

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



Institut national
de la santé et de la recherche médicale





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

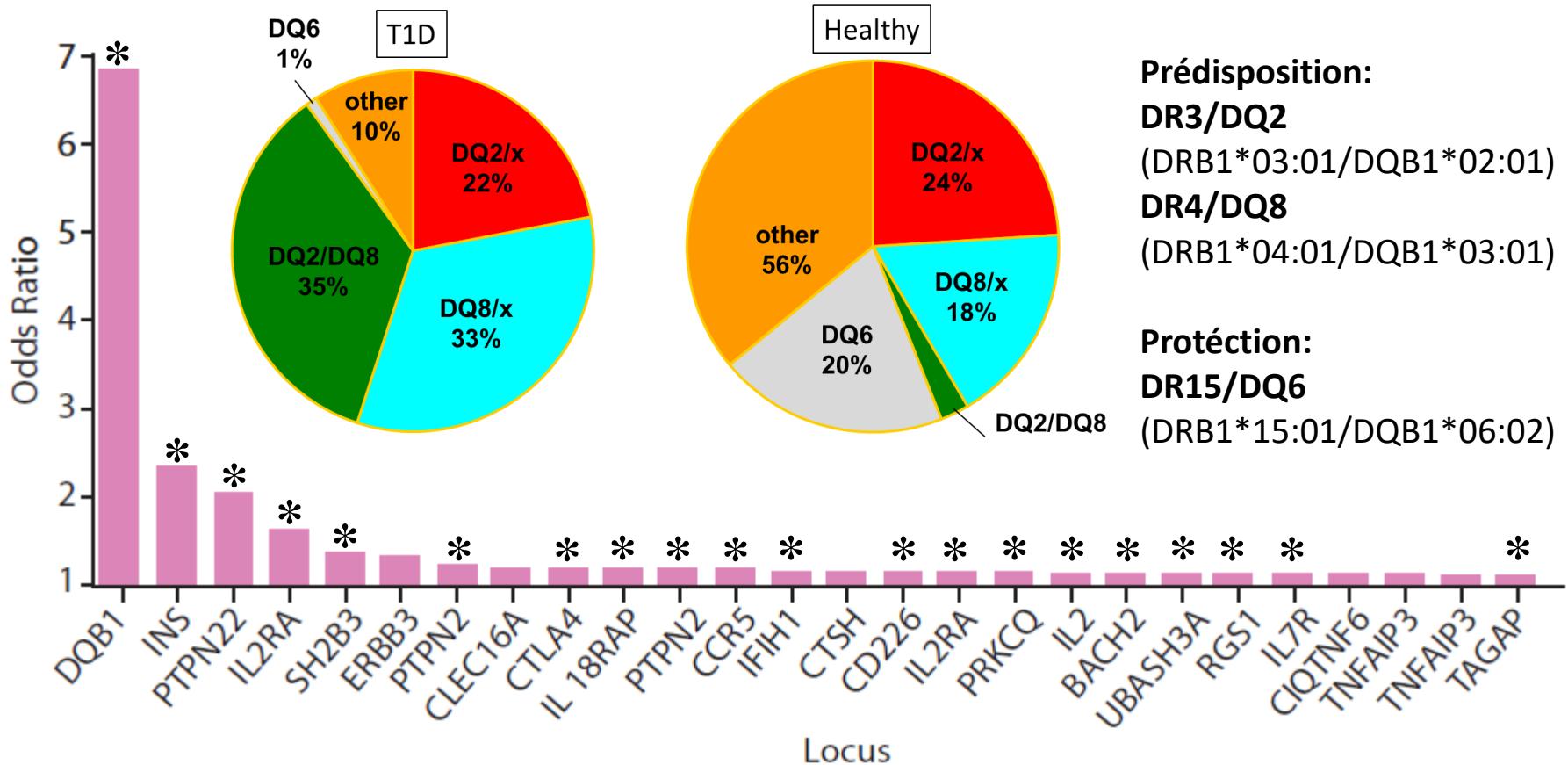
1) Epidémiologie

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

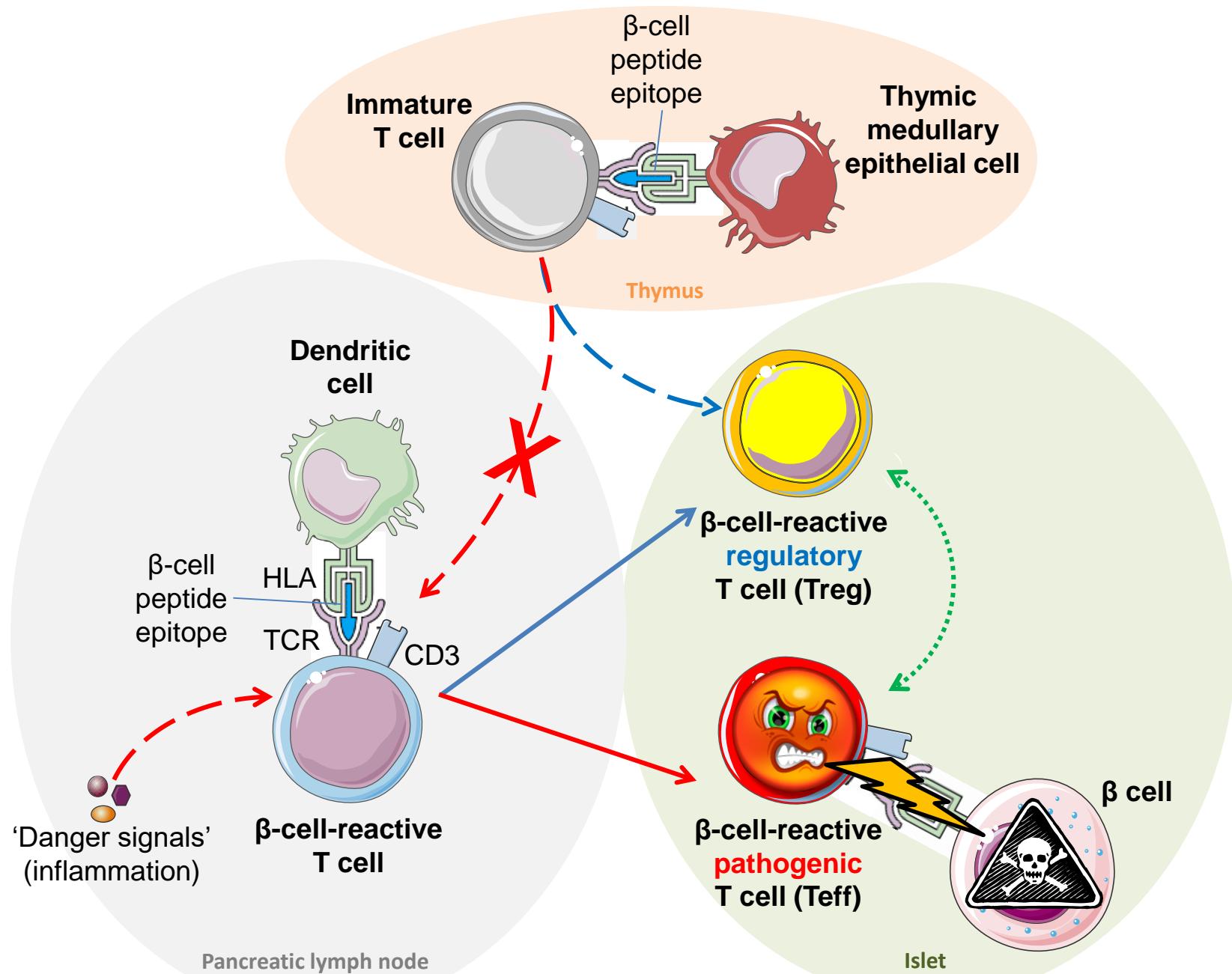
Central

