

LE DIABÈTE « LADA » ?

NOURI N⁽¹⁾, HAMMA S.A⁽²⁾, MANSOURI F⁽³⁾, LAKEHAL A⁽⁴⁾, MALEK R⁽⁵⁾, LEZZAR A⁽¹⁾.

1) Service d'Endocrinologie CHU Benbadis de Constantine-Laboratoire de Recherche des Maladies Métaboliques, Université de Constantine 3.

2) Laboratoire de Biochimie CHU Benbadis de Constantine, Université de Constantine 3.

3) Service de Médecine Nucléaire CHU Benbadis de Constantine, Université de Constantine 3.

4) Service d'Epidémiologie CHU Benbadis de Constantine, Université de Constantine 3.

5) Service de Médecine Interne CHU de Sétif-Faculté de Médecine de Sétif.

RÉSUMÉ :

Le LADA « Latent Autoimmune Diabetes mellitus in Adults », est un type de diabète qui a été décrit pour la première fois en 1993 par Tuomi et al qui rapportaient le tableau de patients présentant une forme lente et progressive de diabète auto-immun, de type 1 à priori, mais qui pouvait être d'abord traité sans insuline. Puis vint Zimmet en 1995 qui a été le premier à introduire le terme de « Latent Autoimmune Diabetes in Adults » (LADA) pour décrire ce sous-groupe phénotypique de diabétiques adultes de type 2, positifs pour un des anticorps anti-GAD ou anti-IA2, impliquant ainsi la présence d'un dysfonctionnement immunitaire à médiation cellulaire dans la physiopathologie de la maladie. Nous vous proposons une vue d'ensemble sur cette pathologie qui reste encore sujet de controverse.

Mots clés : LADA, GADA, ICA, IA2A, Peptide-C, Diabète type 2, Diabète type 1.

ABSTRACT : THE «LADA» : DIABETES.

The LADA (Latent Diabetes mellitus in Adults), is a type of diabetes, first described in 1993 by Tuomi and al, who reported cases of slow and progressive autoimmune type 1 diabetes, treated first without insulin. In 1995 Zimmet introduced the term of «latent autoimmune diabetes in adults» (LADA) to describe a subset of type 2 diabetic adults positive for one of GADA or IA2A antibodies. this suggested a cell mediated dysfunction in the pathology of the disease. We give an overview of this still controversial disease.

Key words : LADA, GADA, ICA, IA2A, Peptide-C, Diabetes type 2, Diabetes type 1.

INTRODUCTION ET TERMINOLOGIE

Le LADA « Latent Autoimmune Diabetes mellitus in Adults » est un type de diabète qui a été décrit pour la première fois en 1993 par Tuomi et al [1] qui rapportaient le tableau de patients présentant une forme lente et progressive de diabète auto-immun, de type 1 (DT1) à priori, mais qui pouvait être d'abord traité sans insuline. Puis vint Zimmet en 1995 [2] qui a été le premier à introduire le terme de «Latent Autoimmune Diabetes in Adults» (LADA) pour décrire ce sous-groupe phénotypique de diabétiques adultes de type 2 (DT2), positifs pour un des anticorps anti-GAD ou anti-IA2, impliquant ainsi la présence d'un dysfonctionnement immunitaire à médiation cellulaire dans la physiopathologie de la maladie. Ces patients se présentaient cliniquement sans cétose et avec une notion de perte de poids de façon plus ou moins prévisible et ils étaient devenus insulino-dépendants plus rapidement que les «classiques» diabétiques de type 2 à anticorps négatifs. Dans le travail de Tuomi [1], on avait rapporté des observations cliniques qui permettaient de distinguer entre le diabète LADA, le DT1 et le DT2 où l'insuline n'était pas nécessaire ou du moins jusqu'à une certaine période d'évolution de la maladie. Les patients diabétiques LADA ont également été étiquetés comme diabétiques type 1 lentement progressifs [3], DT1 latent [4,5], diabète double [6] et type 1,5 [5, 7, 8]. Dans son éditorial, Edwin Gale [9] avait remis en question la justification de la désignation (LADA) par Zimmet [2] comme une entité étiologiquement distincte; les raisons à cela sont que les mesures des anticorps anti-GAD étaient imprécises et les niveaux limites arbitraires et que la valeur clinique du diagnostic du LADA n'avait pas été démontrée.

EPIDÉMIOLOGIE DU DIABÈTE LADA

Durant ces dernières années, plusieurs études ont testé la présence des anticorps anti-GAD (GADA) chez des patients DT2, dans le but d'estimer la prévalence et les caractéristiques cliniques du diabète LADA. Dans la majorité des études, il a été démontré que les GADA étaient présents chez 9 à 12 % des patients initialement diagnostiqués comme DT2 [10, 11]. Cependant, la prévalence du LADA dans les différentes études variait d'un minimum de 2 à 5% [12, 13, 14] à un maximum de 31,8% [15]. Pour certains auteurs, le dosage des auto-anticorps a été utilisé pour définir la prévalence du diabète auto-immun dans la population de patients diabétiques adultes [16]. À l'exception de quelques études, telles que l'UKPDS 25 [17], l'étude Botnia [18] et plus récemment en décembre 2012 Action LADA 7 qu'on abordera plus bas [19], la majorité des enquêtes ont testé de petits groupes de patients DT2 ; les différences dans la taille des échantillons des populations étudiées et leurs caractéristiques ethniques peuvent expliquer en partie les écarts dans la prévalence réelle du LADA. Il faudra retenir que la variable importante reste le type de population diabétique pris en considération dans l'établissement des études. Par ailleurs, la prévalence du LADA dans la population générale est d'environ 0,15 à 0,25% dans toutes les études [14, 20]. Dans les pays occidentaux, la prévalence varie de 2,8 à 10% dans des populations diabétiques de type 2 [17, 18, 21, 22].

