

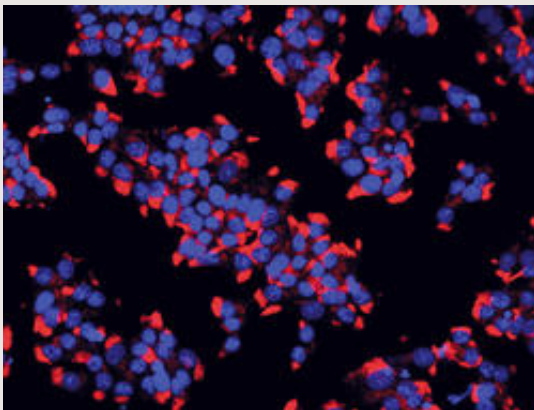
Diabète de type 1 (DID)

Dossier réalisé en collaboration avec le Pr Christian Boitard, directeur de recherche à l'Inserm et diabétologue à l'hôpital Cochin, Paris - Avril 2014.

L'incidence du diabète de type 1 ne cesse de progresser dans tous les pays du monde. Les recherches en cours ont principalement pour objectif de permettre la prévention de la maladie dans les années à venir. En attendant, malgré les contraintes de l'insulinothérapie, les personnes atteintes de cette maladie ont une espérance de vie équivalente aux autres.

Le diabète correspond à une élévation prolongée de la concentration de glucose dans le sang. Ce dérèglement peut avoir plusieurs origines. **Dans le cas du diabète de type 1, il est dû à la destruction des cellules du pancréas spécialisées dans la production d'insuline : les cellules bêta des îlots de Langerhans.** Cette destruction est elle-même causée par **une réaction auto-immune**, comme en témoigne la présence d'autoanticorps.

Le diabète de type 1, maladie auto-immune



© Inserm/U845/UMRS975/EndoCells SARL

Les noyaux sont colorés en bleu et l'insuline contenue dans les cellules β est visualisée en rouge.

Chez les patients atteints de diabète de type 1, des lymphocytes T se mettent à reconnaître des molécules du soi présentes dans les cellules bêta du pancréas, comme s'il s'agissait de molécules d'agents infectieux à éliminer. Les symptômes apparaissent plusieurs mois voire plusieurs années après le début de ces événements, quand plus de 80 % des cellules ont été détruites.

Généralement, des épisodes d'**hypoglycémies** et/ou une **perte importante de poids** malgré un bon appétit sont annonciateurs de la maladie. D'autres symptômes sont typiques mais plus discrets : **mictions fréquentes et abondantes, soif anormale, fatigue générale intense.**

Le diagnostic de la maladie passe par la détection des autoanticorps circulants dans le sang, chez les personnes dont la glycémie est élevée. Cet outil diagnostique permet de distinguer cette forme de diabète des autres, et d'adapter le traitement en conséquence.

Une origine à déterminer

L'apparition de cette réaction auto-immune serait liée à l'**association de gènes de prédisposition et de facteurs environnementaux** : aucun gène ne peut expliquer à lui seul la maladie. En dehors de rares cas de diabète de type 1 d'origine monogénique, les variants génétiques associés à cette forme de diabète sont multiples. Le plus important d'entre eux découvert à ce jour est localisé dans le système HLA, impliqué dans la tolérance immunitaire vis à vis à des cellules du "soi". Quant aux facteurs environnementaux incriminés, ils sont encore à l'étude (voir plus loin).

Une maladie de plus en plus fréquente

Le diabète de type 1 représente environ **10 % des cas de diabètes** en France et dans le monde. La moitié des cas se déclare avant l'âge de 20 ans. Actuellement en France, la prévalence du diabète de type 1 est d'environ 13,5 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans. Ce chiffre varie d'un pays à l'autre, avec en Europe un gradient nord-sud marqué par une prévalence plus importante au Nord. La Finlande est le pays le plus touché avec 65 cas pour 100 000 habitants : un record !

La prévalence de la maladie ne cesse d'augmenter, au rythme de 3 à 4 % par an depuis une vingtaine d'années.

