

Le diabète de type 1

Roberto Mallone, MD PhD

DeAR Lab - Equipe "Immunologie du diabète"

INSERM U1016 – Institut Cochin

Service de diabétologie, Hôpital Cochin

Paris, France



Diabetes & Autoimmunity Research
www.dearlab.org





Le menu du jour

- 1) Epidémiologie**
- 2) Physiopathologie**
- 3) Histoire naturelle, diagnostic**
- 4) Traitement et pronostic**

T1D epidemiology

- ~10% of all diabetes cases
- Younger patients, insulin dependency
- Prevalence: 0.2-0.4%
- Variable geographic incidence:
 - China: $0.6/10^5/\text{year}$
 - France: $8/10^5/\text{year}$
 - Finland: $60/10^5/\text{year}$
 - North-South gradient
- Rising incidence: +3-4%/year → new cases doubled over the last 25 years!
- Incidence seasonality: peaks in spring and autumn
- Incidence peak at 10-14 years, but can occur at any age (30% >30-yo); M≈F
- More aggressive in children; slow-onset T1D (LADA) also possible in adults
- Most cases are sporadic, but 10% arise in multiplex families:
 - If no family history: 0.3-0.4% T1D risk at 20 years
 - If T1D sibling: 6-8%
 - If T1D mother: 3-4%
 - If T1D father: 6-8%



