d'analyser un marqueur donné polymorphe chez un sujet atteint et ses deux parents. Chacun des 4 allèles parentaux de ce marqueur sera défini soit comme transmis à l'enfant atteint, soit comme non-transmis. Le test TDT assume qu'un parent hétérozygote pour un allèle A1 associé à la maladie et un allèle A2 non associé à la maladie transmettra plus souvent l'allèle A1 que l'allèle A2 à son enfant malade. La fréquence avec laquelle les allèles A1 et A2 sont transmis ou non transmis aux enfants atteints sera donc différente de la fréquence attendue en cas de transmission mendélienne (50 p. 100, 50 p. 100).

Ce test TDT, qui constitue en fait à la fois un test de liaison et d'association, est très informatif dans les maladies multigéniques multifactorielles telles que le diabète de type 1.

Identification des mutations

Une fois qu'une région chromosomique a été localisée, reste à identifier le gène en cause. La stratégie la plus efficace, s'il n'existe pas de gène candidat évident, consiste à tester des marqueurs de plus en plus rapprochés au sein de cette région [24, 25].

Association du diabète de type 1 avec les gènes du CMH

La comparaison des taux de concordance pour le diabète de type 1 entre germains HLA-différents (1 p. 100), semi-identiques (5 p. 100), identiques (16 p. 100), et jumeaux monozygotes (50 p. 100) indique clairement que les gènes HLA ont un rôle majeur dans la prédisposition au diabète, bien que non exclusif. De fait, la région CMH (chromosome 6p21) contribue pour environ 50 p. 100 au risque génétique total du diabète de type 1 [26, 27]. Malgré tout, un individu ne possédant aucun haplotype HLA en commun avec son frère ou sa soeur malade a un risque de 1 p. 100 développer un diabète, ce qui reste supérieur à la prévalence de cette maladie dans la population générale (0,4 p. 100). Ceci revient à dire que d'autres facteurs génétiques interviennent dans la susceptibilité. Les études récentes de tour du génome réalisées chez des paires de germains montrent que seul le CMH a un effet majeur, mais il existe de nombreux autres locus ayant chacun des effets potentiels faibles.

Associations HLA-diabète de type 1

Le développement des techniques de génotypage HLA a apporté un regain d'intérêt aux études d'associations HLA-diabète de type 1. Les gènes HLA de classe II présentent l'association la plus forte [28-39]. Les molécules HLA-DR et DQ sont des hétérodimères formés d'une chaîne α et une chaîne β codées respectivement par les gènes DRA et DRB, et DQA et DQB. Le gène DRA est monomorphe, de telle sorte que seul le locus DRB contribue au polymorphisme des molécules DR. À l'inverse, les 2 gènes DQA et DQB sont polymorphes et peuvent donner naissance à de nombreuses combinaisons moléculaires DQ $\alpha\beta$, codées soit en position cis (DQA et DQB provenant du même chromosome) ou en position trans (provenant des deux chromosomes).

Deux haplotypes principaux prédisposent au diabète de type 1, l'haplotype DR3 (DRB1*03-DQB1*0201-DQA1*0501) et l'haplotype DR4 (DRB1*04-DQB1*0302-DQA1*0301). Chez les caucasiens, 80 à 95 p. 100 des patients portent l'un ou l'autre de ces haplotypes. De plus, leur présence simultanée chez les sujets hétérozygotes DR3/4 a un effet prédisposant synergique.

Parmi les divers haplotypes protecteurs, l'haplotype DR15 (DRB1*15-DQB1*0602-DQA1*0102) exerce l'effet le plus puissant. La protection qu'il confère est quasiment absolue (risque relatif chez les caucasiens = 0,06). De plus, elle est dominante sur la prédisposition induite par les haplotypes DR3 ou DR4 chez les sujets hétérozygotes, point particulièrement important pour les études de prédiction. Le locus DQB semble en grande partie responsable de cette protection. En effet, l'allèle DQB1*0602, dont la fréquence dans la population générale se situe aux alentours de 20,5 p. 100, n'est qu'exceptionnellement retrouvé chez les patients diabétiques [40].