immune tolerance

Peripheral

immune tolerance

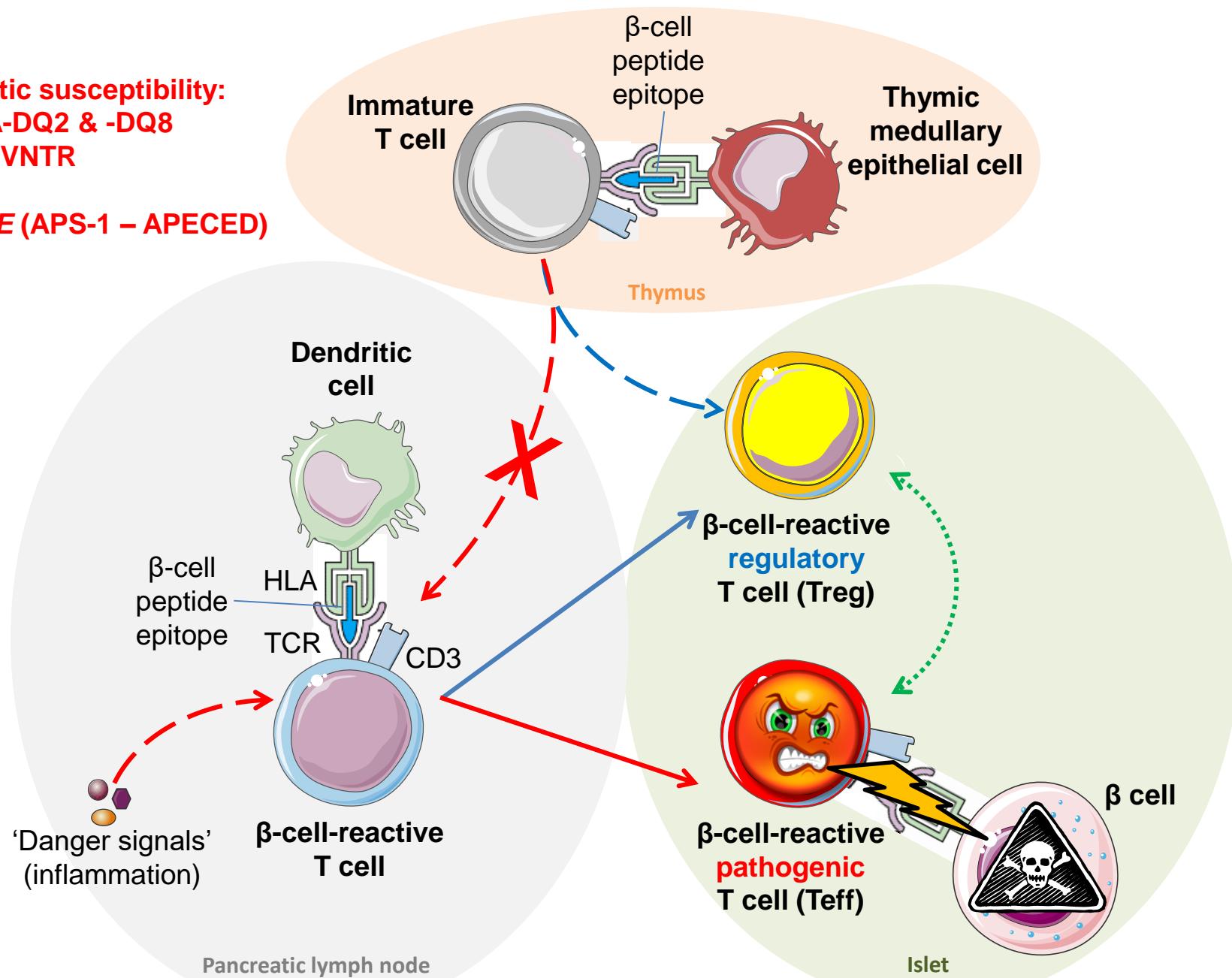
Les défauts de tolérance centrale et périphérique dans la progression auto-immune



Gènes de prédisposition auto-immune et tolérance centrale

Genetic susceptibility:

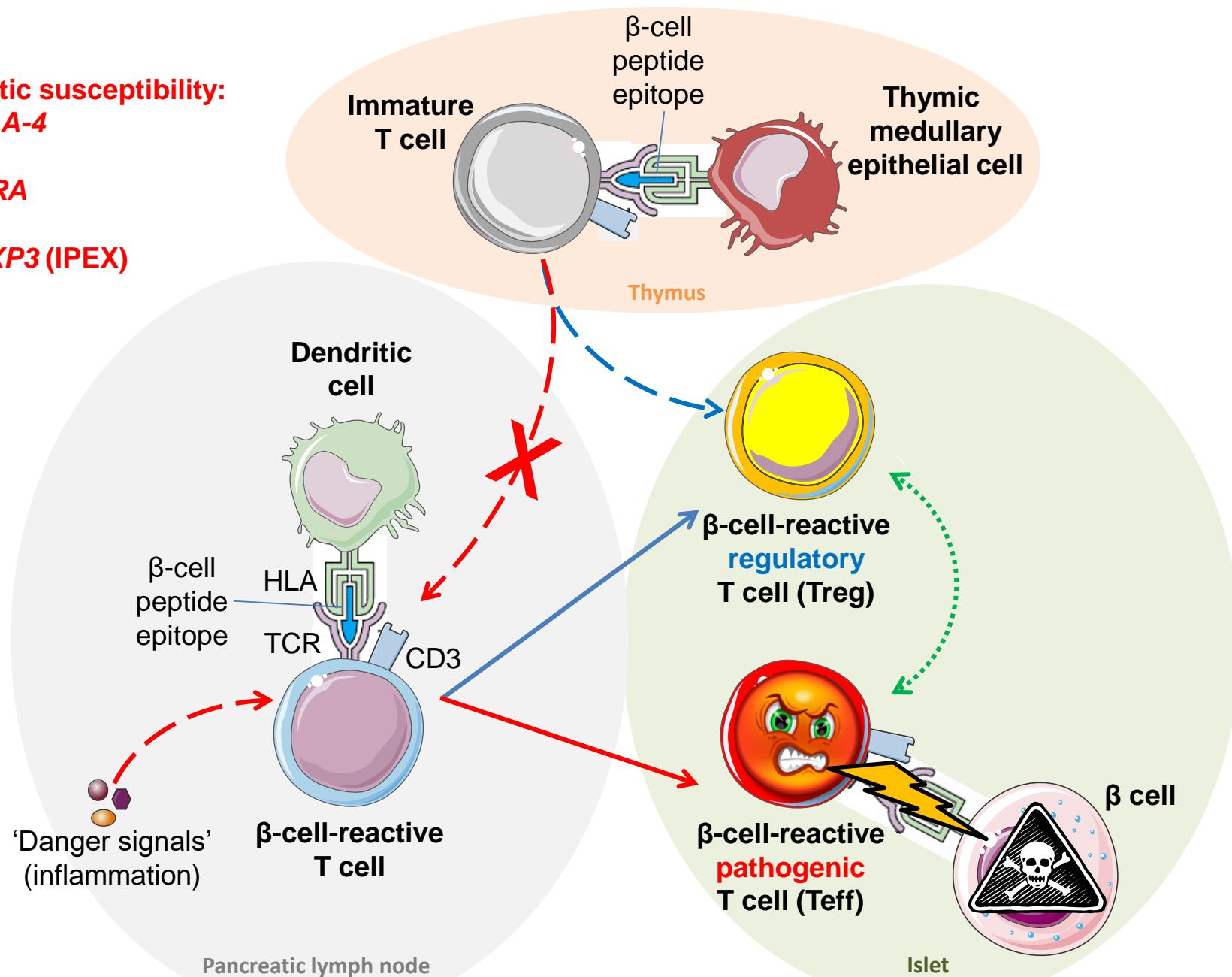
- HLA-DQ2 & -DQ8
- INS VNTR
- AIRE (APS-1 – APECED)



