

# Immunologie du diabète de type 1

**UE 43** : *Nutrition et maladies métaboliques*

Cours non présentiel horaire libre

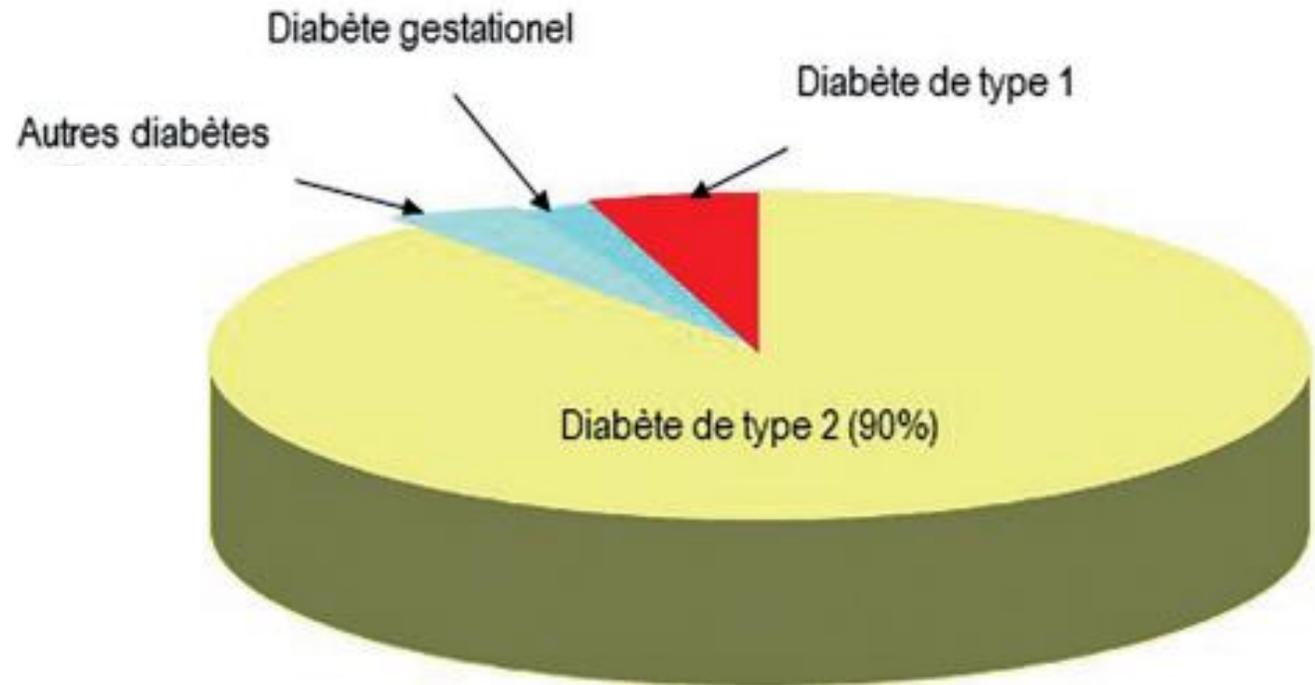
**Aude Gleizes**



# Le diabète de type 1 : moins de 10 % des diabètes

Figure 1. Critères de diagnostic définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (2006).

|    |   |
|----|---|
| 1  | Glucose mesuré à jeun* $\geq 126$ mg/dL (7,0 mmol/L).<br>* à jeun pendant au moins 8 h.   |
| ou |   |
| 2  | Symptômes d'hyperglycémie: glucose mesuré après le dernier repas $\geq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L). Présence de polyurie, polydipsie et perte de poids inexplicée. |
| ou |   |
| 3  | Test hyperglycémie 2 heures après ingestion de 75 gr de glucose (dissous dans l'eau) $\geq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L).  |
| ou |   |
| 4  | HbA1c $\geq 6,5\%$ .  |



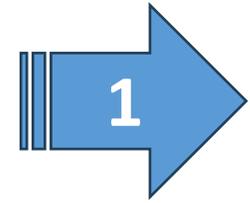
- DT1 autoimmun
- LADA : Latent Autoimmune Diabetes in Adults

# Principales caractéristiques des diabètes

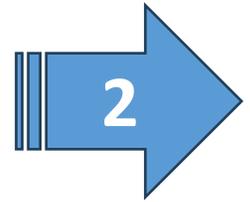
| Paramètres                                | Diabète de type 1      | Diabète de type 2    | LADA  |
|---|------------------------|----------------------|---|
| Âge                                       | Enfance et adolescence | Tous les âges        | Adulte                                      |
| Histoire familiale de diabète             | Parfois                | Fréquente            | Parfois                                     |
| Histoire familiale de maladie auto-immune | Fréquente              | Rare                 | Fréquente                                   |
| Auto-immunité                             | Très élevée            | Normale              | Élevée                                      |
| Autres maladies auto-immunes              | Fréquente              | Rare                 | Fréquente (trouble de la thyroïde fréquent) |
| HLA                                       | Très forte association | Pas d'association    | Association possible                        |
| IMC (Indice de masse corporelle)          | Bas à normal           | Élevé                | Normal à élevé                              |
| Fonction des cellules bêta                | Fortement réduite      | Normale ou augmentée | Réduite                                     |

# TD1 autoimmun : maladie autoimmune spécifique d'organe

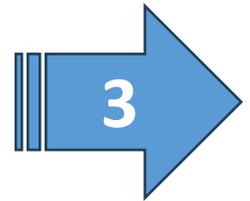
## cible : pancréas



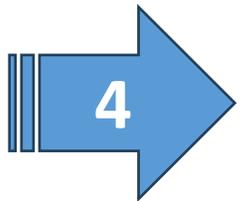
1 Prédilection génétique et autres maladies autoimmunes associées



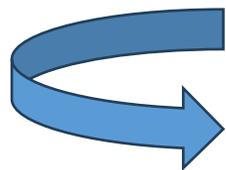
2 Etiopathogénie : implication de facteurs environnementaux



3 Destruction progressive des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas : implication de l'immunité à médiation cellulaire et des autoanticorps