L'hypothèse d'une contribution majoritaire, voire exclusive, du locus DQB dans la susceptibilité au diabète de type 1 a été proposée il y a une dizaine d'années à la suite des travaux de John Todd. En effet, les allèles du locus DQB codant pour une chaîne β avec un résidu sérine, alanine ou valine en position 57 favorisent la survenue du diabète, alors que la présence d'un acide aspartique à cette position confère une résistance à la maladie [41, 42]. Par exemple, les haplotypes DR4 retrouvés chez les patients diabétiques portent le plus souvent l'allèle DQB1*0302, alors que normalement les allèles DQB1*0301 et DQB1*0302 se distribuent de manière équivalente sur les haplotypes DR4 dans la population générale [43, 44]. L'allèle DQB1*0301, tout comme l'allèle protecteur DQB1*0602, porte un acide aspartique en position β 57, à la différence de l'allèle DQB1*0302, et aussi de l'allèle DQB1*0201 exprimé sur l'haplotype DR3. Cette observation est bien sûr d'autant plus intéressante que le résidu β 57 est localisé au niveau du site de fixation peptidique sur la molécule DQ, et donc toute modification de taille ou de charge à cette position peut avoir un retentissement direct sur la fixation d'un peptide "diabéto-gène". Par la suite, les études transraciales ont mis en évidence de nombreuses exceptions à ce modèle "Asp57", et il semble maintenant admis que la susceptibilité au diabète de type 1 ne se résume pas simplement à la présence ou l'absence d'un acide aminé particulier sur certaines chaînes DQ. L'analyse des haplotypes DR4 à nouveau montre bien que les gènes DR et DQ interviennent tous deux de manière indépendante et complémentaire dans la prédisposition au diabète [45]. Les différents sous-types DR4 (DRB1*0401 à 0410) peuvent en effet moduler l'effet prédisposant associé à l'allèle DQB1*0302 ; certains sous-types, comme DRB1*0402, DRB1*0405, et à un moindre degré DRB1*0401, majorent la susceptibilité associée à la molécule DQB1*0302, alors que les sous-types DRB1*0403, DRB1*0404 ou DRB1*0407 ont un effet antagoniste et conduisent à une protection dominante même en présence de DQB1*0302 sur le même haplotype [46-50]. L'étude des séquences protéiques de ces variants DR4 suggère que, là encore, quelques résidus situés au niveau du site de fixation peptidique (acides aminés en position β 57, 70, 71 et 74) conditionnent, selon leur nature et leur charge, la séquence du peptide antigénique présenté par la molécule DR4.

Il est aussi vraisemblable que les locus DR et DQ ne sont pas les seuls, dans la région HLA, à contribuer au risque de diabète, mais le phénomène de déséquilibre de liaison très étroit entre les différents gènes de la région HLA rend difficile l'attribution de l'effet prédisposant

à l'un ou l'autre de ces locus. Ainsi, l'homozygotie DR3/3 confère un risque très élevé chez les Basques, effet qui pourrait être lié à la présence des allèles B18 et Bf1 sur cet haplotype. D'autres gènes du CMH, tels que les gènes DP [51, 52], certains gènes de la région de classe III (TNF, complément, protéine de choc thermique HSP) [53, 54] ou de classe I (HLA-A ou nouveaux gènes) pourraient également jouer un rôle indépendamment des gènes de classe II [55, 56]. En revanche, les gènes TAP, LMP et DM de la région HLA de classe II, dont les produits interviennent dans la présentation antigénique, ne contribuent pas directement à la susceptibilité au diabète. Leur effet apparent n'est que le reflet d'un déséquilibre de liaison avec les gènes DR et DQ voisins [57-62].

Les gènes CMH modulent la présentation du diabète de type 1

Outre le fait qu'ils prédisposent au développement du diabète de type 1, les gènes CMH peuvent également moduler la présentation ou l'évolution de la maladie. On considère souvent le diabète de type 1 comme une maladie de l'enfant. Néanmoins, il faut garder à l'esprit que la moitié des cas survient après 15 ans. Or l'âge d'apparition du diabète est en partie déterminé par le phénotype HLA: la fréquence du phénotype hétérozygote DR3/4 est nettement plus élevée chez les patients dont le diabète a débuté dans l'enfance que chez les adultes. l'inverse, la fréquence des allèles non-DR3/non-DR4 augmente parallèlement à l'âge de début de la maladie [63-65]. Tout se passe comme si, en l'absence d'haplotypes fortement prédisposants comme DR3 ou DR4, la maladie ne se développe que lorsque d'autres facteurs génétiques et/ou environnementaux ont eu le temps d'agir.

Les gènes CMH peuvent également influencer la rapidité de la destruction des îlots pancréatiques. Dans la fratrie d'un sujet diabétique, les sujets ayant des anticorps anti-îlots (ICA) progressent plus lentement vers le diabète s'ils portent l'haplotype DR3 en absence de l'haplotype DR4 [66]. L'allèle HLA-A24 quant à lui pourrait agir uniquement à la phase destructive du diabète pré-clinique. En effet, parmi les frères ou sœurs ICA+ d'un sujet diabétique, l'allèle A24 est retrouvé plus fréquemment chez ceux qui vont ensuite développer un diabète que chez ceux qui vont rester asymptomatiques. De plus, A24 est associé à un âge de début plus précoce du diabète, à une moindre fréquence de rémission spontanée, et à une plus grande fréquence de rétinopathie diabétique chez les Japonais [67-69].

l'inverse, l'allèle DQB1*0602 semble avoir un effet protecteur même chez les sujets qui ont déjà développé une auto-immunité pancréatique, puisque chez des frères ou sœurs ICA+ de sujets diabétiques, aucun des sujets DQB1*0602 ne développe la maladie après un suivi de 10 ans, alors que tous ceux qui n'expriment pas DQB1*0602 deviennent diabétiques à plus ou moins court terme [70]. Cette observation a pour conclusion pratique que les individus DQB1*0602 ne doivent pas être inclus dans des essais thérapeutiques préventifs, même s'ils ont des ICA.

