

Document exclusivement réservé aux professionnels de santé.
Il ne doit en aucun cas être montré ou remis au public.

COMPRENDRE LE DT1 :

L'AUTO- IMMUNITÉ

AU CŒUR DE
LA MALADIE



Dans le DT1, le système immunitaire cible par erreur les cellules bêta productrices d'insuline, situées au sein des îlots de Langerhans du pancréas.

Cette réponse auto-immune se développe généralement chez des individus génétiquement prédisposés, sous l'effet de facteurs environnementaux déclenchant, et conduit à une perte progressive de la masse de cellules bêta jusqu'à l'installation d'une hyperglycémie chronique.

COMPRENDRE LES MÉCANISMES IMMUNOPATHOLOGIQUES DU DT1 EST ESSENTIEL POUR SUIVRE L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE. 1,2

CHIFFRES CLÉS EN FRANCE

- **0,4 %** d'incidence du DT1 dans la population générale³
- **+ 4 %** de hausse annuelle de l'incidence^{4,5}
- **3 000** enfants et adolescents de 0 à 15 ans déclarent un DT1 chaque année⁶
- **42,3 %** de diagnostic trop tardif avec des enfants et adolescents qui sont hospitalisés pour acidocétose diabétique⁶

ACD : Acidocétose diabétique ; DT1 : Diabète de type 1.

Ce document a été rédigé en collaboration avec :

Dr Alix Besançon - Pédiatre, service d'Endocrinologie, Gynécologie et Diabétologie Pédiatrique (Hôpital Necker)

sanofi

LA RÉACTION AUTO-IMMUNE

Une combinaison de facteurs de risque génétiques et environnementaux peut déclencher une réponse auto-immune contre les cellules bêta du pancréas. Cette réponse, marquée par l'apparition des auto-anticorps d'îlot, conduit à une destruction progressive des cellules productrices d'insuline.^{1,2}

MIEUX COMPRENDRE POUR MIEUX INTERVENIR

Une meilleure caractérisation des mécanismes immunopathologiques du DT1 permet d'envisager une prise en charge plus précoce et le développement de stratégies visant à ralentir la progression de la destruction des cellules bêta.²

L'AUTO-IMMUNITÉ DANS LE DT1 : QUAND L'

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune dans laquelle les lymphocytes T autoréactifs orchestrent la destruction des cellules bêta du pancréas, avec la participation des cellules myéloïdes, des lymphocytes B et des cytokines.

1. Lymphocytes T CD8⁺ : destruction des cellules bêta

Les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques reconnaissent des peptides de cellules bêta présentés par le HLA de classe I et détruisent les cellules bêta par la libération de granzyme B avec un rôle amplificateur de l'interféron gamma.^{1,2}

2. Lymphocytes T CD4⁺ et macrophages : inflammation de l'îlot

Les lymphocytes T CD4⁺ produisent de l'IFN- γ et du TNF- α . Les macrophages et cellules dendritiques libèrent du TNF- α , de l'IL-1 β , et de l'IFN α/β , renforçant la réaction inflammatoire locale.^{1,2}

3. Lymphocytes B : production d'auto-anticorps

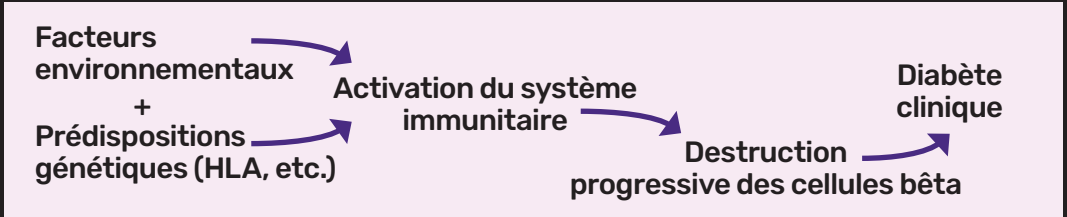
Les lymphocytes B sécrètent des auto-anticorps dirigés contre les antigènes des cellules bêta (insuline, GAD, IA-2, ZnT8) et présentent ces peptides aux lymphocytes T CD4⁺ via le HLA de classe II. Ces auto-anticorps sont des marqueurs de la destruction des cellules bêta.^{2,7,8}

4. Lymphocytes T régulateurs (Treg) : contrôle insuffisant

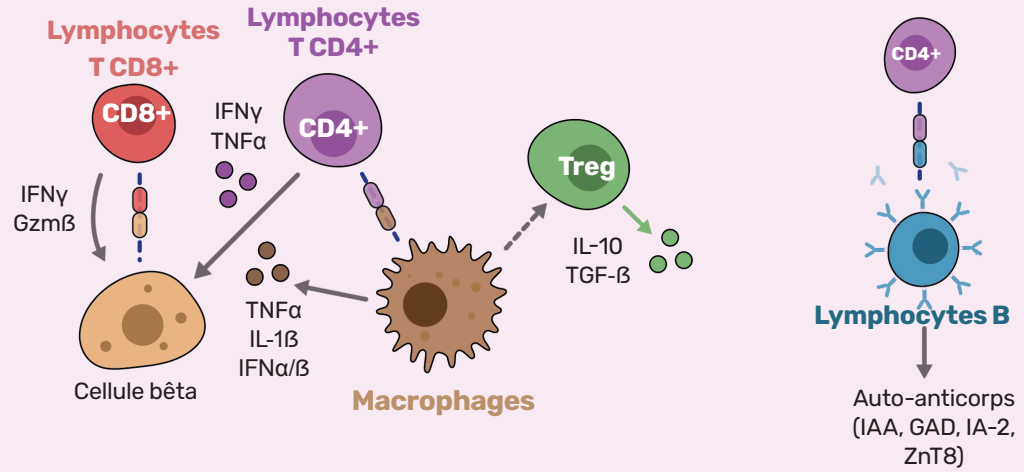
Les Treg contrôlent par inhibition les CD4⁺ et sécrètent des cytokines immuno-suppressives IL-10 et TGF Beta. Bien que leur nombre soit normal, leur fonction est altérée, ce qui les empêche de contenir la réponse auto-immune et de maintenir la tolérance.^{1,2}

