L'Insulinémie dans la Période d'Installation du Diabète infantile et juvénile*

H. LESTRADET, J. TICHET, H. LUDWICZAK** et I. DESCHAMPS***

avec la collaboration de

D. CUNIN et Fr. GROSSIN

Reçu le 13 juin 1969

Insulinaemia during the manifestation period of infantile and juvenile diabetes

Summary. Plasma-insulin levels during oral glucose-tolerance tests have been measured in 45 young diabetics at the beginning of their disease, and who were not yet under insulin therapy. — The results were: a partial or total deficiency of insulin secretion in all cases; a relationship between the poststimulatory insulin levels and the clinical and biochemical status of the patients. In cases of severe acidosis no insulin was detected. Insulin response was absent or very low in cases accompanied by ketonuria. In the non-ketotic diabetics we generally found an insulin response, but it was less than that of healthy controls in spite of marked hyperglycaemia. In these cases we distinguished two principal modes of insulin release: 1. slow and late increase, 2. initial increase followed by secondary collapse in spite of considerably high glucose levels.

Résumé. Chez 45 jeunes diabétiques au début de l'évolution de leur maladie et non encore soumis à l'insulinothérapie nous avons dosé l'insuline plasmatique au cours d'une ou plusieurs épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie buccale. — Les résultats montrent: dans tous les cas et dès le début une insuffisance partielle ou complète de la sécrétion insulinaire; une assez bonne correspondance entre la réponse insulinaire et l'état clinique et biologique des malades. Dans les cas d'acidose grave, l'insulinémie est nulle. La réponse insulinaire est nulle ou très abaissée dans les formes accompagnées de cétonurie. Chez les diabétiques non cétosiques, nous avons trouvé en général une réponse insulinaire décelable

mais inférieure à celle des sujets normaux en dépit d'une hyperglycémie très importante. Dans ces cas, nous avons distingué deux modalités principales de la sécrétion d'insuline sous surcharge 1. une élévation lente et tardive 2. une élévation progressive suivie d'un effondrement secondaire malgré une montée considérable de la glycémie.

Der Seruminsulingehalt während der Manifestationsperiode des kindlichen und jugendlichen Diabetes mellitus

Zusammenfassung. Bei 45 jugendlichen, noch nicht mit Insulin behandelten Diabetikern zu Beginn ihrer Erkrankung wurde der Insulinspiegel im Verlaufe eines oder mehrerer Glucosetoleranztests bestimmt. — Die Ergebnisse zeigen in allen Fällen und von Anfang an eine partielle oder vollständige Insuffizienz der Insulinsekretion; einen Zusammenhang zwischen dem poststimulatorischen Insulinspiegel und dem klinischen und biologischen Bild. In den Fällen schwerer Acidose konnte kein Insulin nachgewiesen werden. In den mit Ketonurie einhergehenden Fällen war der Insulinstieg null oder sehr niedrig. Bei den nicht ketotischen Patienten war im allgemeinen eine Insulinsekretion vorhanden, die jedoch trotz des Vorliegens einer starken Hyperglykämie nicht die bei gesunden Kontrollpersonen gefundenen Werte erreichte. In diesen Fällen haben wir im wesentlichen zwei Formen der Insulinfreisetzung beobachtet: 1. einen langsam und verspätet ansteigenden Insulinspiegel, 2. einen anfänglichen Anstieg gefolgt von einem sekundären Abfall trotz eines weiterhin ansteigenden Blutzuckers.

Key-words: Insulin-deficient diabetes, onset of diabetes, insulinaemia, diabetic child and adolescent.

Dans sa phase d'état, le diabète sucré de l'enfant et de l'adolescent apparaît avec netteté comme une endocrinopathie de carence, semblable au diabète expérimental après pancréatectomie.

Les études histologiques ont depuis longtemps montré que les pancréas de sujets jeunes atteints de diabète sucré et morts d'une cause intercurrente quelques années après le début de leur maladie avaient tous un déficit langerhansien majeur [2–27].

Dans la phase initiale par contre, l'évolution clinique, les variations des besoins insulins et quelques études histologiques privilégiées [10–22] suggèrent que cette insuffisance langerhansienne n'est

pas d'emblée totale. La rémission spontanée transitoire souvent partielle, quelquefois cliniquement complète, survenant 2 à 3 mois après les premières manifestations, témoigne d'un certain degré de régénération pancréatique que les travaux histologiques de Gepts ont confirmé [10].

