

COMMUNICATION

Le diabète de type 1. Des biomarqueurs à une prévention

MOTS-CLÉS : DIABÈTE ; AUTOANTICORPS. AUTOIMMUNITÉ. ENVIRONNEMENT. IMMUNOTHÉRAPIE

Type 1 diabetes. From biomarkers to its prevention.

KEY-WORDS: DIABETES. AUTOANTIBODIES. AUTOIMMUNITY. ENVIRONMENT. IMMUNOTHERAPY

Christian BOITARD*

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui conduit à la destruction des cellules insulinosécrétrices par le système immunitaire. Les étapes successives de la réponse auto-immune, de l'expansion initiale des lymphocytes autoréactifs à l'activation des effecteurs responsables de la destruction des cellules insulinosécrétrices, sont aujourd'hui définies dans des modèles expérimentaux. Les mécanismes initiant l'activation des lymphocytes T autoréactifs demeurent en revanche largement méconnus. L'enjeu clinique de l'immunologie du diabète est diagnostique et thérapeutique. C'est d'une meilleure compréhension des mécanismes immunitaires impliqués qu'il faut attendre de nouvelles stratégies thérapeutiques qui permettront une prévention du diabète de type 1. L'identification de nouveaux marqueurs biologiques est un des prérequis pour avancer vers de stratégies de prévention d'une maladie.

SUMMARY

Type 1 diabetes is an auto-immune disease that leads to the destruction of insulin-secreting cells by the immune system. The auto-immune response to insulin-secreting cells, from the expansion of autoreactive lymphocytes to the activation of effectors involved in the destruction of insulin-secreting cells, has been extensively defined in preclinical models of type 1 diabetes. However, underlying mechanisms initiating the autoimmune process remain ill-defined. The type 1 diabetes challenge is in relating immune mechanisms involved with new therapeutic strategies that will lead to disease prevention. The identification of new biomarkers is a prerequisite for progress towards preventive strategies.

*Service de diabétologie, Hôpital Cochin, 123 Boulevard Port-Royal, 75014 Paris.

Introduction

Le diabète de type 1 (DT1) résulte de la destruction des cellules insulinosécrétrices (β) des îlots de Langerhans du pancréas. La présence d'une insulite, décrite pour la première fois de façon extensive en 1965, la détection d'auto-anticorps par immunofluorescence indirecte sur coupes de pancréas humain en 1974, la survenue de la maladie chez des sujets exprimant des gènes codant pour des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) particuliers qui ont commencé d'être identifiés au début des années 70 et la caractérisation de lymphocytes T activés contre des auto-antigènes des cellules β en 1976 font du diabète une maladie auto-immune.

Les étapes successives de la réponse auto-immune, de l'expansion initiale des lymphocytes autoréactifs à l'activation des effecteurs de la destruction des cellules β , sont aujourd'hui définies, du moins dans des modèles expérimentaux comme la souris NOD (*Non Obese Diabetes*) ou le rat BB (*BioBreeding*). Les techniques de transgénèse, dont la première application à la souris en 1985 a utilisé une construction intégrant le promoteur du gène de l'insuline 2 de rat et l'antigène T du virus SV40, a depuis conduit à de nouveaux modèles expérimentaux ciblant l'expression de transgènes dans les cellules β .

Les mécanismes initiant l'activation des lymphocytes T autoréactifs demeurent en revanche mal connus. L'hypothèse privilégiée assimile la réaction auto-immune anti-cellules β à une réaction immunitaire conventionnelle, postulant un événement initial déclenchant, par exemple infectieux. Mais une recherche acharnée depuis près de 40 ans n'a pas permis d'identifier un facteur déclenchant unique. Dans les modèles expérimentaux, de multiples facteurs environnementaux interviennent, inducteurs ou accélérateurs de la maladie, mais aussi protecteurs.