Et son apparition est de plus en plus précoce, avec une augmentation importante de la prévalence chez les enfants de moins de 5 ans. Les raisons de ces évolutions sont inexplicables à ce jour, mais **les modifications de l'environnement et de son interaction avec le génome sont montrés du doigt** : taux d'infections virales, accroissement de l'âge maternel, alimentation, exposition à des toxines...

■ Hyper et hypoglycémies, acidocétose, révélateurs de la maladie

L'insuline permet l'entrée du glucose dans plusieurs types de cellules, notamment dans les cellules musculaires, les adipocytes (cellules graisseuses) et les hépatocytes (cellules du foie). L'absence de cette hormone empêche l'organisme de stocker du sucre et entraîne donc un **risque majeur d'hyperglycémie au moment des prises alimentaires**, puis d'**hypoglycémie entre les repas**, en cas de jeûne ou encore d'activité physique. Ces hypoglycémies se manifestent par des sueurs, maux de tête, tremblements... Elles peuvent être graves en l'absence de prise rapide de sucre, avec notamment un risque de coma. Ces événements, quotidiens chez les patients dont la maladie est mal contrôlée, sont délétères pour les organes privés de substrat énergétique.

Si ces épisodes d'hyperglycémies associés à un amaigrissement sont typiques de la maladie, **l'acidocétose** est également révélatrice du diabète de type 1 dans la moitié des cas. En l'absence de glucose pour alimenter plusieurs organes, en particulier le cerveau et le cœur, l'organisme est obligé de produire des substances nommées "corps cétoniques", à partir des graisses. Il s'agit d'une solution de secours qui s'avère toxique pour l'organisme. Elle peut conduire à des douleurs, une hypothermie, voire un coma.



© Universcience, Inserm et Virtuel 2011

"A bord du Nanotilus : A la recherche de l'insuline". Le sous-marin du Capitaine Nemo plonge dans le pancréas parmi les îlots de Langerhans... Extrait de la série "A bord du Nanotilus".
Durée : 3 min

■ Risque de complications majeures après 10 à 20 ans

A long terme, un contrôle glycémique insuffisant entraîne en outre **des complications graves qui surviennent plusieurs années après le début de ce déséquilibre** (souvent après 10 à 20 ans). Ces complications concernent principalement le cœur et les vaisseaux qui sont les premiers lésés par la concentration excessive et permanente de glucose dans le sang. Le diabète entraîne ainsi des lésions vasculaires qui augmentent le risque d'[athérosclérose](#), d'[infarctus du myocarde](#), d'[AVC](#) ou encore d'artérite des membres inférieurs. Le diabète altère également les reins, les nerfs des membres inférieurs et les rétines.

En pratique, le diabète (type 1 et type 2) **multiplie par trois à cinq le risque d'infarctus du myocarde**. En 2006 en France, 12 639 personnes diabétiques ont été hospitalisées pour un infarctus du myocarde et 9 % en sont décédées. La **maladie augmente aussi le risque d'insuffisance rénale, d'amputation d'un membre inférieur ou encore de cécité**. Toujours en 2006, 2 900 personnes diabétiques ont débuté un traitement pour insuffisance rénale terminale (dialyse ou greffe) en France et 9 000 ont dû subir une amputation d'un membre inférieur en 2007.

■ L'insulinothérapie, traitement de référence

Le traitement du diabète de type 1 repose sur **des injections sous-cutanées d'insuline, plusieurs fois par jour, pour compenser son défaut de production endogène**.

Des **analogues d'insuline humaine (insulines génétiquement modifiées)** ont considérablement amélioré la qualité des traitements au cours des 20 dernières années. Des **analogues "rapides"** présentent une action quasiment immédiate et de courte durée, utile pour faire redescendre rapidement le taux de glucose en cas de prise alimentaire.