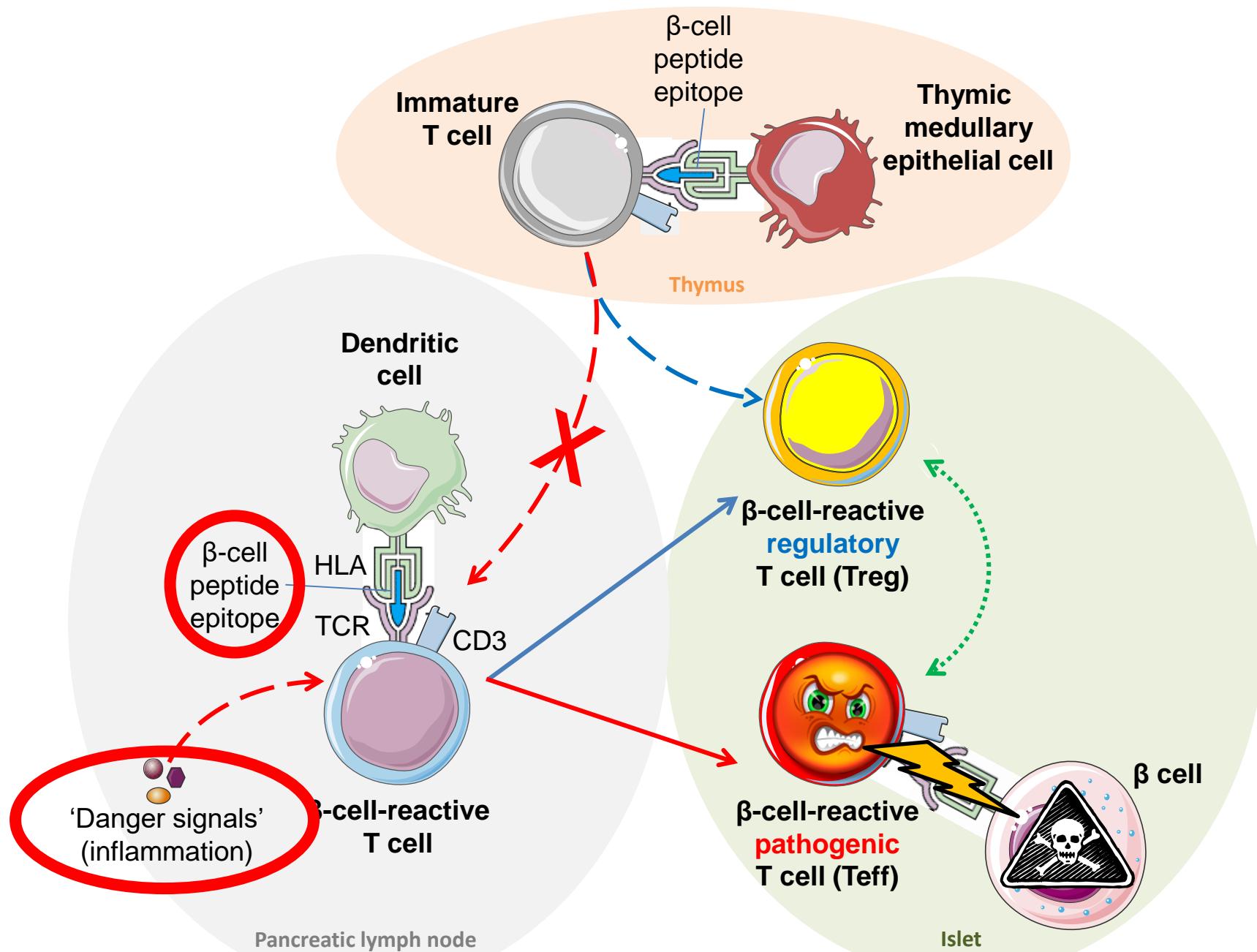
Gènes de prédisposition auto-immune et tolérance périphérique

Genetic susceptibility:

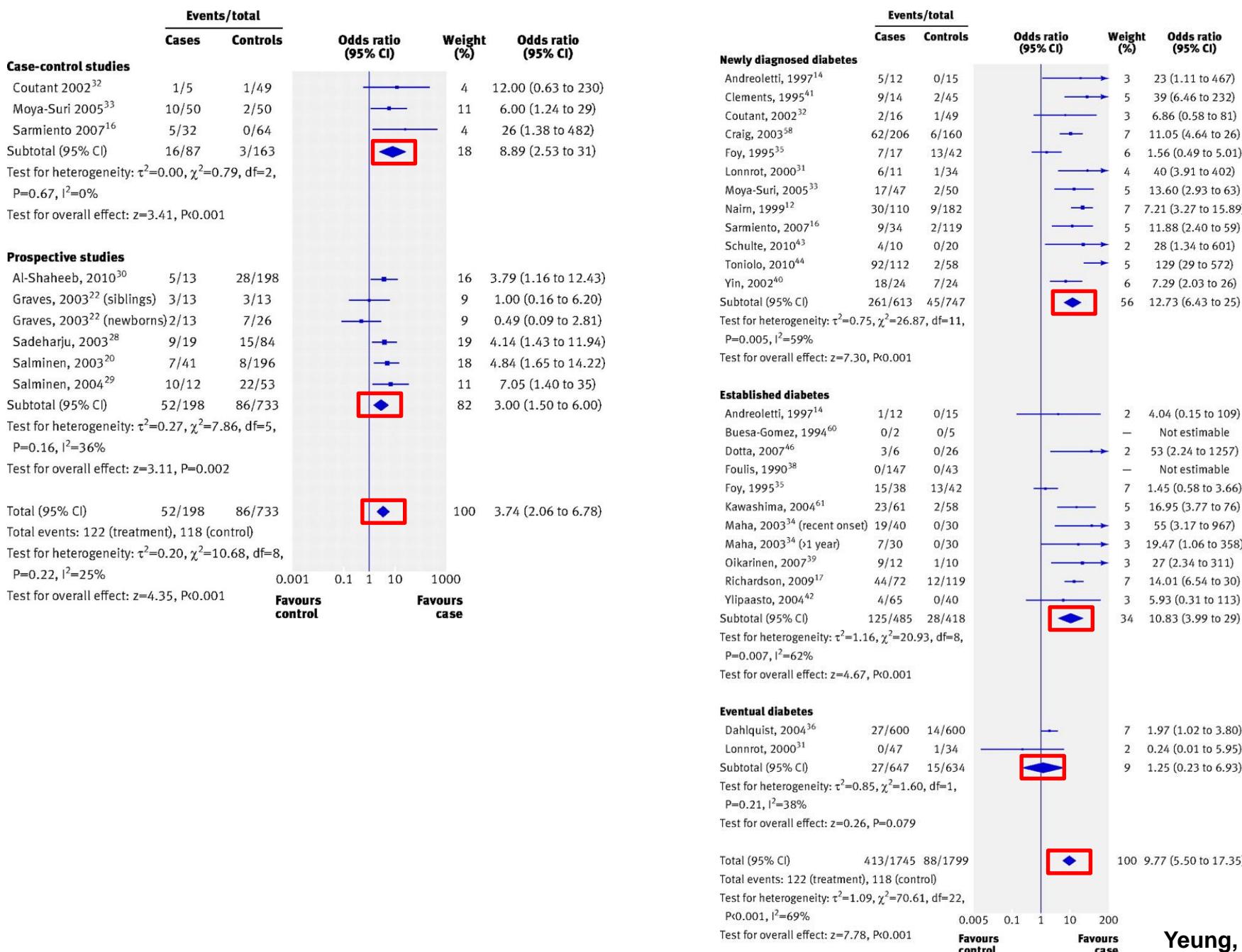
- *CTLA-4*
- *IL2*
- *IL2RA*
- *FOXP3 (IPEX)*