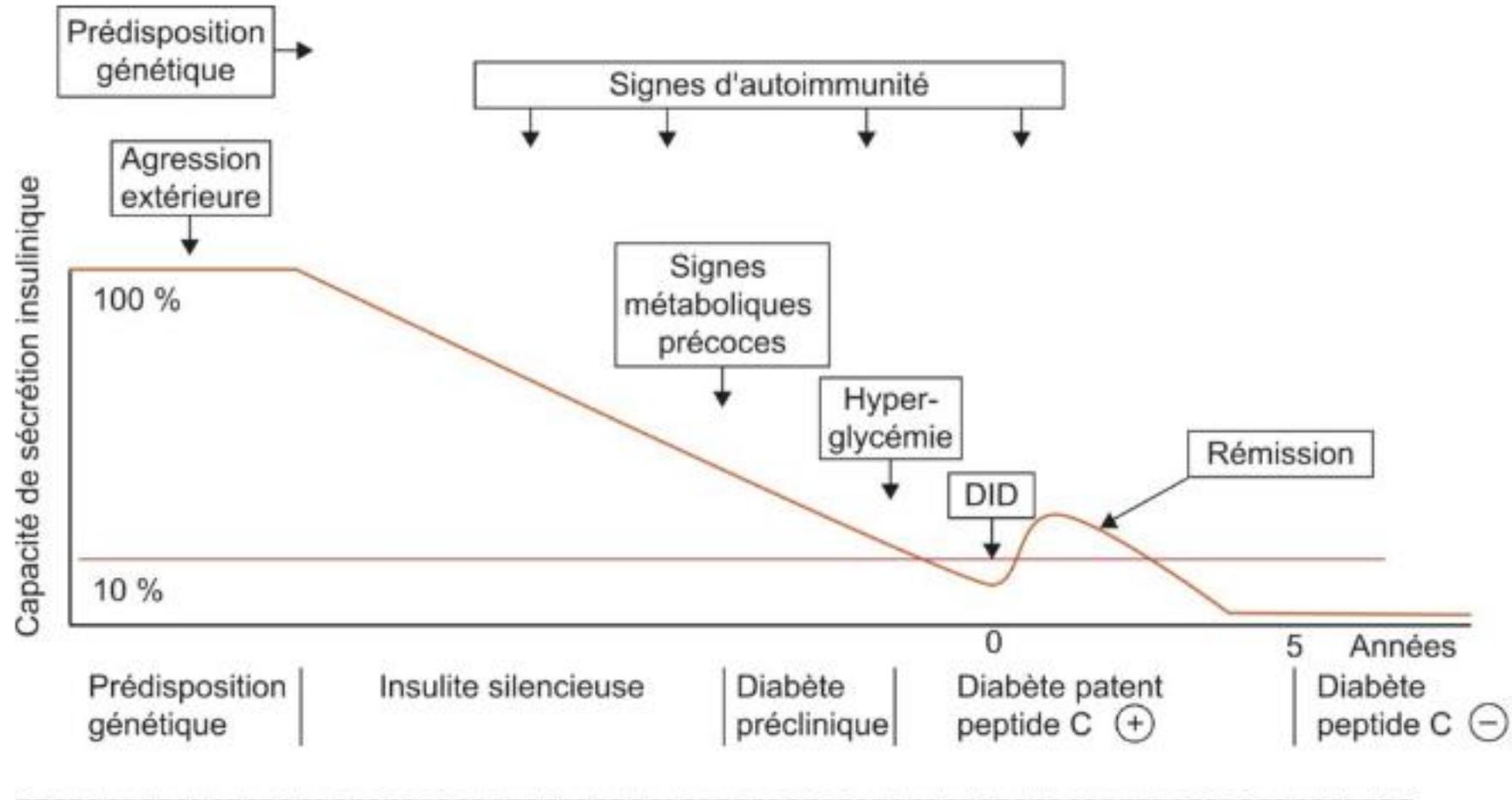


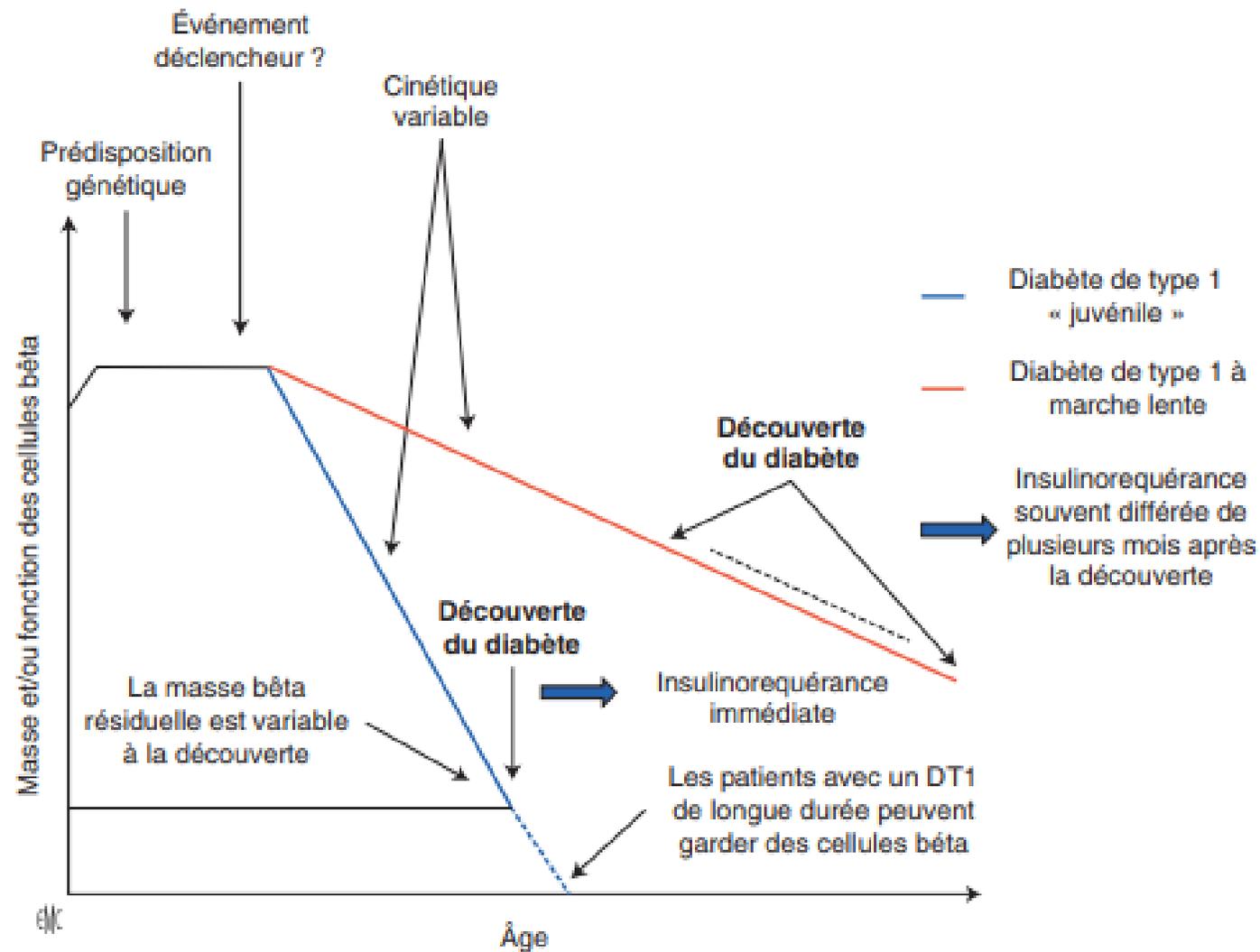
4 Production d'autoanticorps chez plus de 90% des patients