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DU DIABÈTE LADA

1. Problématique de la classification du diabète

Le diabète sucré, quel que soit son type, est défini par une hyperglycémie due à un déficit absolu ou relatif de l'insulino-sécrétion associé à une certaine variabilité du paramètre d'in-

sulinosensibilité. La relation entre sécrétion d'insuline et sensibilité à l'insuline est en général inversement proportionnelle. Le caractère continu de cette relation dicte le processus même de la maladie sous-jacente, processus qui peut être présent à différents degrés de l'hyperglycémie. Dans les diabètes dits «sévères», historiquement, ils ont été diversement décrits par leurs caractères métaboliques (c'est à dire céto-siques), l'âge au déclenchement de la maladie diabétique (c'est à dire l'apparition juvénile), le traitement à la découverte (c'est à dire l'insulinorequérance) et leurs caractères auto-immuns (c'est à dire la présence d'auto anticorps anti pancréatiques). Dans la classification du «Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus» en 2003 [23], l'acidocétose diabétique signifiait DT1 et la coexistence diabète et auto-anticorps identifiait une catégorie exclusive désignée diabète type 1A, tandis que l'absence de tels marqueurs définissait le type 1B (également appelé diabète type 1 idiopathique) [23]. En effet, dans les populations européennes, les patients qui se présentent en cétose diabétique, voire en acidocétose ont généralement un diabète de type 1A. Au Danemark, chez 4807 patients admis pour diabète céto-sique entre 1996 et 2002, 12% ont ensuite été reclassés en tant que DT2 [24]. Naturellement, il n'est pas admis que tous ceux qui font une acidocétose diabétique à un âge jeune ont des caractéristiques auto-immunes ou évoluent avec le temps vers l'insulinodépendance [25].

a. Définition du LADA

Le diabète cétonurique (Dct) et le LADA soulèvent plusieurs questions sur les critères exclusifs qui définissent le DT1 ou le DT2. Les auto-anticorps sont associés tant avec le Dct qu'avec le LADA, mais leur positivité constitue une condition nécessaire et suffisante seulement pour le LADA. La dépendance insulinaire initiale est pathognomonique du Dct quant à l'indépendance initiale pour l'insulinothérapie est une caractéristique du LADA ; encore qu'aucune de ces trois caractéristiques ne soit exclusive pour l'un d'entre eux. Selon « the Immunology of Diabetes Society (IDS) et Action LADA » [20, 26], la définition du LADA doit répondre aux trois critères suivants :

- l'âge entre 30 et 70 ans au moment du diagnostic;
- pas d'insulinorequérance dans les 06 mois après le diagnostic;
- la présence d'auto-anticorps associés à la découverte du diabète.

Cette définition est exclusive au LADA ; il serait un non-sens de soutenir que le LADA n'existerait pas. Le LADA existe bel et bien mais reste distinct du DT1 ou du DT2 mais la question qu'on devrait se poser est la suivante : « est-ce que cette distinction présente une utilité clinique ? » Puisque cette définition ne peut être constante et serait appelée à évoluer ce qui a été le cas des différentes définitions, modifiant l'âge au diagnostic, mais jamais l'insulino-indépendance initiale ou la présence obligatoire d'au moins un auto-anticorps associé au diabète. Le LADA, pris comme une entité, est clairement distinct du diabète de type 2, cette distinction est assez complexe avec :

- sur le plan épidémiologique : les patients LADA ont tendance à être plus jeunes et moins obèses;
- sur le plan clinique : le syndrome métabolique est moins fréquent;
- sur le plan génétique : liaison au système HLA;
- sur le plan immunologique : les patients LADA ont des auto-anticorps et une réaction lymphocytaire T.

Le LADA n'est pas complètement distinct du Dct, une fraction des patients Dct présente des auto-anticorps mais sur le plan métabolique, les patients LADA ont une capacité sécrétoire insulinaire et une résistance à l'insuline plus basse tandis que pour

les patients Dct, si l'insulinothérapie initiale est une exigence, elle ne l'est pas nécessairement au décours de l'évolution de la maladie [25, 20, 27, 28]. l'incertitude réside dans le fait que si le LADA est distinct du diabète type 1 [29], il n'en demeure pas moins qu'il serait la fin d'un continuum de variation physiopathologique englobant le diabète auto-immun et où il serait une forme à part entière des diabètes auto-immuns [27].

