



**HAL**  
open science

# Impact des facteurs génétiques et environnementaux sur le déclenchement du diabète de type 1

Lyes Bouzouagh

► **To cite this version:**

Lyes Bouzouagh. Impact des facteurs génétiques et environnementaux sur le déclenchement du diabète de type 1. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03496626

**HAL Id: dumas-03496626**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03496626v1>**

Submitted on 20 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2021

## **IMPACT DES FACTEURS GÉNÉTIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX SUR LE DÉCLENCHEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 1**

THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE

Par M. Lyes BOUZOUAGH

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 14/12/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Patrice FAURE

Membres :

Mme le Dr Élise BELAIDI CORSAT (directrice de thèse)

M. le Dr Benoit CHOVELON

Mme le Dr Nora AZOUNI

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

## ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2021 / 2022

Doyen de la Faculté - Pr. Michel SEVE  
Vice-Doyen Pédagogie - Mr Pierre CAVAILLES  
Vice-Doyen Recherche – Pr. Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	Oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		Oui
MCF	CAVAILLES	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JEROME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	Oui
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	équiv.
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDREE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	équiv.
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	Oui
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, THEMAS	
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
CDD	TRUFFOT	AURELIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEW	DENIS	-	Oui

**AHU** : Assistant Hospitalo-Universitaire

**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

**BCI** : Biologie du Cancer et de l'Infection

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie

**CRI** : Centre de Recherche INSERM

**CNRS** : Centre National de Recherche Scientifique

**DCE** : Doctorants Contractuels Enseignement

**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire

**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

**IAB** : Institute for Advanced Biosciences

**IBS** : Institut de Biologie Structurale

**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine

**LPSS** : Laboratoire Parcours Santé Systémique

**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

**MAST** : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

**MCF** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel

**PRAG** : Professeur Agrégé

**PRCE** : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

**PU** : Professeur des Universités

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

**SyMMES** : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé

**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

**UMR** : Unité Mixte de Recherche

**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

## Remerciements

**A Mr Patrice FAURE**, qui me fait l'honneur d'assurer la présidence du jury. Je ne peux que sincèrement vous exprimer mon respect et ma gratitude.

**A Mme Elise BELAÏDI CORSAT**, d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Merci pour votre accompagnement et pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour vos conseils et votre aide si précieuse.

**A Mr Benoit CHOVELON**, d'avoir accepté de se rendre disponible pour faire partie de mon jury et de prendre le temps de juger ce travail.

**A Mme Nora AZOUNI**, pour ses conseils et pour avoir accepté avec beaucoup de gentillesse de participer à ce jury.

**A Dieu**, le Tout Puissant, merci pour tout ce que Tu m'as accordé.

**A mes parents**, mes piliers. Merci pour votre soutien et pour vos encouragements durant toutes ces années. Merci pour votre amour, votre présence, l'éducation que vous m'avez donnée. Merci pour tout. Rien ne sera suffisant face à tous les efforts que vous avez réalisés pour me mener là où je suis aujourd'hui. Que Dieu vous accorde la meilleure des récompenses.

**A mon frère et ma sœur**, merci de m'avoir supporté durant toutes ces années.

**A ma femme**, Randa, merci pour ton soutien sans faille depuis nos débuts. Merci pour ta bienveillance, ton écoute et ta joie de vivre.

**A mon fils**, Zakarya, ce travail résulte de cette épreuve qui t'as été destinée. J'espère de tout cœur que tu vivras le plus normalement avec ton diabète. Nous faisons et nous ferons tout notre possible avec maman pour que ce soit le cas !

**A tous mes amis et à ma belle-famille.**

## Table des matières

Remerciements .....	5
Liste des figures.....	9
Liste des abréviations.....	11
1 Introduction.....	12
2 Définitions .....	13
3 Epidémiologie.....	15
3.1 Prévalence des diabètes [3].....	15
3.1.1 Répartition selon l'âge .....	16
3.1.2 Répartition selon le sexe .....	17
3.1.3 Répartition selon les zones urbaines et rurales .....	17
3.1.4 Prévalence du DT1.....	17
3.2 L'incidence du diabète.....	18
3.2.1 Incidence du DT1 dans le monde .....	18
3.2.2 Incidence du DT1 en Europe .....	19
3.2.3 Incidence du DT1 en France .....	20
3.2.4 Les conséquences de l'augmentation de l'incidence chez l'enfant :.....	22
3.3 Impact économique du diabète .....	22
4 Physiologie.....	24
4.1 Le Pancréas .....	24
4.2 L'insuline .....	24
4.2.1 Histoire de l'insuline.....	24
4.2.2 Activité endogène de l'insuline .....	25
4.3 Régulation de la glycémie.....	27
5 Physiopathologie du DT1.....	33



5.1	L'insulite.....	33
5.1.1	La migration cellulaire .....	34
5.1.2	La reconnaissance de l'antigène et destruction des cellules $\beta$ .....	35
5.2	Nature de l'auto-antigène .....	36
5.2.1	L'insuline et la pro insuline.....	36
5.2.2	La décarboxylase de l'acide glutamique .....	37
5.2.3	La tyrosine phosphatase IA-2 .....	37
6	Aspects cliniques du DT1.....	39
6.1	Diagnostic du DT1.....	39
6.2	Complications du DT1.....	40
6.2.1	Les atteintes microvasculaires. ....	40
6.2.2	Les atteintes macrovasculaires .....	43
6.3	Maladies auto-immunes associés.....	45
7	Facteurs génétiques du DT1.....	48
7.1	Susceptibilité génétique - Quel risque d'avoir le diabète .....	48
7.2	Les gènes prédisposant au DT1 .....	49
7.2.1	Gènes du CMH.....	49
7.2.2	« Variable Number of Tandem Repeats » (VNTR) du gène de l'insuline .....	50
7.2.3	Le gène CTLA4 .....	51
7.2.4	Autres gènes candidats .....	51
8	Facteurs environnementaux du DT1.....	53
8.1	Les agents infectieux .....	54
8.1.1	Les Entérovirus .....	54
8.1.2	Autres infections .....	56
8.1.3	Potentiels mécanismes d'action [91] .....	58

8.2	Les facteurs diététiques.....	60
8.2.1	Obésité et croissance du nourrisson.....	60
8.2.2	Consommation d'aliments solides et de céréales.....	61
8.2.3	Consommation de lait de vache.....	62
8.2.4	Sucres alimentaires.....	63
8.2.5	Les acides gras omega-3.....	64
8.3	Grossesses et facteurs périnataux.....	65
8.4	Vitamine D.....	66
8.5	Evènements stressants.....	68
8.6	L'hypothèse hygiéniste.....	69
8.6.1	Définition.....	69
8.6.2	Les antibiotiques :.....	73
8.6.3	La vaccination.....	73
8.6.4	Toxines et composés chimiques.....	74
8.7	Le microbiote intestinal.....	75
9	Covid-19 et DT1.....	77
10	Conclusion :.....	80
11	BIBLIOGRAPHIE.....	82
	RESUME.....	95

## Liste des figures

Figure 1 : Schéma de Eisenbach .....	14
Figure 2 : Estimation et prévisions du nombre d'adultes atteints de diabète (en millions) [3]. .....	15
Figure 3: La prévalence du diabète augmente plus vite dans les pays à revenu faible et intermédiaire [3]. .....	16
Figure 4 : Estimation et prévisions du nombre de personnes atteints de diabète résidant en zone urbaine ou rurale .....	17
Figure 5 : Liste des 10 pays dont l'incidence du DT1 est la plus forte en 2019. ....	18
Figure 6: Évolution de l'incidence du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans en Aquitaine entre 1988 et 2003.....	21
Figure 7: un nouveau patient sur deux a moins de 6 ans lors de la découverte du DT1 [11].	21
Figure 8: Evolution des dépenses totales de santé des personnes atteintes de diabète dans le monde [3]. .....	23
Figure 9 : Schéma d'une coupe du tissu pancréatique. ....	26
Figure 10 : Schéma de synthèse de l'insuline .....	27
Figure 11 Evolution de la glycémie chez une personne non diabétique .....	28
Figure 12 : Sécrétion, mode d'action et effets de l'Insuline (en haut) et du glucagon (en bas) .....	29
Figure 13: Processus de déclenchement de la sécrétion de l'insuline dans une cellule $\beta$ . ....	30
Figure 14 : Processus de migration transendothéliale [16] .....	34
Figure 15 : Processus de destruction des cellules $\beta$ du pancréas .....	36
Figure 16 : les gènes actuellement connus susceptibles de déclencher le diabète de type 1	49
Figure 17 : Mécanismes potentiels des agents infectieux dans le déclenchement du DT1 [93]. .....	59

Figure 18: Incidence de la déficience de vitamine D dans la population générale à travers les régions du monde [128]. . . . .	66
Figure 19 : Corrélation négative entre l'incidence de maladies infectieuses (Graphique A) et l'incidence de maladies auto-immunes (graphique B) entre 1950 et 2000 [140]. . . . .	70
Figure 20 : Comparaison entre l'incidence du DT1 des enfants de moins de 14 ans (A) avec l'incidence de la tuberculose (B) et la prévalence de maladies diarrhéiques infantiles (C) dans le monde [141] . . . . .	71
Figure 21 : La fréquence de la Sclérose en Plaques, du DT1 et de l'asthme dans 12 pays européens en fonction du Produit National Brut. . . . .	72

## Liste des abréviations

AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ARN	Acide RiboNucléique
AVC	Accident Vasculaire Cérébrale
CBV	<i>Coxsackie B4 Virus</i>
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA	Cellules Présentatrices d'Antigènes
CTLA4	<i>Cytotoxic T lymphocyte antigen-4</i>
DT1	Diabète de type 1
DID	Diabète Insulino-Dépendant
GABA	<i>Gamma-AminoButyric Acid</i>
GAD	Glutamate décarboxylase
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
IDDM	<i>Insulin-Dependent Diabetes Mellitus</i>
IL1	Interleukine 1
IFN $\gamma$	Interféron $\gamma$
IPEX	<i>Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked</i>
MAP	<i>Mycobacterium Avium subspecies Paratuberculosis</i>
NOD	<i>Non Obese Diabetic</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PEAI	Polyendocrinopathies Auto Immunes
PTPN22	Protein Tyrosin Phosphatase N22
SNC	Système Nerveux Central
TcR	<i>T Cell Receptor</i>
TNF $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor <math>\alpha</math></i>

## 1 Introduction

Le diabète de type 1 (DT1), ou diabète insulino-dépendant (DID), est une pathologie chronique caractérisé par une destruction progressive des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. C'est une maladie auto-immune, qui se manifeste de manière soudaine avec des symptômes caractéristiques tels qu'une polyurie (augmentation du volume urinaire) associée à une polydipsie (soif excessive causée par la polyurie), une polyphagie (faim excessive) et un amaigrissement. À l'heure actuelle, la prise en charge du DT1 a été améliorée, mais la maladie reste incurable.

Le DT1 connaît une incidence mondiale en constante augmentation (3% par an) [1], avec un accroissement grandissant chez les tout-petits (moins de 5 ans lors du diagnostic).

Cette apparition de plus en plus précoce, liée d'une part à des facteurs génétiques, et d'autre part à des facteurs environnementaux, suggère que ces derniers, qui ne sont actuellement pas bien identifiés, ont évolué de sorte à avoir un impact plus important sur le déclenchement du diabète insulino-dépendant.

La mise en évidence de marqueurs du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de prédisposition génétique à l'apparition du DT1 a été un progrès capital dans la compréhension de cette pathologie complexe. Pourtant, toute personne présentant les marqueurs génétiques de prédisposition ne développera pas forcément la maladie.

A partir de ce postulat, des facteurs environnementaux servant de « déclencheur » du processus auto-immunitaire ont été évoqués. De nombreux facteurs ont été cités tels que certaines infections virales, des facteurs diététiques ou encore une carence en vitamine D.

Après une présentation épidémiologique et physiopathologique du DT1, nous tenterons de comprendre l'impact des facteurs génétiques dans le déclenchement de l'auto-immunité. Enfin, nous mettrons l'accent sur les facteurs environnementaux décrits dans la littérature ayant potentiellement un retentissement sur la hausse de l'incidence du DT1 observée ces dernières décennies.

## 2 Définitions

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé en 1997 une nouvelle classification définissant ainsi le diabète de type 1 comme la conséquence d'une destruction sélective des cellules  $\beta$  insulino-sécrétrices aboutissant à terme à une carence en insuline [2].

En 2006, l'OMS définit les critères de diagnostic du DID :

- Deux glycémies à jeun supérieures à 1,26 g/l (7 mmol/l) OU
- Une glycémie supérieure à 2 g/l (11 mmol/l) à n'importe quel moment de la journée associée à des signes d'hyperglycémie tels qu'une asthénie, une soif intense, une perte de poids ou des urines abondantes. Il s'agit de la situation la plus courante dans le cadre d'une découverte de DT1.

Ces valeurs représentent les seuils d'apparition de complications micro-angiopathiques.

On distingue deux types de diabètes de type 1 :

- Type 1A : qui est le diabète insulino-dépendant le plus courant, auto-immun et inflammatoire.
- Type 1B : dont on ne connaît pas l'origine, idiopathique, non auto-immun.