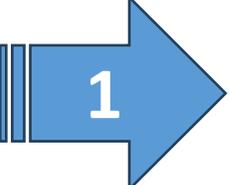
Insulinopénie et dysrégulation de la glycémie

# Histoire naturelle du DT1





**Figure 2.** Différents profils d'altération de la capacité de sécrétion d'insuline précédant le diabète 1 (prédiabète) et après la survenue du diabète clinique (adapté du schéma de Eisenbarth).



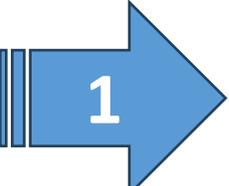
1

# Prédisposition génétique

Haplotypes HLA de classe II impliqués dans la présentation antigénique  
*DR3-DQ2 et DR4-DQ8 (>90%)*

Gènes impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire:  
tolérance immunitaire et contrôle de l'autoimmunité  
*CTLA4-IL2RA-PTPN22*

Risque : 0,4% dans la population générale / 10 % apparentés 1<sup>er</sup> degré /  
30 à 70% jumeaux monozygotes

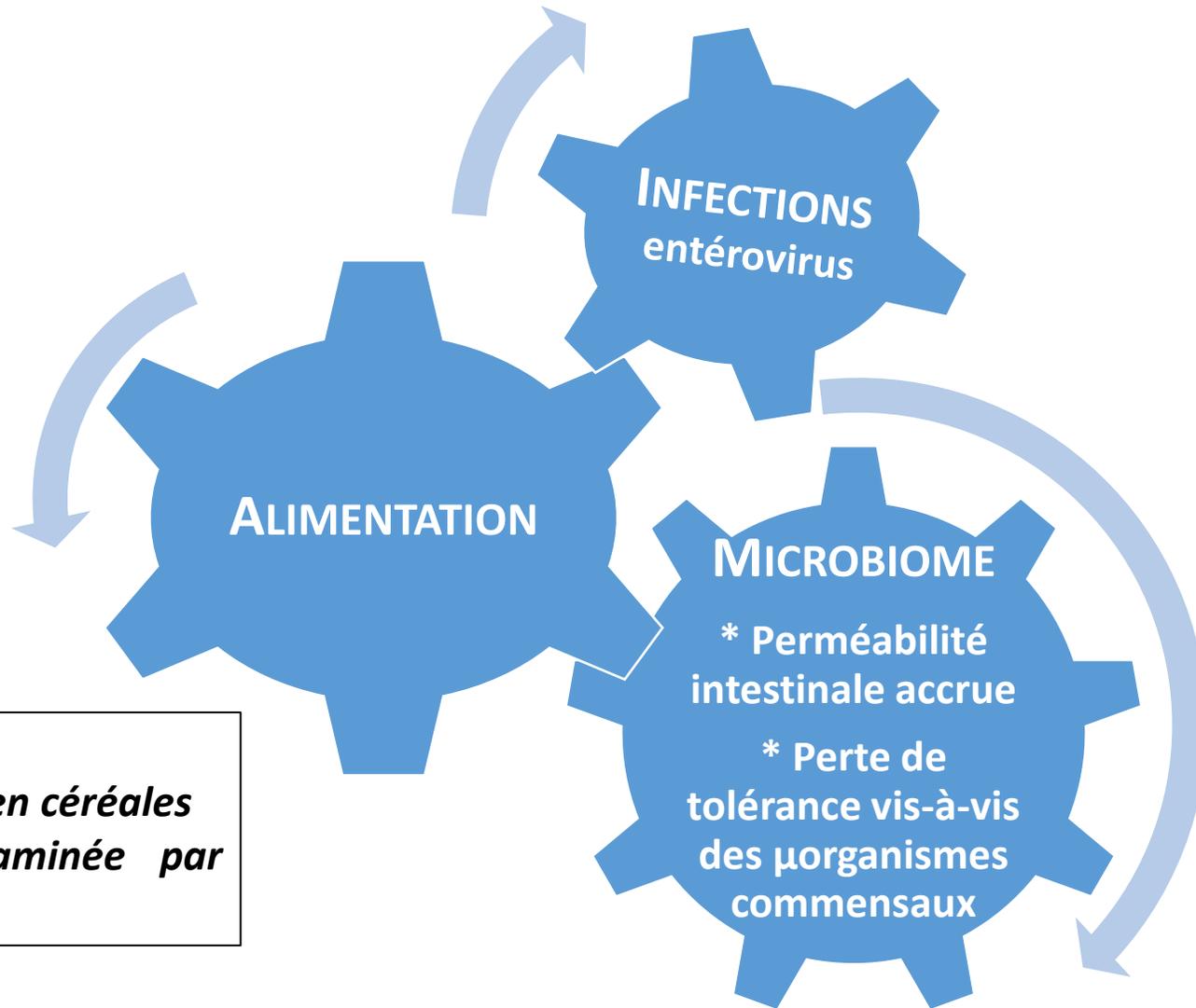


1

## Autres maladies autoimmunes associées (fond génétique similaire)

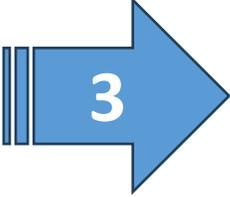
**Maladie coeliaque et thyroidites autoimmunes**

# Facteurs environnementaux



- \* Sevrage précoce
- \* *Alimentation riche en céréales*
- \* *Alimentation contaminée par des polluants*

**Modification de la composition du microbiote intestinal :**  
*Réduction de certaines souches bactériennes*



3

Destruction progressive des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas : implication de l'immunité à médiation cellulaire et des autoanticorps

### 1<sup>ère</sup> étape

Autoantigènes pancréatiques et rupture de tolérance chez les sujets prédisposés : activation d'une réponse immunitaire autoimmune