Mécanismes moléculaires des associations HLA-diabète de type 1

La structure cristallographique des molécules de classe II a permis de comprendre comment les peptides interagissent avec les molécules HLA. Les motifs de fixation peptidique des différents allèles DR et DQ associés au diabète de type 1 ont été décrits, et l'on peut maintenant proposer divers mécanismes pour expliquer comment le polymorphisme des molécules HLA de classe II influence la nature des peptides présentés par ces molécules. Par exemple, l'allèle DQ2 (DQA1*0301-DQB1*0302) peut fixer des peptides qui portent un résidu acide à leur extrémité P9, probablement parce que l'absence d'acide aspartique sur la chaîne DQβ 0302 laisse une arginine en position DQα79 libre d'interagir avec un résidu chargé négativement à l'extrémité C-terminale du peptide. De même, la nature des acides aminés en position DRβ70-71, variable selon les sous-type DR4, conditionne la nature du résidu P4 du peptide fixé par ces allèles. De là à conclure que le polymorphisme allélique, en déterminant la spécificité de fixation peptidique, est à la base de la contribution des gènes CMH au risque génétique de diabète, il n'y a qu'un pas [71-73]. En revanche, les mécanismes précis par lesquels différentes molécules HLA conduisent soit à la prédisposition soit à la protection sont toujours assez mystérieux. De plus, la nature des peptides autoantigéniques présentés par ces molécules HLA est très hypothétique. Plus d'une douzaine d'autoantigènes associés aux cellules β ont été incriminés en tant que cible soit de la réponse humorale soit de la réponse cellulaire T. Seul un petit nombre d'entre eux, avant tout l'insuline, la décarboxylase de l'acide glutamique (GAD) et la tyrosine phosphatase IA-2 tiennent la route aujourd'hui.

Parmi les différentes hypothèses pouvant expliquer les phénomènes d'association HLA-diabète de type 1, l'une, très improbable, est que seules les molécules HLA prédisposantes sont capables de fixer des peptides diabéto-gènes. Une autre hypothèse propose que les molécules HLA protectrices sont plus efficaces que les molécules prédisposantes pour induire dans le thymus soit la délétion de clones T diabéto-gènes, soit la sélection positive de clones T régulateurs. On peut également imaginer que les molécules de classe II puissent présenter en périphérie des peptides autoantigéniques à des populations lymphocytaires T fonctionnellement différentes, les allèles prédisposants induisant une réponse cellulaire préférentiellement de type Th1 destructive, tandis que les molécules protectrices stimuleraient une réponse de type Th2. Une observation est en faveur de cette hypothèse: différents haplotypes de classe II sont associés à la présence de différents autoanticorps anti-pancréatiques, DR4 étant associé à la présence d'anticorps anti-insuline et anti-IA-2, alors que DR3 est associé à la présence d'anti-GAD [74-76]. Enfin l'hypothèse séduisante de capture de déterminant propose que les molécules HLA prédisposantes et protectrices entrent en compétition pour la fixation de peptides autoantigéniques identiques ou de séquence chevauchante. Les molécules protectrices ayant une forte affinité de fixation pourraient alors " voler " ces peptides diabéto-gènes aux molécules prédisposantes qui ne pourraient donc plus les présenter aux lymphocytes T autoagressifs [77].

ASSOCIATION DU DIABETE DE TYPE 1 AUX GENES NON HLA

La région CMH (IDDM1) représente donc le locus majeur de susceptibilité au diabète de type 1. Les gènes CMH sont nécessaires mais ne suffisent pas à expliquer la totalité de la prédisposition génétique au diabète de type 1. Une quinzaine d'autres régions génétiques associées au diabète ont été identifiées dans différentes études multicentriques. Parmi les nombreux locus incriminés, seul un petit nombre a résisté à l'épreuve du temps et des études répliquatives.

Région du gène de l'insuline

Parmi eux, le gène de l'insuline (IDDM2) tient une part prépondérante, et contribue pour 10 p. 100 au risque génétique du diabète, ce qui en fait le deuxième locus de prédisposition.