Un terrain génétique de prédisposition hautement multigénique

Un diabète auto-immun monogénique survient dans : 15-20% des mutations du gène *AIRE*, qui contrôle l'expression thymique d'auto-antigènes périphériques, dont l'insuline et la glutamate décarboxylase (GAD), à l'origine des polyendocrinopathies auto-immunes de type 1 qui associent endocrinopathies, candidose chronique et dystrophies ectodermiques; 70% des mutations de *FoxP3* (*forkhead box-P-3*), exprimé par les cellules T régulatrices; 5 à 30% des mutations de *Sirt1*, *STAT 1*, *STAT 3*, *IL2RA*, *ITCH* ou *LRBA* [1]. Dans les formes communes de la maladie, le rapport de la prévalence dans la population générale sur la prévalence dans

les fratries comportant au moins un sujet atteint ($\lambda_s = 15$) ou de la concordance chez des jumeaux monozygotes (> 40% après 40 ans) sur celle observée chez des jumeaux dizygotes (5-6%) soulignent le poids du terrain génétique. Les gènes de classe II du CMH contribuent pour 40% à la prédisposition, mais plus de 40 autres gènes interviennent, bien que plus faiblement. Des réseaux uniques de gènes pourraient être impliqués chez des patients différents, conférant à la maladie une hétérogénéité méconnue en clinique. Certaines régions portent des gènes de résistance modulant, par exemple, l'âge de survenue de la maladie [2].

Au sein du CMH [3], la région DQ joue un rôle majeur. Les allèles DQB1 impliqués portent en position 57 une sérine, une alanine ou une valine, conférant à la poche d'insertion des peptides dérivés des auto-antigènes une conformation vraisemblablement optimale pour la présentation aux lymphocytes T. Des allèles neutres et de protection ont été définis, qui portent un acide aspartique en DQB1*57. Chez l'homme, un risque particulièrement élevé est retrouvé chez les sujets hétérozygotes associant en *trans* les chaînes DQA1*0.3:01 et DQB1*02:01 portées par les haplotypes à risque DR3 DRB1*03:01-DQA1*0.5:01-DQB1*02:01 et DR4 DRB1*04:01/02/04/05/08-DQA1*0.3:01-DQB1*03:02/04. Les allèles de protection ont un effet dominant sur les allèles de prédisposition [4].

Chez l'homme, la région non codante *IDDM2* localisée en 5' du gène de l'insuline contribue pour 10 % à la prédisposition. Cette région contrôle l'expression du gène de l'insuline dans le thymus et, chez la souris, le répertoire périphérique des lymphocytes T spécifiques de l'insuline [5,6]. Des arguments indirects suggèrent le rôle d'autres gènes, certains partagés avec d'autres maladies auto-immunes : *CTLA4* (chr. 2) qui code pour une molécule de co-activation freinant l'activation lymphocytaire, le gène de la sous-unité p40 de l'IL-12 (chr.5), *PTPN22* qui code pour une tyrosine phosphatase lymphocytaire ou le gène de la sous-unité α du récepteur de l'interleukine 2 (IL2), qui tous contrôlent l'activation ou la « désactivation » lymphocytaire ; *IFIH1* (*interferon induced with helicase C domain 1*) qui contrôle des réponses virales. Dans une perspective clinique, le nombre des régions génétiques impliquées expliquent qu'un parent diabétique ne transmette qu'une partie des gènes de prédisposition dont il est porteur, son conjoint pouvant transmettre des gènes de prédisposition sans pour autant avoir un diabète de type 1.

De multiples autoantigènes

Les quatre auto-antigènes principaux sont l'insuline, la GAD, l'*Islet Antigen 2* (IA-2) et le transporteur de Zinc ZnT8 [7]. La prédiction initiale d'un auto-antigène unique spécifique des cellules β à l'origine de la maladie a été largement infirmée. Si l'insuline et ZnT8 sont spécifiques des cellules β , la GAD et IA2 sont aussi exprimés par des neurones, en particulier la GAD par les neurones gabaergiques. La plupart des auto-antigènes sont reconnus par les auto-anticorps détectés dans le sérum des patients, mais aussi par des lymphocytes T circulants. Ainsi, l'expression des auto-antigènes à la surface des cellules β n'est pas déterminante dans leur reconnaissance par le système immunitaire. Les lymphocytes T reconnaissent des antigènes intracellulaires sous forme de peptides insérés dans les molécules du CMH. Les auto-anticorps détectés par immunofluorescence indirecte (*Islet cell antibodies*, ICA) correspondent aux auto-anticorps anti-GAD, anti-IA2 et anti-ZnT8.