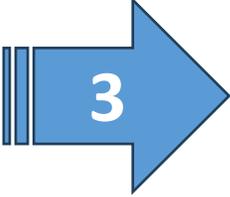
#### **Insuline et pro-insuline**

**Carboxypeptidase H** (catalyse la transformation de la pro-insuline en insuline)

**Glutamate décarboxylase (GAD)** (cytoplasme des cellules  $\beta$ )

**Phogrine** (membranes des vésicules sécrétant l'insuline)

**Tyrosine phosphatase IA-2** (insulinoma associated protein-2, membrane vésiculaire)

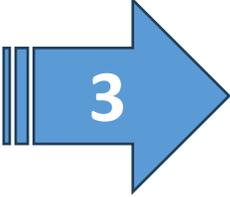


3

Destruction progressive des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas : implication de l'immunité à médiation cellulaire et des autoanticorps

## 2ème étape : insulite et infiltration cellulaire

- \* Infiltration des îlots  $\beta$  par des Lymphocytes T CD4 Th1
- \* Production de cytokines Th1:  $\text{IFN}\gamma$ ,  $\text{TNF}\alpha$ ...
- \* Activation des macrophages: entretien d'une réaction inflammatoire locale



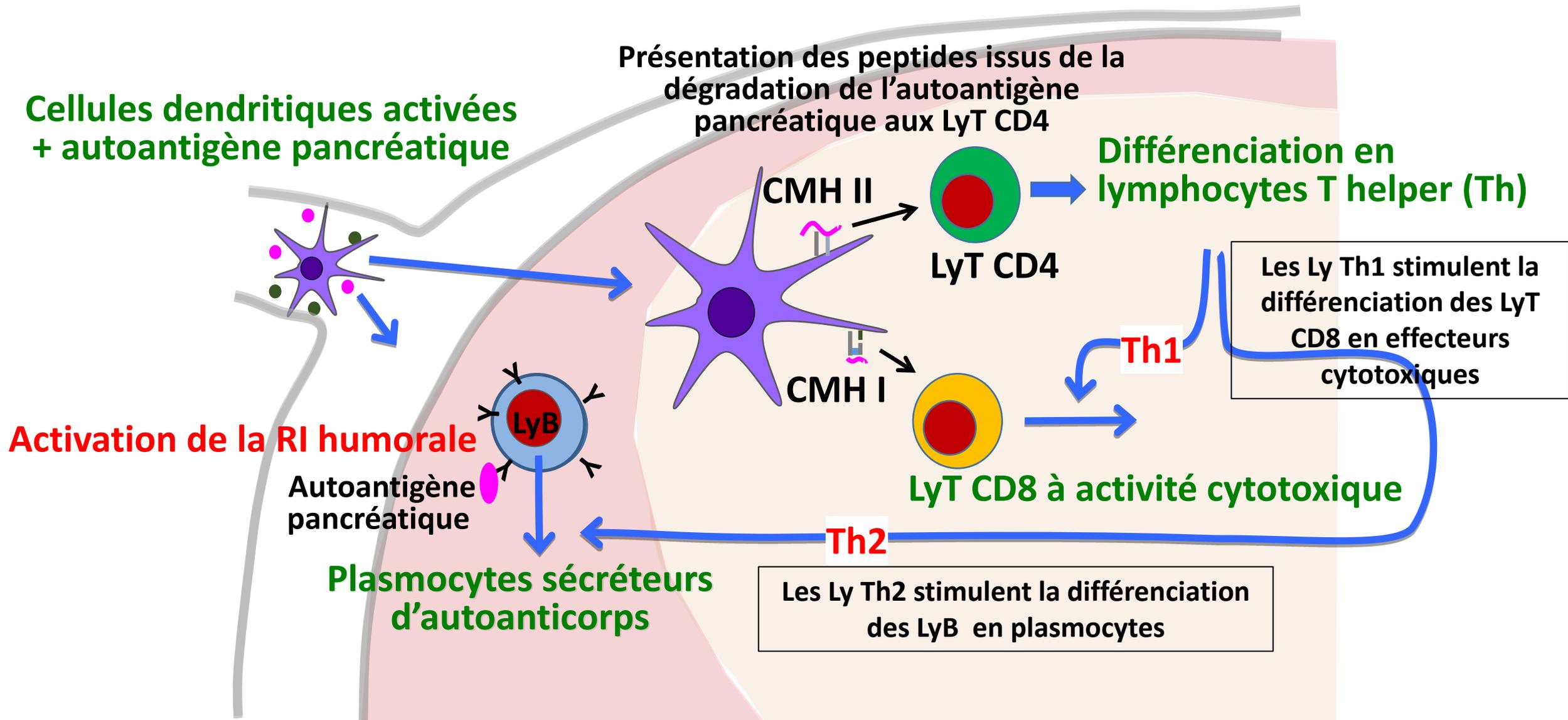
3

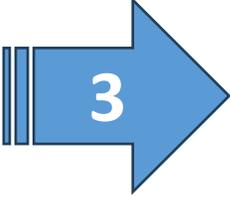
Destruction progressive des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas : implication de l'immunité à médiation cellulaire et des autoanticorps