Le menu du jour

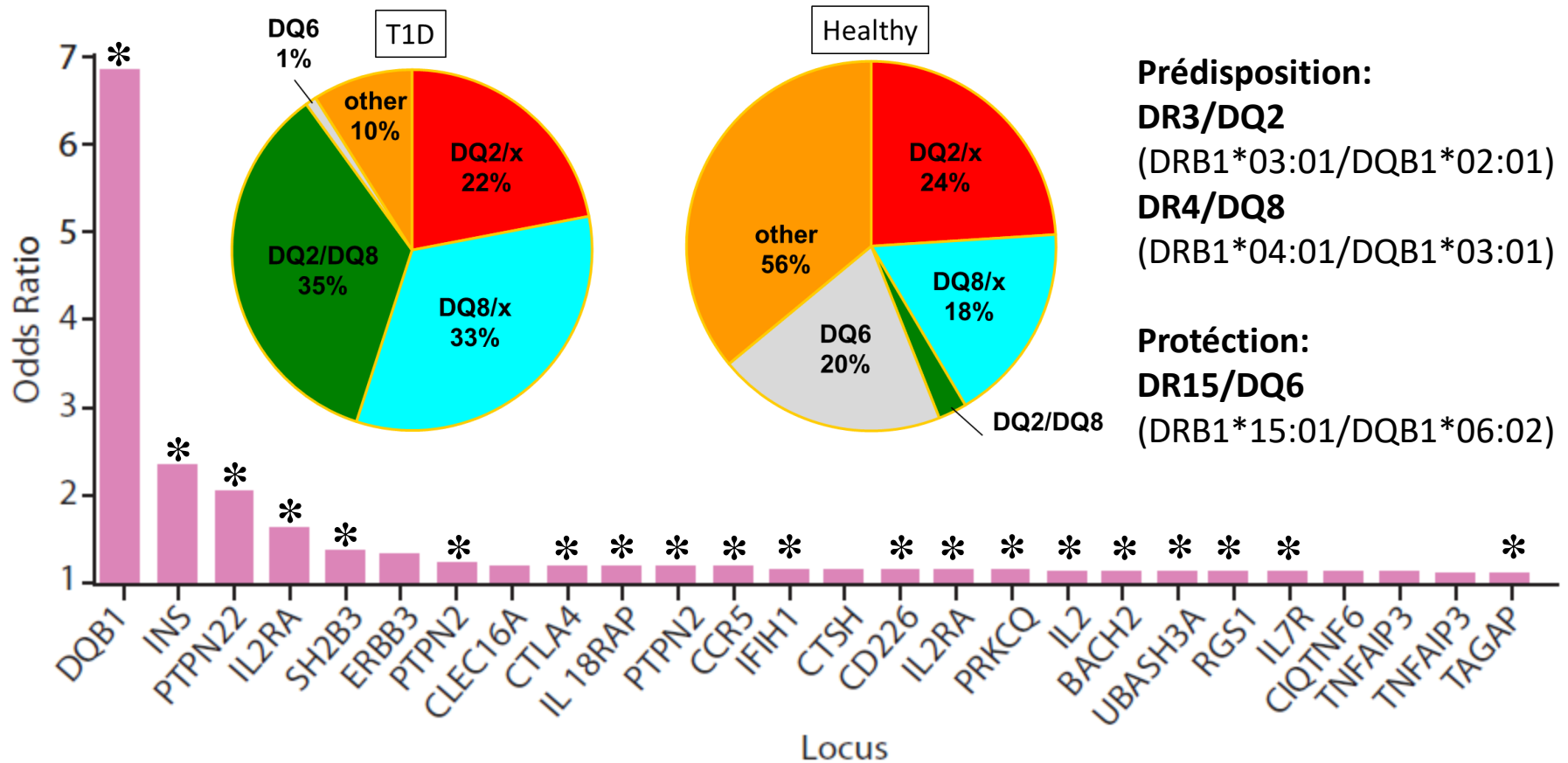
1) Epidémiologie

2) Physiopathologie

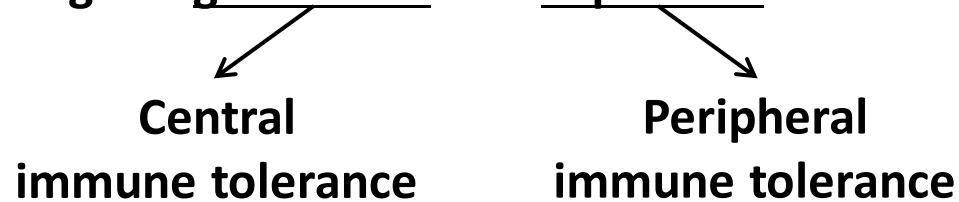
3) Histoire naturelle, diagnostic

4) Traitement, pronostic

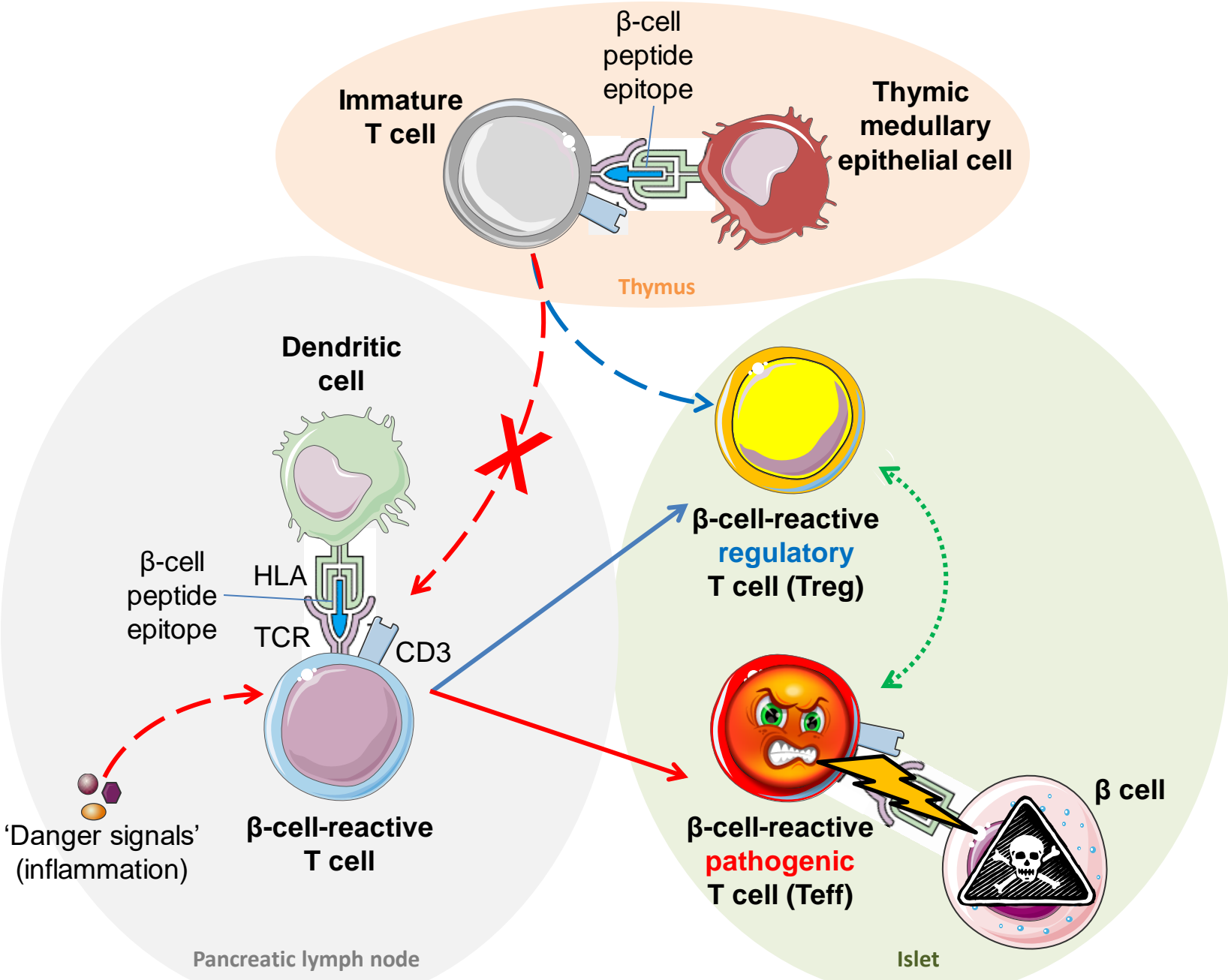
La génétique du diabète de type 1



- T1D susceptibility alleles set the autoimmune potential of a given individual
- They do so by controlling the generation and expansion of autoreactive T cells

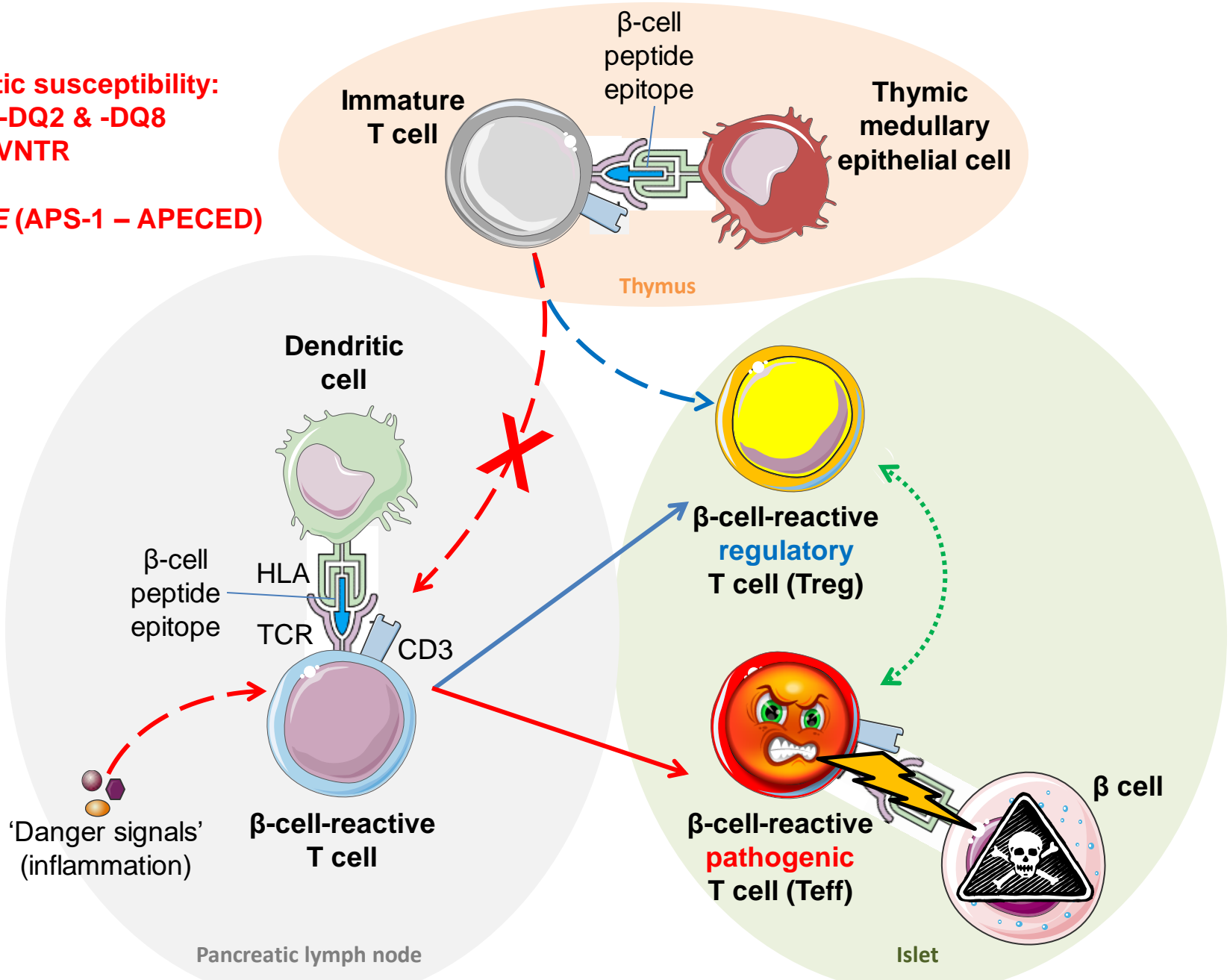


Les défauts de tolérance centrale et périphérique dans la progression auto-immune



Gènes de prédisposition auto-immune et tolérance centrale

- Genetic susceptibility:**
- HLA-DQ2 & -DQ8
 - *INS VNTR*
 - *AIRE* (APS-1 – APECED)