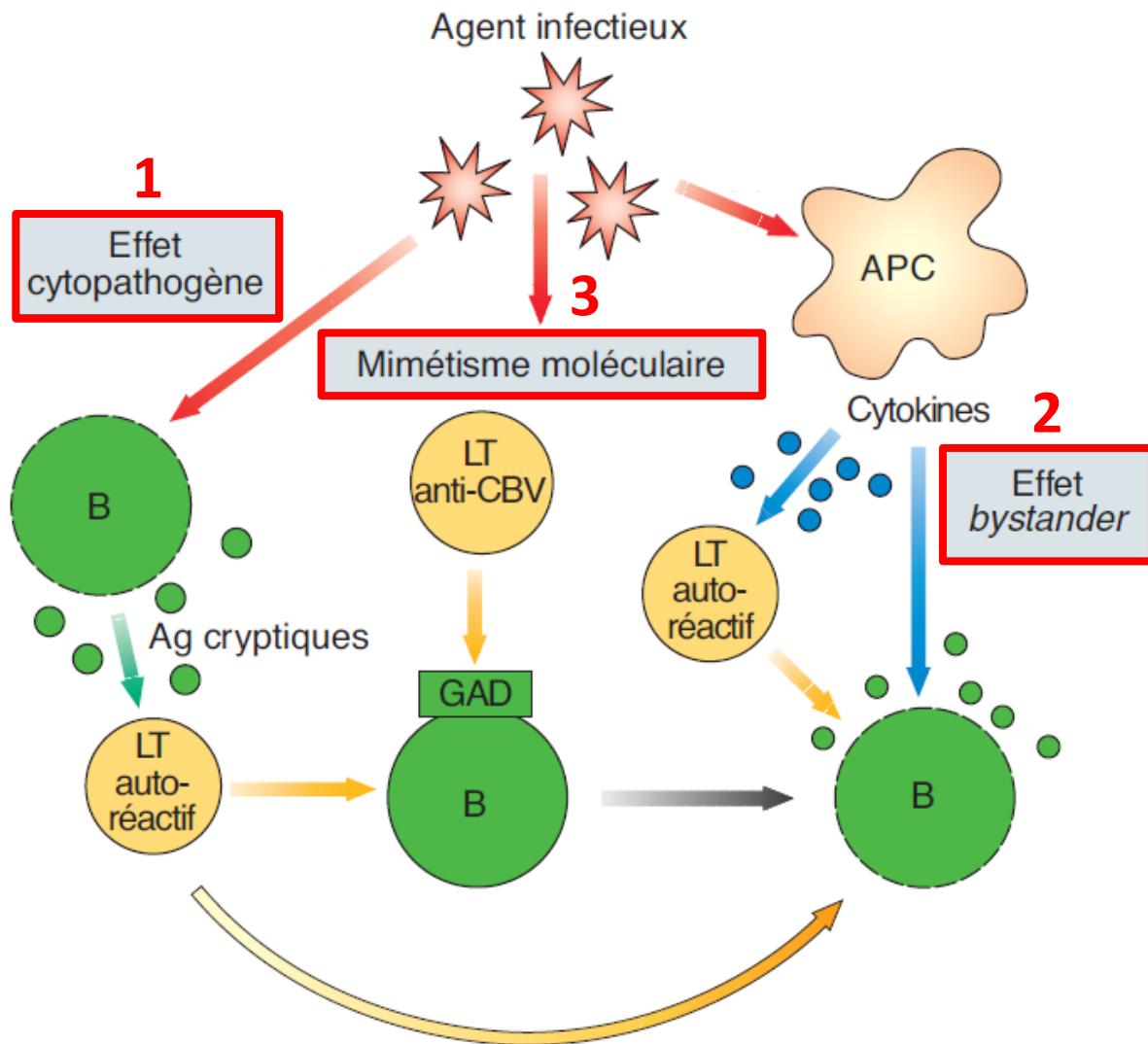
Où l'environnement agit-il?



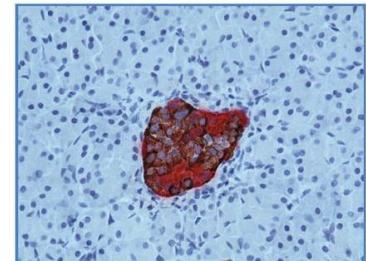
Les facteurs environnementaux candidats du DT1 : enterovirus ?



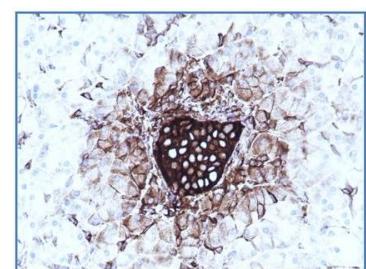
Comment les enterovirus pourraient-ils agir?



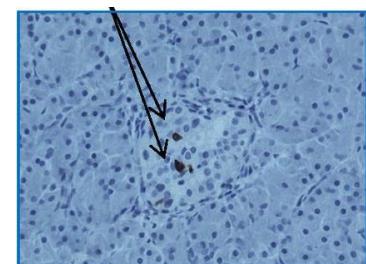
Insulin/glucagon



HLA Class I

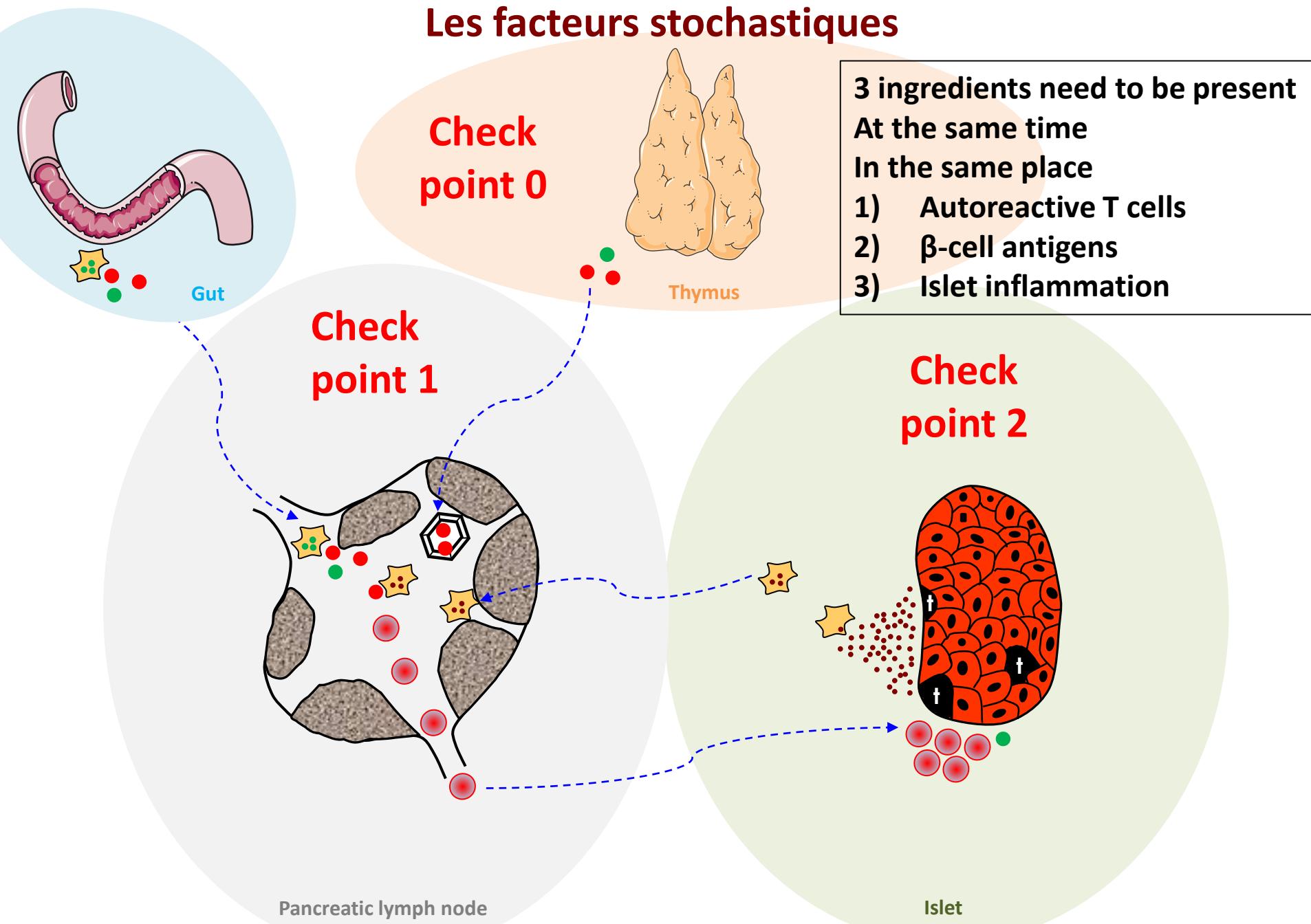


Enterovirus VP1



Krogvold, Diabetes 2015

La complexité d'identifier les déclencheurs environnementaux : Les facteurs stochastiques