Plusieurs études ont d'abord mis en évidence une association du diabète de type 1 avec un fragment d'ADN de 4,1 kb incluant le gène de l'insuline et ses régions flanquantes en 5' et 3' sur le chromosome 11p15.51 [78-81]. Un polymorphisme majeur, correspondant au locus IDDM2, a par la suite été identifié au sein d'un minisatellite (VNTR) localisé dans le promoteur du gène de l'insuline. Les allèles de ce VNTR sont divisés en 3 classes principales selon leur taille. Les allèles de classe I, les plus courts (26-63 répétitions), prédisposent au diabète [82-85]. Leur présence à l'état homozygote augmente le risque de diabète d'un facteur 2,5, en particulier chez les sujets qui n'expriment pas les haplotypes DR3 ou DR4. L'inverse, les allèles longs de classe III (140-200 répétitions) ont un effet protecteur, et cette protection est dominante. En raison de leur localisation dans la région promotrice du gène, les allèles INS pourraient influencer la régulation et donc l'expression de l'insuline. De fait, les allèles de classe III sont associés à une faible transcription de l'insuline dans le pancréas, mais à une plus forte expression dans le thymus [86, 87]. La présence d'insuline à taux élevés dans le thymus pourrait être à l'origine d'une induction de tolérance secondaire à la délétion intrathymique de clones T autoréactifs anti-insuline, et expliquer ainsi la protection vis-à-vis du diabète. Cette hypothèse reste à confirmer, d'autant plus que la liaison du diabète au locus IDDM2 n'est pas retrouvée dans les familles anglo-saxonnes.

Autres gènes non HLA

Deux études récentes de tour du génome, portant respectivement sur 356 et 679 paires de germains atteints, n'ont pu mettre en évidence de liaison que sur ou deux régions en dehors de la région CMH [18, 19]. De manière surprenante, ces régions diffèrent entre les deux études, et diffèrent également des régions précédemment caractérisées. Ce genre de résultats confirme l'intérêt et la nécessité d'utiliser différentes approches analytiques (en particulier des études en TDT) avant de pouvoir affirmer la contribution d'une région génomique à la prédisposition à une maladie complexe. Deux exemples de régions de susceptibilité au diabète de type 1 doivent quand même être mentionnés.

Le premier concerne la liaison au chromosome X. Bien que le sexe ratio chez les patients diabétiques soit voisin de 1, des données récentes indiquent que le fait d'être DR3/X (X étant différent de DR4) et de sexe masculin constitue un facteur de risque très important [88].

L'autre exemple concerne un gène candidat particulièrement intéressant, le gène CTLA-4 (IDDM12). La molécule CTLA-4 agit comme régulateur négatif de l'activation lymphocytaire T, en induisant l'apoptose des lymphocytes T activés suite à l'interaction avec la molécule B7 à la surface des cellules présentatrices d'antigène. Cette molécule pourrait donc jouer un rôle important dans le contrôle d'un processus auto-immun en cours. De fait, les souris n'exprimant pas CTLA-4 présentent un syndrome lymphoprolifératif très sévère caractérisé par un infiltrat lymphocytaire T massif, et une destruction tissulaire incluant le pancréas. Plusieurs études de liaison et d'association ont maintenant confirmé la participation du polymorphisme CTLA-4 dans la prédisposition au diabète de type 1, de même qu'à la maladie de Basedow et à la maladie coeliaque, sans que l'on n'ait pu encore déterminer si le gène CTLA-4 lui-même, ou un gène proche, est en cause [89-93].

En conclusion, plusieurs gènes CMH et non-CMH contribuent ensemble à la susceptibilité globale au diabète de type 1. Ces gènes agissent probablement à différentes étapes de la réaction auto-immune. Certains déclenchent les étapes initiales du processus diabétogène, étapes qui peuvent rester asymptomatiques pendant des années malgré la présence d'anticorps antipancréatiques. En présence de certains allèles protecteurs, l'étape ultérieure de destruction des îlots n'est jamais atteinte, tandis que l'expression d'allèles plus "agressifs" conduit à l'étape destructive finale et au diabète clinique. Le fait de pouvoir différencier ces étapes et les gènes qui les modulent est d'une importance capitale dans un objectif de prédiction et de dépistage de la maladie. Il ne faut pas oublier cependant le rôle des facteurs environnementaux, qui pourraient expliquer les variations géographiques et saisonnières ainsi que l'augmentation très significative de l'incidence du diabète au cours des 30 dernières années [94]

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEN C, PALTA M, D'ALESSIO DJ. Risk of diabetes in siblings and other relatives of IDDM subjects. *Diabetes*, 1991, 40 : 831-836.
2. BINGLEY PJ, GALE EA. Genetics of diabetes. Lessons from family studies. *Baillieres Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1991, 5 : 261-283.
3. DORMAN JS. Genetic epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus : international comparisons using molecular genetics. *Ann Medicine*, 1992, 24 : 393-399.
4. OLMOS P, A'HERN R, HEATON DA et al. The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia*, 1988, 31 : 747-750.