b. Susceptibilité génétique et classification

Le système HLA et ses allèles sont associés à la susceptibilité génétique au DT1 incluant HLA DR3, DQB1*0201 et DR4, DQB1*0302, tandis que d'autres allèles sont associés à la protection de la maladie par exemple HLA DR2, DQB1*0602 [27, 30, 31]. Cette susceptibilité génétique liée au système HLA âge dépendante est plus forte dans le jeune âge puis décline au fur et à mesure [32]. les enfants avec HLA protecteur DR2, DQB1*0602 ne vont probablement pas développer un diabète tandis que ces mêmes allèles protecteurs n'auront aucun, voire peut d'effet sur la survenue d'un DT1 à l'âge adulte [27]. Tandis que pour le DT1 de l'adulte et pour le LADA, on note la même susceptibilité génétique et une protection HLA limitée, la proportion des allèles de HLA-DR2 étant semblable chez les sujets atteints et les cas témoins [30, 31]. La susceptibilité génétique liée à l'HLA-DRB-1 et à ses locis, dans le LADA, est semblable à celle trouvée dans le DT1; suggérant que le diabète auto-immun chez l'adulte est une extension du même processus immunitaire présent chez le DT1 de l'enfance [33].

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU DIABÈTE LADA

Dans le but de normaliser le diagnostic de LADA, trois critères sont actuellement recommandés, mais tous peuvent présenter quelques pièges. Les critères 1 et 3 ne sont pas catégoriques et dépendent de la décision du médecin et le critère 2 n'est pas spécifique du LADA [20].

1. Critère 1

L'âge adulte à la découverte de la maladie : l'âge de prédilection pour l'apparition du LADA varie entre 25 à 40 ans [17, 29, 34], avec un âge minimum proposé qui est de 30 ans [20].

2. Critère 2

La positivité des Ac antipancréatiques (au moins un Ac) : le diagnostic repose essentiellement sur la positivité des GADA qui est le meilleur et le seul marqueur pour le dépistage du LADA car généralement les autoanticorps IAA et IA2A sont négatifs ou très rarement présents. La présence concomitante des ICA peut discriminer deux sous-catégories de LADA avec un risque différent vers l'insulinodépendance [21]. Évidemment, pour avoir un profil immunitaire précis du LADA, une exploration immunologique complémentaire doit être entreprise [35]. La positivité isolée des GADA s'observe fréquemment chez les patients LADA adultes plus qu'elle ne l'est chez les jeunes patients atteints de diabète auto-immun [36, 37]. L'unique positivité des GADA est associée à un taux de progression de la maladie plus lent. Ceci est en accord avec la conclusion que la positivité isolée des GADA se voit le plus souvent chez les patients LADA plus âgés alors que les patients LADA adultes jeunes sont pour la plupart à la fois anti-GAD et ICA positifs et par le fait que le nombre élevé d'anticorps antipancréatiques positifs est connu pour prédire le taux de progression du DT1 [37-41]. De plus, à titre élevé, les sujets LADA étaient plus jeunes au diagnostic de la maladie par rapport aux patients DT2 et aux patients LADA à faible titre d'anticorps [42].

3. Critère 3

L'éventuel passage à l'insuline au-delà des 6 mois après la découverte du diabète : ce critère est utilisé pour distinguer le LADA du DT1. Cependant, les études montrent qu'il existe un grand biais dans l'initiation de l'insulinothérapie car ceci ne dépend pas de la maladie mais plutôt du médecin consultant [43].

AUTRES CRITÈRES D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

1. Antécédents familiaux de diabète

Les antécédents familiaux de diabète ont été identifiés comme facteur de risque de développement de DT1 ou de DT2 [20]. Le caractère familial du diabète fait peut être partie d'une combinaison génétique associée à un partage de facteurs environnementaux. Pour les DT1 et les DT2, le risque de développer un diabète augmente avec l'augmentation du nombre de parents atteints [44-47].

2. Body Mass Index (BMI)

Même si cliniquement, au moment du diagnostic, les patients LADA sont habituellement maigres [48, 49] et semblables à de jeunes DT1 ; la revue de la littérature, à propos des BMI dans les populations LADA d'origine européenne, ne confirme pas cette hypothèse. La plupart des études sur des cohortes LADA plus importantes signale un BMI moyen dans les catégories en surpoids ou obèse ($BMI > 25,0 \text{ kg/m}^2$) [13, 50, 51] et parfois même identique au DT2 [50-52].

PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE LADA

1. Insulinopénie et fonction bêta insulaire dans le diabète LADA

La présence ou non d'anticorps au moment du diagnostic du LADA est un facteur prédictif de la nature de la fonction β insulaire. Il a été reconnu que la fonction β chez les patients LADA était intermédiaire entre le DT1 et le DT2 ; en outre, les patients LADA ont un déclin plus rapide du peptide-C dans les quelques années qui suivent la découverte de la maladie, tandis que la fonction β des DT2 montre un déclin plus graduel [53, 54]. Dans toutes les études pertinentes, le titre des GADA ou bien les titres combinés de GADA/ICA sont corrélés négativement avec la fonction β insulaire [18, 15, 36, 55-57]. Par ailleurs, seul le titre des GADA a été prédictif du déclin de la fonction des cellules β [56, 58]. Le groupe à haut titre d'Ac avait le taux le plus faible de peptide C, mais qui reste toujours supérieur à celui des patients DT1 [18, 56], de plus, les patients DT2 ne différaient que légèrement du groupe à faible titre mais avec un respect de la fonction cellulaire β [18].