Il existe d'autres formes de diabète insulino-dépendant telles que le Maturity Onset Diabetes Of the Young (diabète MODY) dû à une anomalie monogénique ou le diabète néonatal causé par une destruction des cellules  $\beta$  mais sans auto-immunité.

Depuis quelques années, la définition du DT1 s'est élargie. En effet, la découverte d'autoanticorps dirigés contre les cellules des îlots de Langerhans (Islet Cell Antibody, ICA) ou d'auto-anticorps spécifiques d'antigènes (décarboxylase de l'acide glutamique GAD, IA-2) démontrent le caractère auto-immun du diabète.

Le diabète de type 1 se déclenche de manière brutale. En effet les symptômes apparaissent subitement et l'évolution vers la pathologie se fait rapidement. La survenue du DT1 est caractérisée par un syndrome cardinal défini comme l'association d'une polyuro-polydypsie, d'un amaigrissement et d'une polyphagie. Retenons qu'un amaigrissement n'est pas systématiquement observé du fait de la hausse de l'obésité dans les sociétés industrialisées.

L'évolution de la pathologie est décrite par le schéma dit d'Eisenbach (Figure 1). Il décrit la succession de plusieurs phases :

- Une agression extérieure qui arrive sur un terrain génétique défavorable. Cette agression n'est pas encore identifiée mais les infections virales semblent être l'élément déclencheur.
- Suite à cette agression, le système immunitaire se met à détruire les cellules  $\beta$ , jusqu'à atteindre un diabète préclinique.
- Une phase préclinique où la glycémie à jeun est encore sous le seuil de 1.26g/L mais où la glycémie post prandiale est supérieure à la norme de 2g/L, du fait d'une sécrétion d'insuline qui n'est plus qu'à 10-20% de la sécrétion de base.
- Une phase clinique, où les symptômes classiques vont apparaître dont une hyperglycémie continue pouvant mener à une acidocétose.
- Une phase de rémission, également appelée phase de lune de miel, où les dernières cellules restantes s'adaptent pour répondre aux besoins en sécrétant plus d'insuline mais elles sont vouées à disparaître au fil des mois.

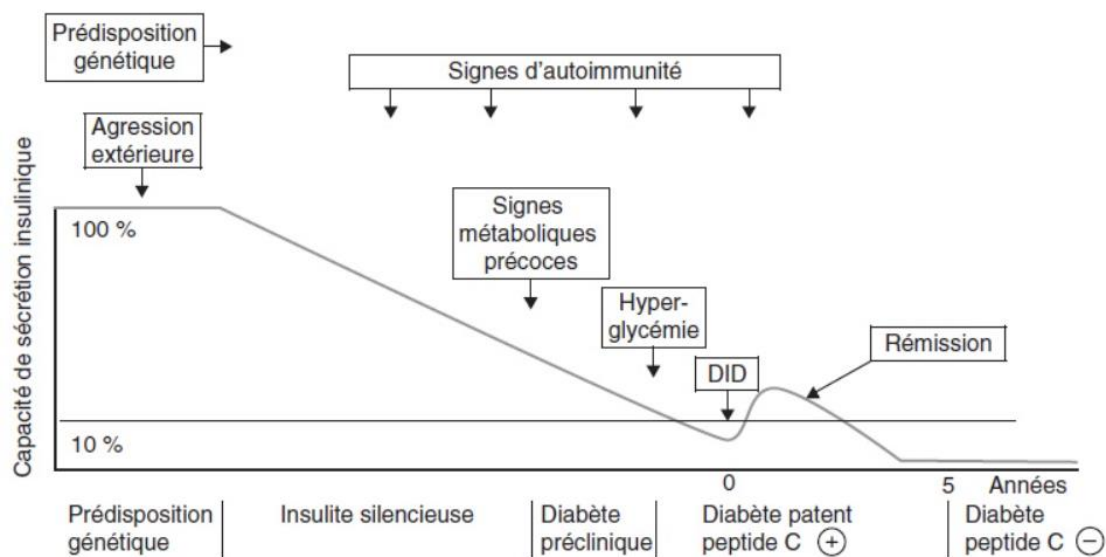


Figure 1 : Schéma de Eisenbach

[Source : <https://www.medq.fr/diabete-sucre-de-type-1/>, consultée le 10/07/2021]



### 3 Epidémiologie

Le diabète est un problème de santé majeur dont la prévalence évolue de manière alarmante : aujourd’hui, près d’un demi-milliard de personnes dans le monde vivent avec le diabète.

#### 3.1 Prévalence des diabètes [3]

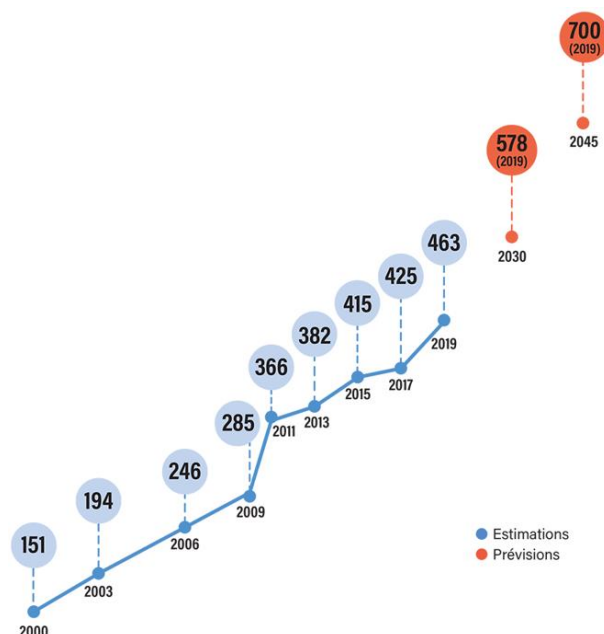
La prévalence est un paramètre épidémiologique qui permet d’exprimer à un instant t le rapport de malades dans une population totale. Ce rapport, permet d’évaluer l’ampleur d’un problème sanitaire de manière simple et efficace.

En 2019, on comptait près de 463 millions de diabétiques dans le monde, soit 1 humain sur 11. Cela représente 9% de la population mondiale alors que la prévalence en 1980 était de 4.7%.

Cette forte augmentation s’explique notamment par un changement dans notre mode de vie. Assurément, la modification de notre environnement, des moyens de locomotion et de nos changements alimentaires sont en partie responsables de cette croissance fulgurante. Et cette croissance n’est pas prête de s’estomper puisque les spécialistes prévoient une hausse de 50% du nombre de diabétiques en 2045 (figure 2). Ces augmentations auront principalement lieu dans les pays en voie de développement (figure 3).

On estime que près de 80% des diabétiques vivent dans des pays à faible revenu ou à revenu intermédiaire.

Figure 2 : Estimation et prévisions du nombre d’adultes atteints de diabète (en millions) [3].



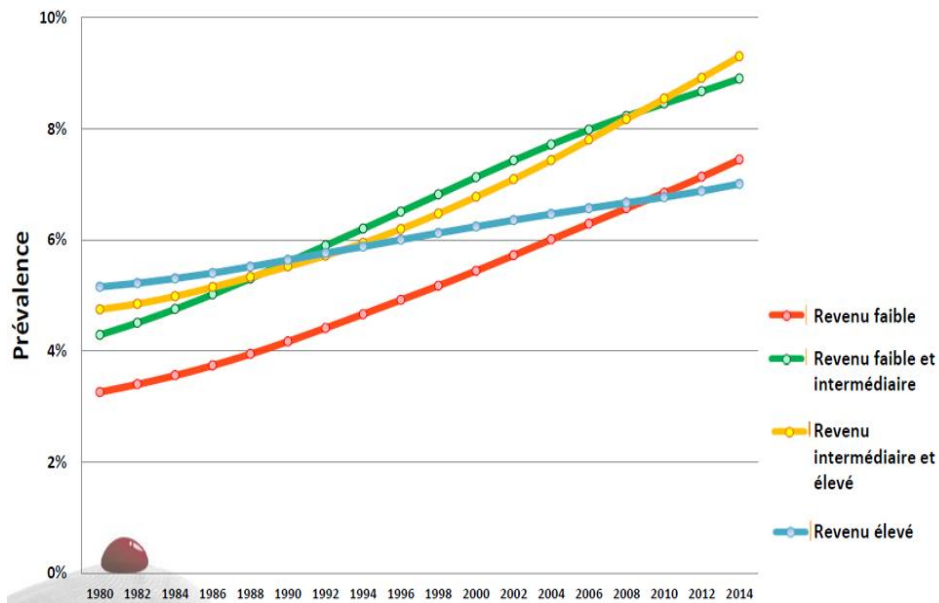


Figure 3: La prévalence du diabète augmente plus vite dans les pays à revenu faible et intermédiaire [3].

Il est important de souligner que la moitié des 463 millions de diabétiques ignorent qu'ils sont atteints d'un diabète. En effet, on estime qu'un adulte sur deux ne sait pas qu'il vit avec le diabète, principalement de type 2. La proportion est encore plus élevée en Afrique (60%). Ces estimations révèlent l'importance de mettre en place davantage de moyens de dépistage afin d'éviter à ces patients de vivre trop longtemps avec un diabète déséquilibré menant plus rapidement à des complications.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 1.6 million de décès étaient imputables au diabète en 2016, ce qui en fait la septième cause de mortalité dans le monde.

Depuis 2000, la mortalité prématurée incriminée au diabète a augmenté de 5%.

### 3.1.1 Répartition selon l'âge

Il existe une augmentation de la prévalence avec l'âge. La prévalence la plus faible est observée chez les moins de 24 ans (1,9%) alors que les adultes de 75 à 79 ans ont la prévalence maximale (20%). Cette tendance va se poursuivre dans les prochaines décennies et il faudra faire face à une recrudescence du nombre de personnes vivant avec le diabète dans la population vieillissante. Ceci implique de gros défis à relever en matière d'économie et de santé publique. Cependant, concernant le DT1, la prévalence augmente plus chez les jeunes enfants (<5ans) que chez les adultes, phénomène non expliqué mais dont les hypothèses seront traitées dans la partie 8.

### 3.1.2 Répartition selon le sexe

La prévalence du diabète chez les hommes est légèrement supérieure à celle des femmes. Il y a une différence de 17.2 millions de cas en plus chez les hommes au niveau mondial. L'augmentation de la prévalence dans les prochaines années sera la même pour les deux sexes, selon les prévisions.

### 3.1.3 Répartition selon les zones urbaines et rurales

Parmi les diabétiques, ceux qui vivent en zone urbaine sont deux fois plus nombreux que ceux habitant en zone rurale (310M contre 152M respectivement). Le taux de prévalence est également supérieur pour les zones urbaines (10.8% contre 7.2% respectivement). Du fait de l'urbanisation, le nombre global de personnes atteintes de diabète devrait croître alors que celui des personnes atteintes en zone rurale devrait rester stable (figure 4).

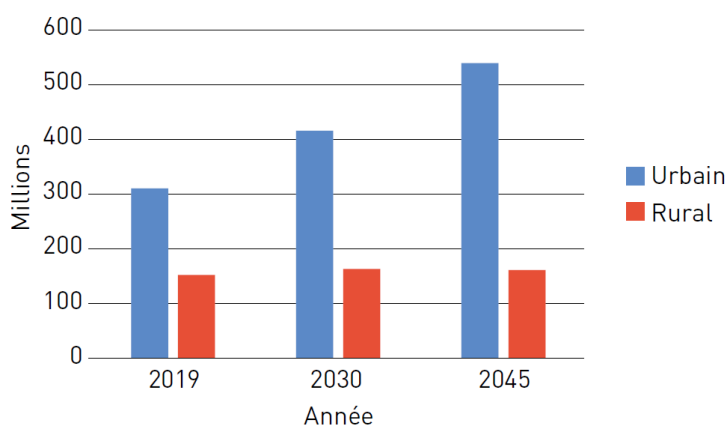


Figure 4 : Estimation et prévisions du nombre de personnes atteints de diabète résidant en zone urbaine ou rurale [3]

### 3.1.4 Prévalence du DT1

Le diabète de type 1 représente environ 10% des cas de diabète dans le monde. Il s'agit de la maladie chronique la plus fréquente chez l'enfant. Aujourd'hui, 45 millions d'êtres humains vivent avec cette pathologie, dont plus d'un million d'enfants, et ce chiffre risque de croître jusqu'à atteindre 70 millions de cas en 2045. La moitié des personnes diagnostiquées ont moins de 18 ans.

En Europe la prévalence du diabète de type 1 est de 0,2% et concerne deux millions de personnes dont pratiquement 300 000 enfants et adolescents. Tous les ans, environ 30 000 enfants et adolescents sont nouvellement diagnostiqués.

## 3.2 L'incidence du diabète

L'incidence se définit comme le nombre de nouveaux malades dans une population donnée pendant un temps donné. Il s'agit d'un outil qui donne une meilleure indication par rapport à la prévalence sur le risque de diabète dans la population générale.