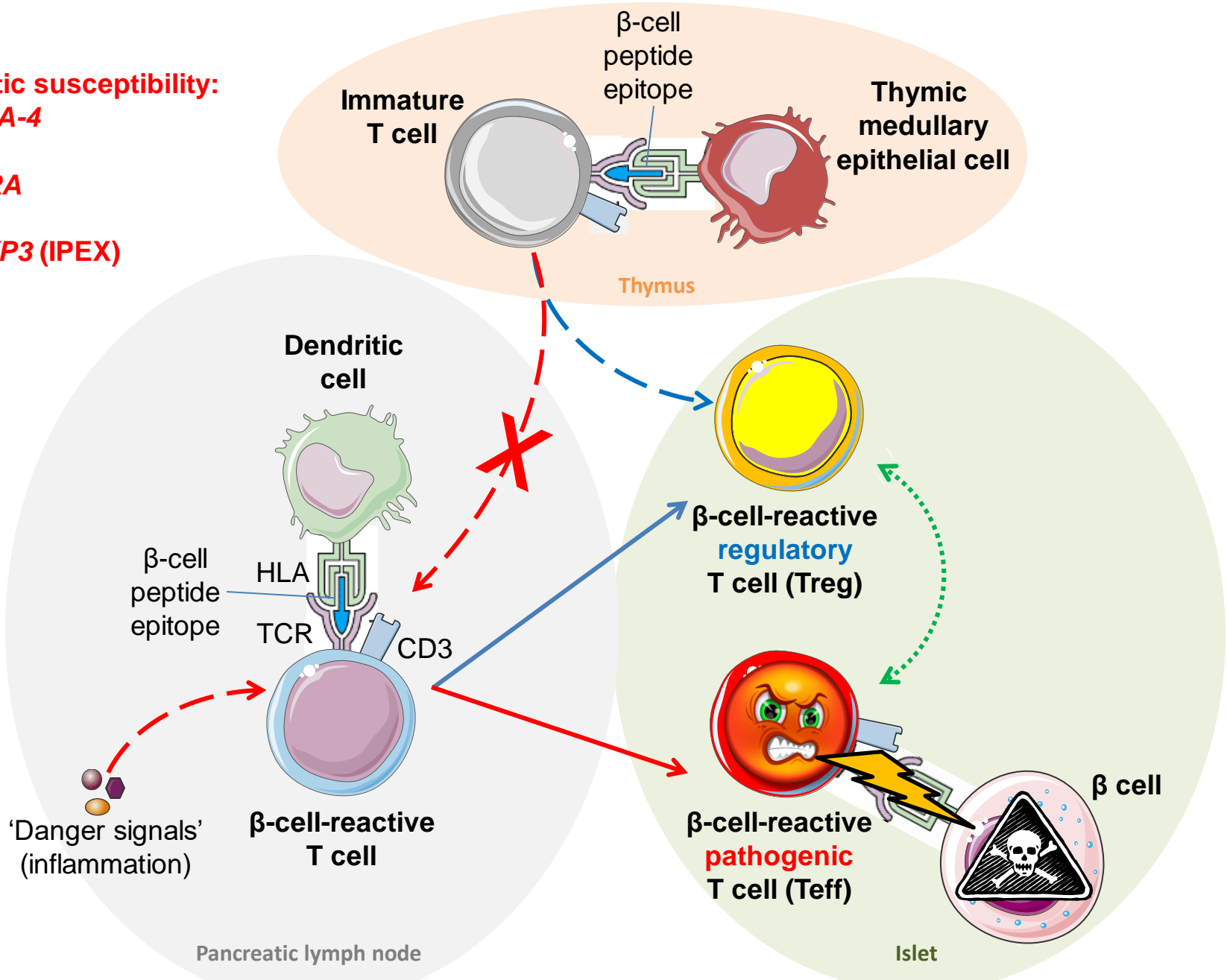


Gènes de prédisposition auto-immune et tolérance périphérique

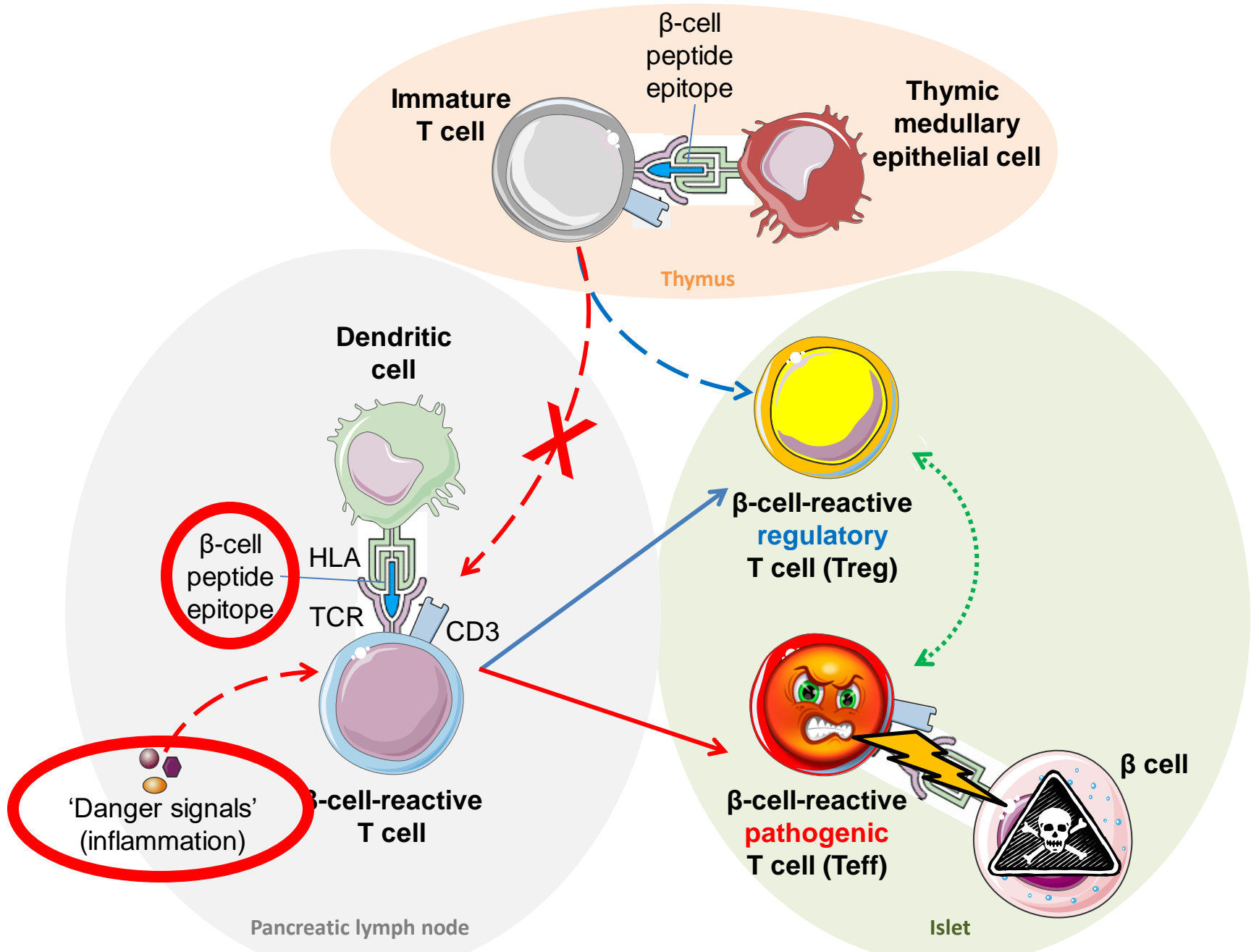
Genetic susceptibility:

- *CTLA-4*
- *IL2*
- *IL2RA*

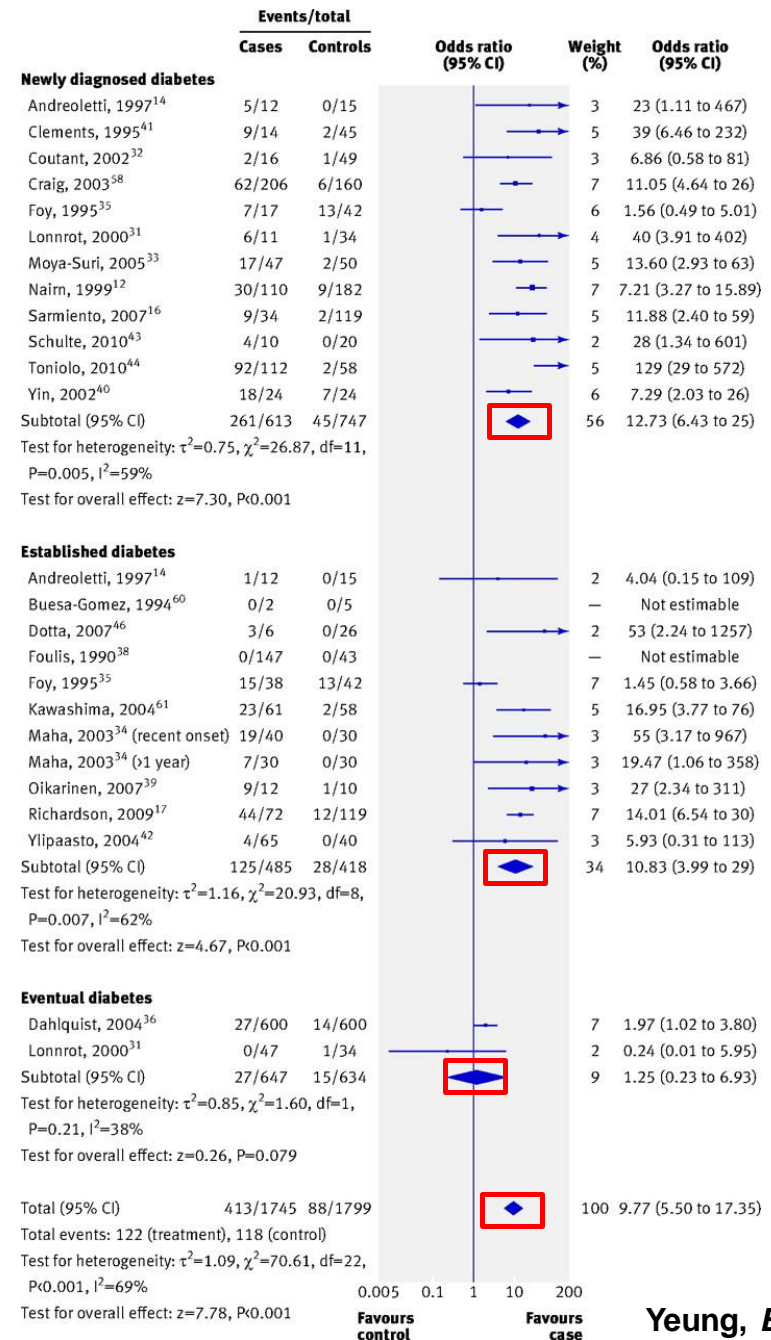
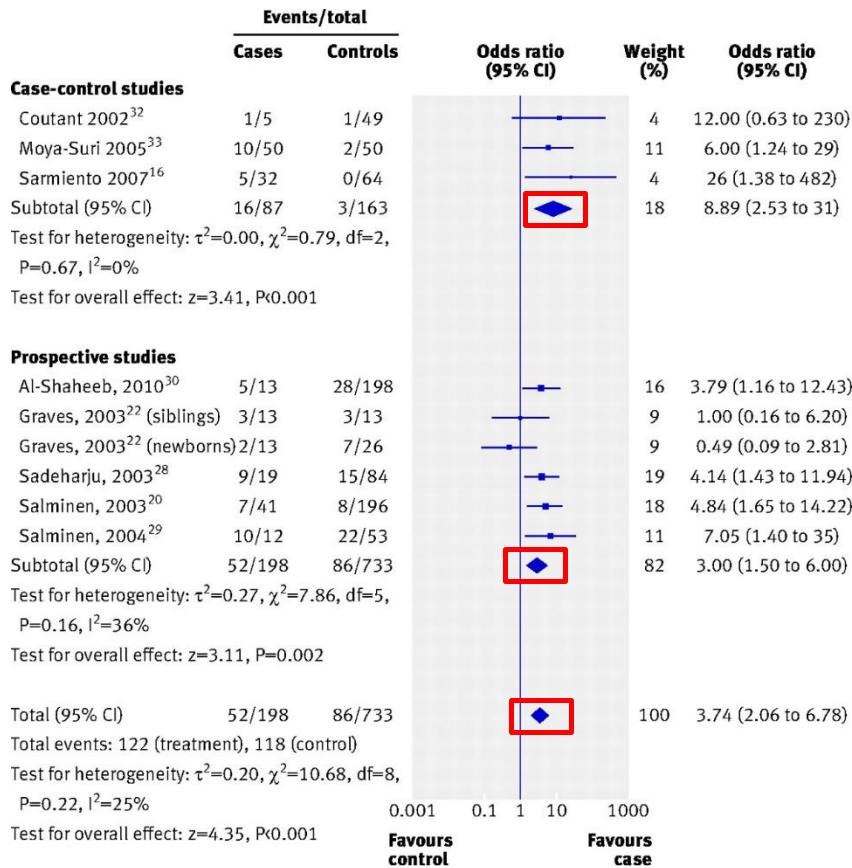
- *FOXP3* (IPEX)