De même, les taux de peptide C, dans le groupe à un seul Ac positif, ne différaient pas du groupe de patients DT2 à Ac négatifs [36].

2. L'insulite dans le diabète LADA

Il est de plus en plus évident que de nombreux processus spécifiques et facteurs, impliqués dans le mécanisme lésionnel β insulaire du DT1, fassent également partie intégrante de la physiopathologie du DT2. Ces facteurs sont représentés par l'interleukine 1β (IL- 1β), le récepteur Fas (FasR), le facteur nucléaire kappaB et l'expression accrue de c-Myc [59, 60]. Les mécanismes conduisant à l'induction du dysfonctionnement β insulaire par les cytokines, dans le DT1 et le DT2, peuvent partager des filières communes y compris la signalisation de IL- 1β [59, 60].

3. Contribution et rôle de l'insulinorésistance

Le rôle de la résistance à l'insuline et sa contribution à la physiopathologie du LADA restent controversés [61], le degré de résistance à l'insuline dans le LADA a été rapporté comme étant moindre que celui du DT2 mais généralement comparable au DT1 [51, 62]. Deux études [63, 64] ont procédé à la comparaison entre la résistance à l'insuline chez les LADA, les DT2 à Ac négatifs et des sujets témoins normaux et ont retrouvé qu'il y avait une corrélation positive entre le BMI et l'insulinorésistance dans les deux bras LADA et DT2 et la résistance à l'insuline a été remarquablement similaire dans les deux groupes après ajustement pour le BMI.

MARQUEURS IMMUNOLOGIQUES DU DIABÈTE LADA

En 1965, Gepts [65, 66] rapporte la découverte de l'insulite, inspirant de nombreuses enquêtes ultérieures afin d'étayer l'hypothèse que le DT1 était bel et bien une maladie auto-immune. La démonstration de l'insulite a été suivie par d'autres observations rapportant que le DT1 était associé à une thyroïdite auto-immune [65, 67] et à une hypersensibilité à des antigènes pancréatiques [65, 68, 69] (tableau I).

Tableau I. Les trois principaux antigènes pancréatiques (The Islets of Langerhans Springer 2010) [70].

	GAD65	IA-2	Anti-insuline
Acides aminés	585	974	51
Poids moléculaire (Da)	65	106	6000
Localisation	Synaptic-like microvesicles of β cells and epithelial cells of the fallopian tube and spermatozoa	Secretory granules Of β cells and neuroendocrine cells	Pancreatic β cell
Fonction	Converts glutamic acid to gamma-amino	Enzymatically inactive	Insulin receptor ligand

1. ICA (anticorps anti îlot de Langerhans)

Les anticorps cytoplasmiques et les anticorps de surface, anti îlot de Langerhans, ont été initialement décrits en 1974 [71-76]. Les ICA ont été détectés par immunofluorescence indirecte utilisant comme substrat le pancréas humain du groupe sanguin O. Le dosage des ICA est non automatisé et exige un niveau de manipulation très élevé et un contrôle de qualité pour atteindre des résultats précis et fiables [71-76].

2. GADA (anticorps anti gamma amino-decarboxylase)

La présence des GADA a été signalée dans 70-80% des patients DT1 nouvellement diagnostiqués [77, 78]. Les niveaux de GADA sont généralement faibles et les titres varient selon le sexe et l'âge au diagnostic [79, 80]. Alors que la sensibilité diagnostique est élevée, la spécificité est influencée par la présence d'autoanticorps. La liaison des GADA a été inhibée par les GAD65 non radioactifs au 70ème percentile, chez les adultes sains [81] et a été associée à une augmentation du BMI [81]. Le dit « niveau supérieur de la normale » n'est donc pas toujours facile à déterminer. En revanche, la relation entre le DT1 et GADA a été découverte grâce à des observations de patients atteints à la fois du syndrome de Stiff-Mann (SMS) et de DT1 [82, 83] et qui avaient des sérums entachés de cellules d'îlots de Langerhans ainsi que des cellules du SNC connus pour exprimer le GADA [83].

3. IA-2A (anticorps anti-protéine tyrosine phosphatase transmembranaire)

Un autre autoantigène de la cellule β nommé ICA512 a été isolé à partir d'un ADN complémentaire (ADNc) d'îlot dans des sérums DT1 humains [65, 84]. Indépendamment, une protéine tyrosine phosphatase (PTP) transmembranaire, définie comme IA-2, a été isolée à partir d'ADNc humain d'insulinome [65, 85]. Les IA2A et IA-2 β A ont été retrouvés dans les sérums de nombreux patients DT1 ; les régions antigéniques de la molécule IA-2 sont situées dans le domaine intracellulaire. Environ 95% des sérums de patients DT1 réagissent avec l'extrémité C terminale (acides aminés 771-979) et 40% avec les derniers AA de la chaîne (acides aminés 604-776) [65, 86].

4. IAA (anticorps anti-insuline)

Les IAA ont également été décrits dans le «insulin autoimmune syndrome» (IAS, Hirata disease) qui se développe principalement chez des patients japonais [65, 87, 88]. La plupart des études ont montré que les IAA sont fortement associés au DT1 chez les enfants [65, 89], mais ils peuvent être présents pendant des années avant le développement de la maladie.