5. TODD JA. Genetic control of autoimmunity in type 1 diabetes. *Immunology Today*, 1990, *11* : 122-129.
6. AITMAN TJ, TODD JA. Molecular genetics of diabetes mellitus. *Baillieres Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1995, *9* : 631-656.
7. CORDELL HJ, TODD JA. Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends Genet*, 1995, *11* : 499-504.
8. DORMAN JS, LAPORTE RE, TRUCCO M. Genetics of diabetes. Genes and environment. *Baillieres Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1991, *5* : 229-245.
9. HATTERSLEY AT. Genes versus environment in insulin-dependent diabetes : the phoney war. *Lancet*, 1997, *349* : 147-148.
10. MUNTONI S, FONTE MT, STODUTO S et al. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus among Sardinian-heritage children born in Lazio region, Italy. *Lancet*, 1997, *349* : 160-162.
11. MUNTONI S, MUNTONI S. Genetic versus environmental factors in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 1997, *349* : 1626.
12. THOMSON G. HLA disease associations : models for insulin dependent diabetes mellitus and the study of complex human genetic disorders. *Ann Rev Genet*, 1988, *22* : 31-50.
13. TODD JA, AITMAN TJ, CORNALL RJ et al. Genetic analysis of a complex, multifactorial disease, autoimmune type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Res Immunol*, 1991, *142* : 483.
14. TODD JA, BAIN SC. A practical approach to identification of susceptibility genes for IDDM. *Diabetes*, 1992, *41* : 1029-1034.
15. TODD JA. Genetic analysis of type 1 diabetes using whole genome approaches. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, *92* : 8560-8565.
16. TODD JA, FARRALL M. Panning for gold : genome-wide scanning for linkage in type 1 diabetes. *Hum Mol Genet*, 1996, *5* : 1443-1448.
17. DAVIES JL, KAWAGUCHI Y, BENNETT ST et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature*, 1994, *371* : 130-136.
18. CONCANNON P, GOGOLIN-EWENS KJ, HINDS DA et al. A second-generation screen of the human genome for susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nat Genet*, 1998, *19* : 292-296.
19. MEIN CA, ESPOSITO L, DUNN MG et al. A search for type 1 diabetes susceptibility genes in families from the United Kingdom. *Nat Genet*, 1998, *19* : 297-300.
20. EASTON DF. Linkage analysis and genetic models for IDDM. *Genetic Epidemiology*, 1989, *6* : 83-88.
21. FALK CT. Characteristics of a multiplex IDDM sample : unexplained differences with other samples. *Genetic Epidemiology*, 1989, *6* : 95-100.
22. FIELD LL. Genes predisposing to IDDM in multiplex families. *Genetic Epidemiology*, 1989, *6* : 101-106.
23. CORDELL HJ, TODD JA, BENNETT ST et al. Two-locus maximum lod score analysis of a multifactorial trait : joint consideration of IDDM2 and IDDM4 with IDDM1 in type 1 diabetes. *Am J Hum Genet*, 1995, *57* : 920-934.
24. COPEMAN JB, CUCCA F, HEARNE CM et al. Linkage disequilibrium mapping of a type 1 diabetes susceptibility gene (IDDM7) to chromosome 2q31-q33. *Nat Genetics*, 1995, *9* : 80-85.
25. DAVIES JL, CUCCA F, GOY JV et al. Saturation multipoint linkage mapping of chromosome 6q in type 1 diabetes. *Hum Mol Genet*, 1996, *5* : 1071-1074.
26. THOMSON G, ROBINSON WP, KUHNER MK et al. Genetic heterogeneity, modes of inheritance, and risk estimates for a joint study of Caucasians with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hum Genet*, 1988, *43* : 799-816.
27. NOBLE JA, VALDES AM, COOK M et al. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus : molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet*, 1996, *59* : 1134-1148.
28. BAISCH JM, WEEKS T, GILES R et al. Analysis of HLA-DQ genotypes and susceptibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1990, *322* : 1836-1841.
29. ERLICH HA, BUGAWAN TL, SCHARF S et al. HLA-DQ beta sequence polymorphism and genetic susceptibility to IDDM. *Diabetes*, 1990, *39* : 96-103.
30. ERLICH HA, GRIFFITH RL, BUGAWAN TL et al. Implication of specific DQB1 alleles in genetic susceptibility and resistance by identification of IDDM siblings with novel HLA-DQB1 allele and unusual DR2 and DR1 haplotypes. *Diabetes*, 1991, *40* : 478-481.
31. FLETCHER J, MIJOVIC C, ODUGESAN O et al. Trans-racial studies implicate HLA-DQ as a component of genetic susceptibility to type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 1988, *31* : 864-870.
32. HORN GT, BUGAWAN TL, LONG CM et al. Sequence analysis of HLA class II genes from insulin-dependent diabetic individuals. *Hum Immunol*, 1988, *21* : 249-263.
33. KOCKUM I, WASSMUTH R, HOLMBERG E et al. HLA-DQ primarily confers protection and HLA-DR susceptibility in type I (insulin-dependent) diabetes studied in population-based affected families and controls. *Am J Hum Genet*, 1993, *53* : 150-167.
34. OWERBACH D, GUNN S, TY G et al. Oligonucleotide probes for HLA-DQA and DQB genes define susceptibility to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1988, *31* : 751-757.
35. RONNINGEN KS, SPURKLAND A, IWE T et al. Distribution of HLA-DRB1, -DQA1 and -DQB1 alleles and DQA1-DQB1 genotypes among Norwegian patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Tissue Antigens*, 1991, *37* : 105-111.
36. RONNINGEN KS, GJERTSEN HA, IWE T et al. Particular HLA-DQ alpha beta heterodimer associated with IDDM susceptibility in both DR4-DQw4 Japanese and DR4-DQw8/DRw8-DQw4 whites. *Diabetes*, 1991, *40* : 759-763.
37. SHE JX. Susceptibility to type I diabetes : HLA-DQ and DR revisited. *Immunology Today*, 1996, *17* : 323-329.
38. SHEEHY MJ, SCHARF SJ, ROWE JR et al. A diabetes-susceptible HLA haplotype is best defined by a combination of HLA-DR and -DQ alleles. *J Clin Invest*, 1989, *83* : 830-835.
39. THORSBY E, RONNINGEN KS. Particular HLA-DQ molecules play a dominant role in determining susceptibility or resistance to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1993, *36* : 371-377.
40. STERKERS G, ZELISZEWSKI D, CHAUSSEE AM et al. HLA-DQ rather than HLA-DR region might be involved in dominant nonsusceptibility to diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, *85* : 6473-6477.
41. TODD JA, BELL JL, McDEVITT HO. HLA antigens and insulin-dependent diabetes. *Nature*, 1988, *333* : 710.
42. REIJONEN H, ILONEN J, KNIP M et al. HLA-DQB1 alleles and absence of Asp 57 as susceptibility factors of IDDM in Finland. *Diabetes*, 1991, *40* : 1640-1644.
43. OWERBACH D, GUNN S, GABBAY KH. Primary association of HLA-DQw8 with type I diabetes in DR4 patients. *Diabetes*, 1989, *38* : 942-945.
44. ROBINSON DM, HOLBECK S, PALMER J et al. HLA DQ beta 3.2 identifies subtypes of DR4+ haplotypes permissive for IDDM. *Genetic Epidemiology*, 1989, *6* : 149-154.
45. MIJOVIC CH, JENKINS D, PENNY MA. Susceptibility to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is determined by MHC class II molecules. What about DR4 ? *Diabetologia*, 1993, *36* : 1210-1211.
46. COX NJ, GOGOLIN KJ, HORVATH VJ et al. Restriction fragment polymorphisms of the HLA-DR, HLA-DQ, and insulin gene regions in IDDM : the GAW5 data. *Genetic Epidemiology*, 1989, *6* : 21-26.
47. ERLICH HA, ZEIDLER A, CHANG J et al. HLA class II alleles and susceptibility and resistance to insulin dependent diabetes mellitus in Mexican-American families. *Nature Genetics*, 1993, *3* : 358-364.
48. HARFOUCH-HAMMOUD E, TIMSIT J, BOITARD C et al. Contribution of DRB1*04 variants to predisposition to or protection from insulin dependent diabetes mellitus is independent of dq. *J Autoimmun*, 1996, *9* : 411-414.