Le menu du jour

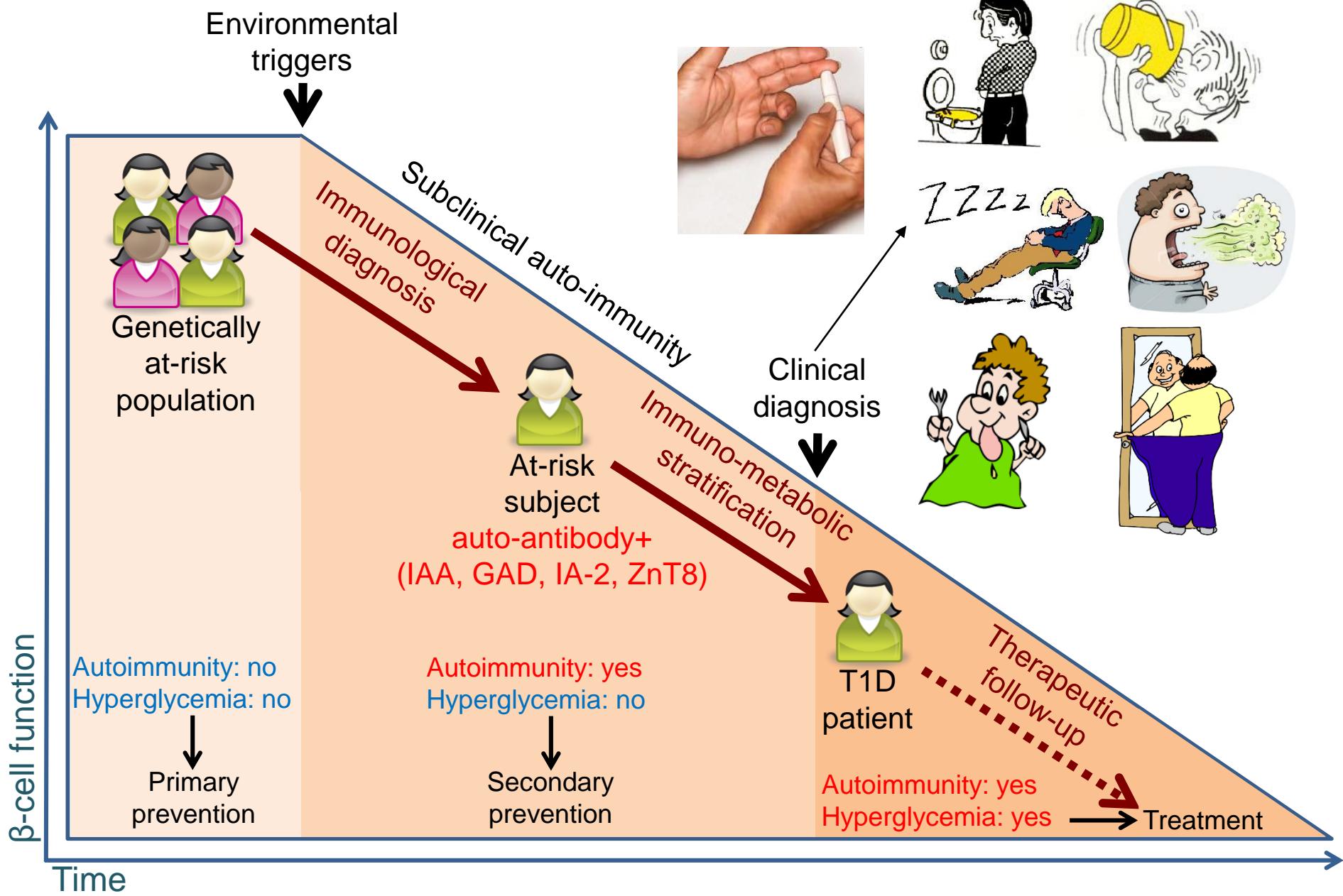
1) Epidémiologie

2) Physiopathologie

3) Histoire naturelle, diagnostic

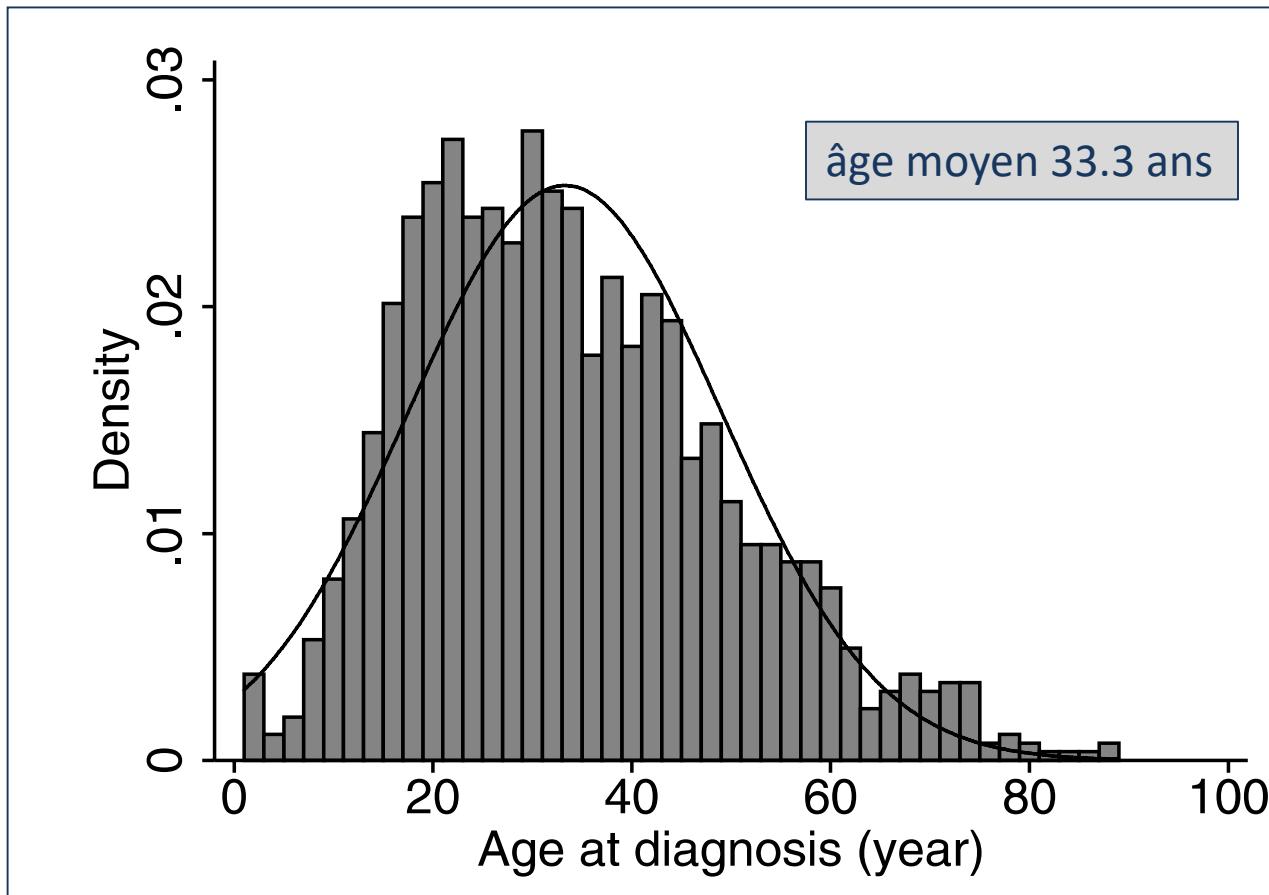
4) Traitement, pronostic