5. Anticorps anti transporteurs de zinc n° 8 (ZnT8A)

Les autoanticorps antiZnT8 (ZnT8A) constituent un marqueur supplémentaire de l'autoimmunité diabétique complétant ceux déjà utilisés dans le diagnostic tel que les GADA, les IAA, les ICA et les IA2A [90, 91, 92]. Le ZnT8A est détecté dans 60 à 80% des patients diabétiques à début juvénile et augmente la positivité de l'ensemble des autoanticorps de 5 % parmi les patients qui étaient négatifs, diminuant ainsi le nombre des cas de diabète dit de type 1B ou idiopathique.

ENJEUX THÉRAPEUTIQUES

Toute approche thérapeutique potentielle pour diabète LADA ne doit pas seulement viser à obtenir un bon contrôle métabolique, mais également permettre une meilleure préservation de la fonction résiduelle β Langerhansienne. Il a été prouvé que le maintien même d'une infime production d'insuline endogène était associé à l'amélioration du contrôle métabolique et une meilleure évolution de la maladie à long terme [93]. La question clé serait : quelle drogue (ou combinaison de médicaments) serait la plus efficace pour atteindre ces objectifs ? Malheureusement, il n'existe pas à ce jour d'intervention thérapeutique établie pour les patients atteints de LADA et qui sont actuellement traités comme des patients atteints de DT2 [35].

CONCLUSION

Le diabète LADA reste une entité qui n'a toujours pas livré ses secrets, il existe les partisans de la théorie que ce type de diabète n'existe pas et n'est qu'un DT1 non encore déclaré [94]. Il y a ceux, comme nous, qui y croient fermement et ceux qui sont partisans d'une nouvelle classification du diabète [95]. Par conséquent, il existe beaucoup de débats sur la définition même du diabète LADA telle abordée par Gale [9] et Stenström [96] en 2005, Leslie [27] en 2006 et Rolandsson en 2010 [94] et il n'est pas dit clairement si les patients positifs aux anticorps marquent une condition nécessaire et suffisante au diagnostic du LADA ou bien simplement un facteur de risque de progression vers l'insulinorequérance pour un diabétique à phénotype DT1 ?

RÉFÉRENCES

- Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR.** Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993 Feb; 42: 359–362.
- Zimmet PZ.** The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity and demography. *Diabetes Care*. 1995 Jul; 18: 1050–1064.
- Kobayashi T.** Subtype of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in Japan: slowly progressive IDDM—the clinical characteristics and pathogenesis of the syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 1994 Oct;24 Suppl:S95–99.
- Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D.** Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35–75 years at diagnosis. *Diabetes*. 1986 Feb; 35: 237–241.
- Palmer JP, Hirsch IB.** What's in a name: latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Feb; 26: 536–538.
- Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, Lindholm E, Nilsson P, Tuomi T, et al.** Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008 May; 57: 1433–1437.
- Juneja R, Hirsch IB, Naik RG, Brooks-Worrell BM, Greenbaum CJ, Palmer JP.** Islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies, but not the clinical phenotype, help to identify type 1(1/2) diabetes in patients presenting with type 2 diabetes. *Metab Clin Exp*. 2001 Sep; 50: 1008–1013.
- Naik RG, Palmer JP.** Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Rev Endocr Metab Disord*. 2003 Sep; 4: 233–241.
- Gale EAM.** Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia*. 2005 Nov; 48: 2195–2199.
- Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR.** Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993 Feb; 42: 359–362.
- Gambelunghe G, Forini F, Laureti S, Murdolo G, Toraldo G, Santeusano F, et al.** Increased risk for endocrine autoimmunity in Italian type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 May; 52: 565–573.
- Bosi EP, Garancini MP, Poggiali F, Bonifacio E, Gallus G.** Low prevalence of islet autoimmunity in adult diabetes and low predictive value of islet autoantibodies in the general adult population of northern Italy. *Diabetologia*. 1999 Jul; 42: 840–844.
- Davis TM, Zimmet P, Davis WA, Bruce DG, Fida S, Mackay IR.** Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in diabetic patients from a multi-ethnic Australian community: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med*. 2000 Sep; 17: 667–674.
- Soriguer-Escofet F, Esteva I, Rojo-Martinez G, Ruiz de Adana S, Catalá M, Merelo MJ, et al.** Prevalence of latent autoimmune diabetes of adults (LADA) in Southern Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002 Jun; 56: 213–220.
- Monge L, Bruno G, Pinach S, Grassi G, Maghzenzani G, Dani F, et al.** A clinically orientated approach increases the efficiency of screening for latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in a large clinic-based cohort of patients with diabetes onset over 50 years. *Diabet Med*. 2004 May; 21: 456–459.
- Falorni A, Gambelunghe G, Forini F, Kassi G, Cosentino A, Candeloro P, et al.** Autoantibody recognition of COOH-terminal epitopes of GAD65 marks the risk for insulin requirement in adult-onset diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jan; 85: 309–316.
- Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al.** UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet*. 1997 Nov 1; 350: 1288–1293.
- Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al.** Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999 Jan; 48: 150–157.
- Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, et al.** Adult-Onset Autoimmune Diabetes in Europe Is Prevalent With a Broad Clinical Phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*. 2012 Dec 17; DOI: 10.2337/dc12-0931.
- Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al.** Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005 Nov; 48: 2206–2212.
- Falorni A, Brozzetti A.** Diabetes-related antibodies in adult diabetic patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar; 19: 119–133.
- Ruige JB, Batstra MR, Aanstoot HJ, Bouter LM, Bruining GJ, De Neeling JN, et al.** Low prevalence of antibodies to GAD65 in a 50- to 74-year-old general Dutch population. The Hoorn Study. *Diabetes Care*. 1997 Jul; 20: 1108–1110.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus.** *Diabetes Care*. 2003 Jan; 26 Suppl 1: S5–20.