### 3ème étape

- \* Afflux secondaire de LyT CD8 cytotoxiques
- \* Production des autoanticorps

# Interactions cellulaires multiples au sein des ganglions lymphatiques





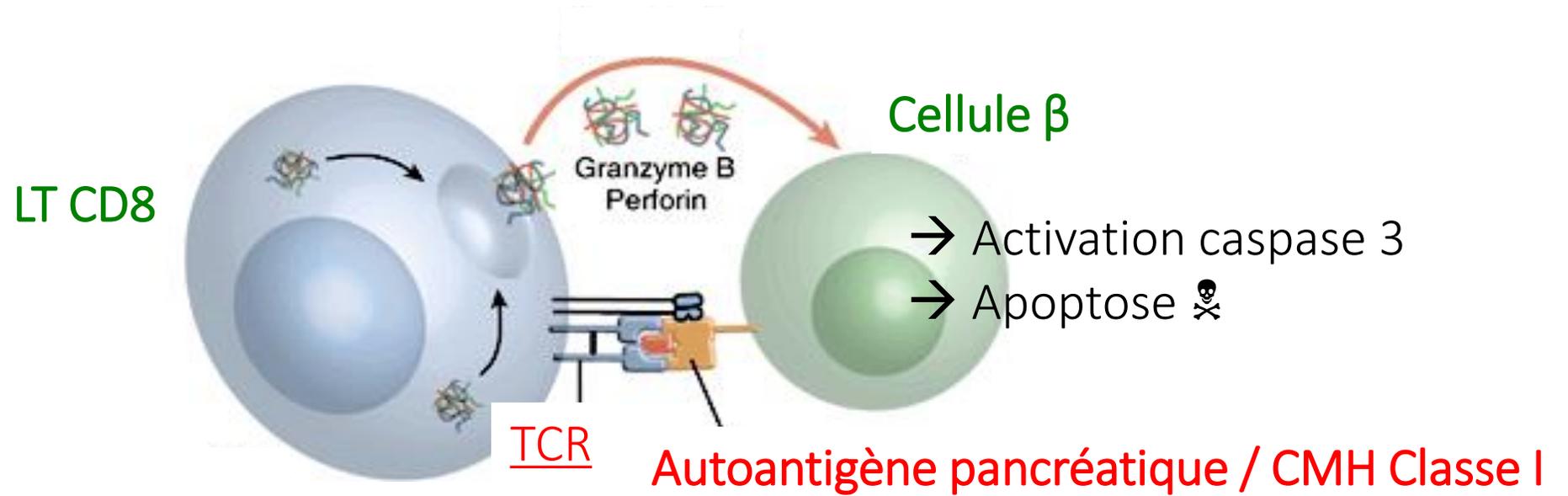
3

Destruction progressive des cellules  $\beta$  des ilots de Langerhans du pancréas : implication de l'immunité à médiation cellulaire et des autoanticorps

### 4ème étape

\* Destruction des cellules  $\beta$  par plusieurs mécanismes cytotoxiques

# Mécanisme cytotoxique impliquant les lymphocytes T CD8

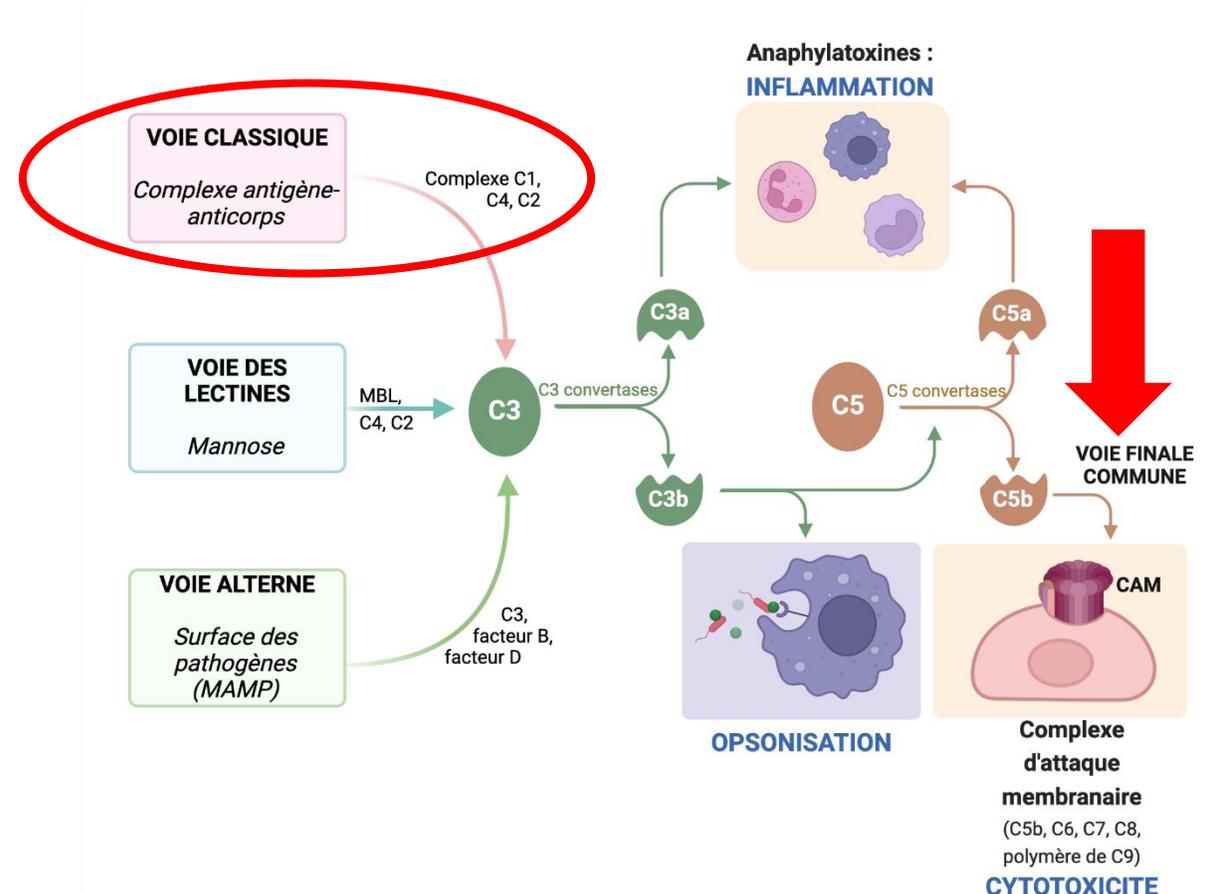
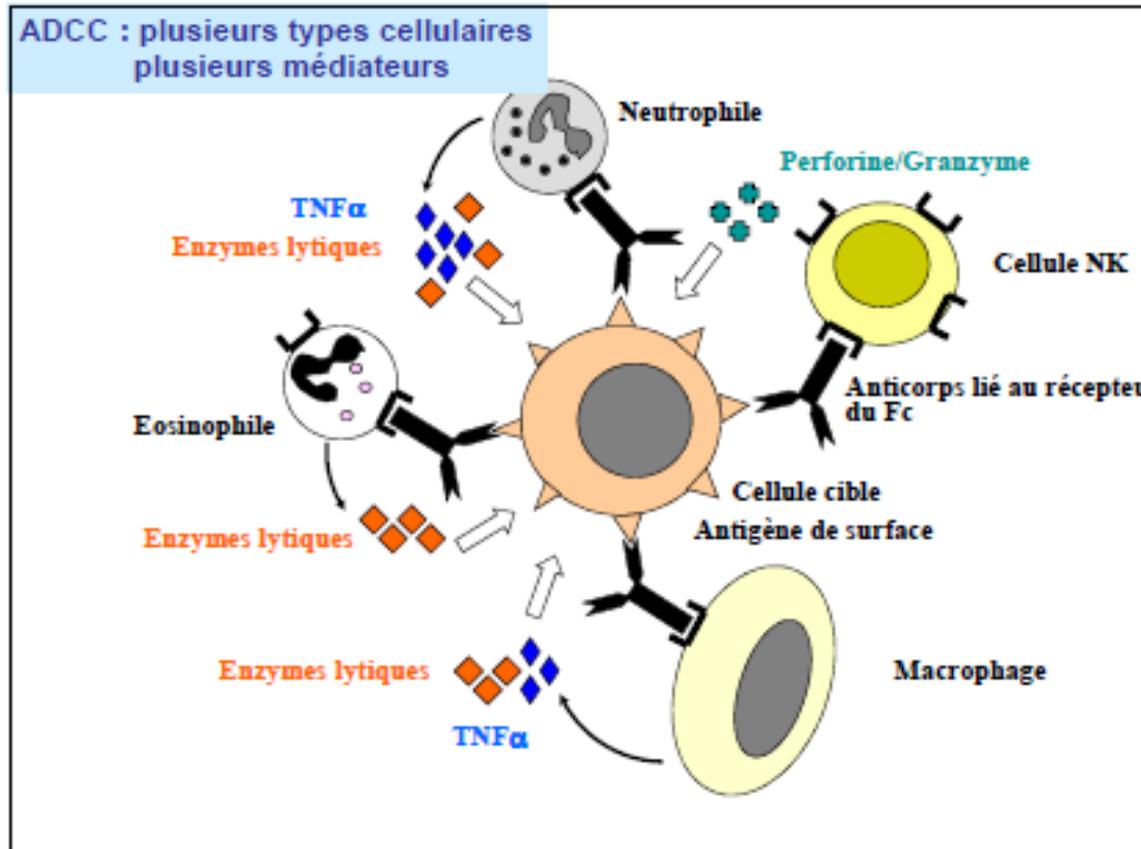