### 3.2.1 Incidence du DT1 dans le monde

L'incidence du diabète de type 1 ne fait que croître depuis le milieu du XX<sup>ème</sup> siècle avec un doublement tous les 20 ans.

Le projet DIAMOND [4] a été initié en 1990 par l'OMS et avait pour objectif de décrire l'incidence des DT1 chez les enfants de moins de 14 ans dans une cinquantaine de pays à travers le monde.

Un premier rapport a été émis en 2000 et décrivait que l'incidence était d'environ 4.5% dans la tranche d'âge 0-14 ans entre 1990 et 1994. Il a été rapporté une hausse de l'incidence annuelle de 2.8% en moyenne entre 1990 et 1994 et une hausse de 3.4% entre 1995 et 1999. Une différence d'incidence d'un facteur de 350 a été constatée entre certains pays d'Asie (faible incidence) et les pays scandinaves où l'incidence est la plus forte au monde. La figure 5 liste les dix pays où l'incidence du DT1 est la plus élevée dans le monde, classement représenté à 60% par des pays européens.

Rang	Pays ou territoire	Taux d'incidence (pour 100.000 habitants par an) 0 à 14 ans
1	Finlande	62,3
2	Suède	43,2
3	Koweït	41,7
4	Norvège	33,6
5	Arabie saoudite	31,4
6	Canada	29,9
7	Royaume-Uni	29,4
8	Qatar	28,4
9	Irlande	27,5
10	Danemark	27,0

Figure 5 : Liste des 10 pays dont l'incidence du DT1 est la plus forte en 2019 [3].

### 3.2.2 Incidence du DT1 en Europe

En Europe, il existe un réseau de registres qui permet de suivre l'évolution du nombre de cas dans toute l'Europe appelé EURODIAB [5].

EURODIAB a rapporté différents éléments :

- Il existe une disparité géographique des taux d'incidence du DT1 chez l'enfant. Cette variation d'incidence est à l'origine d'un gradient Nord Sud avec une forte incidence au nord (>60 cas pour 100 000 habitants par an en Finlande et Norvège) et une incidence moindre pour les pays du sud de l'Europe. La Sardaigne fait exception car l'incidence y est similaire à celle de la Finlande. Pour comparaison, la Chine, l'Inde ou le Venezuela ont une incidence de 0.1 cas pour 100 000 habitants par an.
- Un accroissement de l'incidence en moyenne de 3.4% par an chez les plus jeunes. Cet accroissement affecte de façon équivalente les deux sexes. Chez les adultes, des données des registres finlandais et belges montrent plutôt une stabilité de l'incidence.
- Une accélération de cet accroissement notamment chez les plus jeunes enfants (<4ans) de sorte que le doublement des cas ne se fait pas tous les 20 ans mais tous les 15 ans. Ainsi, si l'incidence de la pathologie augmente, sa survenue est aussi plus précoce.

Cette plus grande précocité relève plutôt d'une accélération du processus de destruction des cellules  $\beta$  que d'un déclenchement plus précoce de l'auto immunité. Ceci est vérifié par des données épidémiologiques, comme par exemple une fréquence comparable des auto-anticorps chez les enfants britanniques et les enfants lituaniens, alors que l'incidence du diabète juvénile est 2.5 fois plus élevée en Grande Bretagne. Cette différence suggère que malgré une présence d'auto-anticorps similaire et donc présence d'une auto-immunité chez les enfants des deux pays, les enfants britanniques ont leur auto-immunité qui évoluent plus rapidement vers une destruction des cellules  $\beta$ , probablement dû à des facteurs environnementaux, qui n'ont pas encore été définis.

Une étude finlandaise a révélé le même phénomène, un doublement du nombre de cas de DT1 chez les tout-petits tous les 15 ans, alors qu'il s'agit déjà du pays ayant la plus forte incidence au monde.

Le DT1 peut apparaître à n'importe quel âge, mais l'incidence est maximale entre 10 et 14 ans. Dans plus de la moitié des cas, la pathologie se déclare avant 18 ans.

L'incidence varie également en fonction d'autres paramètres [6] :

- Le sexe : chez les enfants, l'incidence est comparable entre les deux sexes, alors que nous retrouvons une prédominance féminine dans la plupart des autres maladies auto immunes. Par contre, après la puberté, il y a une légère prédominance masculine avec un ratio hommes-femmes qui est d'environ 1.5 durant l'adolescence et peut aller jusqu'à 2 pendant l'âge adulte.
- Les saisons : la survenue du diabète est plus fréquente en automne et en hiver [7]. Ceci peut être la conséquence d'infections virales, hypothèse exploitée plus loin dans la partie 8.1.
- Les périodes de naissance : une augmentation de la fréquence de DT1 a été relevée chez les enfants nés au printemps sans explication particulière, phénomène qui est surtout observé dans les pays du nord.
- Les pays : l'incidence est très différente entre la Chine avec un taux de 0.57/100 000 habitants et la Finlande qui a une incidence 100 fois plus élevée (49/100 000) (Figure 5).

Il est également observé une hausse de l'incidence chez certaines populations migrantes ou différentes ethnies au sein d'un même pays. En Chine, l'incidence est par exemple 6 fois plus grande dans l'ethnie mongole que dans l'ethnie Zhuang [8].

### 3.2.3 Incidence du DT1 en France

Le registre d'incidence français membre d'EURODIAB a reporté une incidence en hausse tous les ans de 3.7% durant la décennie 1990.

Des pédiatres diabétologues d'Aquitaine [9] ont entrepris une étude sur 9 ans, de 1988 à 1997, dont l'objectif était de mesurer l'incidence du DT1 découvert chez les enfants de moins de 15 ans en Aquitaine. L'incidence a connu une croissance en passant de 8.8/100 000 par an à 13.5/100 000 par an (Figure 6). Sur la même période, l'augmentation annuelle de l'incidence était de 3.3% en moyenne.

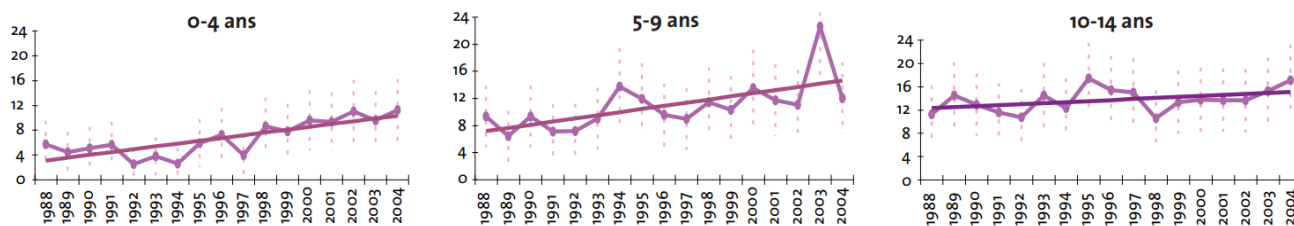


Figure 6: Évolution de l'incidence du DT1 chez les enfants de moins de 15 ans en Aquitaine entre 1988 et 2003. Les taux sont exprimés en n/100 000/an. L'augmentation annuelle de l'incidence était significativement plus élevée chez les 0-4 ans : +7,6 % par an ; contre +4 % par an entre 5-9 ans et +1,9 % par an entre 10-14 ans [9].

En 2017, une équipe française a entrepris un travail permettant d'estimer l'incidence du DT1 chez l'enfant en France entre 2013 et 2015 à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) [10].

L'incidence annuel en France entre 2013 et 2015 était de 18/100 000. A titre d'exemple, l'incidence pour la région Nouvelle Aquitaine était de 16.8/100 000 en 2017 soit 3.3/100 000 de plus que l'année 2004, chiffre retrouvé dans l'étude menée par les pédiatres diabétologues d'Aquitaine. La hausse retrouvée dans la région Aquitaine peut être extrapolée à l'ensemble du pays du fait de l'homogénéité du territoire français en terme de démographie ou de géographie. Les facteurs ayant participé à la hausse de l'incidence du DT1 en Aquitaine sont donc présents sur l'ensemble de la France métropolitaine.

Au CHU de Grenoble, 260 patients DT1 sont suivis annuellement au service pédiatrique. 23 % des nouveaux patients ont moins de 2 ans à la découverte de la maladie (figure 7) [11].

## GRENOBLE

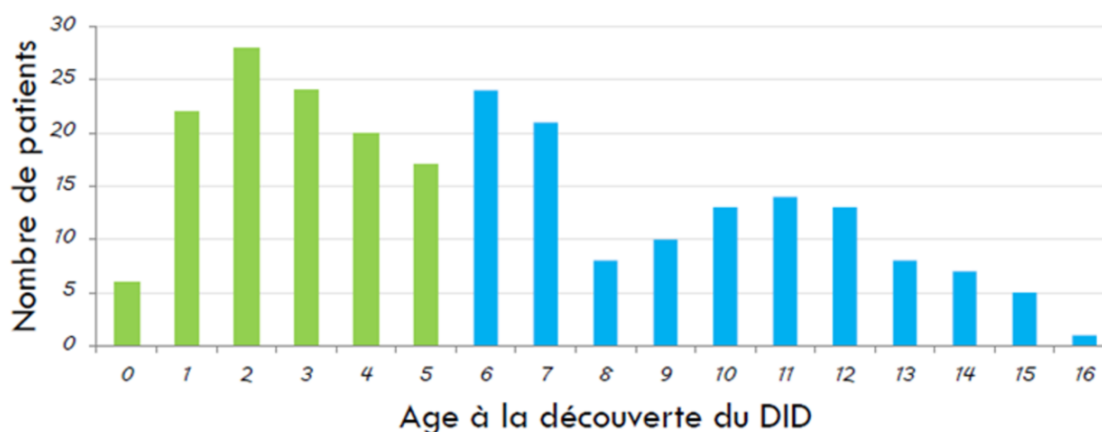


Figure 7: un nouveau patient sur deux a moins de 6 ans lors de la découverte du DT1 [11].

Ces données renforcent la perpétuité de la hausse annuelle de l'incidence du DT1 en France.

#### 3.2.4 Les conséquences de l'augmentation de l'incidence chez l'enfant :

La hausse de l'incidence du DT1 chez les plus jeunes enfants (0-4 ans) engendre une prise en charge spécifique, impliquant du personnel soignant spécialiste en la matière et nécessitant beaucoup de temps. Différents éléments expliquent la spécificité de cette prise en charge :

- Une grande variabilité de la glycémie, dont le contrôle peut uniquement être assuré par l'action d'une pompe qui délivre de l'insuline en continue ;
- Le risque augmenté de voir survenir des hypoglycémies sévères ;
- L'interaction avec d'autres affection intercurrentes, fréquentes à ces âges
- Le jeune âge du patient pour participer à son traitement ;
- Le risque élevé de connaître un plus grand nombre d'année d'hyperglycémies avec un risque accru de complications à long terme.

La hausse de l'incidence du DT1 chez les tout- petits implique forcément des complications qui arrivent prématurément. Une autre conséquence est que cette hausse influence le parcours professionnel des mères du fait de la prise en charge lourde de la pathologie, tout comme l'insertion scolaire qui pose encore problème aujourd'hui.

### 3.3 Impact économique du diabète

En 2019, le montant total dépensé dans le cadre de la prise en charge du diabète s'élève à 760 milliards de dollars dans le monde. L'impact économique du diabète va probablement continuer à s'alourdir dans les années à venir (figure 8).

76 milliards de dollars, soit 10% du total, concernent les coûts liés au diabète de type 1, ce qui représente une dépense 3.5 fois plus importante que celle atteinte il y a 10 ans.

Les dépenses liées au diabète ont un impact significatif sur les budgets de santé dans la majorité des pays du monde.



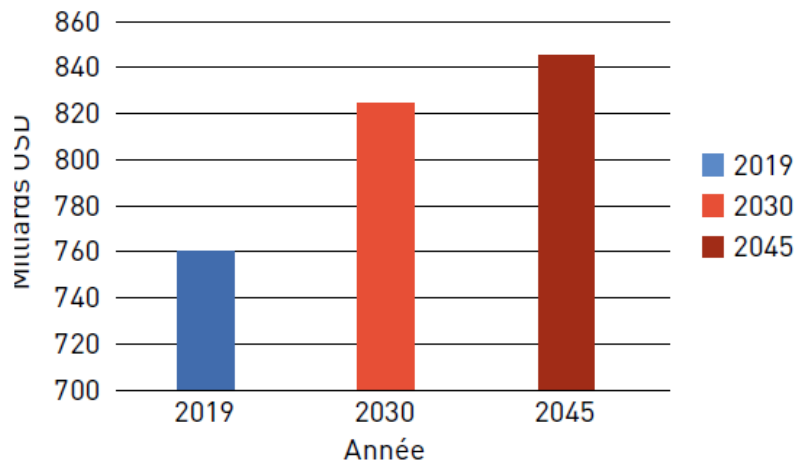


Figure 8: Evolution des dépenses totales de santé des personnes atteintes de diabète dans le monde [3].

En France le diabète figure en première place de prise en charge par la Sécurité Sociale en tant qu’Affection Longue Durée (2.5 millions de personnes concernées par le DT2 et plus de 300 000 atteints de DT1 en 2018).