La première spécificité antigénique identifiée fut l'insuline. Ils sont associés à HLA-DR4 (comme les anticorps anti-insuline des sujets traités par insuline) et ne sont pas détectés sur coupes de pancréas congelé. Les auto-anticorps anti-GAD ont été initialement caractérisés dans une maladie neurologique rare associée chez 15-20% des patients au diabète, le *stiff person syndrom*. Les deux isoformes, de masses moléculaires respectives 65 et 67 kDa, partagent 70% d'homologie. L'isoforme 65 est seule exprimée dans les cellules β humaines. Le 3^{ème} auto-antigène, que sa structure apparente aux tyrosine-protéine kinases, IA-2, dont ICA512 (*islet cell antibody 512*) est un fragment, est une protéine transmembranaire de 979 acides aminés exprimée par toutes les cellules endocrines de l'îlot. La phogrine (IA-2 β), vis-à-vis de laquelle sont détectés des auto-anticorps, a une homologie structurale de 80% avec IA-2. Quant aux auto-anticorps anti-ZnT8, ils peuvent être seuls présents, justifiant leur recherche en pratique clinique. Les lymphocytes T reconnaissent tous ces auto-antigènes. Les épitopes reconnus ont été extensivement caractérisés dans le cas des lymphocytes T CD8⁺.

D'autres auto-antigènes exprimés par les cellules β sont reconnus par les lymphocytes T, en particulier la protéine IGRP (*islet-glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein*), IAPP (*islet amyloid polypeptide*) ou la chromogranine [8]. Des auto-anticorps sont détectés vis à vis de nombreux auto-antigènes ubiquitaires (ARN, actine, tubuline, protéines de cytosquelette et nucléaires, tétraspanine 7 ...) dont l'apparition est probablement secondaire à la destruction des cellules β . Il est possible que certains épitopes résultent de modifications post-traductionnelle des auto-antigènes correspondants.

Les différentes étapes de la réaction auto-immune

Les facteurs environnementaux

L'incidence croissante du diabète de type 1 dans les pays disposant d'un registre incrimine l'environnement. Pourtant, le rôle d'agents infectieux dans le déclenchement du diabète demeure controversé. Si l'association à des infections virales est rapportée, il est difficile d'établir un lien direct, en amont du diabète clinique, avec l'apparition des auto-anticorps. Les données épidémiologiques n'ont pas d'identifié un facteur d'environnement unique à l'origine de la maladie. Si des virus peuvent induire la maladie dans des modèles murins, diverses infections virales, bactériennes ou parasitaires protègent la souris NOD du diabète. De nombreux virus (paramyxovirus parotidis, CMV, rotavirus, virus de l'encéphalomyocardite D...) ont été incriminés chez l'homme, particulièrement des entérovirus sur la base d'études sérologiques, de la détection d'ARN viral, voire de particules virales dans les îlots de Langerhans [9,10]. Les virus coxsackie B1 et B4 sont les plus cités. L'association au diabète de variants d'*IFIH1*, qui code un récepteur d'ARN double-brin inductible par l'interféron, MDA5, plaide pour le rôle de virus [11]. Des facteurs nutritionnels ont aussi été avancés, tels que la β -caséine du lait de vache, l'âge d'introduction du gluten, ou une carence en vitamine D sans qu'une explication simple puisse être retenue [9,10].

Une fenêtre d'exploration de l'impact de l'environnement sur l'organisme est le microbiote. Une prédominance de *Bacteroidetes* et une réduction de la diversité des espèces microbiennes représentées sont rapportées dans le diabète de type 1, de même qu'une raréfaction des bactéries produisant du butyrate chez des sujets non encore diabétiques ayant des auto-anticorps. L'étude du microbiote de populations russes, chez lesquels l'incidence de diabète est faible, indique aussi le rôle possible de lipopolysaccharides bactériens ayant un effet freinateur sur des réponses immunitaires conventionnelles [12].