24. **Henriksen OM, Røder ME, Prahl JB, Svendsen OL.** Diabetic ketoacidosis in Denmark Incidence and mortality estimated from public health registries. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Apr;76: 51–56.
25. **Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez L, Hampe CS, Gaur L, Lernmark A, et al.** Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care.* 2006 Dec; 29: 2575–2579.
26. **Action LADA - Home page** [Internet] [cited 2012 Jul 29]; Available from: <http://www.actionlada.org/>
27. **Leslie RDG, Williams R, Pozzilli P.** Clinical review: Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 May; 91: 1654–1659.
28. **Desai M, Cull CA, Horton VA, Christie MR, Bonifacio E, Lampasona V, et al.** GAD autoantibodies and epitope reactivities persist after diagnosis in latent autoimmune diabetes in adults but do not predict disease progression: UKPDS 77. *Diabetologia.* 2007 Oct; 50: 2052–2060.
29. **Hosszúfalusi N, Vatay A, Rajczy K, Prohászka Z, Pozsonyi E, Horváth L, et al.** Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care.* 2003 Feb; 26: 452–457.
30. **Greenbaum CJ, Schatz DA, Cuthbertson D, Zeidler A, Eisenbarth GS, Krischer JP.** Islet cell antibody-positive relatives with human leukocyte antigen DQA1*0102, DQB1*0602: identification by the Diabetes Prevention Trial-type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Mar; 85: 1255–1260.
31. **Sabbah E, Savola K, Ebeling T, Kulmala P, Vähäsalo P, Ilonen J, et al.** Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood- and adult-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000 Sep; 23: 1326–1332.
32. **Leslie RDG, Delli Castelli M.** Age-dependent influences on the origins of autoimmune diabetes: evidence and implications. *Diabetes.* 2004 Dec; 53: 3033–3040.
33. **Desai M, Zeggini E, Horton VA, Owen KR, Hattersley AT, Levy JC, et al.** An association analysis of the HLA gene region in latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetologia.* 2007 Jan; 50: 68–73.
34. **Cosentino A, Gambelunghe G, Tortoioli C, Falorni A.** CTLA-4 gene polymorphism contributes to the genetic risk for latent autoimmune diabetes in adults. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Apr; 958: 337–340.
35. **Cernea S, Buzzetti R, Pozzilli P.** Beta-cell protection and therapy for latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care.* 2009 Nov; 32 Suppl 2: S246–252.
36. **Lohmann T, Kellner K, Verlohren HJ, Krug J, Steindorf J, Scherbaum WA, et al.** Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetologia.* 2001 Aug; 44: 1005–1010.
37. **Van Deutekom AW, Heine RJ, Simsek S.** The islet autoantibody titres : their clinical relevance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and the classification of diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2008 Feb; 25: 117–125.
38. **Harrison LC.** Risk assessment, prediction and prevention of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2001 Jun; 2: 71–82.
39. **Schranz DB, Bekris L, Landin-Olsson M, Törn C, Niläng A, Toll A, et al.** Newly diagnosed latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is associated with low level glutamate decarboxylase (GAD65) and IA-2 autoantibodies. *Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS).* *Horm Metab Res.* 2000 Apr; 32: 133–138.
40. **Bingley PJ, Christie MR, Bonifacio E, Bonfanti R, Shattock M, Fonte MT, et al.** Combined analysis of autoantibodies improves prediction of IDDM in islet cell antibody-positive relatives. *Diabetes.* 1994 Nov; 43: 1304–1310.
41. **Christie MR, Genovese S, Cassidy D, Bosi E, Brown TJ, Lai M, et al.** Antibodies to islet 37k antigen, but not to glutamate decarboxylase, discriminate rapid progression to IDDM in endocrine autoimmunity. *Diabetes.* 1994 Oct; 43: 1254–1259.
42. **Li X, Zhou ZG, Huang G, Yan X, Yang L, Chen XY, et al.** Optimal cutoff point of glutamate decarboxylase antibody titers in differentiating two subtypes of adult-onset latent autoimmune diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Dec; 1037: 122–126.
43. **Brophy S, Yderstraede K, Mauricio D, Hunter S, Hawa M, Pozzilli P, et al.** Time to insulin initiation cannot be used in defining latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care.* 2008 Mar; 31: 439–441.
44. **Grill V, Persson G, Carlsson S, Norman A, Alvarsson M, Ostensson CG, et al.** Family history of diabetes in middle-aged Swedish men is a gender unrelated factor which associates with insulinopenia in newly diagnosed diabetic subjects. *Diabetologia.* 1999 Jan; 42: 15–23.
45. **Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW.** Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes.* 2000 Dec; 49: 2201–2207.
46. **Bonifacio E, Hummel M, Walter M, Schmid S, Ziegler A-G.** IDDM1 and multiple family history of type 1 diabetes combine to identify neonates at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Nov; 27: 2695–2700.
47. **Carlsson S, Midthjell K, Grill V.** Influence of family history of diabetes on incidence and prevalence of latent autoimmune diabetes of the adult: results from the Nord-Trøndelag Health Study. *Diabetes Care.* 2007 Dec; 30: 3040–3045.
48. **Pozzilli P, Di Mario U.** Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care.* 2001 Aug; 24: 1460–1467.
49. **Leslie RD, Pozzilli P.** Type I diabetes masquerading as type II diabetes. Possible implications for prevention and treatment. *Diabetes Care.* 1994 Oct; 17: 1214–1219.
50. **Lohmann T, Nietzschmann U, Kiess W.** “Lady-like”: is there a latent autoimmune diabetes in the young? *Diabetes Care.* 2000 Nov; 23: 1707–1708.

51. Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, O'Neill MC, Heise MA, Freed MI. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. *Diabetes*. 2004 Dec; 53: 3193–3200.
52. Carlsson A, Sundkvist G, Groop L, Tuomi T. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA). *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jan; 85: 76–80.
53. Gottsäter A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Lernmark A, Sundkvist G. Beta-cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetic patients. *Diabetes Care*. 1993 Jun; 16: 902–910.
54. Törn C, Landin-Olsson M, Lernmark A, Palmer JP, Arnqvist HJ, Blohmé G, et al. Prognostic factors for the course of beta cell function in autoimmune diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Dec; 85: 4619–4623.
55. Hamaguchi K, Kimura A, Kusuda Y, Yamashita T, Yasunami M, Takahashi M, et al. Clinical and genetic characteristics of GAD-antibody positive patients initially diagnosed as having type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004 Nov; 66: 163–171.
56. Li X, Yang L, Zhou Z, Huang G, Yan X. Glutamic acid decarboxylase 65 autoantibody levels discriminate two subtypes of latent autoimmune diabetes in adults. *Chin Med J*. 2003 Nov; 116: 1728–1732.
57. Yang L, Zhou Z-G, Huang G, Ouyang L-L, Li X, Yan X. Six-year follow-up of pancreatic beta cell function in adults with latent autoimmune diabetes. *World J Gastroenterol*. 2005 May 21; 11: 2900–2905.
58. Donath MY, Ehses JA. Type 1, type 1.5, and type 2 diabetes: NOD the diabetes we thought it was. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006 Aug 15; 103: 12217–12218.
59. Abaira C, Emanuele N, Colwell J, Henderson W, Comstock J, Levin S, et al. Glycemic control and complications in type II diabetes. Design of a feasibility trial. VA CS Group (CSDM). *Diabetes Care*. 1992 Nov; 15: 1560–1571.
60. Donath MY, Schumann DM, Faulenbach M, Ellingsgaard H, Perren A, Ehses JA. Islet inflammation in type 2 diabetes: from metabolic stress to therapy. *Diabetes Care*. 2008 Feb; 31 Suppl 2: S161–164.
61. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec; 94: 4635–4644.
62. Behme MT, Dupre J, Harris SB, Hramiak IM, Mahon JL. Insulin resistance in latent autoimmune diabetes of adulthood. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Nov; 1005: 374–377.
63. Palmer JP, Hampe CS, Chiu H, Goel A, Brooks-Worrell BM. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age ? *Diabetes*. 2005 Dec; 54 Suppl 2: S62–67.
64. Chiu HK, Tsai EC, Juneja R, Stoeve J, Brooks-Worrell B, Goel A, et al. Equivalent insulin resistance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Aug; 77: 237–244.
65. Islet Cell Autoantigens. In : *Autoimmune Diseases in Endocrinology*, © Humana Press, Totowa, NJ. USA, A. P. Weetman: 243–274.
66. Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes*. 1965 Oct; 14: 619–633.
67. Nerup J, Bendixen G, Binder C. Autoimmunity in diabetes mellitus. *Lancet*. 1970 Sep 19; 2: 610–611.
68. Nerup J, Andersen OO, Bendixen G, Egeberg J, Poulsen JE. Anti-pancreatic cellular hypersensitivity in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1971 Jun; 20: 424–427.
69. Singal DP, Blajchman MA. Histocompatibility (HL-A) antigens, lymphocytotoxic antibodies and tissue antibodies in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*. 1973 Jun; 22: 429–432.
70. Islet Cell Autoantigens. In : *The Islets of Langerhans, Advances in Experimental Medicine and Biolo*, Springer Science+Business Media B.V. 2010.
71. Lernmark A, Freedman ZR, Hofmann C, Rubenstein AH, Steiner DF, Jackson RL, et al. Islet-cell-surface antibodies in juvenile diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1978 Aug 24; 299: 375–380.
72. Maclaren NK, Huang SW, Fogh J. Antibody to cultured human insulinoma cells in insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1975 May 3; 1: 997–1000.
73. Eisenbarth GS, Morris MA, Searce RM. Cytotoxic antibodies to cloned rat islet cells in serum of patients with diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1981 Feb; 67: 403–408.
74. Sai P, Boitard C, Debray-Sachs M, Pouplard A, Assan R, Hamburger J. Complement-fixing Islet cell antibodies from some diabetic patients alter insulin release *in vitro*. *Diabetes*. 1981 Dec; 30: 1051–1057.
75. Van De Winkel M, Smets G, Gepts W, Pipeleers D. Islet cell surface antibodies from insulin-dependent diabetics bind specifically to pancreatic B cells. *J Clin Invest*. 1982 Jul; 70: 41–49.
76. Maruyama T, Takei I, Matsuba I, Tsuruoka A, Taniyama M, Ikeda Y, et al. Cell-mediated cytotoxic islet cell surface antibodies to human pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 1984 Jan; 26: 30–33.
77. Hawa MI, Leslie RDG. GAD antigen and its significance in type I diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2002 Aug; 25: 576.
78. Pihoker C, Gilliam LK, Hampe CS, Lernmark A. Autoantibodies in diabetes. *Diabetes*. 2005 Dec; 54 Suppl 2: S52–61.
79. Graham J, Hagopian WA, Kockum I, Li LS, Sanjeevi CB, Lowe RM, et al. Genetic effects on age-dependent onset and islet cell autoantibody markers in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002 May; 51: 1346–1355.
80. Leslie RD, Atkinson MA, Notkins AL. Autoantigens IA-2 and GAD in Type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1999 Jan; 42: 3–14.
81. Rolandsson O, Hägg E, Hampe C, Sullivan EP Jr, Nilsson M, Jansson G, et al. Glutamate decarboxylase (GAD65) and tyrosine phosphatase-like protein (IA-2) autoantibodies index in a regional population is related to glucose intolerance and body mass index. *Diabetologia*. 1999 May; 42: 555–559.

82. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 1990 Sep 13; 347: 151–156.

83. Solimena M, Folli F, Aparisi R, Pozza G, De Camilli P. Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. *N Engl J Med*. 1990 May 31; 322: 1555–1560.

84. Rabin DU, Pleasic SM, Palmer-Crocker R, Shapiro JA. Cloning and expression of IDDM-specific human autoantigens. *Diabetes*. 1992 Feb; 41: 183–186.

85. Lan MS, Lu J, Goto Y, Notkins AL. Molecular cloning and identification of a receptor-type protein tyrosine phosphatase, IA-2, from human insulinoma. *DNA Cell Biol*. 1994 May; 13: 505–514.

86. Zhang B, Lan MS, Notkins AL. Autoantibodies to IA-2 in IDDM: location of major antigenic determinants. *Diabetes*. 1997 Jan; 46: 40–43.

87. Hirata Y, Uchigata Y. Insulin autoimmune syndrome in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 1994. Oct; 24 Suppl: S153–157.

88. Uchigata Y, Hirata Y. Insulin autoimmune syndrome (IAS, Hirata disease). *Ann Med Interne (Paris)* 1999 Apr; 150: 245–253.

89. Hagopian WA, Sanjeevi CB, Kockum I, Landin-Olsson M, Karlén AE, Sundkvist G, et al. Glutamate decarboxylase-, insulin-, and islet cell-antibodies and HLA typing to detect diabetes in a general population-based study of Swedish children. *J Clin Invest*. 1995 Apr; 95: 1505–1511.

90. Achenbach P, Lampasona V, Landherr U, Koczwara K, Krause S, Grallert H, et al. Autoantibodies to zinc transporter 8 and SLC30A8 genotype stratify type 1 diabetes risk. *Diabetologia*. 2009 Sep; 52: 1881–1888.

91. Kawasaki E, Nakamura K, Kuriya G, Satoh T, Kobayashi M, Kuwahara H, et al. Differences in the humoral autoreactivity to zinc transporter 8 between childhood- and adult-onset type 1 diabetes in Japanese patients. *Clin Immunol*. 2011 Feb; 138: 146–153.

92. De Grijse J, Asanghanwa M, Nouthe B, Albrecher N, Goubert P, Vermeulen I, et al. Predictive power of screening for antibodies against insulinoma-associated protein 2 beta (IA-2beta) and zinc transporter-8 to select first-degree relatives of type 1 diabetic patients with risk of rapid progression to clinical onset of the disease: implications for prevention trials. *Diabetologia*. 2010 Mar; 53: 517–524.

93. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med*. 1998 Apr 1; 128: 517–523.

94. Rolandsson O, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is dead: long live autoimmune diabetes! *Diabetologia*. 2010 Jul; 53: 1250–1253.

95. Redondo MJ. LADA: Time for a New Definition. *Diabetes*. 2013 Feb; 62: 339–340.

96. Stenström G, Gottsäter A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latent autoimmune diabetes in adults: definition, prevalence, beta-cell function, and treatment. *Diabetes*. 2005 Dec; 54 Suppl 2: S68–72.

ABREVIATIONS :

LADA : Latent Autoimmune Diabetes in Adult.

DT1 : Diabète type 1.

DT2 : Diabète type 2.

GADA : Anticorps anti Gamma Amno Decarboxylase.

ICA : Ilet Celle Antibodies.

BMI : Body Mass Index.

Anti GAD Gamma Amino Decarboxylase.

IA2A : Anticorps Antiprotéine Tyrosine Phosphatase.

IAA : Anticorps Anti Insuline.