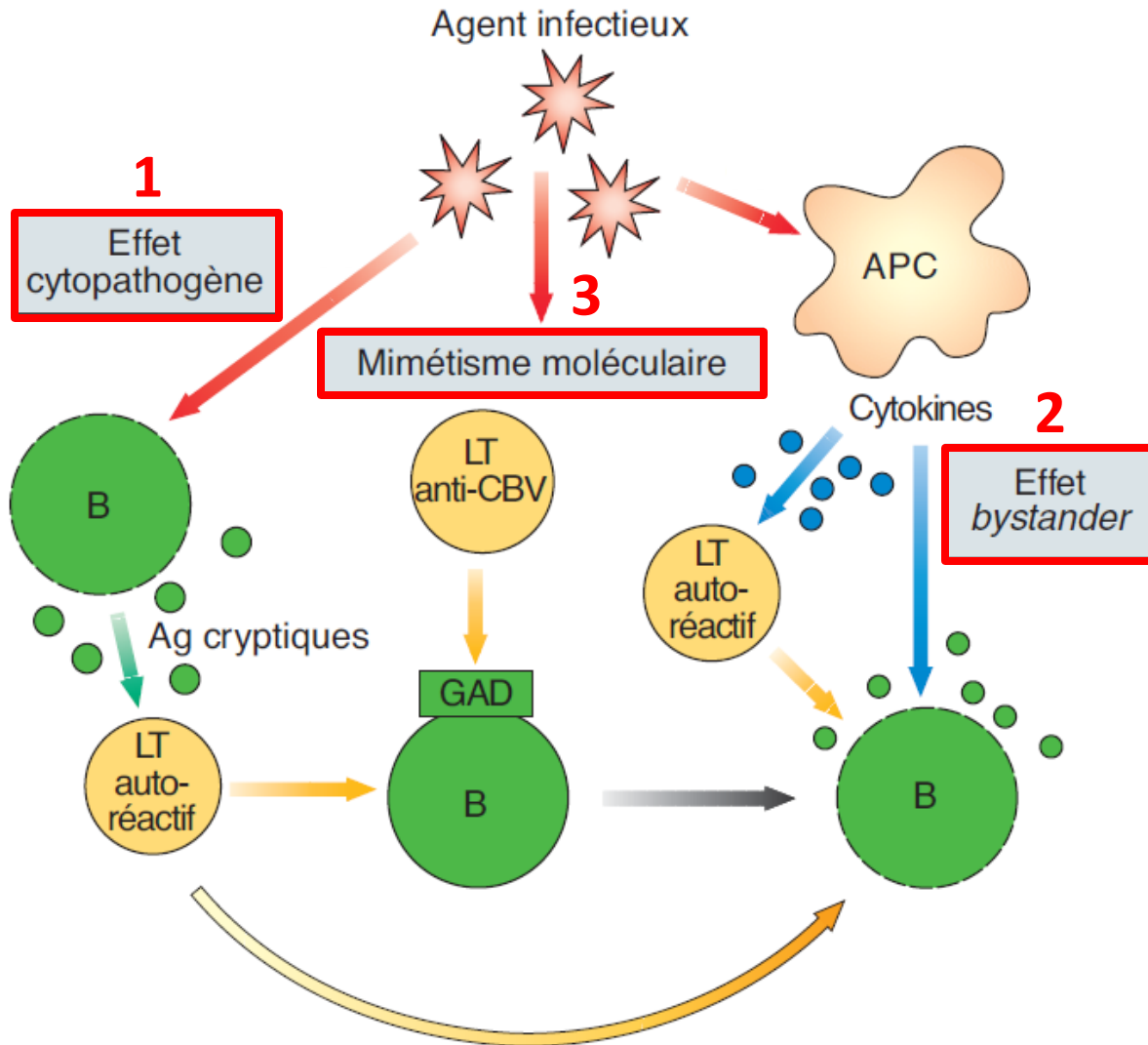
Où l'environnement agit-il?



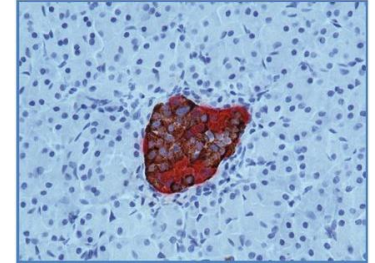
Les facteurs environnementaux candidats du DT1 : enterovirus ?



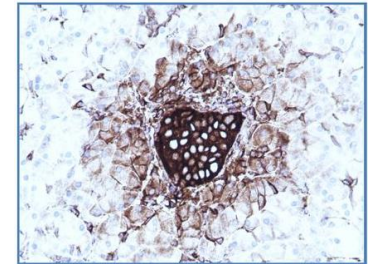
Comment les enterovirus pourraient-ils agir?