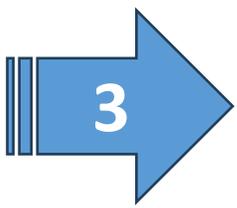
- 1- Dégranulation de **perforine**: ouverture de pores membranaires
- 2- Activation apoptose de la cellule  $\beta$  par **granzyme**

# Mécanismes cytotoxiques impliquant les autoanticorps

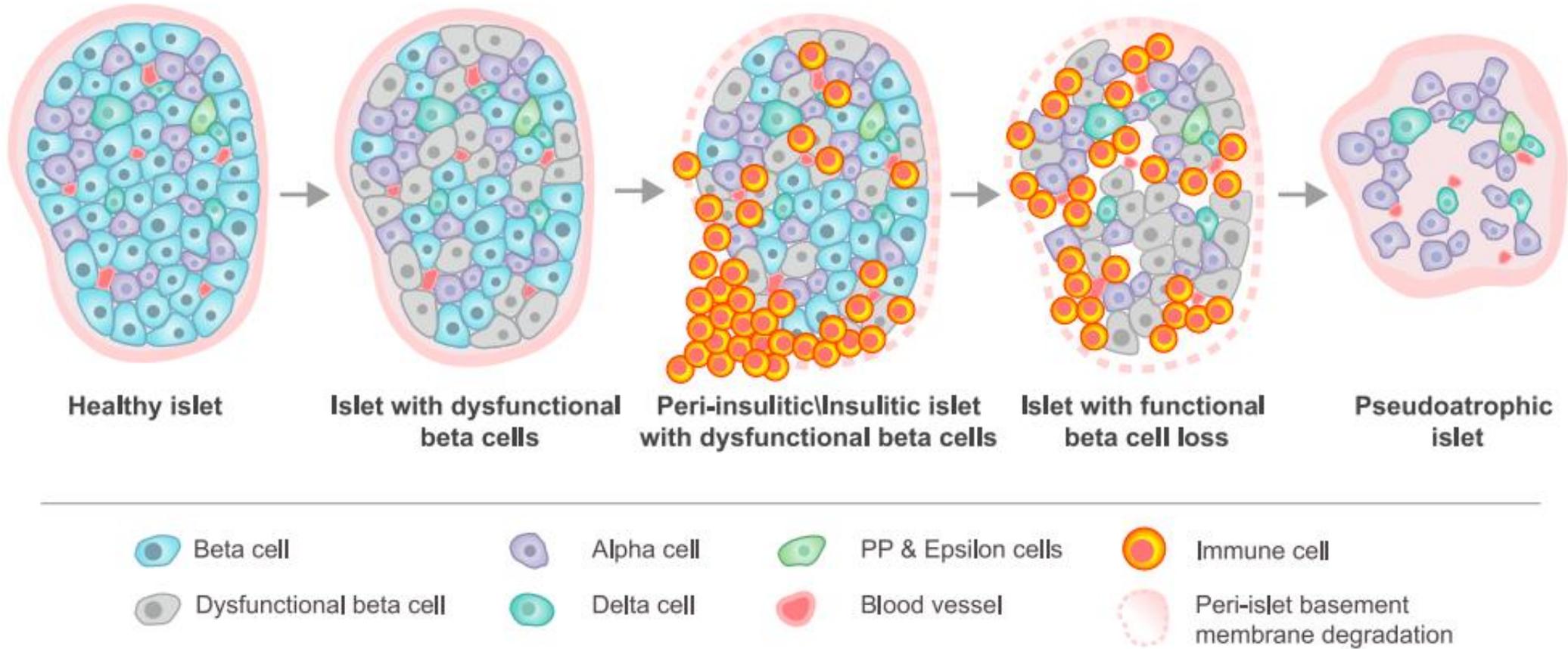
*Cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC)*

*Cytotoxicité dépendante de l'activation de la voie classique du Complément via le CAM*



