

Le Pr Étienne Larger est chef du service de diabétologie qui regroupe les services de diabétologie de l'Hôtel-Dieu et de l'Hôpital Cochin à Paris. Il se consacre aussi à la recherche fondamentale sur la génétique, l'immunologie et les complications du diabète.



Les isolations d'îlots sont sous la responsabilité de Mathieu Armanet, Thomas Domet, Lionel Faivre et Justine Nasone de l'Unité de Thérapie cellulaire de l'hôpital Saint-Louis.

Un autoanticorps, suffit-il à faire un diabète de type 1 ?

Si le diagnostic de diabète de type 1 est facile quand la carence en insuline est absolue, il est des situations où le dosage des autoanticorps est précieux. Les 4 disponibles en routine aujourd'hui suffisent-ils ? Réponses à venir grâce au projet de l'équipe du Pr Larger soutenu par la Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète (FFRD).

Dr Brigitte Blond

« Les effets d'un autoanticorps pourraient être modulés par d'autres, à découvrir... »

On sait que le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune, autrement dit que le système immunitaire de ces patients, censé les protéger des agressions extérieures, se trompe et attaque ses propres cellules, ici les Bêta (β) insulino-sécrétrices du pancréas, en développant à leur encontre des anticorps, des « autoanticorps »*. Pour identifier plus précisément les personnes qui ont effectivement un diabète de type 1, pour affirmer la nature de ce diabète, les médecins se basent sur la présence de 1, 2, 3 ou 4 de ces autoanticorps : anti-insuline ; anti-GAD (le plus fréquent) ; anti-IA2 et/ou anti-ZnT8. « La confirmation du DT1 sur leur présence, isolée ou combinée (un ou plusieurs), permet de prédire la

survenue d'une dépendance à l'insuline, ce qui a bien sûr des conséquences pour la mise en œuvre du traitement : ainsi, pour les diabètes de type 1 à "marche lente", les LADA, l'insulinosécrétion n'est pas nulle et le nombre des cellules insulinosécrétrices du pancréas décroît très progressivement », décrit-il.

Autoanticorps et insulinosécrétion

Le projet soutenu par la Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète (FFRD) est né de ces observations qui soulignent le caractère parfois ambigu de l'histoire d'un diabète de type 1 : dans certaines circonstances, l'identification d'un autoanticorps peut

► n'avoir aucune conséquence clinique (sous forme de DT1) ; chez d'autres, la présence d'un autoanticorps ne veut pas dire que leur diabète est obligatoirement de nature auto-immune : or, sur la foi de ce seul anticorps, un patient peut être traité par de l'insuline alors qu'en réalité il a un diabète de type 2, certes avec cet autoanticorps qui crée la confusion, mais sans maladie auto-immune pancréatique à la clé. À distance, il reste une insulinosécrétion robuste, ce qui pose la question de l'arrêt de l'insulinothérapie. « Nous avons dans le service de ces personnes à qui l'on a trouvé un autoanticorps et qui 10 ans après cette découverte n'ont toujours pas besoin d'insuline... », souligne le Pr Larger. Les effets d'un autoanticorps pourraient être modulés par d'autres, à découvrir...

4 autoanticorps... ou plus ?