Les dosages de l'insulinémie plasmatique en particulier par les méthodes radioimmunologiques semblent dans les quelques études effectuées chez l'enfant confirmer ces notions, à savoir:

- a) l'existence d'une insulinémie pratiquement nulle dans les diabètes en phase d'acidocétose;
- b) la présence d'une insulinémie encore dosable dans certaines formes peu ou non cétosiques.

Mais à côté de ces deux points acquis beaucoup de problèmes demeurent posés, un des plus importants étant celui de savoir si, dans le diabète de type juvénile, existe ou non une phase initiale au cours de laquelle l'insulinémie serait normale ou élevée, comme cela se retrouve dans la grande majorité des diabètes non insulinodépendants de l'âge mûr.

* Travail effectué avec l'aide de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale; 3, rue Léon Bonnat, Paris 16^e, de la Fondation «Education et Recherche» BP 805 CH–4002 Bâle et de la Fondation pour la Recherche Médicale Française, 60, Bd. de Latour Maubourg, Paris 7^e.

** Boursière du Gouvernement Français. Clinique de Pédiatrie de l'Académie de Médecine de Varsovie.

*** Attachée de Recherches au CNRS.

Le but de ce travail est d'apporter des documents complémentaires concernant l'insulinémie chez des sujets diabétiques authentiques, insulinodépendants, enfants et adolescents, étudiés à la phase initiale de leur maladie, avant toute thérapeutique insulinienne.

Sujets

Nous avons étudié systématiquement depuis deux ans (janvier 1967 à mars 1969) tout nouveau diabétique de moins de 21 ans dont les manifestations cliniques ne nécessitaient pas un traitement insulinique d'urgence, en dépit de la présence d'une cétonurie chez certains d'entre eux. Sur les 161 nouveaux diabétiques que nous avons eu à traiter pendant ce laps de temps, nous avons pu ainsi retenir 45 observations (tableau annexe) qui font l'objet de ce travail.

Tableau 1.

Age	Filles	Garçons
0—5	1	1
6—10	6	1
11—15	16	8
16—21	6	6
	29	16

Ces sujets au moment de l'examen avaient dans l'ensemble un poids normal : 3 seulement se situant au-dessus du 2^e écart type et 4 au-dessous du 2^e écart type de la normale.

Aucun de ces sujets, tous nés à terme, n'avait eu un poids de naissance supérieur à 4.500 kg.

Six de ces sujets avaient un ou plusieurs diabétiques insulinodépendants dans la famille. Dix neuf avaient un ou plusieurs diabétiques de type adulte dans leurs ascendants ou collatéraux. Six avaient des antécédents diabétiques mixtes. Enfin quinze n'avaient aucun diabétique connu dans la famille.

Sept sujets normaux de 8 à 16 ans, sans antécédent de diabète ont été étudiés simultanément à titre de contrôle.

Le matin à 9 h. Les glycémies (plasma du sang veineux) ont été dosées par la méthode de Nelson et Somogyi [21] et les résultats exprimés en mg pour 100 ml.

L'insulinémie est déterminée par la méthode radio-immunologique de Yalow et Berson [28] en utilisant une électrophorèse sur papier Whatman 3 MC à 600 V et à + 4° C pour séparer l'insuline libre de l'insuline liée. La radioactivité est comptée à l'aide d'un passeur automatique de chromatogrammes. Les courbes de référence sont effectuées avec de l'insuline humaine Novo.

Chaque dosage est effectué en double exemplaire.

Cette méthode a son maximum de sensibilité entre 5 et 50 μ U/ml et permet de déterminer le taux de l'insulinémie avec une précision de $\pm 2 \mu$ U/ml entre 5 et 50 μ U/ml. Pour les chiffres supérieurs à zéro mais inférieurs à 5 μ U/ml nous avons utilisé la notation $< 5 \mu$ U/ml et par ailleurs admis une moyenne de 3 μ U/ml pour les calculs statistiques.

Résultats

1. Dans le groupe de contrôle, comportant des enfants et des adolescents normaux ayant des épreuves d'hyperglycémie situées à l'intérieur des normes précédemment établies sur 200 enfants de 3 à 15 ans [19] (Tableau 2) :

L'insulinémie passe en moyenne de 9,2 μ U/ml au temps zéro, à 51 μ U/ml à la 30^{ème} min, 36,2 μ U/ml à la 60^{ème} min et 19,2 μ U/ml à 120 min. Il faut noter que les chiffres d'insulinémie de base s'étagent entre 0 et 25 μ U/ml.