49. UNDLIEN DE, FRIEDE T, RAMMENSEE HG et al. HLA-encoded genetic predisposition in IDDM : DR4 subtypes may be associated with different degrees of protection. *Diabetes*, 1997, 46 : 143-149.
50. VAN DER AUWERA B, VAN WAEYENBERGE C, SCHUIT F et al. DRB1*0403 protects against IDDM in Caucasians with the high-risk heterozygous DQA1*0301-DQB1*0302/DQA1*0501-DQB1*0201 genotype. Belgian Diabetes Registry. *Diabetes*, 1995, 44 : 527-530.
51. ERLICH HA, ROTTER JI, CHANG JD et al. Association of HLA-DPB1*0301 with IDDM in Mexican-Americans. *Diabetes*, 1996, 45 : 610-614.
52. LIE BA, AKSELSEN HE, JONER G et al. HLA associations in insulin-dependent diabetes mellitus : no independent association to particular DP genes. *Hum Immunol*, 1997, 55 : 170-175.
53. CAPLEN NJ, PATEL A, MILLWARD A et al. Complement C4 and heat shock protein 70 (HSP70) genotypes and type I diabetes mellitus. *Immunogenetics*, 1990, 32 : 427-430.
54. MOGHADDAM PH, ZWINDERMAN AH, DE KNIJFF P et al. TNFa microsatellite polymorphism modulates the risk of IDDM in Caucasians with the high-risk genotype HLA DQA1*0501-DQB1*0201/ DQA1*0301-DQB1*0302. Belgian Diabetes Registry. *Diabetes*, 1997, 46 : 1514-1515.
55. DEGLI-ESPOSTI MA, ABRAHAM LJ, MCCANN V et al. Ancestral haplotypes reveal the role of the central MHC in the immunogenetics of IDDM. *Immunogenetics*, 1992, 36 : 345-356.
56. DEMAINE AG, HIBBERD ML, MANGLES D et al. A new marker in the HLA class I region is associated with the age at onset of IDDM. *Diabetologia*, 1995, 38 : 623-628.
57. RONNINGEN KS, UNDLIEN DE, PLOSKI R et al. Linkage disequilibrium between TAP2 variants and HLA class II alleles; no primary association between TAP2 variants and insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Immunol*, 1993, 23 : 1050-1056.
58. VAN ENDERT PM, LIBLAU RS, PATEL SD et al. Major histocompatibility complex-encoded antigen processing gene polymorphism in IDDM. *Diabetes*, 1994, 43 : 110-117.
59. CAILLAT-ZUCMAN S, BERTIN E, TIMSIT J et al. Protection from insulin-dependent diabetes mellitus is linked to a peptide transporter gene. *Eur J Immunol*, 1993, 23 : 1784-1788.
60. CAILLAT-ZUCMAN S, DANIEL S, DJILALI-SAIAH I et al. Family study of linkage disequilibrium between TAP2 transporter and HLA class II genes. Absence of TAP2 contribution to association with insulin-dependent diabetes mellitus. *Hum Immunol*, 1995, 44 : 80-87.
61. UNDLIEN DE, AKSELSEN HE, JONER G et al. No independent associations of LMP2 and LMP7 polymorphisms with susceptibility to develop IDDM. *Diabetes*, 1997, 46 : 307-312.
62. DJILALI-SAIAH I, BENINI V, SCHMITZ J et al. Absence of primary association between DM gene polymorphism and insulin-dependent diabetes mellitus or celiac disease. *Hum Immunol*, 1996, 49 : 22-27.
63. CAILLAT-ZUCMAN S, GARCHON HJ, TIMSIT J et al. Age-dependent HLA genetic heterogeneity of type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1992, 90 : 2242-2250.
64. DUBOIS-LAFORGUE D, TIMSIT J, DJILALI-SAIAH I et al. Insulin-dependent diabetes mellitus in non-DR3/non-DR4 subjects. *Hum Immunol*, 1997, 57 : 104-109.
65. TAIT BD, HARRISON LC, DRUMMOND BP et al. HLA antigens and age at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Hum Immunol*, 1995, 42 : 116-122.
66. PUGLIESE A, BUGAWAN T, MOROMISATO R et al. Two subsets of HLA-DQA1 alleles mark phenotypic variation in levels of insulin autoantibodies in first degree relatives at risk for insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest*, 1994, 93 : 2447-2452.
67. HONEYMAN MC, HARRISON LC, DRUMMOND B et al. Analysis of families at risk for insulin-dependent diabetes mellitus reveals that HLA antigens influence progression to clinical disease. *Molecular Medicine*, 1995, 1 : 576-582.