Le suivi de l’incidence au niveau mondial ou européen nous a permis de suivre l’augmentation des nouveaux cas de DT1 à travers les décennies. En plus d’une hausse distinctive, il a été remarqué un décalage vers un début plus précoce.

Le dédoublement du nombre de cas chez les plus jeunes enfants inquiète les spécialistes.

Ce profil d’augmentation suggère qu’un environnement plus favorable au développement de la maladie auto-immune atteint les sujets à risque plus tôt au cours de leur vie. De nombreuses hypothèses concernant les facteurs environnementaux existent, certaines seront traitées dans la dernière partie de ce manuscrit.

## 4 Physiologie

### 4.1 Le Pancréas

Après le foie, le pancréas est la deuxième plus grosse glande du corps. Organe vital, il est situé dans la cavité abdominale, derrière l'estomac et devant les deux premières vertèbres lombaires (L1 et L2). Il est également au contact du duodénum sur sa droite et de la rate sur sa gauche.

C'est une glande allongée, aplatie, d'une longueur de 20 cm et d'une hauteur de 2 cm.

Le pancréas a pour fonction :

- Une sécrétion de sucs digestifs facilitant la digestion, appelée fonction exocrine du pancréas. En effet, le suc pancréatique contient de nombreuses enzymes dont l'objectif est de digérer les glucides (via l'amylase), les graisses (via la lipase) et les protéines (via la trypsine, la chymotrypsine et les carboxypeptidases)
- Une sécrétion d'insuline et de glucagon permettant une régulation de la glycémie, il s'agit de la fonction endocrine du pancréas.

### 4.2 L'insuline

#### 4.2.1 Histoire de l'insuline

En 1920, un jeune chercheur canadien, Sir Frederick Grant Banting, suppose que le pancréas possède en plus de sa fonction exocrine une fonction endocrine.

Pour démontrer son hypothèse, il expérimente l'administration d'extraits de pancréas purifiés sur des chiens, mais il obtient des résultats médiocres du fait d'un taux élevé d'impuretés.

Il rassemble alors une équipe afin d'améliorer la pureté de l'insuline et ainsi optimiser l'efficacité pour de futures injections chez l'homme.

Dans la même période, en décembre 1921, un jeune diabétique de 14 ans, Leonard Thompson, est admis aux urgences à l'hôpital de Toronto suite à la découverte d'un diabète acidocétosique. Il ne pèse plus que 30kg et sa glycémie atteint les 5g/L. Les médecins ne lui donnent que quelques semaines à vivre avant de tomber dans le coma.

Le 11 janvier 1922, une injection d'insuline de veau est pratiquée sur Leonard Thompson. Son état s'améliore, l'acidose disparaît, les médecins voient son poids augmenter et sa glycémie revenir à la normale. C'est une première !

L'année qui suit, le professeur Banting se voit décerner le Prix Nobel de Médecine pour cette avancée majeure, prix qu'il partage avec les membres de son équipe de travail.

Le terme insuline, qui était déjà utilisé depuis le début du siècle, va être généralisé et utilisé pour nommer cette hormone.

Le 30 mai 1922, un accord est signé entre l'université de Toronto et le laboratoire pharmaceutique américain Eli Lilly dont l'objectif est de produire une quantité suffisante d'insuline pour mener des essais cliniques.

La structure chimique de l'insuline ne sera décrite que 33 ans plus tard par le biochimiste anglais Frederick Sanger, description qui lui vaudra un prix Nobel. Il s'agit de la première protéine dont on a pu déterminer entièrement la structure chimique.

Entre la découverte du professeur Banting et la fin des années 1970, l'insuline utilisée était extraite de pancréas d'animaux, notamment de bœuf et de porc. En 1978, le laboratoire Eli Lilly réussit le clonage du gène humain de l'insuline, étape clé qui permettra 4 ans plus tard de produire de l'insuline par génie génétique.

En 1997 apparaissent en France les analogues rapides de l'insuline, caractérisés par une durée d'action brève, et en 2003 les analogues lents permettant une diffusion de l'insuline de manière prolongée dans le temps.

#### 4.2.2 [Activité endogène de l'insuline](#)

Les îlots de Langerhans ont été décrits par le biologiste Paul Langerhans en 1869 comme « de petits agglomérats de cellules de forme polygonale avec un contenu très homogène et des noyaux ronds sans nucléoles, regroupés en paires ou en petits groupes ».

Depuis, nos connaissances sur ces îlots se sont développées. Ce sont de petits amas de cellules liées par des tunnels et vascularisés par un riche réseau de capillaires sanguin de petit diamètre. On trouve entre 750 000 et 1 500 000 îlots selon les individus.

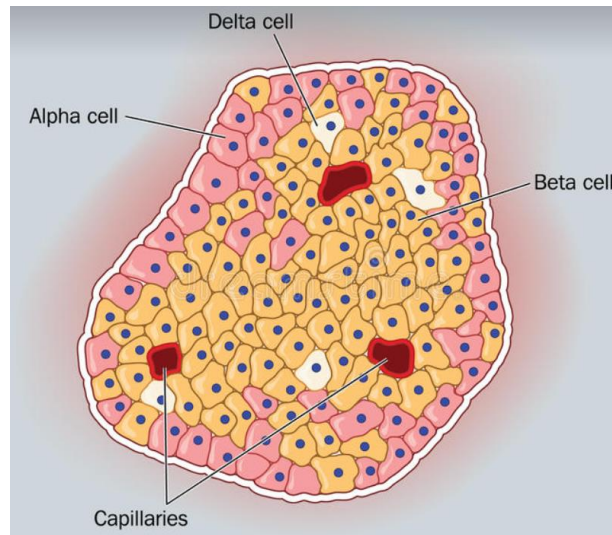


Figure 9 : Schéma d'une coupe du tissu pancréatique [Source : [https://fr.123rf.com/photo\\_14192066\\_dessin-d-un-ilot-de-langerhans-du-pancréas-indiquant-l-alpha-beta-delta-et-l-hormone-de-cellules-.html](https://fr.123rf.com/photo_14192066_dessin-d-un-ilot-de-langerhans-du-pancréas-indiquant-l-alpha-beta-delta-et-l-hormone-de-cellules-.html), consultée le 15/08/2021].

On distingue 3 types de cellules endocrines au sein des îlots de Langerhans, visible au sein de la figure 9 : 20% de cellules alpha sécrétrices de glucagon, 70% de cellules  $\beta$  sécrétrices d'insuline et 10% de cellules delta sécrétrices de la somatostatine, hormone qui inhibe les fonctions hormonales du tractus digestif.

La synthèse de l'insuline se déroule en plusieurs étapes, schématisée dans la figure 10. La pro-insuline est obtenue suite à la coupure enzymatique de 12 des 98 acides aminés du premier précurseur de l'insuline, la pré-pro-insuline dont le gène est localisé au niveau du chromosome 11. Elle est stockée dans le réticulum endoplasmique, où des ponts disulfures se forment entre les chaînes A et B ce qui conduit à un repliement de la protéine sur elle-même. Les ponts disulfures et la structure de l'insuline sont soutenus par le peptide-C (Connecting peptide). La pro-insuline est ensuite stockée dans l'appareil de Golgi sous forme de granules (appelés  $\beta$  - granules). L'insuline est finalement sécrétée sous forme de cristaux d'insuline hexamère/ $Zn^{2+}$  dans des granules sécrétoires matures. Les cellules  $\beta$  ont une capacité extraordinaire à produire jusqu'à 1 million de molécules d'insuline par minute et peuvent multiplier la production par 50 lors d'une forte présence de glucose [12].

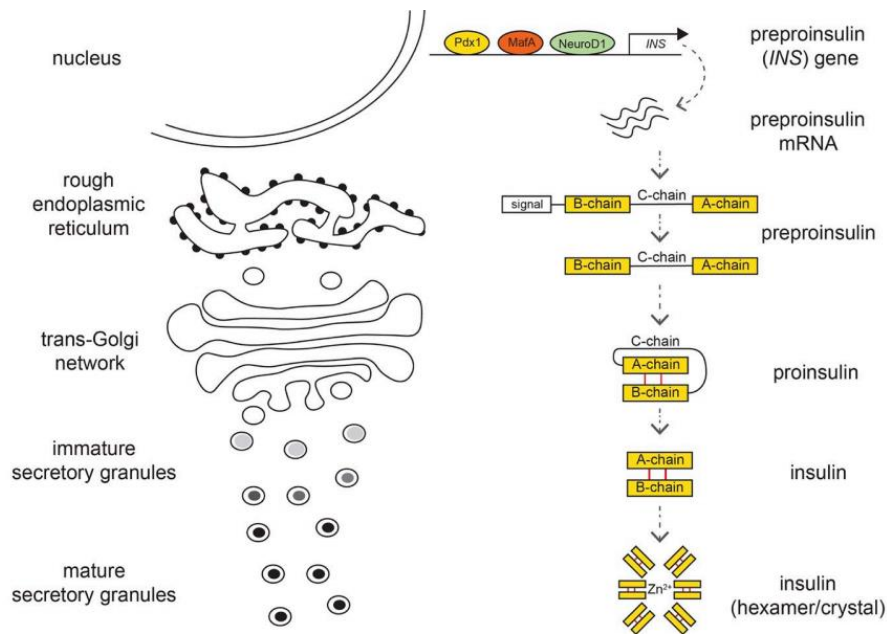


Figure 10 : Schéma de synthèse de l'insuline : L'ARNm de la pré-proinsuline est transcrit à partir du gène *INS* situé sur le chromosome 11. Il est ensuite traduit en peptide de pré-proinsuline. Sa maturation débute dans le réticulum endoplasmique. Après transit dans l'appareil de Golgi, la pré-proinsuline est transformée en proinsuline avec formation de ponts disulfures entre les chaînes A et B grâce au peptide C [13].

### 4.3 Régulation de la glycémie

La glycémie, définie comme la concentration plasmatique du glucose, est étroitement contrôlée par les hormones pancréatiques, l'insuline et le glucagon. L'insuline sécrétée par les cellules  $\beta$  pancréatiques en réponse à une hausse de la glycémie sanguine agit sur les principaux organes cibles, à savoir le muscle strié squelettique, le foie et le tissu adipeux, pour augmenter l'absorption et le stockage du glucose.

La glycémie est contrôlée de sorte à obtenir un équilibre entre l'apport du glucose et le captage de ce glucose par les tissus, il s'agit de l'homéostasie glucidique. Cet équilibre, dynamique, permet à l'organisme de prévenir les hypoglycémies et les hyperglycémies en maintenant une concentration plasmatique du glucose entre 0.8g/L et 1.4g/L. Il existe différentes façons de mesurer la glycémie :

- Au niveau capillaire, via des glucomètres à bandelettes
- Au niveau interstitiel, via des capteurs de glycémie continue relié à des glucomètres.

Le maintien de la glycémie est essentiel au métabolisme cellulaire, notamment pour les érythrocytes qui se nourrissent exclusivement du glucose pour leur métabolisme énergétique mais également pour les cellules nerveuses. En effet, le cerveau est gluco-dépendant et utilise environ 120g de glucose par jour, soit presque la moitié de la consommation quotidienne journalière.

La glycémie subit de nombreuses variations au cours de la journée, elle peut atteindre 1,4 g/L en post prandiale (notamment les 60 premières minutes après le repas) et descendre en dessous de 1g/L en période de jeûne ou lors d'une activité physique intense (figure 11).

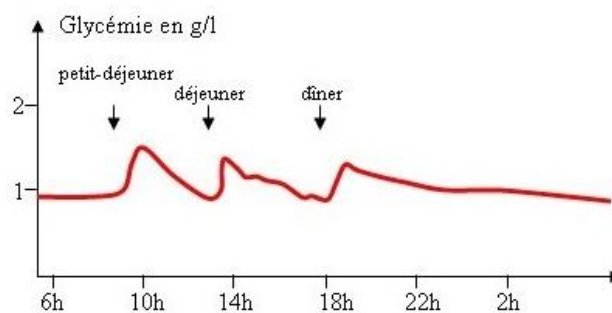


Figure 11 Evolution de la glycémie chez une personne non diabétique [Source : <https://www.svt-biologie-premiere.bacdefrancais.net/regulation-glycemie.php> consultée le 24/07/2021]

Le glucose sanguin a pour origine deux voies :

- La voie exogène : le glucose provient de l'alimentation. Il peut être sous forme de sucres rapides, d'amidon ou de glycogène.
- La voie endogène : la production est faite par l'organisme. Il s'agit de la mobilisation des réserves stockées dans le foie ou les muscles sous forme de glycogène. Son hydrolyse (appelé glycogénolyse) dans les cellules hépatiques permet sa libération dans la circulation sanguine afin de participer à la régulation de la glycémie. La voie endogène peut aussi impliquer la néoglucogenèse, assurée par le foie, et dont l'objectif est de synthétiser du glucose à partir de substrats non glucidiques tels que
  - Les acides aminés (45%), qui proviennent principalement des protéines des muscles.
  - Le lactate (30%), issu de la conversion du glucose lors de l'exercice musculaire. Il est ensuite converti en pyruvate qui peut se retransformer en glucose dans le cycle de Cori selon les besoins.
  - Le glycérol (25%), libéré par le tissu adipeux lors de la lipolyse.