La comparaison avec les quelques chiffres de la littérature concernant les insulinémies de sujets normaux du même âge, dosées par la même méthode, permet de constater que nos chiffres correspondent à ceux de Baker [1], Grant [11] et Parker [23], mais par contre sont beaucoup plus bas que ceux des auteurs qui utilisent la technique de Hales et Randle : Chiumello [4], Erlich [9] ou de Drash [8].

Tableau 2. Glycémie et insulinémie chez l'enfant normal au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

	âge	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
glycémie mg/100 ml						
m	3 à 15	78	120	116	88	70
$\pm$ S.E.M.		± 1.2	± 2.0	± 2.0	± 1.6	± 1.2
3 ^e et 97 ^e percentiles		50—110	70—185	62—185	44—135	31—112
insulinémie μ U/ml						
m	8 à 16	9.2	51	36.2	19.2	
$\pm$ S.E.M.		± 3.4	± 15.0	± 10.3	± 9.0	

Méthodes

L'hyperglycémie provoquée par voie buccale a été effectuée en utilisant 30g/m² de glucose en solution à 20%. L'épreuve est pratiquée dans tous les cas le

2. Le tableau en annexe réunit les données cliniques, biologiques et évolutives les plus importantes obtenues chez les 45 nouveaux diabétiques, six d'entre eux ayant eu deux ou trois épreuves, soit au total 53 épreuves.

Les Tableaux 3 et 4 montrent les moyennes, les médianes et les 3^e et 97^e percentiles respectivement de la glycémie et de l'insulinémie chez ces 45 enfants et adolescents diabétiques au cours de l'épreuve d'hyperglycémie *per os*.

trouvait 14 fois une quantité d'insuline décelable mais toujours abaissée et 10 fois une insulinémie nulle.

d) Le temps écoulé entre le moment où le diagnostic et la première épreuve ont été faits et celui où le traitement par l'insuline a été commencé, donné au

Tableau 3. *Épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie buccale chez les enfants diabétiques.*

Glycémie en mg pour 100 ml					
Temps	0'	30'	60'	120'	180'
Nombre d'examen	53	46	53	52	14
Moyenne	186	259	323	318	297
S.E.M.	± 11	± 13	± 14	± 13	± 21
Médiane	176	239	305	310	316
3 ^e et 97 ^e percentiles	85—350	139—400	182—505	168—490	220—380

Tableau 4. *Insulinémie en μ U/ml au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie buccale chez les enfants diabétiques.*

Temps	0'	30'	60'	120'	180'
Nombre d'examen	50	23	53	48	12
Moyenne	5.8	9.6	9.2	10.1	4.6
Médiane	0	5	6	<5	<5
3 ^e et 97 ^e percentiles	0—30	0—25	0—30	0—42	0—18

a) Au cours de l'épreuve d'hyperglycémie, alors que la glycémie monte fortement, l'insulinémie ne s'élève pas ou très peu.

Chez 13 sujets (13 épreuves) les chiffres demeurent inférieurs à 5 μ U/ml tout au long de l'épreuve.

Chez 29 sujets (36 épreuves) tous les chiffres sont nettement abaissés.

Deux cas (Obs. 20 et 35) montrent des réponses nettes de l'insulinémie mais qui paraissent insuffisantes par rapport aux glycémies fortement élevées.

Enfin dans un cas (Obs. 40) l'insulinémie de base est relativement élevée: 60 μ U/ml pour une glycémie de 184 mg/ml mais tombe à 0 μ U/ml dès la 30^e minute et y demeure jusqu'au bout de l'épreuve.

Schématiquement on peut classer les épreuves selon 3 types de réponses:

1. l'absence de toute réactivité pancréatique;
2. une élévation lente de l'insulinémie (en dépit des chiffres rapidement très élevés de la glycémie);
3. une élévation légère initiale suivie vers la 2^e ou 3^e heure d'une retombée de l'insulinémie, alors que le taux de la glycémie demeure aussi élevé ou même continue à monter.

b) L'âge au début du diabète ne semble pas déterminer le type de réponse insulinique (Tableau 5).

c) La réponse insulinique obtenue a été mise en rapport avec la situation clinique observée (Tableau 6).