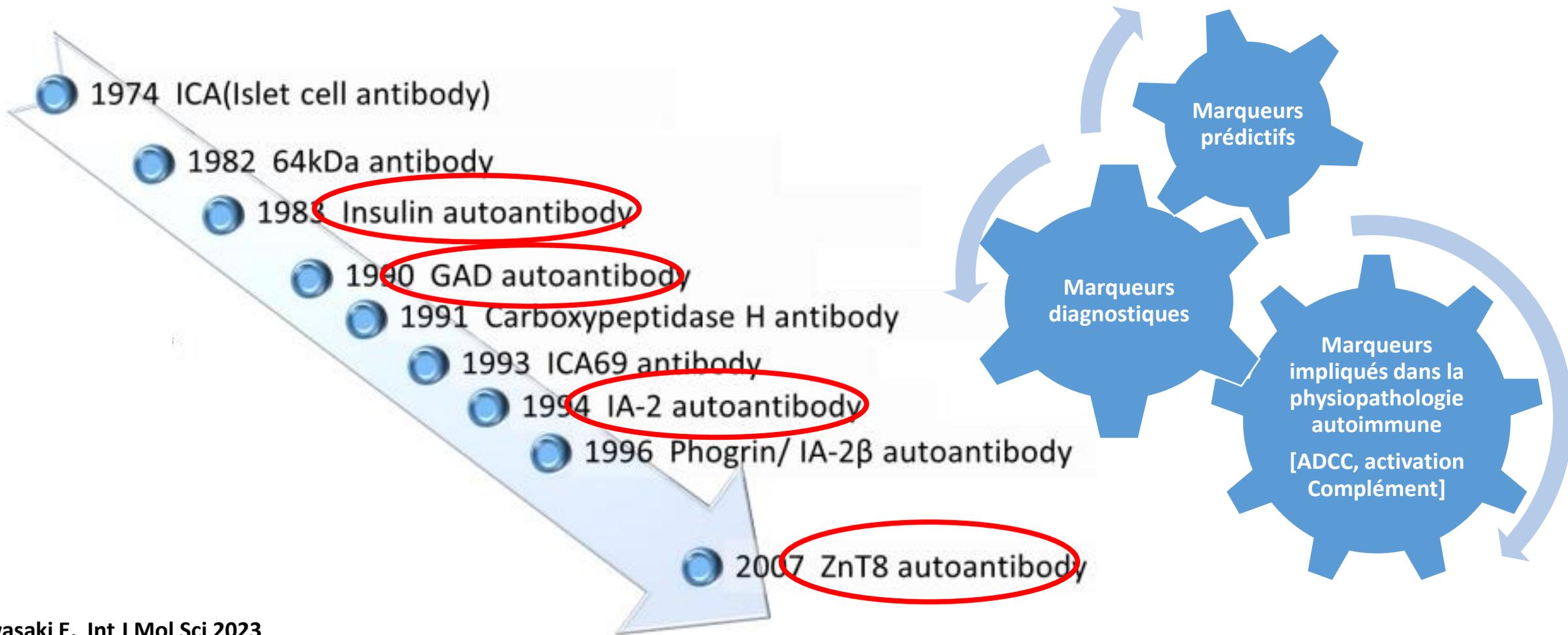


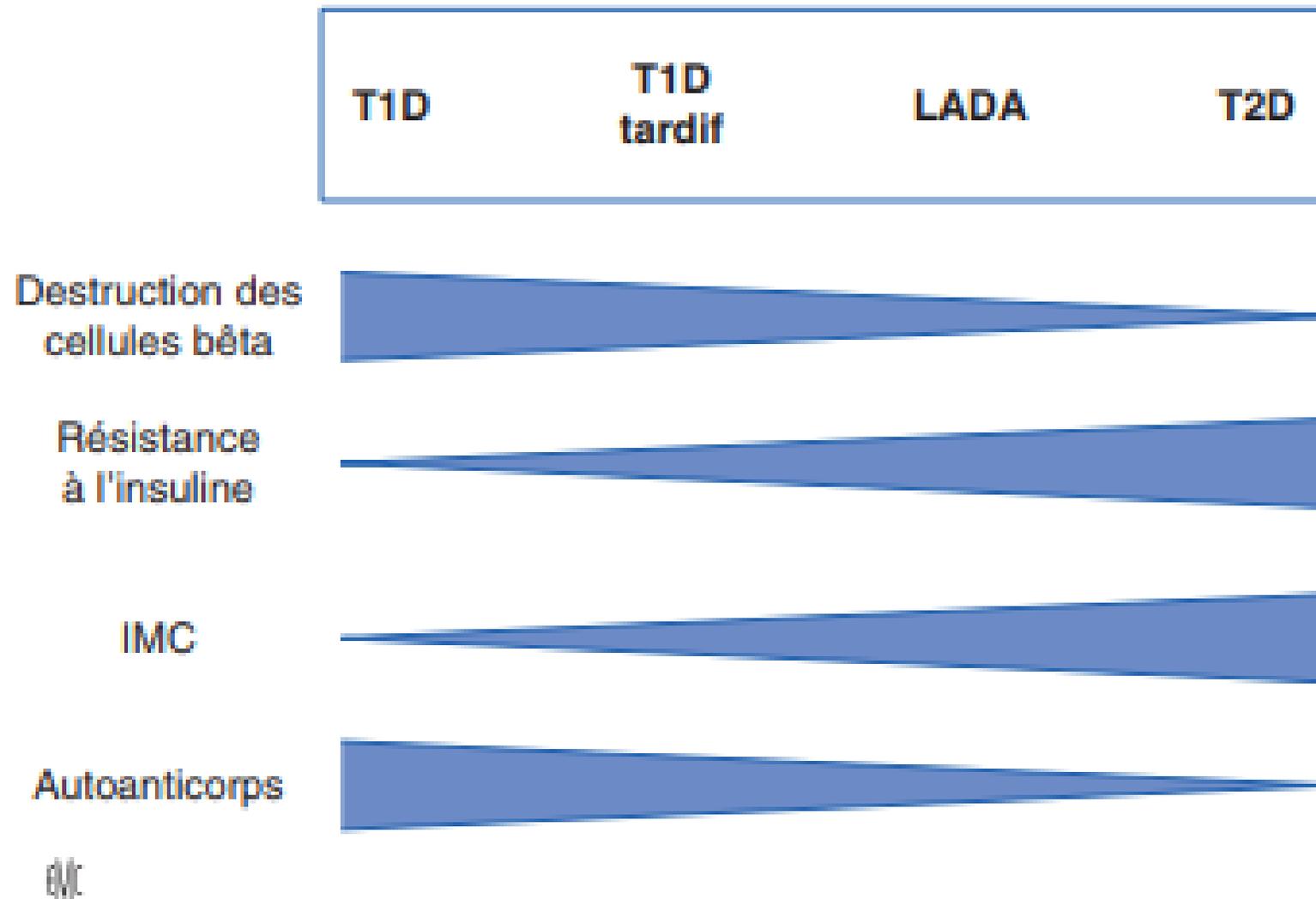
# Synthèse des différentes étapes de destruction progressive des cellules $\beta$



# Les autoanticorps anti-ilots de Langerhans (ICA)

4 autoanticorps appartenant aux ICA recherchés dans le cadre du diagnostic biologique





**Figure 1.** Zones frontières entre les différentes formes de diabète. T1D : diabète de type 1 ; LADA : *latent autoimmune diabetes in adults* ; T2D : diabète de type 2 ; IMC : indice de masse corporelle.