L'histoire naturelle de la maladie humaine

Les études de cohortes d'enfants de père ou mère diabétique ou de nouveaux nés porteurs d'allèles HLA à risque suivis dès la naissance sont pertinentes pour étudier les étapes précoces de la maladie. Elles indiquent la précocité d'apparition des auto-anticorps, avec un pic vers 2 ans chez les enfants chez lesquels sont détectés plusieurs auto-anticorps, 5 ans lorsque sont détectés des auto-anticorps contre un seul antigène, et avec une prévalence supérieure à celle de la maladie dans la population générale, faisant du diabète de type 1 une maladie potentiellement précoce. Néanmoins, certains sujets n'ont pas initialement d'auto-anticorps

qu'ils développeront secondairement. Dans le registre de Belgique, les enfants qui ont développé des auto-anticorps après un prélèvement initial négatif, à l'âge moyen de 13 ans (7-22), 27 mois (15-52) après la première recherche, ont développé un diabète aussi souvent que les enfants chez lesquels les auto-anticorps étaient détectés sur le premier prélèvement [13]. Ces données soulèvent à nouveau la possibilité d'une hétérogénéité de la maladie qui répondrait à des événements très précoces chez certains sujets, plus tardifs chez d'autres.

Dans ces études, la survenue d'infections virales respiratoires est plus fréquente entre la naissance et 6 mois chez les enfants qui développeront ultérieurement un diabète de type 1 (96,7% vs 92,9% dans la population témoin), mais aucun agent infectieux spécifique n'a été identifié. Des facteurs diététiques, la pollution atmosphérique ou le mode de délivrance ont aussi été avancés. Plus récemment, un impact de la flore microbienne étudiée à l'âge de 6 mois a été associé à l'introduction précoce d'une alimentation non-lactée, la faible abondance de gènes associés à la production de butyrate et l'apparition d'auto-anticorps [9,10].

Les mécanismes de destruction des cellules β au cours du diabète

La destruction des cellules β implique des phénomènes de nécrose - lymphocytes T cytotoxiques, stress oxydatif - et d'apoptose - Fas-Fasligand, TNF [14]. Elle résulte d'une interaction directe avec les lymphocytes T $CD8^+$, indirecte avec les lymphocytes T $CD4^+$ qui reconnaissent les auto-antigènes présentés par des cellules dendritiques, des macrophages, des lymphocytes B et produisent des cytokines dont certaines - interleukine 1β , TNF en synergie avec l'interféron γ - peuvent détruire les cellules β . La maladie est transférée chez la souris par des lymphocytes T $CD4^+$ ou $CD8^+$ spécifiques [15]. Chez l'homme, la survenue d'un diabète de type 1 chez un patient atteint de déficit immunitaire touchant les lymphocytes B indique le rôle secondaire des auto-anticorps.

L'étude de l'infiltrat insulaire privilégie chez l'homme le rôle des lymphocytes T $CD8^+$ [16]. Lors de greffes d'hémipancreas entre jumeaux monozygotes discordants pour le diabète, la récurrence du diabète a été rapide et associée à un infiltrat largement $CD8^+$. Alors que l'apparition du diabète clinique, que signe celle de l'hyperglycémie, est observée lorsque que 80 à 90% des cellules β ont été détruites, une expansion des cellules T $CD8^+$ spécifiques de l'insuline demeure observée chez des sujets dont le diabète est ancien [17].

Des mécanismes de régulation immunitaire en défaut

Le diabète est une des premières maladies auto-immunes dans laquelle un déséquilibre entre cellules T régulatrices (Treg) et effectrices a été démontré. Chez les souris NOD prédiabétiques, des cellules T CD4⁺ bloquent le développement du diabète [15]. Ces cellules ont été depuis caractérisées comme exprimant CD25, CTLA4 et FoxP3 et classées en cellules Treg centrales qui se différencient dans le thymus et que leurs marqueurs de surface rapprochent de cellules T CD4⁺ naïves, Treg effectrices dont les marqueurs indiquent une activation récente par l'antigène et Treg tissulaires. Une résistance progressive des cellules T effectrices à la régulation par les cellules Treg est observée chez la souris NOD [18]. D'autres populations régulatrices ont été définies, comme les cellules TNK, des cellules T CD8⁺ et CD4⁺ Tr1 productrices d'IL-10 et/ou TGFβ et des cellules T double-négatives CD4⁻CD8⁻.

Chez l'homme, un déficit fonctionnel des populations Treg est rapporté dans le diabète. Les études ont surtout porté sur les cellules Treg centrales et effectrices, que distingue leur niveau d'expression de FoxP3, CD45RA et CD25. Certains variants génétiques associés à la maladie ont un impact sur les cellules Treg, leur sélection thymique ou la production des cytokines immunorégulatrices. Des diabètes de type 1 sont observés en clinique chez des sujets atteints de cancer traités par des anticorps monoclonaux anti-PD1 [18].