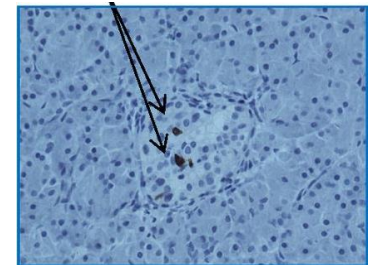
Insulin/glucagon



HLA Class I

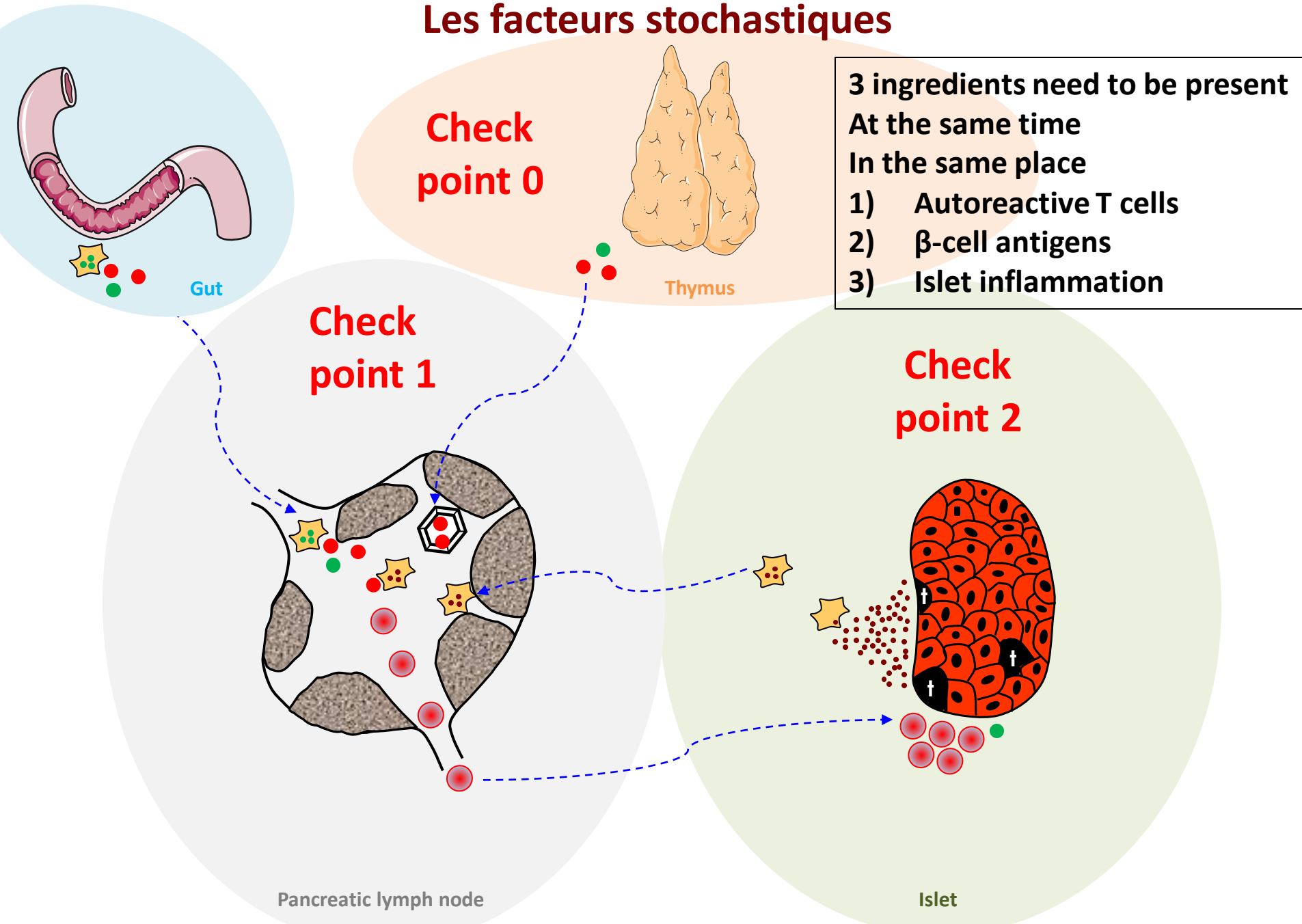


Enterovirus VP1



La complexité d'identifier les déclencheurs environnementaux :