68. NAKANISHI K, KOBAYASHI T, INOKO H et al. Residual beta-cell function and HLA-A24 in IDDM. Markers of glycemic control and subsequent development of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 1995, 44 : 1334-1339.
69. NAKANISHI K, KOBAYASHI T, MURASE T et al. Association of HLA-A24 with complete beta-cell destruction in IDDM. *Diabetes*, 1993, 42 : 1086-1093.
70. PUGLIESE A, GIANANI R, MOROMISATO R et al. HLA-DQB1*0602 is associated with dominant protection from diabetes even among islet cell antibody-positive first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetes*, 1995, 44 : 608-613.
71. KWOK WW, DOMEIER ML, RAYMOND FC et al. Allele-specific motifs characterize HLA-DQ interactions with a diabetes-associated peptide derived from glutamic acid decarboxylase. *J Immunol*, 1996, 156 : 2171-2177.
72. ROUTSIAS J, PAPADOPOULOS GK. Polymorphic structural features of modelled HLA-DQ molecules segregate according to susceptibility or resistance to IDDM. *Diabetologia*, 1995, 38 : 1251-1261.
73. WICKER LS, CHEN SL, NEPOM GT et al. Naturally processed T cell epitopes from human glutamic acid decarboxylase identified using mice transgenic for the type 1 diabetes-associated human MHC class II allele, DRB1*0401. *J Clin Invest*, 1996, 98 : 2597-2603.
74. SANJEEVI CB, HAGOPIAN WA, LANDIN-OLSSON M et al. Association between autoantibody markers and subtypes of DR4 and DR4-DQ in Swedish children with insulin-dependent diabetes reveals closer association of tyrosine pyrophosphatase autoimmunity with DR4 than DQ8. *Tissue Antigens*, 1998, 51 : 281-286.
75. DELAMAIRE M, TIMSIT J, CAILLAT-ZUCMAN S et al. HLA-associated heterogeneity of the humoral response to islet antigens in insulin-dependent diabetes. *J Autoimmun*, 1995, 8 : 645-657.
76. GENOVESE S, BONFANTI R, BAZZIGALUPPI E et al. Association of IA-2 autoantibodies with HLA DR4 phenotypes in IDDM. *Diabetologia*, 1996, 39 : 1223-1226.
77. NEPOM GT, KWOK WW. Molecular basis for HLA-DQ associations with IDDM. *Diabetes*, 1998, 47 : 1177-1184.
78. LUCASSEN AM, JULIER C, BERESSI JP et al. Susceptibility to insulin dependent diabetes mellitus maps to a 4.1 kb segment of DNA spanning the insulin gene and associated VNTR. *Nat Genet*, 1993, 4 : 305-310.
79. JULIER C, HYER RN, DAVIES J et al. Insulin-IGF2 region on chromosome 11p encodes a gene implicated in HLA-DR4-dependent diabetes susceptibility. *Nature*, 1991, 354 : 155-159.
80. UNDLIEN DE, HAMAGUCHI K, KIMURA A et al. IDDM susceptibility associated with polymorphisms in the insulin gene region. A study of blacks, Caucasians and orientals. *Diabetologia*, 1994, 37 : 745-749.
81. VAN DER AUWERA BJ, HEIMBERG H, SCHREVEVS AF et al. 5' insulin gene polymorphism confers risk to IDDM independently of HLA class II susceptibility. *Diabetes*, 1993, 42 : 851-854.
82. UNDLIEN DE, BENNETT ST, TODD JA et al. Insulin gene region-encoded susceptibility to IDDM maps upstream of the insulin gene. *Diabetes*, 1995, 44 : 620-625.
83. MCGINNIS RE, SPIELMAN RS. Insulin gene 5' flanking polymorphism. Length of class I alleles in number of repeat units. *Diabetes*, 1995, 44 : 1296-1302.
84. BENNETT ST, LUCASSEN AM, GOUGH SC et al. Susceptibility to human type 1 diabetes at IDDM2 is determined by tandem repeat variation at the insulin gene minisatellite locus. *Nat Genet*, 1995, 9 : 284-292.
85. BENNETT ST, TODD JA. Human type 1 diabetes and the insulin gene : principles of mapping polygenes. *Ann Rev Genet*, 1996, 30 : 343-370.
86. PUGLIESE A, ZELLER M, FERNANDEZ A et al. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDDM2 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nat Genet*, 1997, 15 : 293-297.
87. VAFIADIS P, BENNETT ST, TODD JA et al. Insulin expression in human thymus is modulated by INS VNTR alleles at the IDDM2 locus. *Nat Genet*, 1997, 15 : 289-292.