L'histoire naturelle du diabète de type 1

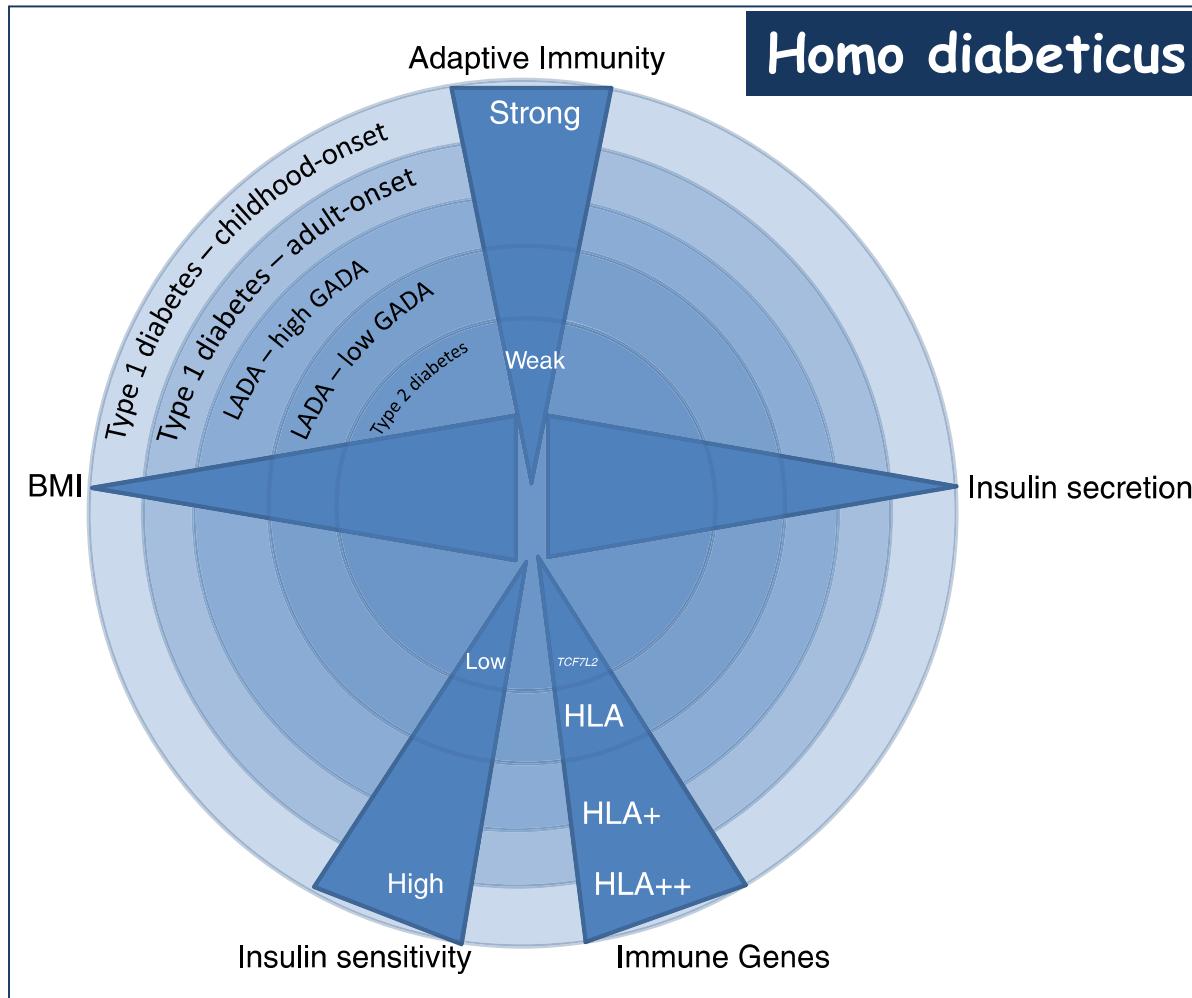


L'âge au diagnostic de DT1

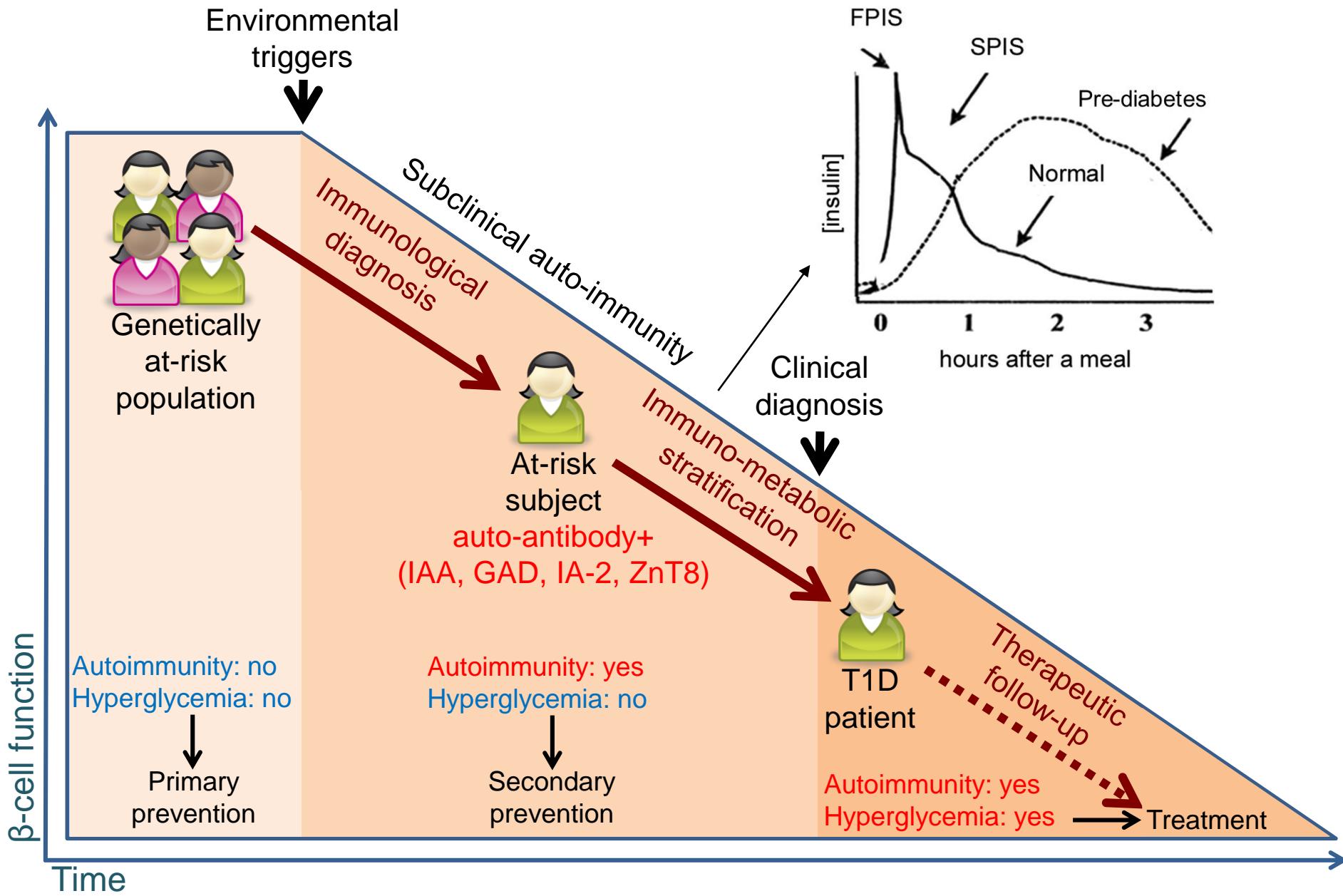
1380 germaniques ≥ 1 Ac, insuline d'emblée