Les facteurs stochastiques





Le menu du jour

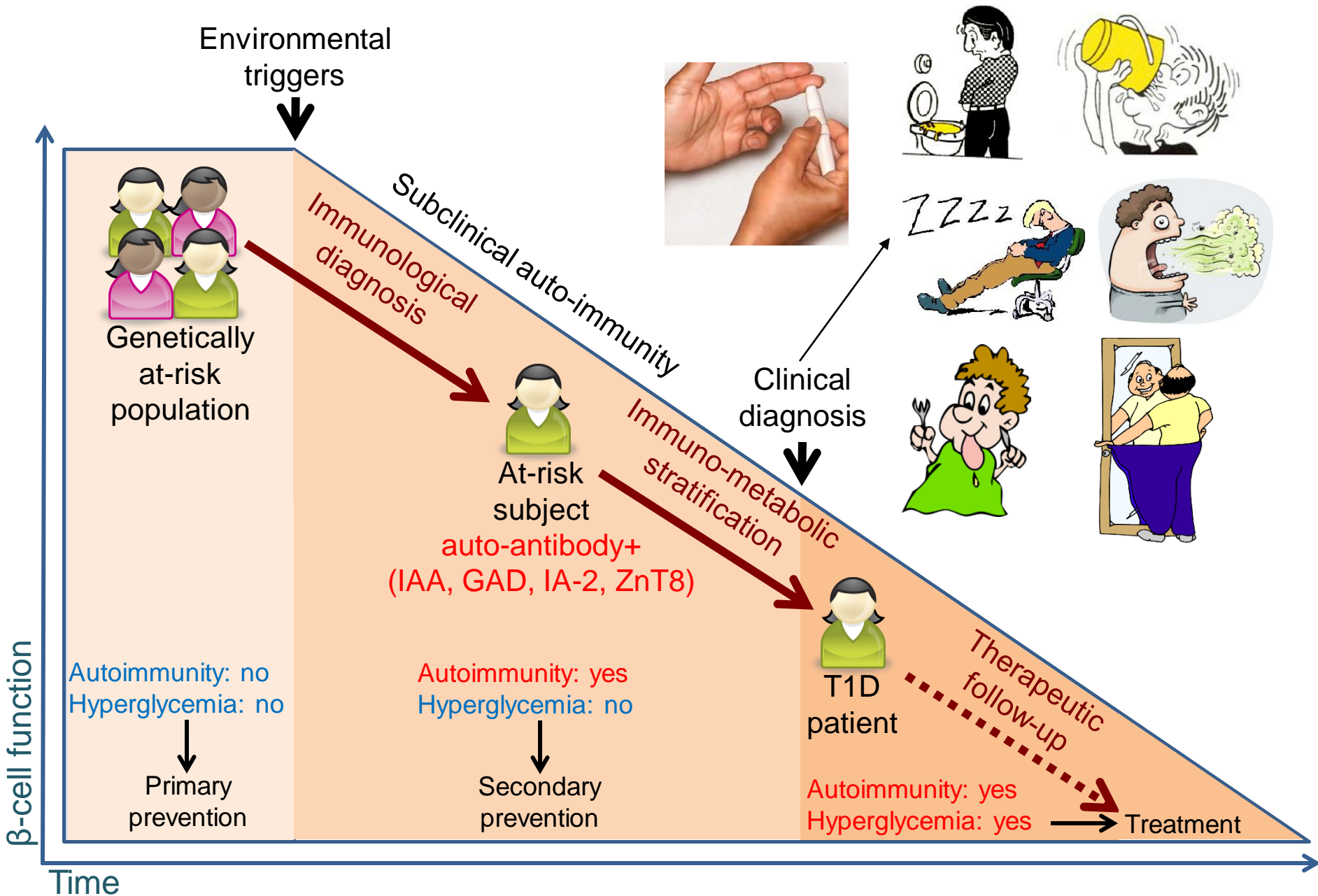
1) Epidémiologie

2) Physiopathologie

3) Histoire naturelle, diagnostic

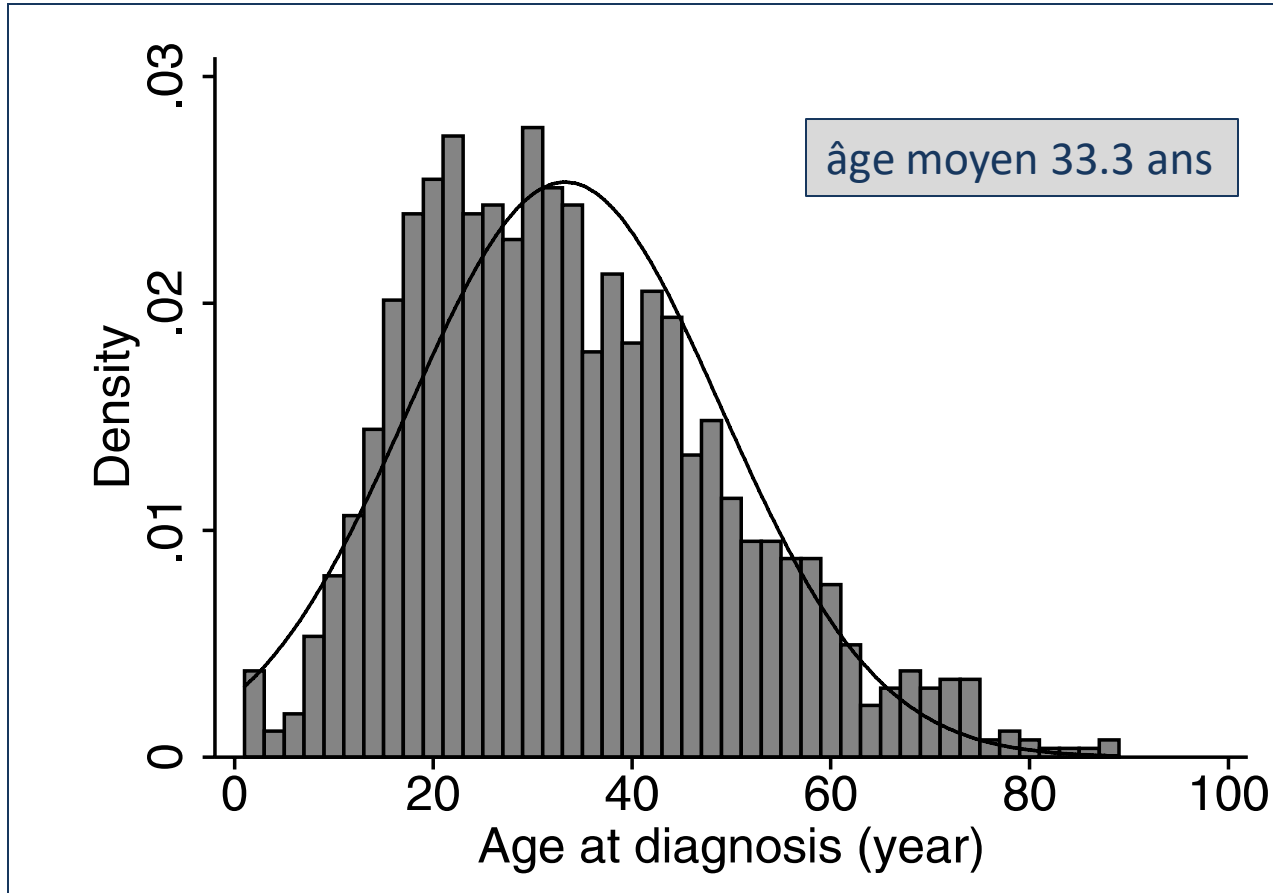
4) Traitement, pronostic

L'histoire naturelle du diabète de type 1

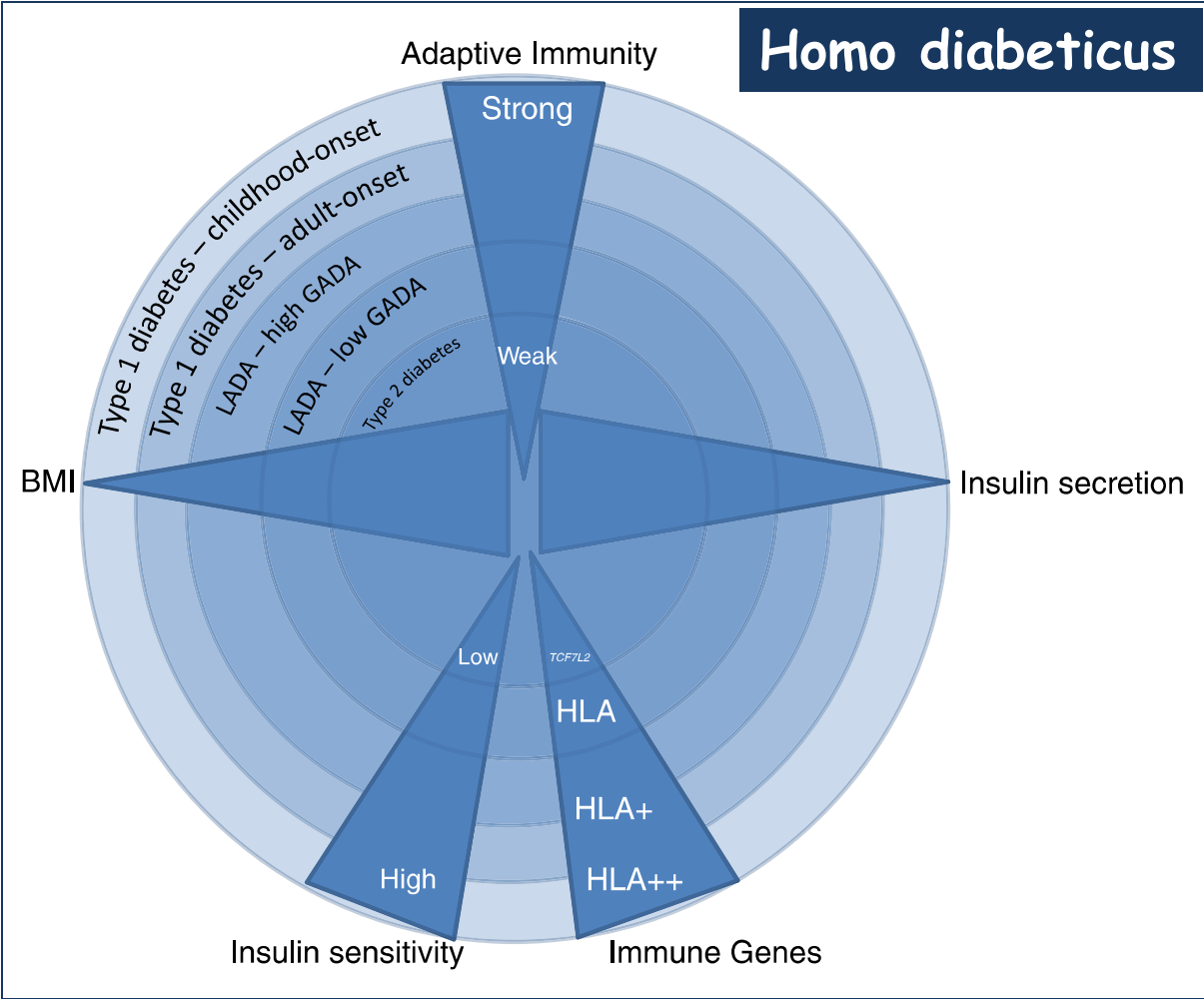


L'âge au diagnostic de DT1

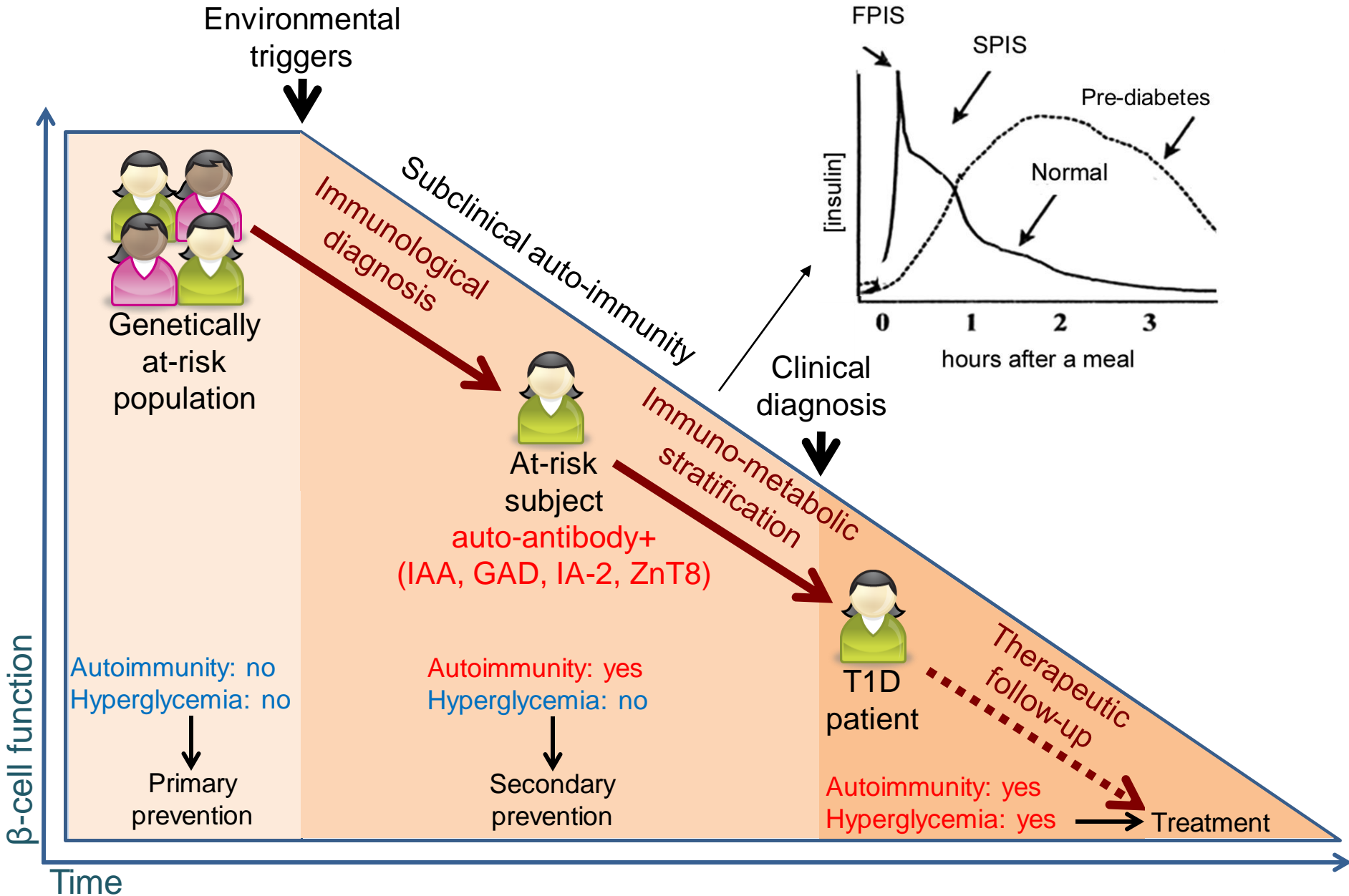
1380 germaniques ≥ 1 Ac, insuline d'emblée