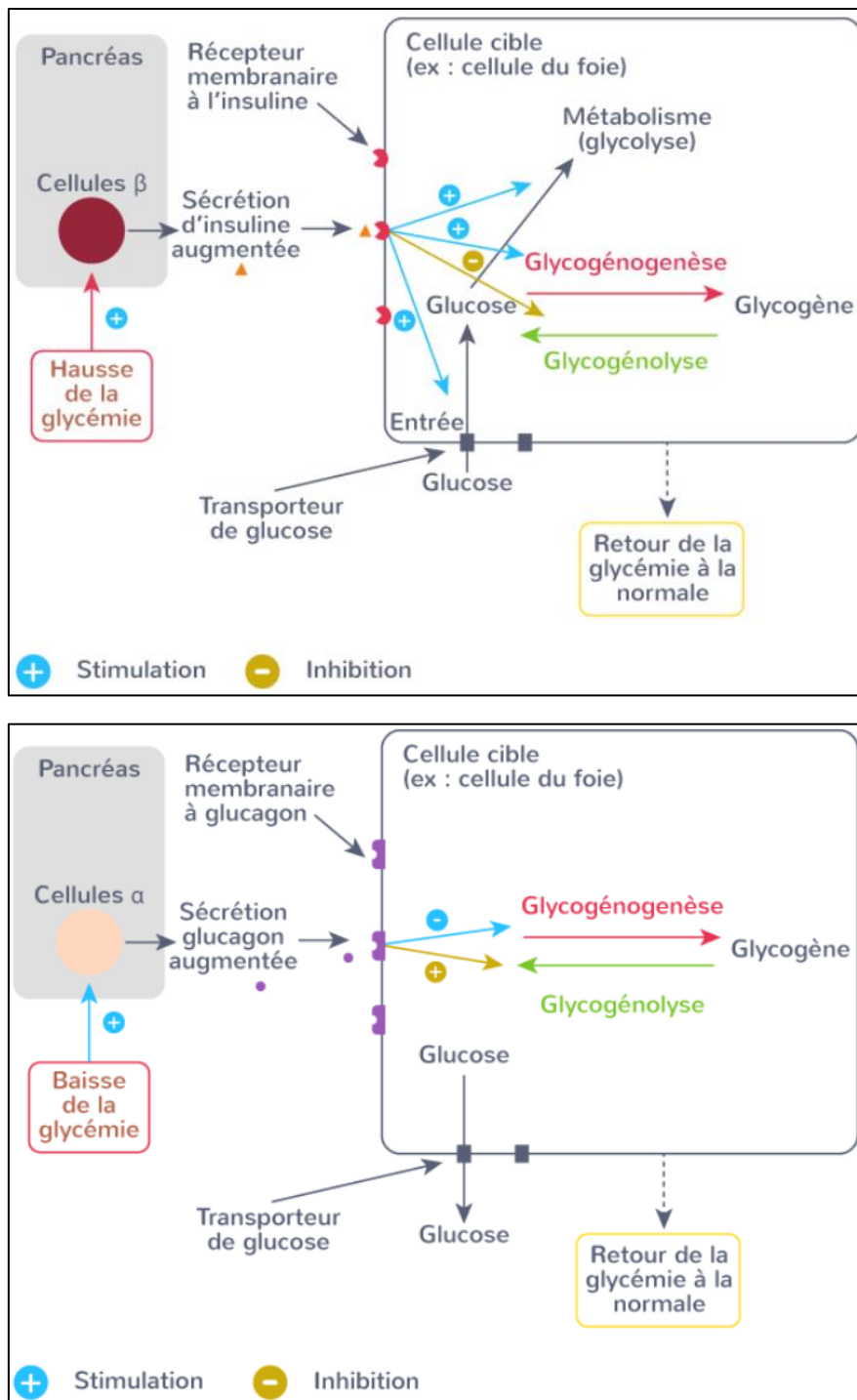


Figure 12 : Sécrétion, mode d'action et effets de l'Insuline (en haut) et du glucagon (en bas) [Source : <https://www.kartable.fr/ressources/svt/exercice-de-connaissances/schematiser-la-secretion-le-mode-daction-et-les-effets-de-linsuline/58812/143960>, consultée le 23/10/2021]

Lors d'une hyperglycémie, une combinaison d'actions est mise en œuvre pour diminuer la concentration de glucose sanguine. Les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas ont une sensibilité à la hausse de cette concentration et une correction est mise en place. La correction commence par une sécrétion d'insuline (figure 13).

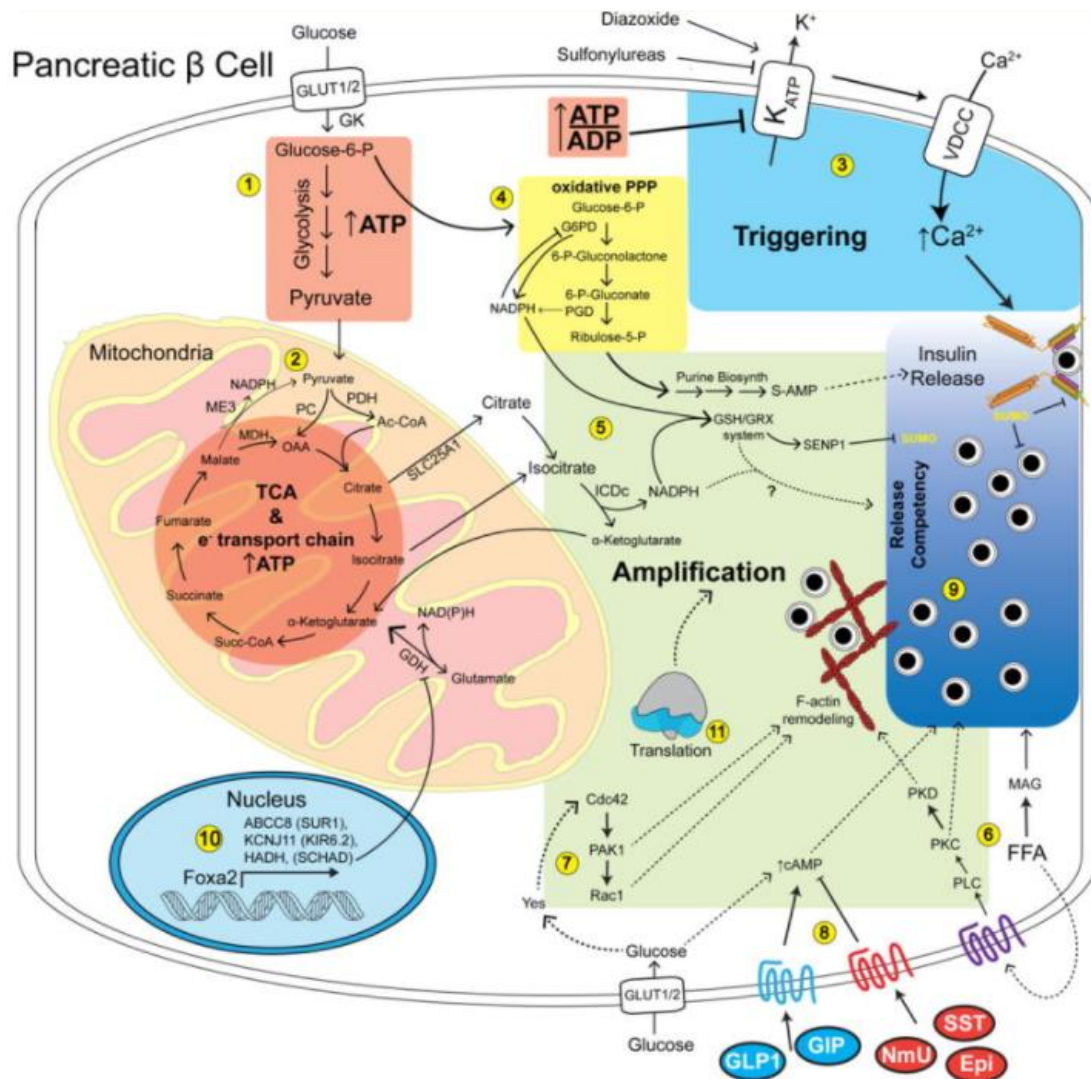


Figure 13: Processus de déclenchement de la sécrétion de l'insuline dans une cellule  $\beta$ . [Source : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725817301225>, consultée le 07/08/2021]

La pénétration du glucose dans la cellule  $\beta$  se fait via le transporteur de GLUT1 (1). La glucokinase (GK) le phosphoryle pour donner du glucose-6-phosphate. 90 % du glucose-6-phosphate entre dans la glycolyse, produisant de l'ATP et du pyruvate. Le pyruvate pénètre dans les mitochondries (2) où une partie est métabolisée par la pyruvate carboxylase (PC) pour produire de l'acide oxaloacétique (OAA) impliqué dans le cycle de l'acide tricarboxylique (TCA). Le cycle TCA conduit à la synthèse d'ATP. La partie restante est convertie en acétyl-CoA par la pyruvate déshydrogénase (PDH) et se condense avec l'OAA pour donner du citrate. L'augmentation de l'ATP due à la glycolyse et au cycle du TCA conduit à la fermeture du canal K<sub>ATP</sub>, ce qui active les canaux calciques voltage-dépendants (VDCC) pour permettre l'afflux de calcium qui constitue la voie de déclenchement requise pour la sécrétion d'insuline. La partie



du glucose 6-Phosphate qui n'a pas subi de glycolyse rentre dans une chaîne de réaction (4) appelée voie des pentoses phosphates (PPP) qui, en complément de la voie du citrate (5), va stimuler différentes chaînes de réaction menant également à une libération d'insuline. Le glucose stimule également la génération d'acides gras libres, qui peuvent servir de précurseurs au monoacylglycérol (MAG) lequel améliore l'amorçage des granules d'insuline (6). L'entrée du glucose entraîne l'activation de la kinase Yes et de la petite voie GTPase Cdc42 (7), permettant un bon dosage de la sécrétion via la dynamique de l'actine. La réponse des cellules  $\beta$  est modulée par une signalisation positive et négative via des récepteurs de surface cellulaire (8), influençant la quantité d'exocytose d'insuline en réponse aux voies de déclenchement et d'amplification. Les voies 6,7 et 8 coopèrent afin d'augmenter la sensibilité des granules d'insuline à l'influx de calcium déclencheur (9). Une transcription correcte des gènes (10) et une traduction (11) sont également nécessaires pour le fonctionnement normal de la voie d'amplification.

L'insuline va agir rapidement en augmentant la perméabilité des transporteurs du glucose situés sur les membranes plasmiques de toutes les cellules de l'organisme. On compte cinq variétés de transporteurs qui se différencient par leurs localisations et leur affinité pour le glucose, les plus répandus étant GluT2 et GluT4. Le transporteur GluT2 est principalement présents au niveau des hépatocytes et des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans et est la principale protéine de transport du glucose entre le foie et le sang. Le transporteur GluT4 se trouve au niveau des cellules musculaires striées et des adipocytes.

La dégradation des molécules de glucose permettant la formation de molécules riches en énergie correspond au catabolisme glucidique dont la première étape est la glycolyse. Elle s'effectue dans le cytosol dans toutes les cellules de l'organisme et a pour fonction la synthèse de molécule riche en énergie (2 ATPs produits pour chaque glucose métabolisé).

La glycolyse se compose de dix étapes faisant intervenir 10 enzymes. La première étape, irréversible, correspond à la catalyse du glucose en glucose-6-phosphate et peut se faire par la glukokinase au niveau du foie ou par l'hexokinase qui est ubiquitaire. Les autres étapes mèneront à la synthèse de pyruvate qui sera métabolisé en Acetyl-CoA dans le cycle de Krebs au niveau de la chaîne respiratoire de la mitochondrie.

Lors d'une hypoglycémie, l'organisme agit dans le sens inverse : des mécanismes permettant de faire augmenter la glycémie via la glycogénolyse et la néoglucogenèse sont mis en place.

En effet, durant un jeûne prolongé, les cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas, via une libération de glucagon, permettent au foie de stimuler via la glycogénolyse une libération du glucose dans le sang pour répondre à l'hypoglycémie.

Le glucagon permet également l'hydrolyse des triglycérides en glycérol et en acides gras dans le tissu via l'activation des lipases, enzymes, permettant une hausse de la quantité des acides gras libres dans le sang.

Le fonctionnement de la balance hormonale insuline/glucagon s'agence donc de sorte à ce qu'en période post prandiale, pour répondre à une hausse du taux de glucose sanguin, une sécrétion d'insuline se produit pour rééquilibrer la glycémie, et lorsque cette dernière passe sous la valeur normale, une sécrétion de glucagon est activée et permet un retour physiologique.

Dans le cas du diabète de type 1, une auto-immunité apparaît et conduit à la destruction des cellules productrices d'insuline. Finalement la carence rend le patient diabétique insulino-dépendant. Nous allons nous attarder sur la mise en place de ce processus.

## 5 Physiopathologie du DT1

La pathogénie du diabète de type 1 est très complexe et n'est pas encore complètement comprise.