Dans les 29 épreuves sauf une (N° 14) effectuées alors qu'il n'y avait pas de corps cétoniques, une sécrétion décelable d'insuline a été retrouvée;

Dans les 24 épreuves où de l'acétone était notée, on

Tableau 5. *L'âge du sujet et la réponse insulinique lors du premier examen*

Age (années)	Réponse insulinique		
	Nulle	abaissée	à la limite de la normale
0—5	0	2	0
6—10	3	4	0
11—15	3	18	1
16—20	2	8	1
20—21	0	1	0
Total (nombre de sujets)	10	33	2

Tableau 6. *Réponse insulinique et situation clinique du diabète au moment de l'épreuve*

Réponse insulinique	Diabète		
	cétosique	sans cétose mais avec signes cliniques	sans symptômes cliniques et sans cétose
Nulle	10	1	0
Abaissée	14	14	12
A la limite de la normale	0	1	1
Normale ou augmentée	0	0	0
Total (nombre d'épreuves)	24	16	13

Tableau 7, montre une assez bonne corrélation avec la réponse insulínique.

Chez un certain nombre de sujets (Obs. 10, 16, 22, 26, 27, 29, 35, 38, 43, 45) l'administration de substances hypoglycémiantes a entraîné la diminution de la

Tableau 7. *Durée d'évolution avant traitement et réponse insulínique initiale.*

Réponse insulínique lors de la 1ère épreuve	Temps écoulé avant le traitement par l'insuline			
	0—1 mois	2—6 mois	7 mois — 1 an	> 1 an
Nulle	6	4	0	0
Abaissée	10	4	8	11
A la limite de la normale	0	1	1	0
Normale ou augmentée	0	0	0	0
Total (nombre de sujets)	16	9	9	11

glycosurie sans pour autant normaliser la réponse insulínique lors des épreuves répétées à plusieurs mois d'intervalle (Obs. 16, 22, 27, 29, 35).

e) Dans 6 cas (Obs. 14, 16, 22, 27, 29, 35), le bon état clinique qui justifiait, au moins en apparence, une temporisation dans l'administration thérapeutique de l'insuline a permis de répéter en effet plusieurs fois l'hyperglycémie provoquée et le dosage de l'insuline.

Commentaires

Chez le sujet normal

L'insulinémie de base à 9h du matin se situe avec la technique utilisée à 9,2 μ U/ml en moyenne avec des extrêmes de 0 et 25 μ U/ml.

Dans le diabète juvénile à sa phase de début, chez des sujets encore en état général satisfaisant, on observe donc, dans tous les cas une réponse langerhansienne diminuée ou nulle.

C'est d'ailleurs ce qu'ont trouvé à une exception près [15] les auteurs qui ont abordé ce problème par des méthodes comparables. [1, 8, 9, 23]. Tableau 8.

Ces résultats qui semblent témoigner d'une incapacité totale ou partielle de réponse langerhansienne, sont confirmés par les études de l'insulinémie sous tolbutamide [7, 26].

L'ensemble des résultats permet dès à présent de préciser les quelques points suivants:

1. Chez un enfant ou un adolescent diabétique en acido-cétose, l'insulinémie déterminée par la méthode radioimmunologique de Yalow et Berson est en général nulle et ne s'élève pas sous surcharge en glucose, même lorsque les glycémies atteignent des chiffres très élevés.

2. Chez un enfant ou un adolescent diabétique en cétose mais sans détérioration clinique marquée, on trouve tantôt une insulinémie nulle, tantôt une insulinémie mesurable mais qui ne s'élève que très faiblement en dépit d'une montée importante de la glycémie.

3. Chez un enfant ou un adolescent diabétique non

Tableau 8. *Insulinémie chez les enfants diabétiques au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie buccale*

Références	Technique du dosage de l'insulinémie	Nombre de cas	Age des sujets		Insulinémie en μ U/ml							
					à jeun	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'
Baker L. [1]	Yalow et Berson	10	1—12	M	5	6	8	—	6	4	4	4
				S.E.M.	± 2.0	± 2.0	± 2.5	—	± 2.5	± 2.0	± 2.0	± 2.0
Drash A. [8]	Herbert	28	1—14	M	11.2	10.8	10.8	—	13.9	10.5	13.9	15.1
				S.E.M.	± 1.0	± 0.9	± 0.9	—	± 0.9	± 0.9	± 1.0	± 1.0
Ehrlich R.M. (9)	Hales et Randle	7	5—14	M	12	10	18	19	—	9	—	—
				S.E.M.	± 2.7	± 3.4	± 4.7	± 2.66	—	± 1.55	—	—
Parker M.L. (23)	Morgan et Lazarow	14	1—13	M	8	10	9	3	7	6	7	5
				S.E.M.	± 3	± 2	± 2	± 3	± 2	± 2	± 2	± 2
Resultats Personnels	Yalow et Berson	45	3—21	M	5.8	9.6	9.2	—	10.1	4.6	—	—
				S.E.M.	± 1.4	± 2.4	± 1.4	—	± 2.1	± 1.7	—	—
				Med.	0	5	6	—	<5	<5	—	—