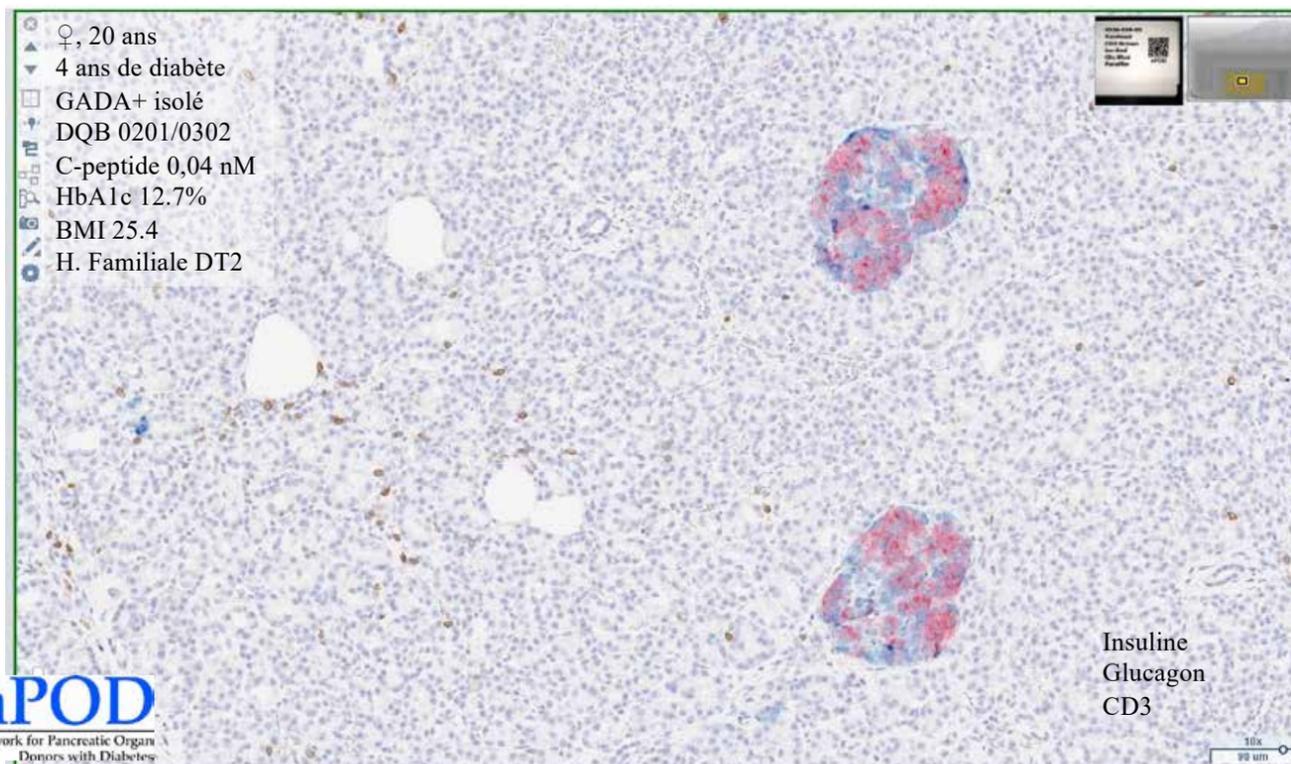
Dans un premier temps, il s'agira de déterminer s'il existe d'autres

La FFRD, soutien de recherche

La Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète (FFRD) a été créée à l'initiative de la Société Francophone du Diabète avec la Fédération Française des Diabétiques. Le montant de 300 000 euros alloué en 2021 au projet de recherche de l'équipe du Pr Larger permettra :

1. de caractériser de nouveaux autoanticorps ;
2. d'étudier les marqueurs d'activité des lymphocytes du système immunitaire ;
3. d'évaluer la sécrétion d'insuline dans le temps.

« Nous avons dans le service de ces personnes à qui on a trouvé un autoanticorps et qui 10 ans après cette découverte n'ont toujours pas besoin d'insuline... »



Légende Uciis apelecum velluptatur? Ad et at aligandant landipsum event, untis derit occus, ulpa conectet occulluptat re des quid quis eum que ni conet rehent.



Légende Uciis apelecum velluptatur? Ad et at aligandant landipsum event.

autoanticorps que les 4 jusqu'ici recherchés. Ces nouveaux anticorps diabétogènes que l'on ne connaît pas encore expliqueraient que la maladie auto-immune se développe chez certains à qui l'on a trouvé un seul autoanticorps (il y en aurait sans doute de supplémentaires, à découvrir donc) et que d'autres personnes, pourtant porteuses d'un autoanticorps, restent indemnes... probablement parce l'autoanticorps reste unique ? « L'identification d'un anti-GAD par exemple ne signifie pas pour autant qu'il y ait une maladie auto-immune, contrairement à ce que nous laissait penser le schéma général ;

et nous devrions trouver d'autres exceptions à cette règle », indique le Pr Larger. Comme les patients souffrant de mucoviscidose ou de pancréatite chronique. L'équipe de recherche, qui côtoie le plus gros centre européen de recherche sur la mucoviscidose, a constaté que 12 % des personnes atteintes de mucoviscidose ont des anticorps anti-GAD... sans forcément souffrir de diabète de type 1. « De la même manière, nous venons de publier le cas d'une patiente opérée de son pancréas, porteuse d'anticorps anti-GAD, qui abritait des lymphocytes non pas autoréactifs, mais suppresseurs, rapporte-t-il, une

Lexique*

Autoanticorps

anticorps produit par le système immunitaire et dirigé contre une ou plusieurs protéines de l'individu lui-même

Lymphocyte

cellule clé de l'immunité

Spectrométrie de masse

technique d'analyse pour déterminer les masses moléculaires, ici des antigènes pancréatiques reconnus par les autoanticorps

Rencontre

► très grosse surprise, bouleversante dans la mesure où ces anti-GAD ne provoquaient pas de maladie auto-immune mais semblaient au contraire refléter d'une protection vis-à-vis du DT1. »

Signaux lymphocytaires

Ce travail de redéfinition de l'ensemble des possibilités d'autoanticorps a débuté il y a deux mois, pour 3 ans, avec des outils modernes. « Et nous avons des arguments pour penser que la pêche sera fructueuse ! », se réjouit-il.