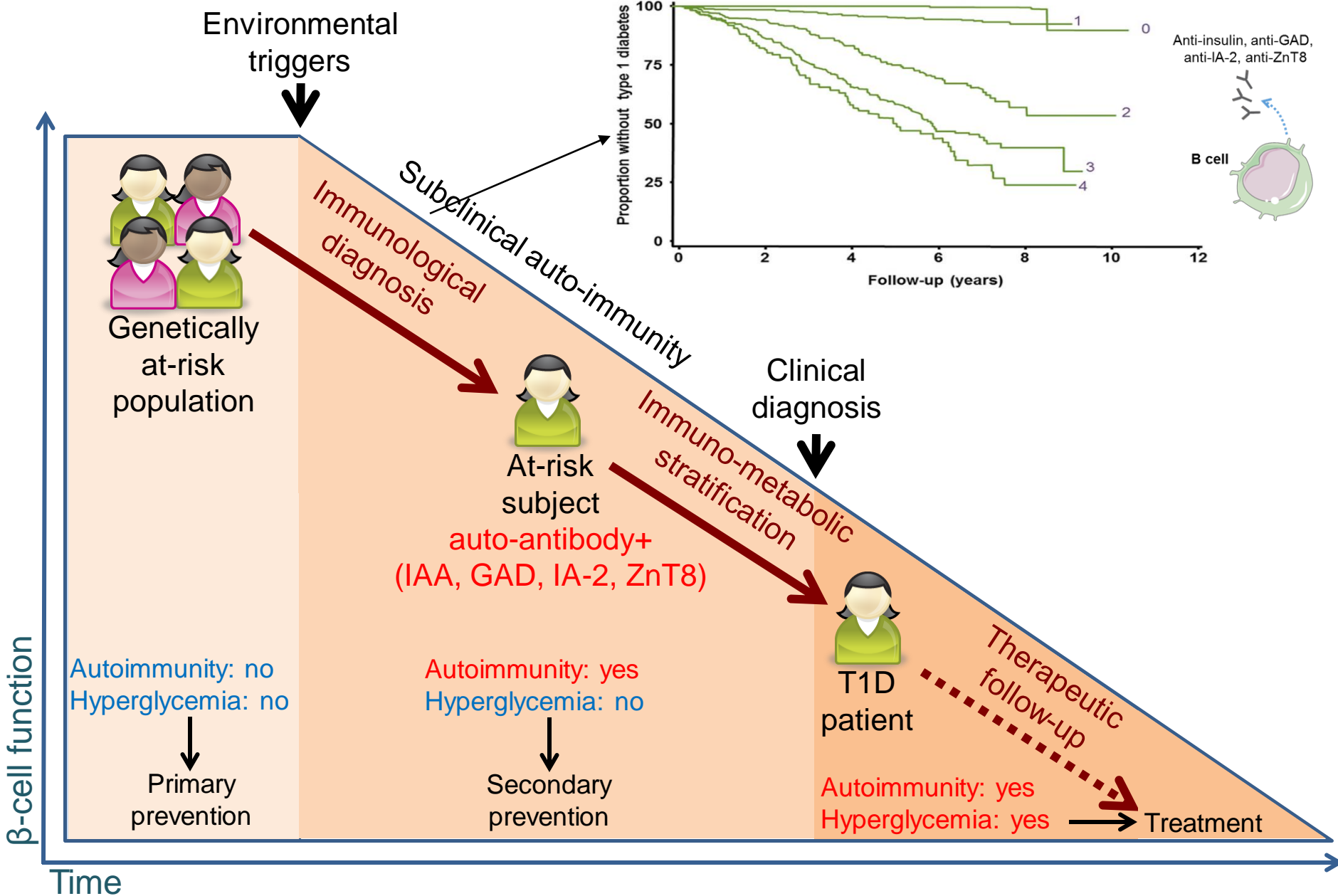
Les phenotypes du diabète de type 1



L'histoire naturelle du diabète de type 1



L'histoire naturelle du diabète de type 1



L'utilité des auto-anticorps pour le diagnostic de DT1

Lequels?

- *IAA (anti-insuline): seulement chez l'enfant.
- *GAD et IA-2: enfant et adulte.
- *ZnT8: enfant et adulte, si IAA/GAD/IA-2⁻ et forte suspicion clinique de DT1.

Quand?

- *Pour la définition étiologique du diabète lors de la découverte (insuline ou pas)
- *Pour un dépistage précoce chez des apparentés de patients DT1

Faut-il proposer un dépistage du risque de DT1 par le dosage des auto-anticorps?

Limites:

- Une diagnostic préclinique qui reste imprécise:
 - risque statistique mais jamais une certitude
 - risque étalé sur plusieurs années: il nous dit 'si' mais pas 'quand'
- Pas de stratégies de prévention établies
- Stress psychologique

Avantages:

- Prise en charge plus rapide:
 - Réduction des risques d'acidocétose
 - Meilleur contrôle métabolique à long terme
- Correction des facteurs de risque modifiables (surpoids)
- Possibilité de recrutement dans des essais cliniques de prévention