M = Moyenne arithmétique
S.E.M. = Ecart type de la moyenne
Med. = Médiane

On constate dans tous ces cas sauf chez le sujet n° 27 une dégradation progressive des épreuves, c'est-à-dire une élévation plus forte de la glycémie et une montée moins prononcée de l'insuline plasmatique.

cétosique, l'insulinémie n'est jamais nulle et, d'autre part, s'élève plus ou moins fortement au cours d'une surcharge en glucose, — mais dans aucun cas, compte tenu du niveau de la glycémie, l'élévation n'atteint des

Tableau 9. Observations:

No	Sexe	Age	Taille cm	Poids kg	Glycémie en mg/100 ml Insulinémie en μ U/ml					Durée d'é- volution du diabète avant l'é- preuve	Manifestations cliniques et biologiques au moment de l'é- preuve			Traitement après l'épreuve
					Temps 0'	30'	60'	120'	180'					
1	F.	3	100	14.5	95 (7)	138 (11)	171 (11)	300 (6)	—	$1/_{52}$	S	++	A	Insuline
2	M.	$4^{6}/_{12}$	103	16.5	178 (0)	297 (20)	407 (0)	400 (<5)	340 (<5)	$1/_{52}$	S	++	A	Insuline
3	F.	7	113	16	286 (0)	410 —	470 (<5)	420 (6)	—	$2/_{52}$	S	++	A	Insuline 2 semai- nes après
4	F.	8	127	24	260 (0)	368 (0)	442 (0)	414 (0)	—	$5/_{12}$	S	++	A	Insuline
5	F.	9	138	38	233 (15)	360 (5)	410 (0)	450 (0)	300 (0)	$4/_{12}$	S	++	A	Insuline
6	F.	9	130	21	150 —	208 (0)	269 (0)	300 (0)	—	$4/_{12}$	S	++	A	Insuline
7	F.	$9^{6}/_{12}$	136	31	200 (13)	302 —	422 (<5)	350 (18)	—	$1/_{12}$	S	++		Insuline 2 semai- nes après
8	M.	10	140	31	104 (0)	217 —	267 (28)	288 —	—	3	S	+		Insuline
9	F.	10	123	18.3	210 (0)	365 (0)	450 (0)	400 (0)	—	$1/_{12}$	S	++	A	Insuline
10	M.	$10^{6}/_{12}$	137	49	136 (<5)	200 —	271 (12)	314 —	—	$2/_{12}$	S	0		Régime et Sulf.
11	F.	11	135	37	125 (<5)	—	285 (5)	175 (0)	—	$4/_{12}$	S	++	A	Insuline 2 mois après
12	F.	11	145	30	145 (9)	270 (14)	300 (21)	340 (20)	—	$3/_{12}$	S	++	A	Insuline
13	F.	11	140.5	27.5	261 (0)	322 (0)	422 (0)	400 (0)	300 (0)	$3/_{12}$	S	++	A	Insuline 2 semai- nes après
14	M.	11	146	39	103 (0)	194 —	228 (12)	168 (12)	—	$1/_{12}$	S	+		Insuline 2 mois après
		11	146	39	138 (0)	239 —	269 (0)	240 (0)	—	$2/_{12}$	S	+		
15	M.	$11^{6}/_{12}$	144	37.1	146 (0)	267 (0)	430 (6)	380 (<5)	335 (5)	$1/_{12}$	S	++	A	Insuline
16	M.	12	147	36	99 (<5)	138 —	182 (0)	218 (16)	—	1	S	+		Sulfamides
					110 (<5)	195 (<5)	230 (<5)	291 (<5)	221 (0)	$1^{6}/_{12}$	S	++	A	Insuline
17	F.	$12^{6}/_{12}$	149	40.9	208 (0)	310 (0)	360 (0)	370 (0)	—	$1/_{12}$	S	++	A	Insuline
18	F.	$12^{6}/_{12}$	154	38	248 (0)	420 (0)	460 (0)	380 (0)	380 (0)	$1/_{12}$	S	++	A	Insuline
19	F.	13	160	46	294 (0)	400 (25)	481 (7)	420 (0)	342 (10)	$10/_{12}$	S	+	A	Insuline
20	F.	$13^{6}/_{12}$	157	52.9	187 (28)	275 (49)	320 (47)	310 (40)	—	$4/_{12}$	S	+		Insuline quelques mois après
21	F.	14	150	50	85 (0)	160 (13)	191 (14)	222 (0)	—	$7/_{12}$	S	0		Régime
22	F.	14	156	44.5	162 (0)	217 —	285 (7)	250 (<5)	—	$1/_{12}$	S	+		Sulf. et Big.
					278 (30)	—	437 (6)	457 (16)	346 (<5)	1	S	0		Sulf. et Big.
23	F.	14	167	50.2	255 (0)	286 —	350 (0)	380 (0)	—	$3/_{52}$	S	++	A	Insuline