88. CUCCA F, GOY JV, KAWAGUCHI Y et al. A male-female bias in type 1 diabetes and linkage to chromosome Xp in MHC HLA-DR3-positive patients. *Nat Genet*, 1998, *19* : 301-302.
89. NISTICO L, BUZZETTI R, PRITCHARD LE et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. *Belgian Diabetes Registry. Hum Mol Genet*, 1996, *5* : 1075-1080.
90. MARRON MP, RAFFEL LJ, GARCHON HJ et al. Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) is associated with CTLA4 polymorphisms in multiple ethnic groups. *Hum Mol Genet*, 1997, *6* : 1275-1282.
91. AWATA T, KURIHARA S, IITAKA M et al. Association of CTLA-4 gene A-G polymorphism (IDDM12 locus) with acute-onset and insulin-depleted IDDM as well as autoimmune thyroid disease (Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis) in the Japanese population. *Diabetes*, 1998, *47* : 128-129.
92. VAN DER AUWERA BJ, VANDEWALLE CL, SCHUIT FC et al. CTLA-4 gene polymorphism confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) independently from age and from other genetic or immune disease markers. *The Belgian Diabetes Registry. Clin Exp Immunol*, 1997, *110* : 98-103.
93. DJILALI-SALAH I, LARGER E, HARFOUCH-HAMMOUD E et al. No major role for the CTLA-4 gene in the association of autoimmune thyroid disease with IDDM. *Diabetes*, 1998, *47* : 125-127.
94. YUDKIN JS. Genetic vs environmental factors in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 1997, *349* : 957.