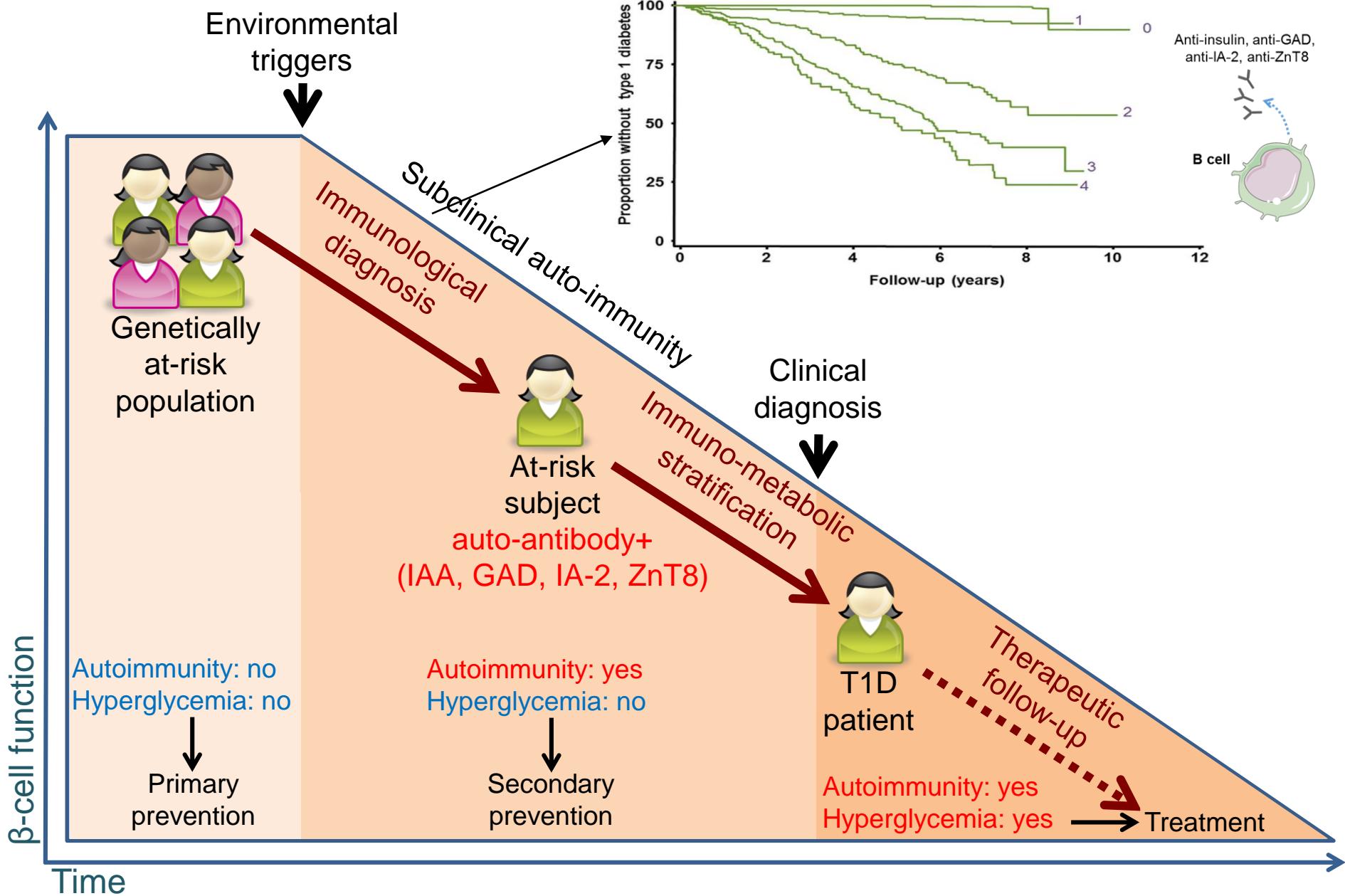
Les phenotypes du diabète de type 1



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:

- Un diagnostic préclinique qui reste imprécis:
 - risque statistique mais rarement 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 (FR à court et longue terme)
 - Meilleur contrôle métabolique à moyen terme
 - Risque réduit de complications microangiopathiques
- Correction des facteurs de risque modifiables (surpoids)
- Possibilité de recrutement dans des essais cliniques de prévention

Position Statement ADA (Chiang et al., Diabetes Care 2014)

Les patients DT1 doivent être informés de la possibilité d'avoir leurs apparentés dépistés dans le cadre de protocoles de recherche (B)



Le menu du jour

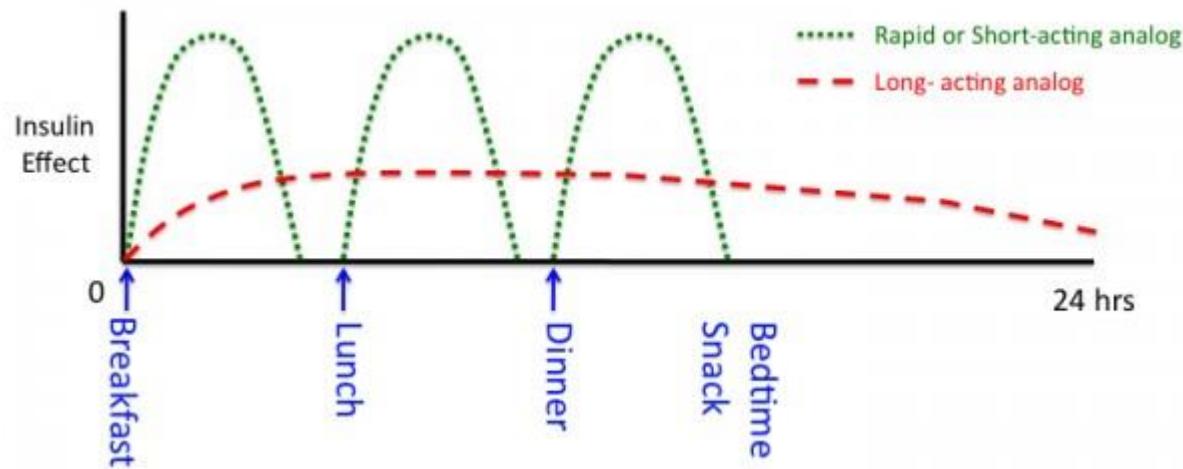
1) Epidémiologie

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

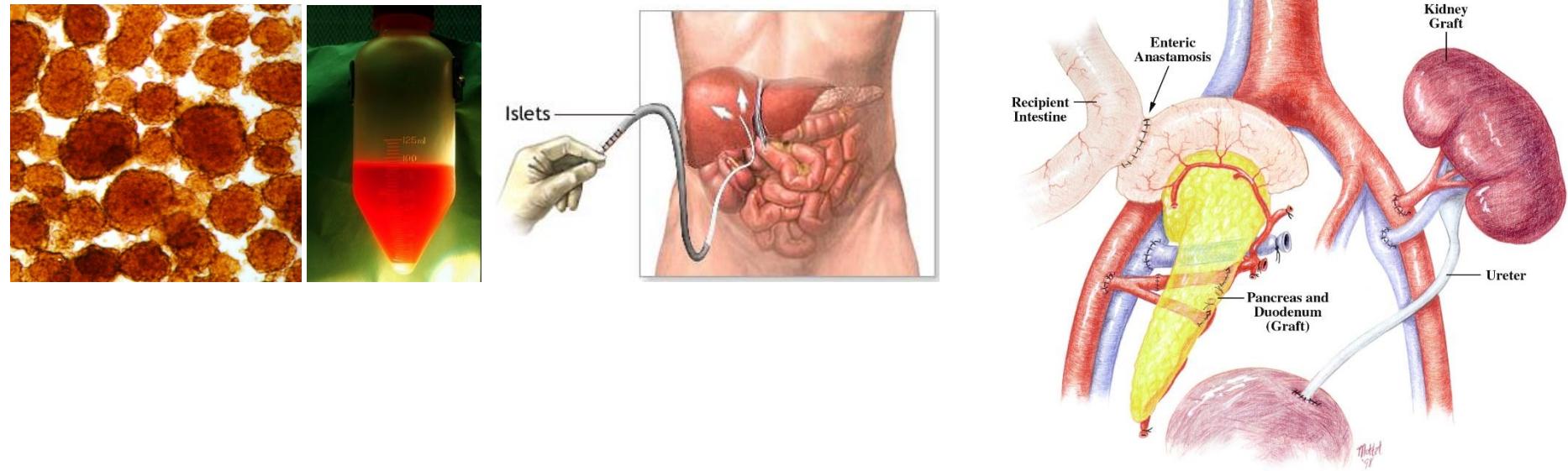
Ils existent toutefois des cas particuliers:

- 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

Les insulines : une offre en train de s'élargir

Type d'insuline	Nom	Producteur	Characteristiques
Lente	NPH (Insulatard)	Novo	Durée ~12h
	Detemir (Levemir)	Novo	Durée ~12h
	Glargine (Lantus)	Sanofi	Durée 18-24h
	Glargine (Abasaglar)	Lilly	Biosimilaire Lantus
	Modified Glarginne (Toujeo)	Sanofi	Durée ≥24h
	Degludec (Tresiba)	Novo	Durée ≥24h
Rapide	Insuline (Actrapid)	Novo	Insuline humaine recombinante standard
	Aspart (Novorapid)	Novo	Analogue plus rapide
	Lispro (Humalog)	Lilly	Analogue plus rapide
	Modified Aspart (Fiasp)	Novo	Analogue ultra-rapide

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

Les petites révolutions des dernières années

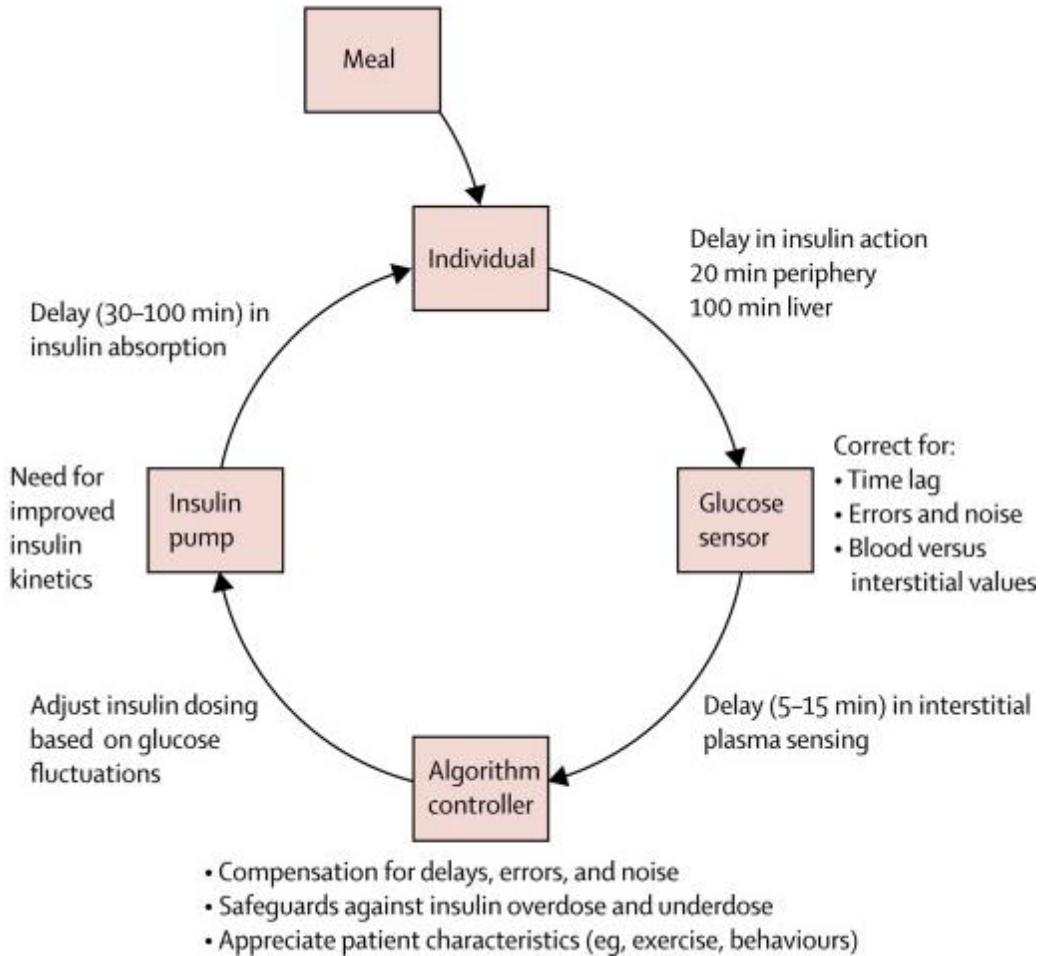
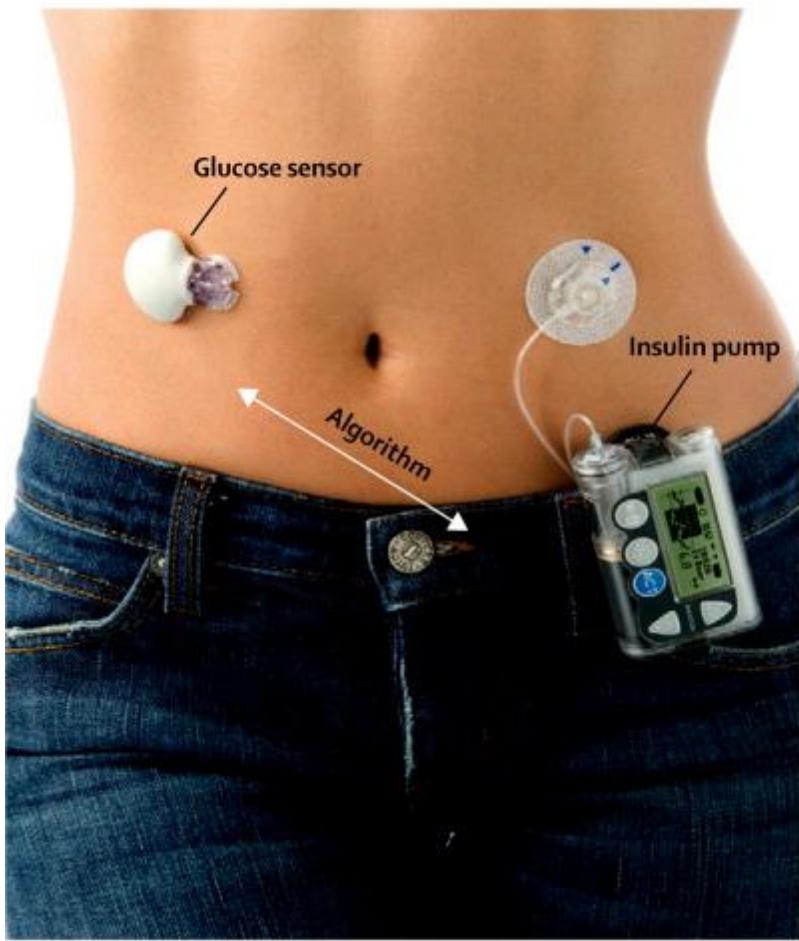


La pompe à insuline OmniPod



Le lecteur de glucose FreeStyle Libre

Les révolutions des prochaines années: la ‘boucle fermée’





Le pronostic

Complications aigues:

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

Complications chroniques:

*Macrovasculaires:

- coronaropathie, AVC, AOMI

*Microvasculaires:

- rétinopathie, néphropathie
- neuropathie (sensitive, autonome)

Variable	Hazard Ratio	
	Death from Any Cause	Death from Cardiovascular Disease
Time-updated mean glycated hemoglobin level — no. of events/total no.	7386/200,539	2326/200,539
Reference group (controls)	1.00	1.00
≤6.9%	2.36 (1.97–2.83)	2.92 (2.07–4.13)
7.0–7.8%	2.38 (2.02–2.80)	3.39 (2.49–4.61)
7.9–8.7%	3.11 (2.66–3.62)	4.44 (3.32–5.96)
8.8–9.6%	3.65 (3.11–4.30)	5.35 (3.94–7.26)
≥9.7%	8.51 (7.24–10.01)	10.46 (7.62–14.37)

La nécessité d'impacter l'histoire naturelle du DT1 par un diagnostic et une prise en charge plus précoce