No	Sexe	Age	Taille cm	Poids kg	glycémie en mg/100 ml Insulinémie en μ U/ml					Durée d'é- volution du diabète avant l'é- preuve	Manifestations cliniques et biologiques au moment de l'é- preuve		Traitement après l'épreuve
					Temps 0'	30'	60'	120'	180'				
24	F.	14	147	40	277 (0)	340 (22)	380 (30)	300 (10)	316 (10)	1	S +		Insuline
25	M.	14 $\frac{6}{12}$	—	49	196 (0)	216 —	256 (0)	300 (5)	220 —	2 $\frac{6}{12}$	S +	A	Insuline
26	F.	14 $\frac{6}{12}$	165	50.7	236 (<5)	285 —	365 (0)	380 —	314 —	3 $\frac{3}{12}$	S +		Régime Sulf. et Big.
27	M.	14 $\frac{6}{12}$	164	67	130 (10)	219 —	250 (20)	226 (26)	— —	$\frac{9}{12}$	S 0		Régime Sulf. et Big.
					136 (<5)	202 (<5)	211 (16)	204 (26)	— —	1 $\frac{6}{12}$	S 0		
					78 (5)	139 (20)	155 (24)	115 (13)	72 (14)	2 $\frac{5}{12}$	S 0		
28	F.	15	158	53	177 (0)	226 —	253 (<5)	310 (<5)	—	$\frac{1}{52}$	S ++	A	Insuline
29	F.	15	153	49	205 (<5)	213 —	305 (<5)	249 —	—	2 $\frac{3}{12}$	S 0		Régime Sulf. et Big.
					114 —	186 —	259 (12)	305 (42)	—	2 $\frac{11}{12}$	S 0		
					282 (16)	350 (5)	410 (<5)	490 (6)	400 (<5)	3 $\frac{7}{12}$	S +	A	Insuline 2 mois après
30	M.	15	162	48	499 (0)	566 (0)	714 (0)	646 (0)	—	$\frac{1}{52}$	S ++	A	Insuline
31	F.	15	165	47.5	300 (6)	—	400 (19)	—	—	$\frac{1}{12}$	S ++	A	Insuline
32	F.	15	153	51.5	92 (27)	129 —	266 (23)	237 (33)	—	$\frac{10}{12}$	S ++	A	Insuline 9 mois après
33	M.	15	165	49	105 (0)	192 —	182 (27)	208 (11)	—	1	S 0		Sans traitement
34	M.	15 $\frac{6}{12}$	155	47	350 —	—	505 (0)	470 (0)	—	$\frac{1}{12}$	S ++	A	Insuline
35	F.	16	161	48	156 (0)	265 —	330 (24)	320 (76)	—	$\frac{9}{12}$	S 0		Sulf. et Big.
					169 (12)	289 (22)	340 (20)	265 (21)	—	$\frac{13}{12}$	S +		
36	M.	16	174	62	176 (15)	—	340 (6)	330 (5)	—	1 $\frac{6}{12}$	S +		Insuline
37	M.	16	168	60.6	145 (0)	—	250 (<5)	360 (<5)	277 (0)	$\frac{1}{12}$	S 0		Sans traitement
38	F.	17	165	56	236 (11)	279 —	300 (6)	380 (0)	—	8	S +		De temps en temps sulfamides
39	F.	17	165	51	202 (8)	225 —	330 (<5)	320 (0)	—	2 $\frac{7}{12}$	S +		Insuline
40	M.	18	166	52	184 (60)	220 —	320 (0)	285 (0)	—	1 $\frac{5}{12}$	S +		Insuline 2 semai- nes après
41	F.	18	165	55	261 (0)	320 —	390 (0)	320 (0)	—	$\frac{3}{12}$	S +	A	Insuline
42	M.	19	182	70	106 (<5)	162 —	208 (13)	189 (13)	— (8)	3 —	S 0		Régime
43	F.	20	162	56.4	172 (<5)	215 (16)	290 (16)	350 (27)	—	1	S 0		Sulf. et Big.
44	M.	20	167	64	161 (0)	248 (<5)	265 (29)	280 (<5)	—	1 $\frac{5}{12}$	S +		Insuline 2 mois après
45	F.	21	152	41	103 (0)	—	248 (13)	218 (22)	—	16	S +		Sulf. périodi- quement