En amont : la mise en jeu de l'immunité innée

L'événement initial qui déclenche l'activation des lymphocytes contre les cellules β n'est pas connu. Il est probable qu'il ait lieu au sein même des îlots de Langerhans et mette en jeu la reconnaissance par les récepteurs Toll (TLRs, *Toll-like receptors*) ou RIG-1 (RLRs, *RIG-I-like receptors*) de signaux intracellulaires de danger ou de motifs structuraux propres à différentes familles d'agents infectieux. Ces récepteurs sont exprimés en particulier par les cellules dendritiques et les cellules épithéliales. Chez l'homme, des variants génétiques de TLR3, TLR7, TLR8 et NLPR3 semblent associés au diabète [19]. L'expression du gène de l'interféron α, l'augmentation de l'expression des molécules de classe I du CMH par les cellules β ou l'expression de molécules permettant la migration des cellules immunitaires dans les îlots (CXCL10) sont des événements précoces observés dans les îlots aussi bien chez l'homme que chez la souris. Les polynucléaires neutrophiles et les cellules NK (*natural killer*) ont aussi été incriminées chez la souris NOD.

La détection des auto-anticorps en pratique clinique

La recherche d'auto-anticorps permet en pratique clinique le diagnostic d'auto-immunité au cours du diabète. L'immunofluorescence indirecte sur coupes congelées de pancréas humain de groupe O a longtemps été la technique de référence. Elle détecte des auto-anticorps dirigés contre de multiples spécificités antigéniques, dont certaines demeurent à identifier. Elle ne détecte pas les auto-anticorps anti-insuline. Les difficultés de standardisation et de lecture de l'immunofluorescence indirecte expliquent que la recherche d'auto-anticorps vis-à-vis des antigènes recombinants aujourd'hui accessibles se soit substituée à la recherche d'auto-anticorps anti-cellules d'îlots par immunofluorescence.

La détection des auto-anticorps permet : 1) d'étayer l'origine auto-immune d'un diabète. Devant un diabète insulino-dépendant survenant chez un enfant, un adolescent ou un adulte jeune, l'étiologie auto-immune est la plus probable. La recherche d'auto-anticorps a une valeur de confirmation et la négativité conduit à rechercher une autre cause de diabète. Devant un diabète non insulino-dépendant ou de type 2, des auto-anticorps sont détectés dans environ 10% des cas, avec des implications physiopathologiques, pronostiques et thérapeutiques. Il en est de même, devant une hyperglycémie modérée ou transitoire ou un diabète au cours de la grossesse ; 2) Chez des sujets non-diabétiques, apparentés (frères et sœurs, enfants) de patients ayant un diabète de type 1 ou atteints d'une ou plusieurs maladies auto-immunes conférant un risque accru de diabète de type 1, la détection d'auto-anticorps a une valeur prédictive significative, en l'absence aujourd'hui d'un réel impact thérapeutique ; 3) La présence d'auto-anticorps habituellement retrouvés dans le diabète de type 1 revêt une signification différente dans le *Stiff person syndrom* et les hypoglycémies avec auto-anticorps anti-insuline (*insulin auto-immune syndrom*), initialement rapportées au Japon dans le contexte de traitements par des médicaments comportant un groupement sulphyldryl ; 4) Dans le diabète non insulino-dépendant, en règle observé chez l'adulte, mais aujourd'hui avec une fréquence croissante chez des adultes jeunes ou des adolescents, 10 à 15% des patients ont des auto-anticorps, le plus souvent anti-GAD. La présence isolée d'auto-anticorps anti-ZnT8 est néanmoins suffisamment fréquente pour justifier leur recherche systématique. Dans le diabète gestationnel, la prévalence de détection d'au moins un auto-anticorps est supérieure à 10%. Une étude a montré que le risque de DT1 dans les 2 années suivant l'accouchement est de 30% en présence d'auto-anticorps.