D'autres **analogues d'action ultra lente** (insulines basales) sont actifs pendant 24 heures et assurent la présence permanente d'insuline dans le sang tout au long de la journée, comme chez un individu non diabétique. Les deux types d'insulines sont complémentaires. **Un traitement bien suivi permet le plus souvent d'obtenir des profils glycémiques qui se rapprochent de glycémies normales, et d'éviter le développement des complications macro et microvasculaires à long terme.**



© Inserm, P. Latron

Une jeune patiente apprend à surveiller son diabète avec un lecteur de glycémie par bandelettes à électrodes. CIC 9301 hôpital Jeanne de Flandre CHRU Lille.

L'insulinothérapie est un traitement lourd qui nécessite une **éducation thérapeutique** : il faut mesurer sa glycémie plusieurs fois par jour en se piquant le doigt, et adapter les doses d'insuline à injecter. Cette éducation est indispensable notamment pour limiter le risque d'hypoglycémie.

Des **pompes à insuline** sont utiles pour certains patients : de la taille d'un téléphone portable et fixées à la ceinture, elles sont reliées au tissu sous-cutané et permettent l'injection directe d'insuline via un cathéter. Mais le patient doit tout de même surveiller régulièrement sa glycémie pour adapter les doses à injecter. Toutefois, ce dispositif est en train d'évoluer vers un "**pancréas artificiel**" **totalment automatisé**, capable de contrôler la glycémie grâce à un capteur sous-cutané et d'adapter dans la foulée la dose d'insuline délivrée : plus besoin de surveillance de la part du patient ! Cet outil a déjà été testé sur une trentaine de patients, notamment au CHU de Montpellier, mais il est encore en phase de développement clinique.

Chez les malades les plus sévèrement touchés, une **greffe de pancréas** peut être envisagée. Cette solution est réservée aux cas extrêmes compte-tenu de la lourdeur de l'intervention et des traitements immunosuppresseurs associés. Elle a souvent lieu simultanément avec une greffe de rein, chez les patients en insuffisance rénale terminale. La première greffe de pancréas a été effectuée à Lyon à l'hôpital Edouard Herriot. Actuellement environ 70 greffes sont effectuées chaque année en France.

■ La recherche de la guérison définitive

Prévenir la maladie

De nombreuses équipes de recherche, en particulier à l'Inserm, tentent de découvrir **les facteurs qui déclenchent l'activation des lymphocytes T contre les cellules bêta et la production d'auto-anticorps**. Les scientifiques s'intéressent en particulier à l'environnement et ses interactions sur le génome (modification des gènes et de leur expression). Identifier les facteurs de risque de cette maladie permettrait la mise en place des mesures de prévention.

Plusieurs pistes sont évoquées, notamment le rôle de **certains agents infectieux** comme les entérovirus (échovirus ou coxsackie B), mais les données sont fragiles. En outre, [certaines infections virales pourraient au contraire avoir un effet protecteur](#). D'autres événements sont suspectés, comme les facteurs nutritionnels, la modification de la flore intestinale, le type d'allaitement dans les premiers mois de la vie, l'accroissement de l'âge maternel...

Intérêt majeur pour l'immunothérapie

En parallèle, les chercheurs tentent de décrypter les rouages de la réponse auto-immune afin de trouver des solutions pour la bloquer. L'idée est de **restaurer la tolérance immunitaire envers les propres cellules bêta du pancréas du patient**. Cela permettrait d'intervenir en amont avant l'installation du syndrome hyperglycémique qui caractérise la maladie clinique. Différents essais ont été réalisés dans ce sens. Une équipe Inserm a par exemple "vacciné" des souris contre le diabète de type 1 grâce à l'injection intraveineuse de peptides composés de multiples copies de l'antigène du pancréas reconnu. Cela a permis d'éliminer une large proportion des lymphocytes T auto-réactifs pathogènes et de favoriser l'accumulation de lymphocytes régulateurs dans le pancréas. D'autres études consistent à tester des traitements immunosuppresseurs, dont certains sont déjà sur le marché mais présentent de nombreux effets secondaires. Plusieurs essais ont par exemple eu lieu avec l'abatacept.