S: Symptômes cliniques

A: Acetone

Sulf: Sulfamides hypoglycémiantes

Big: biguanides

chiffres comparables à ceux que l'on observerait chez des sujets normaux.

Dans un certain nombre de cas, à l'élévation de l'insulinémie au cours de la première heure fait suite un effondrement de celle-ci, alors que la glycémie continue à s'élever, comme s'il se produisait un épuisement secondaire d'un pancréas tout juste capable de faire face à une petite demande.

Il existe donc bien encore une possibilité de sécrétion langerhansienne, mais partielle, variable d'ailleurs d'un malade à l'autre. Une récupération notable de cette sécrétion explique sans doute les rémissions cliniques relativement fréquentes vers le 2^e ou le 3^e mois après les premières manifestations de la maladie. Les quelques études faites à ce moment de l'évolution du diabète, en dépit des difficultés de dosages induites par la présence des anticorps, laissent penser que cette récupération fonctionnelle est toutefois incomplète [1, 12, 13, 16].

Un point important, à vrai dire non résolu est de savoir si une insulinothérapie immédiate n'est pas capable de sauvegarder un certain capital langerhansien, facteur de sécurité et de facilité de traitement pour l'avenir. Ceci a été avancé par Brush, [3] puis récemment par Constatam [6]. Une dégradation progressive de la sécrétion d'insuline, observée chez certains sujets que nous avons suivis plusieurs mois, voire plusieurs années, sans traitement insulinique, montre qu'effectivement le processus qui a conduit aux manifestations biologiques et cliniques peut se compléter.

4. Enfin, nous n'avons pu mettre en évidence dans aucune de nos observations, une seule courbe d'insuline élevée ou même normale, et cela en dépit de glycémies souvent considérables.

Et pourtant, une telle période évolutive d'hyperinsulinémie a très souvent été suggérée au tout début du diabète infantile [5, 15, 24]. Une telle constatation permettrait de conserver aisément dans un même chapitre nosologique l'ensemble des hyperglycémies, aussi bien la forme de l'enfant que les formes de l'âge mûr dans lesquelles les hyperglycémies s'accompagnent très souvent d'une insulinémie normale ou même élevée [25], mais chez qui un épuisement langerhansien authentique peut intervenir en fin d'évolution nécessitant alors de recourir à l'insulinothérapie.

La constatation dans le diabète juvénile d'une telle évolution diphasique de l'insulinémie: hyperinsulinémie puis hypoinsulinémie, même si la phase d'hyperinsulinémie se trouvait considérablement raccourcie, permettrait de maintenir une vision unitaire de la «maladie diabétique».

A l'inverse, et c'est bien ce qui semble se vérifier, l'absence de toute phase d'hyperinsulinémie au début du diabète de type juvénile rend difficile le maintien d'une conception uniciste du diabète sucré et pousse à envisager le «diabète» comme un syndrome commun à des affections d'étiologies fondamentalement différentes [18].