La destruction totale des cellules  $\beta$  conduit à des îlots de Langerhans atrophiés avec une hausse relative du nombre de cellules alpha et delta.

Des expérimentations chez les souris NOD (Non Obese Diabetic) suggèrent que le diabète de type 1 chez l'homme coïnciderait avec une perte de plus de 80% de la masse des cellules  $\beta$ .

Le diabète se caractérise par des anomalies de sécrétion dues à une perte de masse mais également à une perte de fonction des cellules  $\beta$ , puisque que des cellules  $\beta$  sont retrouvées 5 ans, voire 10 ans, après le diagnostic [14].

Plus précisément, la fréquence des cellules  $\beta$  retrouvées chez les diabétiques de type 1 augmente conjointement avec l'âge de découverte du DT1. Ainsi, plus l'âge de survenue de la pathologie est élevé, plus il persistera d'îlots non affectés par l'insulite.

### 5.1 L'insulite

Une accumulation progressive de cellules inflammatoires telles que des macrophages et des lymphocytes survient au niveau des îlots de Langerhans ; cette infiltration est appelée insulite. Ces infiltrats sont composés de lymphocytes T (CD8+ principalement et CD4+), de macrophages et de cellules dendritiques [15]. Certains lymphocytes T présentent à leur surface des marqueurs d'activation notamment de lymphocytes CD4+(molécule de classe II du CMH entre autres).

Les souris NOD (*Non Obese Diabetic*) sont utilisées comme modèle animal pour étudier le DT1. Elles ont été découvertes en 1980 au Japon. Les souris de cette lignée développent vers l'âge de 3-4 semaines une insulite. Les souris NOD développeront un DT1 spontanée pour la majorité d'entre eux, diabète très proche du diabète de type 1 humain.

Il est remarqué que l'insulite observée chez la souris NOD est bien moins diffuse que celle observée chez l'être humain. En effet, chez la souris, l'infiltration est limitée à quelques

dizaines de cellules par îlot. Chez l'humain, l'insulite conduit à une réduction de la masse du pancréas de 30% dans les cinq années après le diagnostic.

Cependant, une insulite n'indique pas forcément une évolution vers un diabète. Chez tous les mâles NOD, il est observé une péri-insulite et seulement une petite proportion développe un diabète. A la lumière de cette observation, il est intéressant de se poser la question suivante : comment l'insulite se met-elle en place ?

### 5.1.1 La migration cellulaire

La migration des cellules inflammatoires vers le pancréas est une étape décisive dans la pathogénicité du DT1 (Figure 14).

Les cellules endothéliales et la matrice extracellulaire expriment des molécules d'adhésion, qui vont extravaser les cellules mononuclées vers les sites inflammatoires :

- Les sélectines : interagissent avec les ligands exprimés à la surface des leucocytes et entraînent leurs mouvements sous forme de roulement le long de l'endothélium.
- Les intégrines : après relargage de chémokines par les cellules endothéliales qui ont pour rôle d'immobiliser les leucocytes, les intégrines facilitent la traversée de l'endothélium, processus appelé diapédèse.

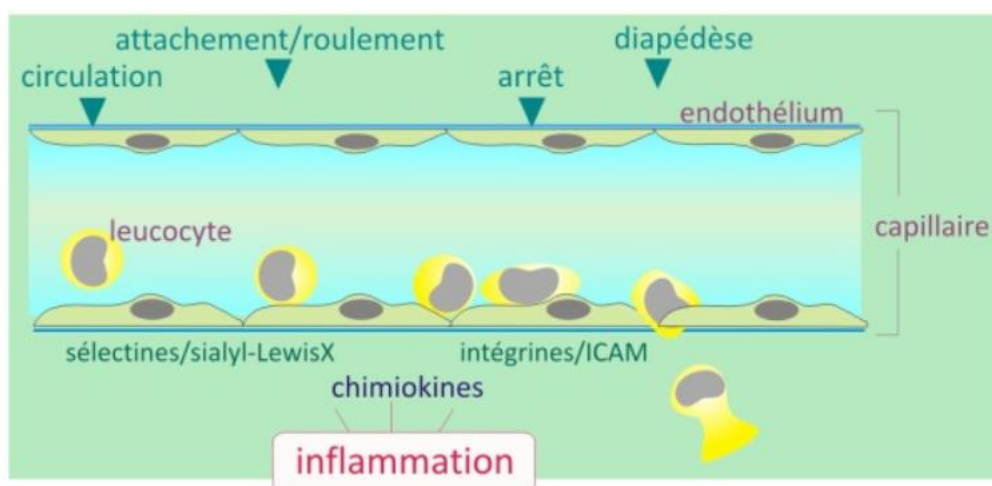


Figure 14 : Processus de migration transendothéliale [16]

### 5.1.2 La reconnaissance de l'antigène et destruction des cellules $\beta$

Les Cellules Présentatrices de l'Antigène (CPA), groupe formé par les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B captent l'antigène et le dégradent en peptides, et forment ensuite un complexe avec les molécules du CMH de classe II [17]. Les CPA présentent ce complexe aux lymphocytes T qui via leurs récepteur TcR (T cell Receptor) le reconnaissent et induisent le largage de cytokines pro inflammatoires : des IFN  $\gamma$  et des TNF  $\alpha$ . Celles-ci vont à leur tour stimuler les CPAs afin de produire également des cytokines pro inflammatoires tels que le TNF  $\alpha$ , l'IL1  $\beta$  et l'oxyde nitrique (NO). Les cellules endothéliales et les cellules  $\beta$  vont également, sous l'effet des cytokines, libérer d'autres chimiokines afin de renforcer le recrutement de cellules immunitaires dans les îlots de Langerhans. C'est durant cette étape que l'hypothèse selon laquelle les infections virales stimulent les cellules  $\beta$  à libérer des chimiokines et ainsi participent à l'aggravation de la réaction auto-immune [17].

Finalement les CPAs et les lymphocytes T CD4+ contiennent leurs activités grâce à ces systèmes de stimulation et la production de cytokines, en plus de renforcer l'insulite.

Les lymphocytes T CD4+ étant activés, ils stimulent à leur tour :

- les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques qui ont été recrutés au sein des îlots de Langerhans et qui libèrent des cytokines pro inflammatoires responsables de la mort cellulaire des cellules  $\beta$ . Deux voies coexistent (Figure 15) :
  - o La première implique la reconnaissance des auto-antigènes présentés par les HLA de classe I des cellules  $\beta$  par les récepteurs TcR des CD8+. Cette liaison induit la libération de perforines, des granules qui forment des pores dans la membrane des cellules  $\beta$ , et de protéases appelées granzymes qui infiltrent les cellules en passant par ces pores. Les granzymes déclenchent l'apoptose en activant entre autres des nucléases et des caspases [18].
  - o La seconde voie implique le récepteur FAS situé à la surface des cellules  $\beta$  et son ligand FasL retrouvé chez les lymphocytes T CD8+.
- les lymphocytes B qui produisent des auto-anticorps.

C'est ainsi que l'auto-immunité mène à la destruction des cellules  $\beta$  créant un défaut d'insuline.

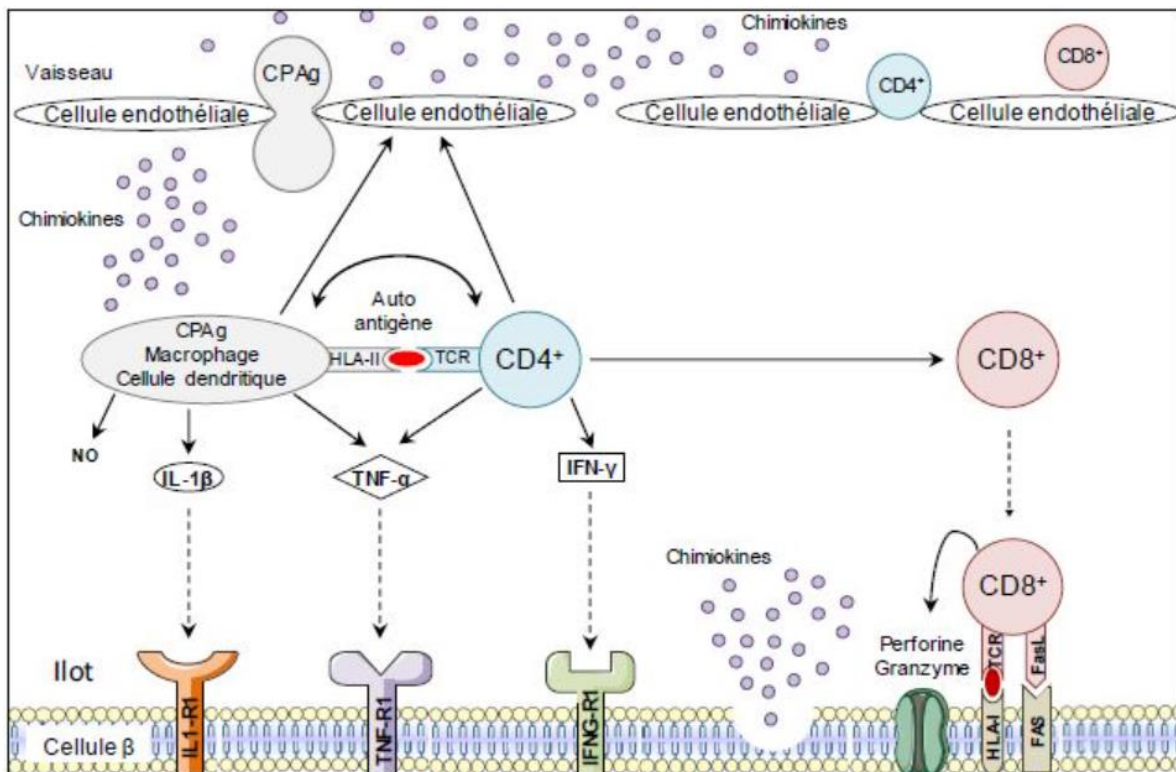


Figure 15 : Processus de destruction des cellules  $\beta$  du pancréas [Source : <https://www.louvainmedical.be/fr/article/diabetede-type-1-une-maladie-auto-immune-vraiment>, consultée le 15/08/2021]

## 5.2 Nature de l'auto-antigène

Différentes études ont permis de détecter différents auto-antigènes impliqués durant la phase préclinique du DT1 mais aucune certitude sur celui qui est responsable de l'activation du système immunitaire contre les cellules  $\beta$ . De plus, l'hypothèse que cet auto antigène est le même chez tous les individus n'est pas vérifiée.

L'identification de l'auto-antigène est difficile du fait d'une différenciation rapide de la réponse auto-immune.

### 5.2.1 L'insuline et la pro insuline

Le rôle primordial de l'insuline dans le développement du DT1 est aujourd'hui acquis et est justifié par de nombreux arguments.

Chez l'homme, les anticorps anti-insuline sont généralement les premiers à apparaître lors de la phase préclinique chez l'enfant et sont grandement associés à une évolution vers le diabète [20].

Chez la souris NOD, des injections quotidiennes d'insuline prévenaient à la fois l'hyperglycémie et l'insulite [21]. De plus, un défaut d'expression de la pro-insuline protège la souris NOD d'une évolution vers l'auto-immunité [22], alors qu'un défaut d'expression au niveau du thymus de la même protéine précipite la croissance de l'insulite et du DT1 [23].

En définitive, une étude a comparé l'effet de la surexpression de l'insuline et d'un autre autoantigène chez les souris NOD, l'islet specific glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein (IGRP), au niveau des CPA sur le développement de l'auto-immunité, et les résultats indiquent que l'insuline est l'autoantigène primordial [24]. .

### 5.2.2 La décarboxylase de l'acide glutamique

La GAD catalyse la formation de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), principal neurotransmetteur inhibiteur chez l'homme. L'isoforme GAD67 est exprimée principalement dans le Système Nerveux Central (SNC) alors que l'isoforme GAD65 est majoritairement présente dans le pancréas.

Dans le cadre du DT1, des autoanticorps dirigés contre la GAD65 ont été décrits chez les sujets pré-diabétiques et chez 85% des diabétiques au diagnostic. Chez la souris NOD, une auto réactivité précoce vis-à-vis d'un peptide de la GAD a été montrée avant même qu'une insulite ne soit détectable [25]. L'expression au sein du thymus de la GAD et son administration sous-cutanée [26] réduisent le risque chez la souris NOD.

### 5.2.3 La tyrosine phosphatase IA-2

La tyrosine phosphatase IA-2 est une petite protéine transmembranaire correspondant à un fragment dissimulé d'un autoantigène : l'ICA 512 [27]. Cette protéine est exprimée dans les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, mais également dans le SNC. Les auto-anticorps contre IA-2 sont présents chez 70 % des individus présentant un DT1 de découverte récente, notamment

chez les sujets jeunes. Peu d'études ont été menées sur la souris NOD concernant la tyrosine phosphatase IA-2.

D'autres auto-antigènes, détectables par des anticorps ou les lymphocytes T ont été décrits mais leur faible prévalence en fait des agents potentiels secondaires.