Les nouveaux anticorps existent et pourront être caractérisés grâce à des lignées de cellules bêta humaines aujourd'hui, et non avec des îlots de rongeurs. Le « matériel » est aussi naturellement plus pur. Et pour repérer les antigènes du corps humain qui sont reconnus par les autoanticorps, on utilisera des techniques faisant appel à la spectrométrie de masse* qui n'existait pas il y a 20 ans.



Les îlots, au nombre d'un million, sont disséminés dans le tissu acineux pancréatique.

Que retenir

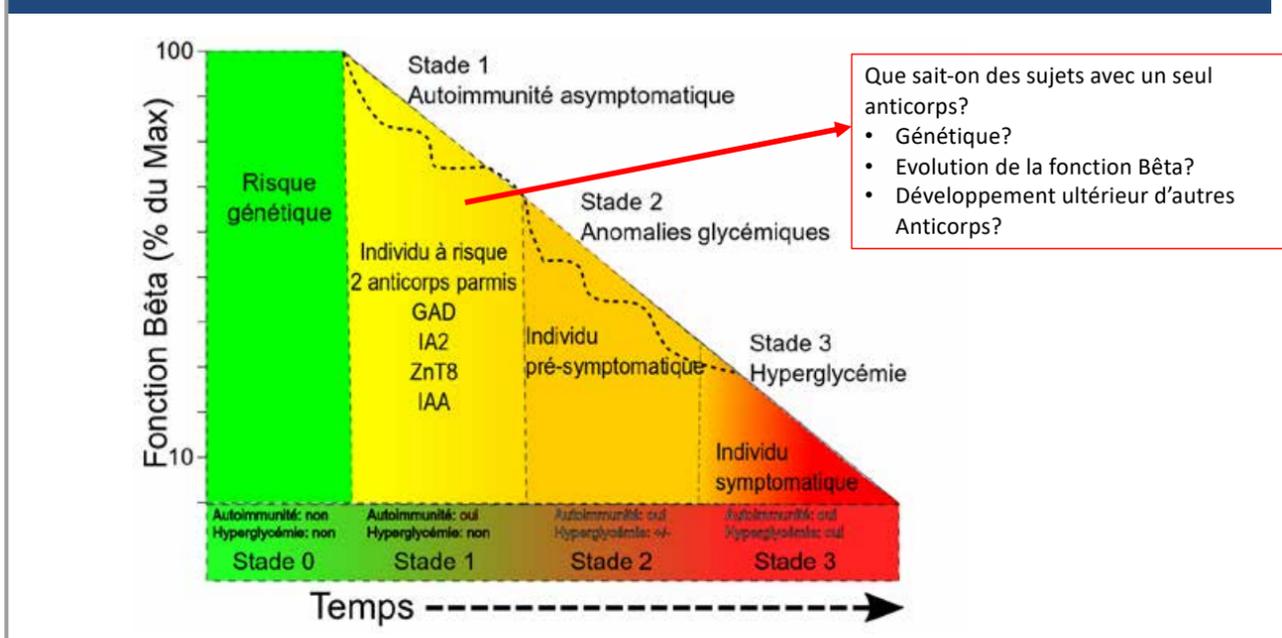
● Le diagnostic de diabète de type 1 est plus précisément porté sur la présence d'un ou de plusieurs autoanticorps qui ciblent les cellules insulinosécrétrices

● Certaines personnes porteuses d'un seul de ces autoanticorps développent un diabète de type 1, d'autres non

● Il existe probablement d'autres autoanticorps encore à identifier, en plus de cet autoanticorps a priori unique, pour déterminer un diabète de type 1

● Des cellules immunitaires dans le sang, témoins de l'auto-immunité, émettent des signaux que l'on peut confronter avec la sécrétion d'insuline

Histoire naturelle du diabète de type 1



Deuxième étape, la recherche de cellules immunitaires circulantes (des lymphocytes) réactives contre les cellules β des îlots qui seraient un témoin de l'auto-immunité. « Le Pr Roberto Mallone, diabétologue, directeur de l'équipe "Immunologie du diabète" DeARLab Unité 1016, a d'ores et déjà mis en évidence un

ou 2 signaux, marqueurs de la réactivité des lymphocytes que nous allons tester. Nous pourrions ainsi confronter dans le même temps notre marqueur métabolique, la sécrétion d'insuline, avec les candidats autoanticorps et les signaux lymphocytaires », signale-t-il. ●

Diabète LADA, un diabète de type 1,5

Ni tout à fait DT2, ni DT1, le LADA (pour *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) est une forme de diabète auto-immune caractérisée par la présence d'autoanticorps. Le processus auto-immun paraît moins présent que pour un DT1 mais ces patients progressent plus vite vers l'insulinodépendance que les patients diabétiques de type 2. Il peut être associé à d'autres maladies auto-immunes et débute à l'âge adulte.

Légende Uciis apelecum velluptatur? Ad et at aligendant landipsum event, untis derit occus, ulpa conectet occulluptat re des quid quis eum que ni conet rehent.