# Anticorps anti-insuline

- ☀️ Précocement présents : 1<sup>er</sup> autoanticorps à apparaître chez les enfants
- ☀️ Prévalence : 60-90% enfant < 4ans; 40-75% enfant 5-10 ans et 25% chez adulte
- ☀️ Apparentés 1<sup>er</sup> degré : 2 à 10% de risque de développer un DT1

# Anticorps anti-glutamate décarboxylase (GAD)



80% des diabètes récents et dans le LADA



Retrouvés également dans les thyroidites autoimmunes et autres maladies autoimmunes associées



Persistance plusieurs années après le diagnostic



Apparentés 1<sup>er</sup> degré : 50% de risque de développer un DT1

# Anticorps anti-tyrosine phosphatase/insulinoma associated protein-2 (IA-2)

- ☀ Apparition plus tardive que les anti-GAD mais meilleure valeur prédictive
- ☀ Plus fréquent chez la femme
- ☀ Disparition progressive après diagnostic
- ☀ Apparentés 1<sup>er</sup> degré : 70% de risque de développer un DT1

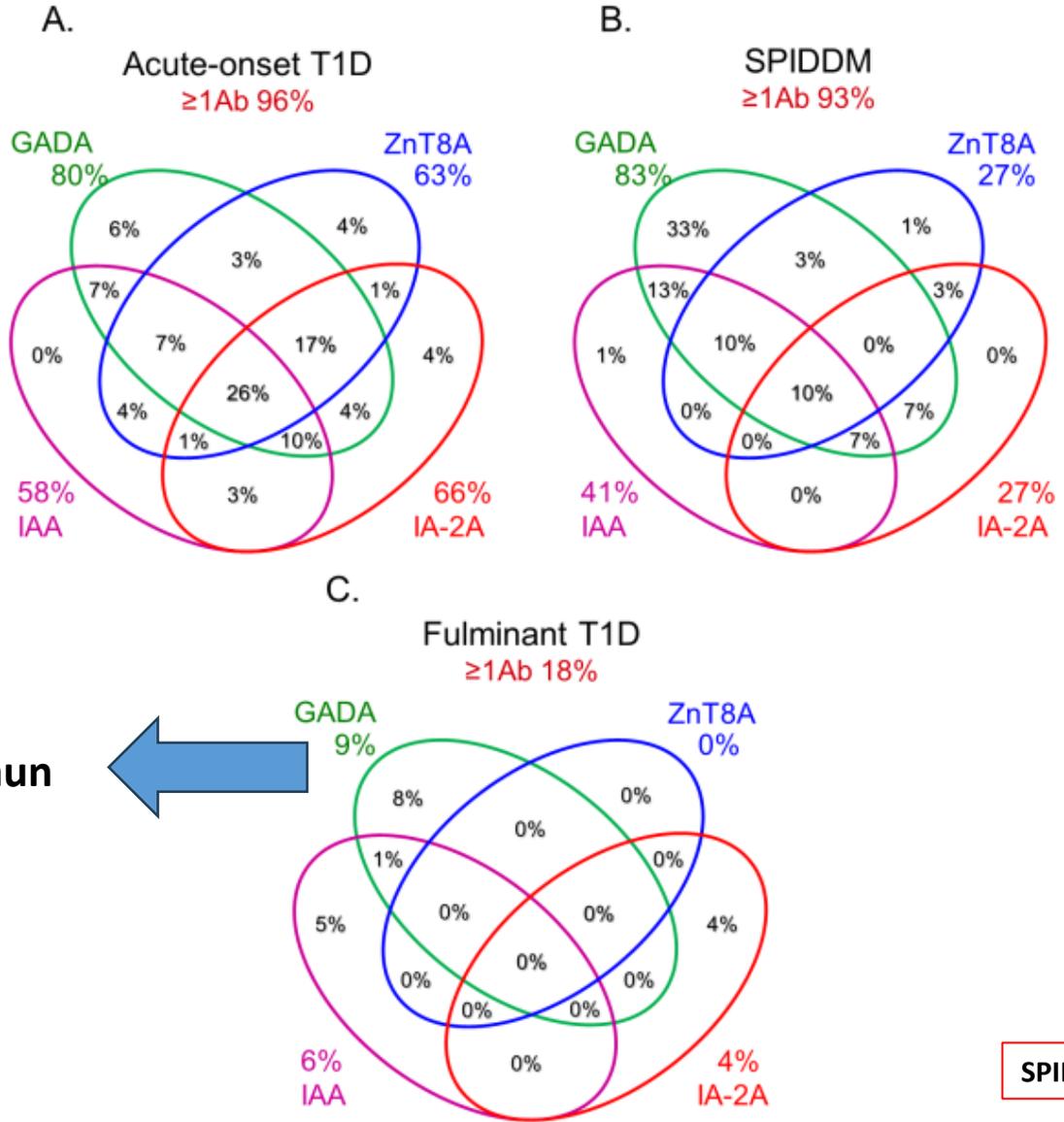
# Anticorps anti-Zinc transporteur 8 (ZnT8)

-  Cible : protéine transporteur de cations (Zn ++)
-  Expression +++ : membrane des granules de sécrétion contenant l'insuline dans les cellules  $\beta$
-  Prise en charge du Zinc intra-vésiculaire, le Zn intervenant dans la synthèse, le stockage et la sécrétion d'insuline
-  Autoanticorps anti-ZnT8 : diminution de la capture du Zn exogène, réduction du stock cellulaire d'insuline

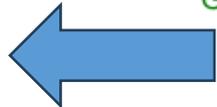
# Anticorps anti-ZnT8 : intérêts diagnostique/pronostique

-  60-80% des patients DT1 mais aussi 10 à 40% des LADA
-  Patients jeunes avec déficit sévère en insuline
-  Apparentés 1<sup>er</sup> degré : 20% de risque de développer un DT1
-  Retrouvés chez environ 2% des patients DT2 et 1/3 des patients atteints de maladie coeliaque

# Prévalences différentes des 4 autoanticorps en fonction du type de DT1



DT1 idiopathique non autoimmun  
 Très peu d'autoAc



GADA : Ac anti-GAD  
 IAA: Ac anti-insuline  
 IA-2A: Ac anti-IA-2  
 ZnT8A: Ac anti-ZnT8

SPIDDM : Diabète lentement progressif ou LADA

# Thérapeutiques immunologiques

## Transplantations de pancréas vascularisé

- . Bons résultats : 20 000 patients transplantés
- . Arrêt de l'insuline dans 80% des cas
- . Pancréas + rein : 80% des cas
- . Indications : < 45 ans chez patients dialysés avec néphropathie

## Pistes de développement

### Immunothérapie avec induction de tolérance :

injection d'Ag pancréatiques induisant une RI spécifique avec diminution des clones auto-réactifs et induction de LyT régulateurs

### Régénération de cellules $\beta$ *in vitro* productrices d'insuline :

à partir de différentes cellules du pancréas, voire de cellules précurseurs