Les méthodes de détection des auto-anticorps sont surtout radio-immunologiques. Les spécificités recherchées en pratique clinique sont l'insuline, la GAD, IA-2 et ZnT8. La

prévalence globale des auto-anticorps dans des populations d'enfants et adolescents ayant un diabète de type 1 récent est supérieure à 92%, celle des auto-anticorps anti-GAD, anti-IA2, anti-ZnT8 et anti-insuline atteint respectivement 67-79%, 76-78%, 62-70% et 44-70% [20,21]. La recherche d'auto-anticorps anti-ZnT8 réduit de 6% à moins de 2% le pourcentage de sujets auto-anticorps-négatifs [20]. Chez des enfants à risque de diabète de type 1 suivis depuis la naissance, les anticorps anti-insuline sont les premiers à apparaître chez 68% des enfants, isolés (28,6%) ou associés d'emblée (71,4%) aux auto-anticorps anti-GAD et anti-IA2 (49,6%), anti-GAD (13,7%) ou anti-IA2 (8%) [22]. Le risque de diabète est de 43,5%, 69,7% et 84,2% respectivement 5, 10 et 15 ans après l'apparition du premier auto-anticorps. Il est de 0,4%, 12,7%, 61,6% et 79,1% chez les sujets ayant respectivement aucun, un, deux et trois auto-anticorps contre des spécificités différentes. Chez les sujets n'ayant que deux auto-anticorps, le risque est le plus élevé chez ceux associant anti-insuline et anti-IA2. Il existe un contingent minoritaire de sujets chez lesquels les auto-anticorps anti-insuline sont associés aux seuls auto-anticorps anti-ZnT8 [22]. Chez les sujets ayant un seul auto-anticorps, le risque atteint 40% chez ceux ayant des anticorps anti-IA2, 12 à 13% chez les plus fréquents ayant des anticorps anti-insuline ou anti-GAD [23]. Des titres élevés d'auto-anticorps anti-insuline ou anti-IA2 sont associés à un risque élevé [22].

Les auto-anticorps anti-IA2 reconnaissent le domaine intracellulaire et transmembranaire, les auto-anticorps anti-GAD la partie médiane, N- ou C-terminale de l'antigène. Seuls un quart des sujets qui ont des auto-anticorps anti-GAD65 ont des auto-anticorps anti-GAD67. Les auto-anticorps anti-IA2 sont dirigés contre la région intracytoplasmique de la protéine, identifiant des épitopes souvent linéaires dans la région immédiatement juxta-membranaire, conformationnels dans les domaines *protein tyrosine phosphatase*. Les auto-anticorps anti-ZnT8 sont dirigés contre la partie C-terminale intra-cytoplasmique et peuvent reconnaître distinctement les deux isoformes différant par l'acide aminé en position 365. Les auto-anticorps anti-insuline sont dirigés contre la région médiane de la chaîne A, mais certains reconnaissent exclusivement la pro-insuline. Ils ont une prévalence élevée chez l'enfant, faible chez l'adulte chez lequel leur apport diagnostique est négligeable. L'interprétation des valeurs positives impose de considérer la limite de normalité utilisée, fixée au 97^e ou 99^e percentile de la population de référence, et d'interpréter le résultat en fonction de la prévalence du diabète de type 1 dans la population (0,2-0,4% en France).

L'absence d'un diagnostic génétique

L'impact génétique du CMH sur la prédisposition à la maladie, chiffré par des risques relatifs associés à certains allèles HLA-DQ atteignant 8 à 12, ne justifie pas une utilisation diagnostique. Le typage HLA peut néanmoins chez certains individus à risque chez lesquels sont détectés des auto-anticorps infirmer le risque en présence d'allèles de protection, en particulier HLA-DQB1*0602, en règle dominants sur les allèles de prédisposition [5]. De façon récente, des scores de risque génétique intégrant allèles de classe II et de classe I du CMH et 19 variants génétiques localisés dans d'autres régions génétiques de prédisposition ont été proposés dans le diagnostic du diabète de type 1 dans des populations particulières de patients dont le diabète était diagnostiqué entre 20 et 40 ans ou pour discriminer diabète de type 1 et diabète de la maturité observé chez des sujets jeunes (MODY) [24].

La perspective d'une immunothérapie spécifique : vers une prévention de la maladie ?