Le menu du jour

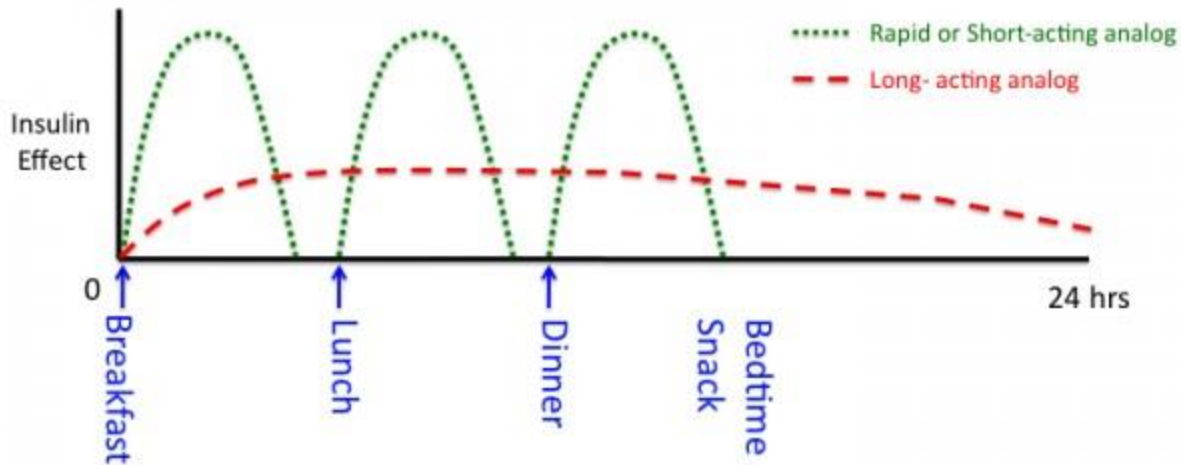
1) Epidémiologie

2) Physiopathologie

3) Histoire naturelle, diagnostic

4) Traitement, pronostic

L'insulino-thérapie



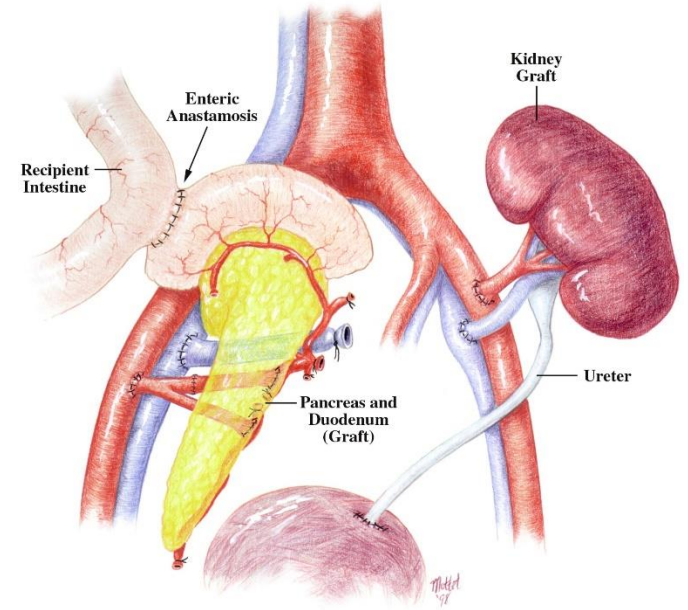
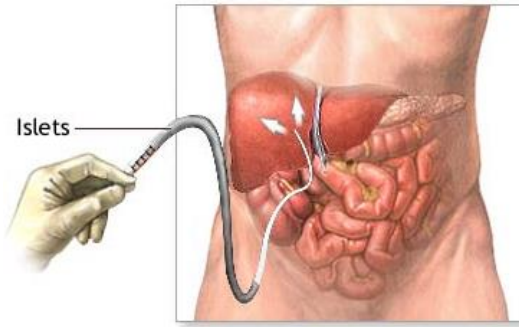
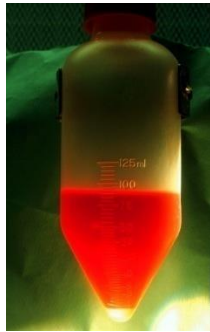
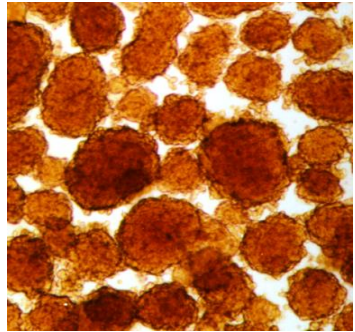
L'insulino-thérapie basal-bolus est le gold standard du traitement du DT1:

- 1 injection d'insuline lente associée à 1 injection d'insuline rapide à chaque repas
- Pompe à insuline délivrant des petites doses d'insuline rapide en continu, et des bolus d'insuline à chaque repas pilotés par le patient

Ils existent toutefois des cas particuliers:

- DT1 'lent' avec des faibles besoins en insuline (insuline lente seule ou mix)
- DT1 avec une période variable de 'lune de miel' après le diagnostic

La greffe d'îlots ou de pancréas entier



***Pénurie d'organes disponibles**

***Balance cout-bénéfice délicate:**

- immunosuppression
- risque chirurgical (pancréas entier)
- l'insulino-indépendance à long terme reste limitée

***Indications très spécifiques: 'brittle diabetes', greffe rénale concomitante**

Le pronostic



Complications aiguës:

- l'hypoglycémie
- la décompensation (acido)-cétosique

Complications chroniques:

*Macrovasculaires:

- coronaropathie
- accidents vasculaires cérébraux
- artériopathie oblitérante des membres inférieurs

*Microvasculaires:

- rétinopathie diabétique
- néphropathie diabétique
- neuropathie diabétique (sensitive, autonome)

Les petites révolutions des dernières années

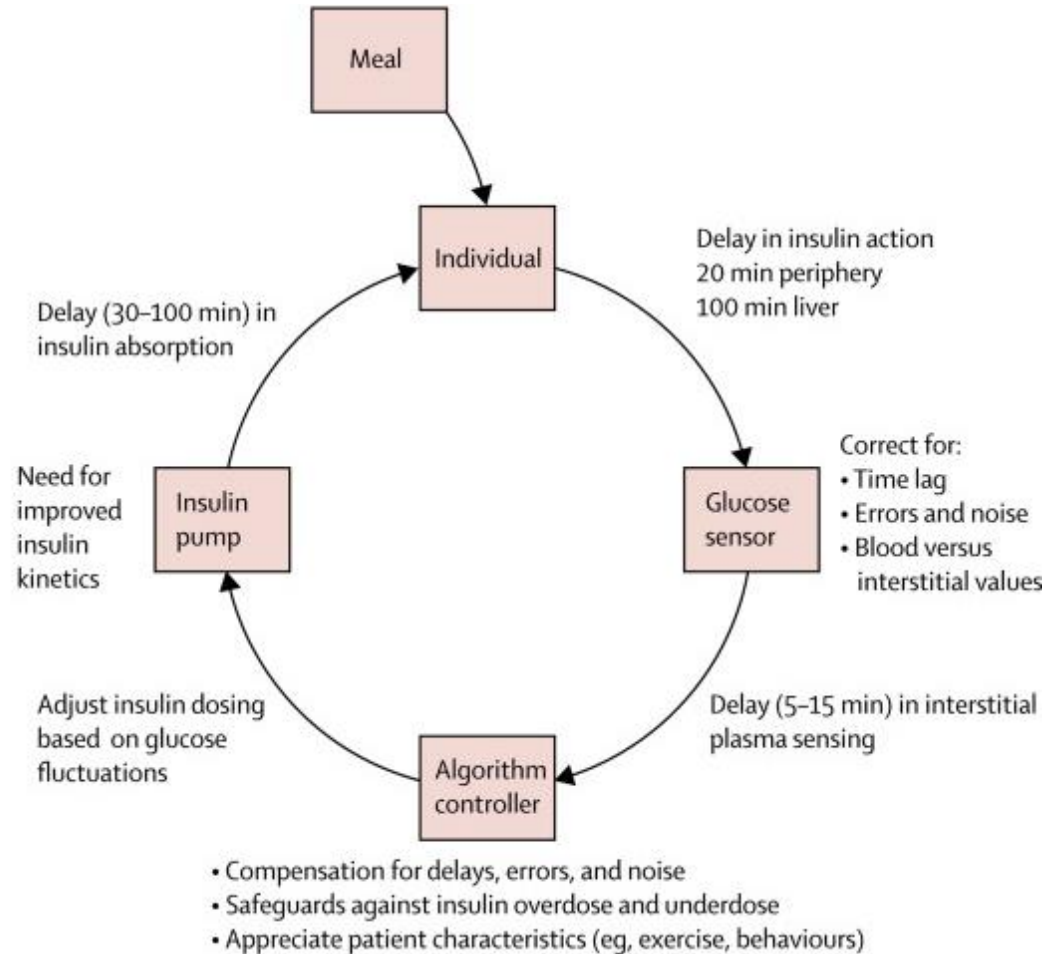
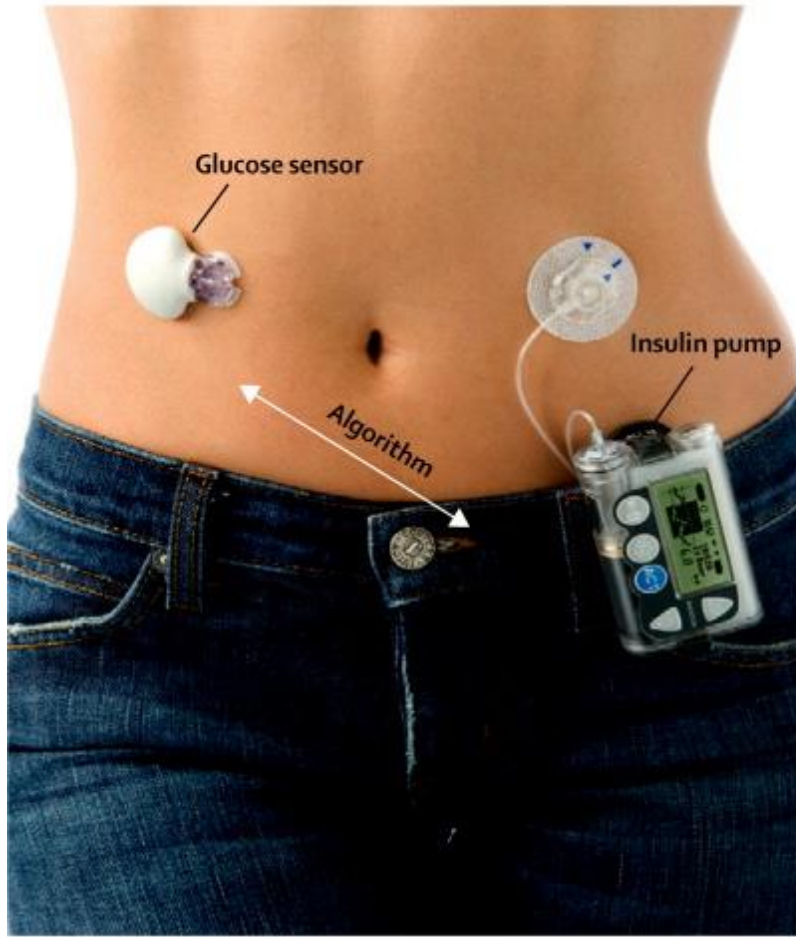


La pompe à insuline OmniPod



Le lecteur de glucose FreeStyle Libre

Les révolutions des prochaines années: la 'boucle fermée'



Les révolutions des prochaines années: l'immunothérapie