La pathogenèse du diabète de type 1 peut être résumée en trois défaillances [28]:

- La première a lieu au niveau thymique. Le thymus a pour responsabilité d'éduquer les lymphocytes T en cours de maturation via une présentation répétée d'antigènes du soi. Si un lymphocyte T est capable de les reconnaître, il est alors considéré comme dangereux et est donc éliminé via un signal d'apoptose. Ce processus peut fléchir et certains lymphocytes T auto-réactifs s'échappent et atteignent la circulation. Ils peuvent a posteriori être capables d'être activés et déclencher une auto-immunité.
- La deuxième défaillance a lieu dans les ganglions pancréatiques où, dans un contexte inflammatoire, la reconnaissance des antigènes de la cellule  $\beta$  va conduire la différenciation du lymphocyte T vers un phénotype effecteur, pathogène.
- La dernière étape a lieu dans l'îlot pancréatique, où ces lymphocytes T pathogènes prennent le dessus sur les régulateurs et commencent à détruire les cellules  $\beta$ .



## 6 Aspects cliniques du DT1

### 6.1 Diagnostic du DT1

Dans la majorité des situations, le diagnostic clinique fait suite à la découverte du syndrome cardinal : une hyperglycémie caractéristique qui évolue continuellement vers des valeurs de plus en plus élevées au fil des semaines, associée à une polyurie-polydipsie-polyphagie et un amaigrissement significatif (jusqu'à 20% du poids de base). Une asthénie et des troubles visuels accompagnent parfois le syndrome cardinal.

La découverte du DT1 peut également être faite suite à une acidocétose. Dans un tiers des cas, une acidocétose diabétique est observée chez les patients, notamment les plus jeunes enfants. Cette complication est le reflet d'une élévation de l'acidité du sang liée à une accumulation de substances toxiques dans l'organisme, les corps cétoniques, issues de la transformation des graisses en l'absence de glucose. L'acidocétose diabétique est caractérisée par différents symptômes tels qu'une dyspnée, des vomissements, des douleurs abdominales et une altération de la conscience allant de la somnolence (40% des cas) jusqu'au coma (10% des cas).

Le diagnostic paraclinique complète et confirme le diagnostic clinique à travers des examens complémentaires tels que :

- La confirmation de l'hyperglycémie selon les critères de l'OMS
- La confirmation de l'insuffisance de la sécrétion de l'insuline, insulinopénie, via
  - o Le dosage de l'insulinémie
  - o Le dosage du peptide C, composant de l'insuline et élément d'évaluation de la fonction résiduelle des cellules  $\beta$
  - o Le dosage du glucose dans les urines, car une glycosurie implique des hyperglycémies sur du long terme.
  - o Le dosage de l'acétone dans les urines dont la présence suppose une carence en insuline.
- La confirmation d'une acidocétose, définie par
  - o Une glycémie supérieure à 11 mmol/L (>2g/L)
  - o Un pH veineux inférieur à 7.30 et/ou des bicarbonates inférieurs à 15mmol/L

- Une cétonémie supérieure à 0.6 mmol/L.
- La confirmation d'une réaction auto-immune, par la recherche d'auto-anticorps circulants, résultats de l'agression du système immunitaire. Dans 95% des cas il est détecté au moins l'un de ces anticorps [29] :
  - les anticorps anti-îlots (ICA) ;
  - les anticorps anti-GAD (décarboxylase de l'acide glutamique). Ils s'observent à tout âge et persistent pendant toute la durée de l'évolution.
  - les anticorps anti-IA2 ; *islet antigen number 2*, apparentés à une tyrosine phosphatase
  - les anticorps anti-insuline, surtout observés chez les patients âgés de moins de 15 ans.
  - Les anticorps anti Zn T-8. Cette molécule est un transporteur qui contrôle les mouvements du Zinc impliqués dans la stabilisation de la molécule d'insuline.
- La confirmation de la susceptibilité génétique par la recherche des haplotypes (gènes HLA de classe II), même si dans la majorité des cas, les néo-diabétiques n'ont pas de proches familiaux diabétiques.

Lorsque les premiers signes cliniques apparaissent, il ne reste plus que 10 à 20% des cellules  $\beta$  fonctionnelles, la maladie a évolué sans faire de bruit depuis déjà quelques temps.

## 6.2 Complications du DT1

Le diabète est une des principales causes de complications rénales, de cécité, d'amputation, de maladies cardiovasculaires et de mort prématurée.

De par la nature de la pathologie et son évolution, les diabétiques se trouvent confrontés à plusieurs types de complications microvasculaires et macrovasculaires.

### 6.2.1 Les atteintes microvasculaires.

Les microangiopathies du diabétique impactent notamment le système rénal et la rétine, conséquences qui ont des répercussions importantes sur la morbidité des patients.

### 6.2.1.1 La rétinopathie diabétique

La rétinopathie est la première cause de cécité chez les adultes dans les pays développés [30].

En France, près d'un diabétique sur deux est porteur d'une rétinopathie. Cette complication touche plus les DT1 (90% d'entre eux) que les DT2 (60%) après 20 ans de diabète [31].

Les hyperglycémies fragilisent la paroi des capillaires rétiniens entraînant une perméabilité vasculaire qui sera responsable d'une part d'une diffusion des éléments sanguins dans la rétine par rupture de la barrière hémato-rétinienne et d'autre part d'une occlusion vasculaire à l'origine d'ischémies conduisant à une baisse de l'oxygénation de certaines zones de la rétine. En réaction, de nouveaux vaisseaux sont créés mais ceux-ci sont plus fragiles. Le phénomène s'amplifie et s'étend jusqu'au centre de la rétine, zone appelée macula, qui s'épaissit jusqu'à devenir un œdème maculaire, causant une baisse de l'acuité visuelle sans forcément être réversible [32].

Les nouveaux vaisseaux peuvent également, du fait de leur fragilité, saigner dans le vitré devant la rétine et causer une perte de vision.

Un contrôle glycémique strict permet d'éviter ou de ralentir l'apparition de la rétinopathie, tout comme un contrôle tensionnel optimal.

Si la rétinopathie s'installe, une prise en charge par photocoagulation focale permet de réduire le risque de cécité [33].

### 6.2.1.2 La néphropathie diabétique

Un tiers des patients diabétiques développe une néphropathie diabétique [34]. Le diabète est ainsi devenu la première cause d'insuffisance rénale de stade 5 (phase terminale avec un Débit de Filtration Glomérulaire <5ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) dans les pays développés [35].

La néphropathie diabétique se manifeste par une albuminurie qui évolue lentement et s'aggrave avec le temps. Contrairement à la rétinopathie, la néphropathie évolue en silence, sans aucun signe clinique jusqu'à l'apparition tardive d'une hypertension artérielle.

Les hyperglycémies, sur le long terme, provoquent un épaississement des membranes de filtration rénales ce qui réduit la capacité de filtration du rein. Celui-ci, ne va plus éliminer

certaines déchets toxiques qui vont s'accumuler et laisser passer l'albumine. Une microalbuminurie, synonyme d'une élimination dans les urines d'albumine, témoigne d'une atteinte glomérulaire. La microalbuminurie s'aggrave en néphropathie au bout d'une dizaine d'années. Le débit de filtration glomérulaire diminue progressivement, l'insuffisance rénale s'installe et évolue vers la phase terminale. Le dépistage d'une néphropathie passe par la recherche d'une microalbuminurie, caractéristique de la pathologie.

Cette évolution est favorisée par des hyperglycémies, une hypertension artérielle, la consommation de tabac, l'âge, les dyslipidémies et la susceptibilité génétique.

Elle est par contre limitée par une diminution d'apports protéiques, un contrôle strict de la tension avec intervention pharmacologique si besoin, l'arrêt de la consommation de tabac et un contrôle de la cholestérolémie.

#### 6.2.1.3 La neuropathie

La neuropathie diabétique se définit comme l'atteinte des nerfs due à des hyperglycémies récurrentes qui endommagent les vaisseaux sanguins nourrissant les nerfs. Les axones subissent une démyélinisation qui se manifeste par des dysfonctionnements tels que des ralentissements des messages nerveux.

La moitié des diabétiques présentent une neuropathie après 25 ans de pathologie [36].

Le symptôme le plus habituel est la polynévrite : le diabétique présente des douleurs (généralement nocturnes), des altérations de la sensibilité profonde et de la sensibilité superficielle tactile, thermique et douloureuse. Ces altérations touchent presque exclusivement les membres inférieurs.

La polynévrite s'accompagne couramment de troubles trophiques (mauvais apport circulatoire), notamment au pied qui peut être l'objet d'ulcérations au niveau des points de pression appelée le mal perforant plantaire. Le pied diabétique est la première cause d'amputation non traumatique dans les pays occidentaux. 1% des diabétiques subissent une amputation d'un membre inférieur [37].

La neuropathie peut également être végétative. Elle se manifeste par une perturbation du système cardiaque (hypotension orthostatique), du système génital (difficulté de miction et impuissances), des glandes sudorales, du système digestif (notamment des problématiques liées à l'intestin), ou encore une perturbation de la fonction pupillaire.

## 6.2.2 Les atteintes macrovasculaires

En termes d'atteintes macroangiopathiques, les principaux événements menant à une surmortalité et une surmorbidité des diabétiques concernent les pathologies coronariennes et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Les pathologies liées aux artères des membres inférieurs complètent le podium.

Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire et est responsable de l'accélération et de l'aggravation de l'athérosclérose et des thromboses. Les complications cardiovasculaires majeures causent environ 80% de la mortalité totale chez les patients diabétiques [38].

### 6.2.2.1 La cardiopathie ischémique

La cardiopathie ischémique est la première cause de mortalité dans le monde. En France, la moitié des infarctus du myocarde annuels se compliquent par un décès.

L'étude Framingham a découvert que les hommes diabétiques ont 2 fois plus de pathologies cardiaques et les femmes diabétiques 3 à 5 fois plus que les non diabétiques [39].

Dans l'étude ENTRED (Échantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques) de 2001, 20% des médecins constataient une complication macrovasculaire chez leurs patients et 17 % des patients diabétiques interrogés déclaraient avoir eu une complication ischémique cardiaque.

Les complications cardiaques ischémiques peuvent se présenter sous forme d'angor ou d'infarctus du myocarde.

La hausse du risque d'infarctus chez les sujets diabétiques s'explique par plusieurs éléments :

- L'athérosclérose qui est plus répandue que chez un non diabétique
- L'altération de la structure des vaisseaux qui rend la vascularisation plus compliquée

- L'hypercoagulabilité associée aux hyperglycémies. L'inflammation systémique engendrée par les hyperglycémies conduit à une libération d'IL6 et qui mène à une hausse de production de fibrinogène résultant à une hypercoagulabilité.
- Les dysfonctionnements métaboliques qui empêchent les mécanismes de compensation, tels que l'augmentation du tonus sympathique ou une compensation de la fonction cardiaque, d'être suffisants.

#### 6.2.2.2 Athérosclérose carotidienne

L'athérosclérose carotidienne se complique généralement en Accident Vasculaire Cérébral ischémique, qui est la deuxième cause de mortalité chez les personnes âgées dans le monde [40]. L'épaisseur des couches intima (comprenant l'endothélium) et média augmente plus rapidement chez les diabétiques, encore plus lorsque le diabète n'est pas équilibré.

Les patients diabétiques ont 2 à 3 fois plus de risques d'être victimes d'AVC que le reste de la population [41]. La prise de statines en tant que traitement préventif peut freiner la progression de l'athérosclérose et ainsi retarder la survenue d'accidents vasculaires [42].

#### 6.2.2.3 Artérite des membres inférieurs

L'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) est une manifestation de l'athérosclérose, et a une incidence trois fois plus élevée chez les diabétiques.

L'athérosclérose est la cause d'un flux sanguin insuffisant dans les muscles de la jambe. Ce phénomène est à l'origine de crampes douloureuses qui apparaissent pendant la marche et sont soulagées par du repos : c'est la claudication intermittente.

Une prise en charge pharmacologique peut être mise en place via une statine ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Si l'artérite devient grave, une revascularisation par angioplastie ou pontage vasculaire peut s'avérer nécessaire afin d'éviter une amputation.

### 6.3 Maladies auto-immunes associés

Environ 30% des patients diabétiques de type 1 présentent d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'autres organes.

Il s'agit :

- Dans la majorité des cas (30%) de dysthyroïdies, trois fois plus fréquentes chez les DT1 que dans la population générale. Il s'agit, entre autres, de la maladie de Basedow ou la thyroïdite d'Hashimoto. Il est important de spécifier qu'une dysthyroïdie complique le contrôle strict des glycémies du diabétique du fait que celle-ci rend instable le taux de glucose sanguin et a une répercussion sur les complications cardiovasculaires du patient.
- La maladie cœliaque dont la prévalence est de 7% (contre 1% dans la population générale) et peut atteindre 10% chez les enfants diabétiques. Dans ce cas, il est nécessaire d'instaurer un régime sans gluten afin de s'assurer d'un équilibre glycémique et d'une croissance physiologique normale. Le dépistage de la maladie cœliaque est recommandé lors de la découverte du diabète, car celle-ci est liée à une hausse du risque de développer un lymphome.
- La maladie d'Addison, définie par un déficit de sécrétion de la glande surrénale, dû à une réaction auto-immune. Une sécrétion insuffisante de cortisol est à l'origine d'hypoglycémie plus fréquentes et plus sévères, pouvant mener à des comas hypoglycémiques.