Récemment, des chercheurs ont réussi à [produire des lignées de cellules bêta pancréatiques humaines productrices et sécrétrices d'insuline](#) : un outil formidable pour étudier les mécanismes de la maladie et tester de

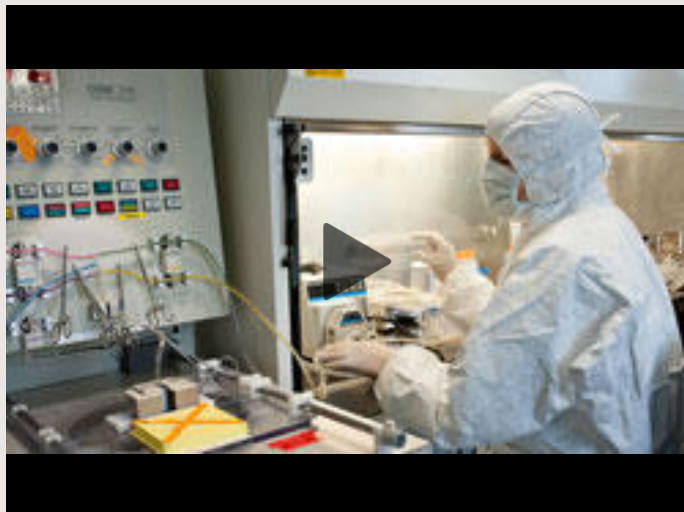
nouveaux médicaments *in vitro*. Les chercheurs ont même créé une start-up, EndoCells, pour commercialiser ces lignées.

Régénérer les cellules bêta

Les chercheurs tentent également de **régénérer les cellules pancréatiques** à partir de cellules précurseurs *in vivo*. Une équipe Inserm a montré, en 2013, que [le pancréas de souris contient des cellules capables de se transformer en cellules bêta productrices d'insuline et ceci à tout âge](#). Ces dernières ont pu se régénérer, permettant de guérir un diabète chimiquement induit chez ces animaux. Un gène candidat (Pax4) a même été identifié par une autre équipe, pour favoriser cette différenciation chez l'homme. Si ces mécanismes se retrouvent chez l'homme, des **médicaments stimulant la différenciation de cellules précurseurs en cellules bêta fonctionnelles**, à priori des facteurs de transcription agissant sur des gènes de différenciation, pourraient voir le jour.

Thérapie cellulaire

Une autre piste thérapeutique à l'étude consiste à **greffer des cellules d'îlots de Langerhans productrices d'insuline à proximité d'une voie sanguine**, pour libérer de l'insuline dans le sang. Des essais ont été réalisés sur plusieurs patients, en particulier au CHU de Lille, avec de bons résultats pour la majorité d'entre eux. Cette thérapie s'adresse à des personnes chez qui le diabète est installé depuis plusieurs années et n'est plus équilibré par l'insulinothérapie. Les cellules sont injectées dans la veine menant au foie. Elles se nichent et se revascularisent dans cet organe où elles se mettent à produire de l'insuline. Plusieurs patients ainsi traités ont pu totalement interrompre leur traitement par insuline. Mais, revers de la médaille, cette approche nécessite un traitement immunosuppresseur lourd et une surveillance régulière pour éviter le rejet de greffe. Des essais sont toujours en cours pour améliorer la technique, en limitant notamment le nombre d'injection de cellules pancréatiques pour que la greffe prenne.



© Inserm/Cité des sciences et de l'industrie / M. Cramer

Diabète : l'espoir de la thérapie cellulaire

Le graal serait de pouvoir **greffer des cellules immuno-compétentes, afin d'éviter la prise de traitements immunosuppresseurs et le rejet de greffe**. Pour cela, les chercheurs tentent de **reprogrammer des cellules pluripotentes en cellules bêta productrices d'insuline**. Des essais ont été réalisés à partir de cellules embryonnaires et de [cellules IPS](#). Cette approche permettrait de produire à l'infini des cellules bêta compatibles pour chaque patient, mais elle ne résout pas le problème auto-immun de la maladie. Pour progresser dans cette voie, la Commission européenne finance un projet [HumEn](#), vaste consortium européen sur les cellules souches dont l'Inserm fait partie.