CD : Cluster of Differentiation ; DT1 : Diabète de type 1 ; GAD : Glutamic Acid Decarboxylase ; GzmB : Granzyme B ; IA-2 : Insulin AutoAntibodies ; IFN : Interféron ; IL : Interleukine ; TGF : Transforming Growth Factor ; TNF : Tumor Necrosis Factor

O-IMMUNE DU DT1



LE SYSTÈME IMMUNITAIRE SE DÉRÈGLE



HLA : Human Leukocyte Antigen ; IA-2 : Insulinoma-Associated
 TNF : Tumor Necrosis Factor ; ZnT8 : Zinc Transporter 8.



AUTO-ANTICORPS ET DÉPISTAGE : TÉMOINS DE L'AUTO-IMMUNITÉ

Les auto-anticorps dirigés contre les cellules bêta apparaissent parfois plusieurs années avant les symptômes cliniques. **Ils ne provoquent pas directement la destruction des cellules bêta, mais en sont les témoins sérologiques.**

Leur détection permet d'identifier précocement une auto-immunité active et de **dépister la maladie avant l'apparition du diabète clinique.**¹⁻³

La présence d'au moins deux aAcs définit l'entrée dans la maladie.³

STRATIFICATION PRONOSTIQUE SELON LA SPÉCIFICITÉ DES AUTO-ANTICORPS ANTI-ÎLOTS

Auto-anticorps	Commentaire ¹⁻³
IAA (anti-insuline)	<ul style="list-style-type: none"> Plus fréquents chez les enfants, surtout les plus jeunes Primo-conversion IAA = risque de progression clinique plus élevé en cas de positivité isolée chez un jeune enfant (< 4 ans) Avec l'âge, la positivité IAA est associée à un risque de progression clinique plus faible Association fréquente à DR4/DQ8
Anti-GAD (GAD65)	<ul style="list-style-type: none"> Souvent premiers à apparaître chez l'enfant > 3 ans et chez l'adulte Une primoconversion anti-GAD isolés est associée à une progression plus lente qu'avec primoconversion IAA Une séroréversion d'anti-GAD isolés diminue le risque de progression clinique Avec l'âge, une positivité anti-GAD persistante est associée à un risque de progression plus élevé Association fréquente à DR3/DQ2
Anti-IA-2	<ul style="list-style-type: none"> Rarement premiers : apparaissent après d'autres aAcs (pic plus tardif) Séroréversion rare Associés à une progression rapide (enfants et adultes)
Anti-ZnT8	<ul style="list-style-type: none"> Tendent à apparaître après d'autres aAcs Prédicatifs d'une progression plus rapide notamment chez les sujets de plus de 20 ans (mais dès l'âge de 10 ans) et / ou à faible risque génétique, surtout en l'absence d'anti-IA2

aAc : Auto-anticorps ; GAD : *Glutamic Acid Decarboxylase* ; IA-2 : *Insulinoma-Associated protein 2* ; IAA : *Insulin AutoAntibodies* ; ZnT8 : *Zinc Transporter 8*.

RÉFÉRENCES

- Herold KC, et al. The immunology of type 1 diabetes. *Nat Rev Immunol.* 2024;24(6):435-451.
- Mauvais FX, van Endert PM. Type 1 Diabetes: A Guide to Autoimmune Mechanisms for Clinicians. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(Suppl. 6):40-56.
- Mallone R et al. Dépistage et prise en charge du diabète de type 1 préclinique, stade 1-2. Prise de position d'experts français. *Med Mal Metab* 2024.
- Piffaretti C, et al. Incidence du diabète de type 1 chez l'enfant en France en 2013-2015, à partir du système national des données de santé (SND S). Variations régionales. *Bull Epidemiol Hebd (Paris)* 2017;27-28:571-8.
- Gregory GA, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:741-60.
- AJD. Face à l'urgence de santé publique, l'Aide aux Jeunes Diabétiques lance un appel à l'action : « Ensemble, repérons les signes du diabète de type 1 avant qu'il ne soit trop tard ». Disponible sur <https://www.ajd-diabete.fr/app/uploads/2024/10/AJD-CP-GP.pdf>
- Clark M, et al. Type 1 Diabetes: A Chronic Anti-Self-Inflammatory Response. *Front Immunol.* 2017;8:1898.
- Donath MY. Type 1 diabetes: what is the role of autoimmunity in β cell death? *J Clin Invest.* 2022;132(20):e164460.



MAT-FR-2504292-01/26

Sanofi Winthrop Industrie - S.A. au capital de 463631520 € -
RCS Créteil 775 662 257 - 82, avenue Raspail - 94250 Gentilly



sanofi