L'observation que l'apparition des auto-anticorps précède de plusieurs années, voire plusieurs dizaines d'années chez l'adulte, l'apparition du syndrome hyperglycémique qui conduit au diagnostic de diabète, définit un stade de prédiabète et ouvre la voie à des stratégies de prévention de la maladie. La plupart des programmes d'immunothérapie sont d'abord développés dans le diabète d'apparition récente au cours duquel est recherchée une stabilisation de la chute de la sécrétion d'insuline, évaluée par la mesure du peptide C résiduel. Ce n'est que dans un second temps sur la base de données écartant tout risque d'accélération de la maladie qu'une prévention peut être envisagée.

Les stratégies d'immunothérapie demeurent discutées. Les approches utilisant des immunosuppresseurs, si elles ont souvent permis de démontrer un effet protecteur partiel et transitoire vis-à-vis de la destruction des cellules β résiduelles dans le diabète de type 1 récent, ne sont pas appliquées en pratique clinique en raison de leurs effets secondaires avérés ou potentiels au long cours. Le rapport bénéfice/risque est en réalité grevé par les progrès de l'insulinothérapie et de l'autosurveillance glycémique réalisés au cours des vingt dernières années. L'espérance de vie des sujets développant un diabète de type 1 est aujourd'hui normale en l'absence de développement ultérieur d'une néphropathie diabétique. L'impact social, familial, professionnel de la maladie justifie néanmoins le développement d'approches de prévention de la maladie ciblant le système immunitaire.

Les tentatives d'induction d'une tolérance immunitaire vis-à-vis des auto-antigènes exprimés par les cellules β ont utilisé chez l'homme différentes approches, jusqu'à présent inefficaces, qu'il s'agisse de l'injection d'auto-antigène purifié, comme la GAD ou l'insuline, ou de peptides (peptide p277 de la protéine HSP60) avec un adjuvant. L'administration sous-

cutanée d'insuline à la dose de 0,25 U/kg, complétée par l'injection intraveineuse d'insuline 4 jours par an à des sujets prédiabétiques ayant un risque de diabète supérieur à 50% à 5 ans n'a montré aucune efficacité préventive par rapport à un placebo. Dans un sous-groupe de patients dont le risque projeté à 5 ans était de 26-50%, l'administration orale d'insuline n'a pas non plus montré d'efficacité par rapport à un placebo, mais un effet a été observé dans le sous-groupe des patients qui avaient un titre élevé d'auto-anticorps anti-insuline. Une étude d'administration nasale de l'insuline s'est également avérée négative. D'autres approches sont en cours de développement, en particulier une étude européenne de vaccination par un peptide de la pro-insuline modifié. De nombreuses approches sont actuellement développées chez la souris dont on peut anticiper à moyen terme l'application à l'homme [8].

Conclusion

L'enjeu de l'immunologie du diabète est diagnostique et thérapeutique. La recherche de nouveaux biomarqueurs diagnostiques, en particulier l'introduction de tests d'étude des lymphocytes T, est justifiée par les limites de la recherche d'auto-anticorps chez les sujets à risque de développement d'un diabète de type 1. Si cette valeur prédictive est élevée chez les sujets chez lesquels sont détectés des auto-anticorps contre au moins trois spécificités antigéniques distinctes, elle demeure insuffisante chez les sujets chez lesquels sont détectés des auto-anticorps contre deux, à fortiori une seule, spécificités antigéniques. Quant aux tentatives d'immunothérapie, elles n'ont pas à ce jour démontré un intérêt dans la prise en charge clinique de la maladie. C'est d'une meilleure compréhension des mécanismes immunitaires impliqués qu'il faut attendre de nouvelles stratégies thérapeutiques qui permettront d'envisager une prévention du diabète de type 1. L'identification de nouveaux marqueurs biologiques est aussi un prérequis pour avancer vers des stratégies de prévention d'une maladie dont l'hétérogénéité clinique a probablement été sous-estimée.

RÉFÉRENCES

- [1] Johnson MB, Hattersley AT, Flanagan SE. Monogenic autoimmune diseases of the endocrine system. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:862-872.
- [2] Pociot F, Lernmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016;387:2331-39.
- [3] Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: a comprehensive review. *J Autoimmunity.* 2015;64:101-112.