Pour aller plus loin

Actualités

- [Quand un prophage contrôle la capacité du staphylocoque doré à surinfecter une plaie... \(14 novembre 2016\)](#)
- [Diabète de type 1 : le pancréas des enfants sous la tourmente de lymphocytes T CD8 \(27 juillet 2016\)](#)
- [Le pancréas artificiel, un progrès bien réel \(28 juin 2016\)](#)
- [Eduquer précocement le système immunitaire pour prévenir le diabète de type 1 \(26 mai 2015\)](#)
- [La rétinopathie diabétique altère l'horloge biologique centrale \(11 septembre 2014\)](#)
- [Diabètes : des thérapies d'avenir \(Magazine Science & Santé n° 12, 23 janvier 2013\)](#)
- [Les virus, ennemis du diabète \(18 mai 2011\)](#)
- [Identifier les patients à risque de rétinopathie 10 ans à l'avance \(1er mars 2011\)](#)

Communiqués de presse

- [Des bactéries pour contrecarrer le diabète de type 1 \(5 août 2015\)](#)
- [Le processus diabétique mieux compris grâce au gène Rfx6 \(12 décembre 2014\)](#)
- [Diabète de type 1: autorégénérer ses cellules productrices d'insuline ? \(27 juin 2013\)](#)
- [Le rôle des cellules immunitaires innées dans le développement du diabète de type 1 \(18 décembre 2012\)](#)
- [Dose d'irradiation du pancréas et risque de diabète après guérison d'un cancer de l'enfant \(22 août 2012\)](#)
- [Première lignée de cellules pancréatiques humaines productrices et sécrétrices d'insuline \(septembre 2011\)](#)
- [Diabète : Nouvelles avancées pour la thérapie cellulaire \(septembre 2010\)](#)
- [Cancer et diabète : une découverte, deux pistes de recherche \(27 avril 2010\)](#)
- [Diabète de type 1 : le succès durable de la greffe de cellules pancréatiques est confirmé \(3 septembre 2009\)](#)
- [Diabète : quand les cellules alpha deviennent bêta \(6 août 2009\)](#)

A lire aussi sur [inserm.fr](#)

- [Le diabète de type 2](#)
- [Les maladies auto-immunes](#)

Les associations de malades

[Inserm-Associations - la base Inserm Associations](#)

A lire sur d'autres sites

- [Le diabète](#) – dossier du Ministère de la santé
- [Diabète](#) - dossier "La santé pour tous" (site d'information de l'Inpes et du Ministère de la santé)
- [Vivre avec un diabète de type 1 de l'adulte / chez l'enfant et l'adolescent](#) - guide patient ALD, Haute autorité de santé (2007)
- [Diabète](#) – dossier l'Organisation mondiale de la santé
- [Diabète](#) - dossier de l'Institut de veille sanitaire (InVS)
- [Le diabète](#) – dossier de l'hôpital européen Georges-Pompidou
- [Le diabète de type 1](#) - dossier de l'Assurance maladie (Ameli-santé)
- [Sophia](#), le service d'accompagnement de l'Assurance maladie pour mieux vivre avec un diabète
- [Diabète](#) – dossier de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm)

Multimédias

- [La glycémie](#) et [Vaincre le diabète](#), films extraits de la plateforme Corpus, réalisé par Gérard Lafont, produit par Canopé-CNDP, Universcience, la MGEN, l'Inserm et EDUCAGRI
- [Diabète, les nouveaux traitements](#) - extrait de la série d'émission "C la santé", coproduite par l'AP-HM et LCM
- Insuline : secrets de fabrication avec Raphaël Scharfmann



- [Rêves de recherche, rêve de chercheurs - Patrick Collombat](#), directeur de l'Equipe Avenir "Génétique du diabète", Inserm U636, Nice. Extrait d'une collection de films courts, coproduite par l'Inserm et Cargo Films, Jean-Jacques Beineix, 2009-2010.