Bibliographie

1. Baker, L., Kaye, R., Root, A.W.: The early partial remission of juvenile diabetes mellitus. *J. Pediat.* **71**, 825—831 (1967).
2. Bornstein, J.: The insulin content of blood plasma. *Diabetes* **2**, 23—25 (1953).
3. Brush, J.M.: Initial stabilisation of the diabetic child. *Amer. J. Dis. Child.* **67**, 429—444 (1944).
4. Chiumello, G., Del Guercio, M.J., Carnelutti, M., Bidone, G.: Etude de la fonction beta pancréatique dans l'obésité essentielle de l'enfant. *Helv. paediat. Acta* **23**, 45—54 (1968).
5. — — Bidone, G.: Le diabète chimique ou préclinique à l'âge infantile. *Helv. Paediat. Acta* **23**, 211—217 (1968).
6. Constatam, G.R.: Zur Spätprognose des Diabetes mellitus. *Helv. med. Acta* **32**, 287—306 (1965).
7. De Belle, R., Belmonte, M.B., Colle, E.: Effect of intravenous tolbutamide in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* **16**, 215—218 (1967).
8. Drash, A., Field, J.B., Garces, L.Y., Kenny, F.M., Mintz, D., Vazquez, A.M.: Endogenous insulin and growth hormone response in children with newly diagnosed diabetes mellitus. *Pediat. Res.* **2**, 94—102 (1968).
9. Ehrlich, R.M., Bambers, G.: Immunologic assay of insulin in plasma of children. *Diabetes* **13**, 177—181 (1964).
10. Gepts, W.: Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* **14**, 619—633 (1965).
11. Grant, D.B.: Serum-insulin levels in children during glucose tolerance tests. *Acta paediat. scand.* **1968**, 57, 297—299.
12. Hernandez, A., Zorrilla, E., Gersherbg, H.: Serum-insulin in remission of juvenile diabetes. *Lancet* **1968** **II**, 223.
13. Illig, R., Prader, A.: Remission of juvenile diabetes. *Lancet* **1968** **II**, 1190.
14. Jean, R., Bonnet, H., Orsetti, C., Morel, G., Daigremont, J., Castel, J.: Insulinémie chez l'enfant normal et l'enfant diabétique non traité. *Rev. franç. Pédiat.* **4**, 83—96 (1968).
15. Johansen, K., Lundbaek, K.: Plasma insulin in mild juvenile diabetes. *Lancet* **1967** **I**, 1257—1259.
16. — Orskov, H.: Plasma insulin during remission in juvenile diabetes mellitus. *Brit. med. J.* **1969** **I**, 676—678.
17. Klein, R., Marks, J., Mirsky, J.A.: Insulin-producing capacity of the pancreas of children with diabetes mellitus. *Pediatrics* **22**, 289—296 (1958).
18. Lestradet, H.: Le diabète ou les diabètes sucrés. *Presse méd.* **74**, 99—103 (1966).
19. — Deschamps, I., Billaud, L.: L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie buccale chez l'enfant de 3 mois à 15 ans. *Arch. franç. Pédiat.* **24**, 801—814 (1967).
20. Murthy, D.Y.M., Guthrie, R.A., Womack, W.N.: Progressive decrease in insulin reserve in children with chemical diabetes. *J. Pédiat.* **72**, 567—568 (1968).
21. Nelson, N.: A photometric adaptation of the Somogyi Method for the determination of glucose. *J. biol. Chem.* **153**, 375—380 (1944).
22. Ogilvie, R.: The endocrine pancreas in human and experimental diabetes. *Ciba. Found. Coll. Endocr.*, **15**, 49—74 (1964).
23. Parker, M.L., Pildes, R.S., Kuen-Lan-Chao, Cornblath, M., Kipnis, D.M.: Juvenile diabetes mellitus, a deficiency in insulin. *Diabetes* **17**, 27—32 (1968).
24. Romani, J.D.: Le prédiabète. *Cah. du Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris*, **8**, 41—53 (1967).
25. Simpson, R.G., Bennett, L.L., Grodsky, G.M., Karam,

- J.H., Forsham, P.H.: Stimulation of insulin release by glucagon in non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism* **15**, 1046—1049 (1966).
26. Wohltmann, H.J., Wesley, M.E., Johanson, A.J., Arevalo, G.R.: Measurements of serum insulin, glucose and free fatty acids (FFA) in response to intravenous tolbutamide in normal children compared with chemically diabetic and frankly diabetic children. *J. Pediat.* **68**, 847—848 (1966).
27. Wrenshall, G.A., Bogoch, A., Ritchie, R.C.: Extractable insulin of pancreas. *Diabetes* **1**, 87—107 (1952).
28. Yalow, R.S., Berson S.A.: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J. clin. Invest.* **39**, 1157—1175 (1960).

H. Lestradet
Groupe de Recherches sur le Diabète
et la Nutrition chez l'Enfant
INSERM U 83
Hôpital Hérold
7, Place Rhin et Danube
F-75 Paris 19e