- [4] Noble JA and Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2011;11:533-542.
- [5] Polychronakos C and Li Q. Understanding type 1 diabetes through genetics: advances and prospects. *Nature Rev Genetics.* 2011;12:781-792.
- [6] Thebault-Baumont K, Dubois-Laforgue D, Krief P, Briand JP, Halbout P, Vallon-Geoffroy K, Morin J, Laloux V, Lehuen A, Carel JC, Jami J, Muller S, Boitard C. Acceleration of type 1 diabetes mellitus in proinsulin 2-deficient NOD mice. *J Clin Invest.* 2003;111:851-857.
- [7] Lampasona V, Liberati D. Islet autoantibodies. *Curr Diab Rep.* 2016;16:53.
- [8] Mallone R, Brezar V, Boitard C. T cell recognition of autoantigens in human type 1 diabetes: clinical perspectives. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:513210.
- [9] Zipris. Epidemiology of type 1 diabetes and what animal models teach us about the role of viruses in disease mechanisms. *Clin Immunol.* 2009;131:11-23.
- [10] Rewers M and Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016;387:2340-48
- [11] Egholm M, Nejentsev S, Walker N, Riches D, Todd J. Rare variants of *IFIH1*, a gene implicated in antiviral responses, protect against type 1 diabetes. *Science.* 2009;324:387-389.
- [12] Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, Siljander H, Franzosa EA, Yassour M, Kolde R, Vlamakis H, Arthur TD, Hämäläinen AM, Peet A, Tillmann V, Uibo R, Mokurov S, Dorshakova N, Ilonen J, Virtanen SM, Szabo SJ, Porter JA, Lähdesmäki H, Huttenhower C, Gevers D, Cullen TW, Knip M; DIABIMMUNE Study Group, Xavier RJ. *Cell.* 2016;165:842-53.
- [13] Vermeulen I, Weets I, Costa O, Asanghanwa M, Verhaeghen K, Decochez K, Ruige J, Casteels K, Wenzlau J, Hutton JC, Pipeleers DG, Gorus FK; Belgian Diabetes Registry. An important minority of prediabetic first-degree relatives of type 1 diabetic patients derives from seroconversion to persistent autoantibody positivity after 10 years of age. *Diabetologia.* 2012;55:413-20.
- [14] Wilcox NS, Rui J, Hebrok M, Herold KC. Life and death of β cells in Type 1 Diabetes: a comprehensive review. *J Autoimmunity.* 2016;71:51-58.
- [15] Boitard C, Yasunami R, Dardenne M, Bach JF. T cell-mediated inhibition of the transfer of autoimmune diabetes in NOD mice. *J Exp Med.* 1989;169:1669-1680.
- [16] Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2009;155:173-181.

- [17] Luce S, Lemonnier F, Briand JP, Coste J, Lahlou N, Muller S, Larger E, Rocha B, Mallone R, Boitard C. Single insulin-specific CD8+ T cells show characteristic gene expression profiles in human type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011;60:3289-3299.
- [18] Hamilton-Williams EE, Bergot AS, Reeves PLS, Steptoe RJ. Maintenance of peripheral tolerance to islets antigens. *J Autoimmunity* 2016;72:1-8.
- [19] Tai N, Wong FS, Wen L. The role of the innate immune system in destruction of pancreatic beta cells in NOD mice and humans with type 1 diabetes. *J Autoimmunity*. 2016;71:26-34.
- [20] Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, Rewers M, Eisenbarth GS, Jensen J, Davidson HW, Hutton JC. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:17040-17045.
- [21] Knip M, Siljander H, Ilonen J, Simell O, Veijola R. Role of humoral beta cell autoimmunity in type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 17(suppl. 22):17-24.
- [22] Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, Winkler C, Ilonen J, Veijola R, Knip M, Bonifacio E, Eisenbarth GS. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013;309:2473-2479.
- [23] Steck AK, Vehik K, Bonifacio E, Lernmark A, **Ziegler** AG, Hagopian WA, She J, Simell O, Akolkar B, Krischer J, Schatz D, Rewers MJ; TEDDY Study Group. Predictors of Progression From the Appearance of Islet Autoantibodies to Early Childhood Diabetes: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY). *Diabetes Care*. 2015;38:808-813.
- [24] Patel KA, Oram RA, Flanagan SE, De Franco E, Colclough K, Shepherd M, Ellard S, Weedon MN, Hattersley AT. Type 1 diabetic genetic risk score: a novel tool to discriminate monogenic and type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65:2094-2099.