Il n'existe pas actuellement de fréquence recommandée pour le dépistage d'autoanticorps liés à ces pathologies mais il peut être envisagé de le réaliser au moins tous les deux ans.

Le diabète de type 1 associé à différentes pathologies endocriniennes auto-immunes peuvent se regrouper sous forme de syndromes appelés les Polyendocrinopathies auto immunes (PEAI). Il en existe deux types [43] :

- Les PEAII de type II : qui est la forme la plus fréquente et qui associe la maladie d'Addison avec une autre affection auto-immune, particulièrement thyroïdienne. Ce syndrome survient plutôt à l'âge adulte avec une prédominance féminine.

- Les PEAI de type I : qui est plus rare et qui associe la maladie d'Addison avec une candidose chronique et une hypoparathyroïdie auto-immune. Ce syndrome apparaît plutôt durant l'enfance.

Le syndrome IPEX (pour Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked, catégorisé comme une PEAI de type III) est encore plus rare et associe un DT1, une entéropathie sévère et d'autres atteintes auto immunes. Ce syndrome est lié à une mutation du chromosome X et est responsable d'une perte de fonction des lymphocytes T régulateurs qui mène vers une auto-immunité diffuse Il se révèle surtout chez le nouveau-né ou dans la jeune enfance et il est responsable de mort prématurée. [\[44\]](#).



Chez l'homme, dans plus de 85% des cas il n'existe pas d'antécédents familiaux lors d'une découverte d'un diabète de type 1. Pourtant, plusieurs études indiquent qu'il subsiste une prédisposition génétique au DT1. En effet, avoir un parent proche diabétique augmente de 20 à 30 fois le risque de développer un DT1 (5 à 10 % des malades ont des antécédents familiaux alors que la prévalence dans la population générale est de 0,3 %). La disposition génétique est encore plus marquée pour des jumeaux. En effet, la prévalence pour les jumeaux hétérozygotes est de 10 à 20% et celle des jumeaux monozygotes peut atteindre les 70%. Tous ces éléments démontrent l'impact majeur de la génétique dans l'apparition du diabète insulino-dépendant. Nous nous intéresserons dans une première partie aux différents gènes impliqués dans la survenue du DT1.

La prédisposition génétique ne peut expliquer à elle seule l'augmentation de l'incidence du DT1 observée depuis 20 ans, en particulier chez les enfants de moins de 5 ans. La différente distribution géographique des cas de diabète de type 1 avec des gradients européens Nord-Sud combinée avec l'augmentation de l'incidence chez des enfants de populations migrantes provenant de pays à faible incidence sous-entendent qu'il existe de fortes interactions avec l'environnement.

Des conditions de vie modifiées avec notamment une réduction de l'exposition précoce à des pathogènes a été mentionnée comme cause potentielle de cette augmentation de cas (théorie hygiéniste). Actuellement, il est suggéré que le DT1 soit une maladie multifactorielle au cours de laquelle, sur un terrain génétique de susceptibilité, des facteurs environnementaux interviennent pour déclencher et/ou moduler, de façon positive ou négative, l'évolution de la maladie auto-immune. Nous prendrons le temps d'examiner chacune des hypothèses environnementales mentionnées dans la littérature censée favoriser la progression de l'auto-immunité au diabète de type 1.

## 7 Facteurs génétiques du DT1

### 7.1 Susceptibilité génétique - Quel risque d'avoir le diabète

Le DT1 apparaît sur un terrain génétique prédisposant complexe. Le risque de développer un DT1 chez la progéniture est plus élevé si le père a lui-même la pathologie (6%) par rapport à la mère (2%) [45][46].

Par ailleurs, le risque pour un jumeau dizygote est plus élevé (10% à 20%) que le risque pour un frère ou une sœur non jumelle ayant des gènes de risque HLA similaires (6%) [46]., ce qui suggère que l'environnement intra-utérin peut jouer un rôle dans le déclenchement de la pathologie. Enfin, le risque pour un jumeau monozygote est supérieur à 50 % ; étonnamment, le diagnostic du deuxième jumeau peut survenir plusieurs décennies après le jumeau index, soulignant la complexité des interactions génétiques et environnementales qui sous-tendent la maladie.

La transmission du DT1 est complexe et renvoie un caractère multigénique : la maladie découle de l'effet combiné de plusieurs gènes, ayant chacun un poids faible, interagissant entre eux mais également avec des facteurs non génétiques.

Jusqu'à aujourd'hui, seule la stratégie gène candidat a donné des résultats dans l'identification des gènes susceptibles d'engendrer un DT1. Cette stratégie consiste à rechercher et analyser les variants génétiques de gènes dont la fonction pourrait jouer un rôle dans la pathologie en question.

Tous les gènes de susceptibilité au DT1 sont impliqués (figure 16) :

- Soit dans la présentation de l'antigène : le gène Human Leucocyte Antigen (HLA) de classe II et le gène de l'insuline.
- Soit dans l'activation des lymphocytes T CD4+ : le gène codant pour le cofacteur CTLA4 et le gène de la phosphatase LYP.

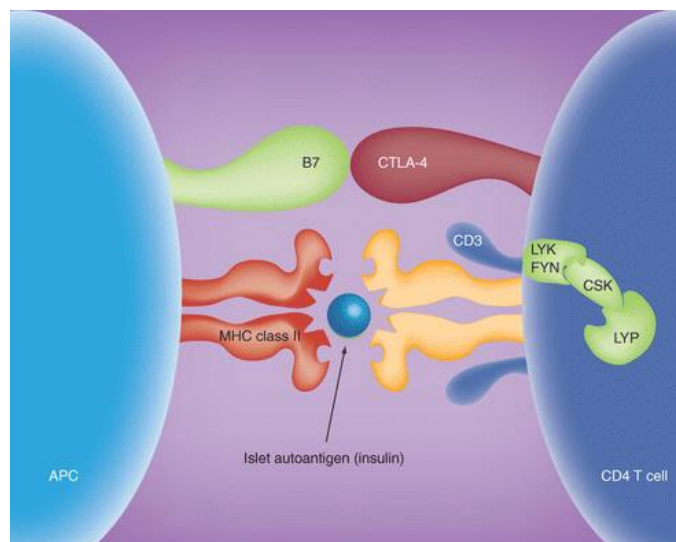


Figure 16 : les gènes actuellement connus susceptibles de déclencher le diabète de type 1 [Source : <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/bmm.09.7>, consultée le 15/08/2021]

## 7.2 Les gènes prédisposant au DT1

Le screening du génome humain a permis d'identifier dix-huit régions génomiques différentes participant à la prédisposition au DT1. Ces 18 loci sont étiquetés de IDDM1 à IDDM18 (Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) [48]. Nous nous intéressons aux principaux candidats dans le développement du DT1 à savoir l'IDDM1, locus du gène du CMH, l'IDDM2 locus du gène de l'insuline INS et l'IDDM 12, locus du gène CTLA4.

### 7.2.1 Gènes du CMH

La prédisposition génétique est liée principalement aux gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Le CMH est localisé sur le bras court du chromosome 6 et joue un rôle essentiel dans les réactions immunitaires.

Ces gènes codent pour les glycoprotéines HLA (Human Leukocyte Antigen) de classe I et II. Ces molécules agissent lors de la présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T et conditionnent la réponse immunitaire de type cellulaire.

Les gènes HLA de classe II participent pour 50% au risque génétique de DT1. Deux haplotypes particuliers sont associés au DT1 : l'haplotype DR3 et l'haplotype DR4.

Plus de 90% des sujets diabétiques insulino-dépendants présentent l'un ou l'autre de ces haplotypes contre 40% dans la population générale. Le risque est maximal lorsque les deux sont présents [49].

Inversement, la présence de l'haplotype DR15 est plus rare chez le DT1 (1% contrairement aux 20% de la population générale). Or celui-ci confère une protection vis-à-vis du DT1 et est dominant sur la prédisposition des haplotypes DR3 et DR4.

En plus de leur effet prédisposant dans la survenue du DID, les gènes HLA participent également dans l'expression phénotypique de la maladie. En effet, la fréquence des hétérozygotes DR3/DR4 est plus élevée lorsque la survenue du diabète est précoce [50], ainsi, les sujets DR3/DR4 sont susceptibles d'évoluer plus rapidement vers le diabète.

La preuve de l'implication des haplotypes DR3 et DR4 est décrite chez les souris transgéniques, mais les mécanismes par lesquels les molécules HLA mènent au DT1 ne sont pas encore bien compris aujourd'hui.

### 7.2.2 « Variable Number of Tandem Repeats » (VNTR) du gène de l'insuline

D'autres gènes, en dehors du CMH, participent à la susceptibilité génétique du DT1. Le gène de l'insuline INS présent sur le chromosome 11 comporte des éléments variables (Variable Number Tandem Repeat) qui accentuent l'apparition de la maladie. Le VNTR du gène de l'insuline a été identifié comme étant un locus de susceptibilité et contribue pour 10% à la susceptibilité génétique au DT1 [51].

Trois classes de VNTR ont été indentifiées :

- Les allèles de classe I (courts, formés de 20 à 63 répétitions de 14-15 bases), qui prédisposent au diabète de type 1. Leur présence augmentent le risque de DT1 de 2 à 5 fois.
- Les allèles de classe II (intermédiaires, 64 à 139 répétitions)
- Les allèles de classe III (longs, 140 à 210 répétitions), ont plutôt un effet protecteur (2 à 5 fois moins de risque de développer un DT1 parmi les porteurs) [52].

On retrouve 70% de classe I et 30% de classe III chez les caucasiens [53].

### 7.2.3 Le gène CTLA4

Le gène CTLA4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen-4*) est localisé sur le chromosome 2 (IDDM12).

Les lymphocytes T activés expriment à leur surface la molécule CTLA4 qui joue un rôle régulateur négatif. En effet, son interaction avec la molécule B7 exprimée par les CPA conduit à l'apoptose des lymphocytes activés, ainsi la réponse immune se retrouve limitée.

Chez l'homme, différents polymorphismes du gène CTLA4 ont été décrits. De nombreuses études ont montré une association entre ces polymorphismes et le DT1, mais aussi une association avec d'autres pathologies auto-immunes telles que la maladie de Basedow ou le lupus érythémateux disséminé [54].

### 7.2.4 Autres gènes candidats

Le gène PTPN22 (Protein Tyrosin Phosphatase) est un gène de susceptibilité à l'auto-immunité associé à différentes pathologies telles que la maladie de Basedow ou la polyarthrite rhumatoïde. Sa contribution dans le DT1 est estimée à 1%. Le gène PTPN22 code pour la phosphatase LYP qui participe à la régulation de l'activation des lymphocytes. La présence d'un polymorphisme de ce gène est associée à une apparition plus précoce d'anticorps anti insuline conduisant au DT1 [55].

L'interleukine 12, codée par une région de l'IDDM18, est une cytokine qui régule la réponse des lymphocytes T et permet la production d'IFN  $\alpha$ . Il a été montré dans une étude qu'il existe une forte association entre l'IDDM18 et la survenue du DT1 [56].

L'IDDM7 est la région codant pour le gène du récepteur de l'interleukine 1. L'IL1 est un autre candidat par son effet cytotoxique sur les cellules  $\beta$  et l'expression de son récepteur sur les îlots de Langerhans. Une association entre un polymorphisme du récepteur et le DT1 a été montré dans certaines populations, association encore plus solide chez des sujets n'exprimant pas les allèles DR3 et DR4 [57].

Le récepteur de la vitamine D (VDR) est exprimé au sein des cellules  $\beta$ . Là aussi, différents polymorphismes ont été associés avec le DT1 [58].

Il est intéressant de se demander comment les gènes peuvent agir pour prédisposer un sujet au DT1. Les gènes modulent le potentiel auto-immun d'un sujet via le contrôle de la prolifération et de l'expansion des lymphocytes T réactifs. Le contrôle de l'auto-immunité est dépendant de deux mécanismes de tolérance, l'un central dans le thymus, l'autre périphérique dans les ganglions pancréatiques et les îlots de Langerhans.

Certains des gènes agissent au niveau de la tolérance centrale, tels que l'INS VNTR qui est capable de contrôler l'expression de l'insuline au niveau du thymus. Une expression amoindrie d'insuline dans le thymus conduit à une élimination moins efficace des lymphocytes T anti insuline et à leur présence en plus grande quantité dans la circulation.

D'autres gènes agissent au niveau périphérique. Les polymorphismes du gène de la molécule CTLA4, qui joue un rôle négatif dans l'activation des lymphocytes T, codent pour des molécules moins efficaces, ce qui réduit la performance de la limitation [59].

En conclusion, les déterminants génétiques du développement du processus auto-immun sont les gènes du CMH de classe II (locus IDDM1) qui comptent pour plus de la moitié du risque. Le terrain de prédisposition étant multigénique, d'autres gènes interviennent tels que le nombre variable de répétitions en tandem (VNTR) situées en amont des gènes de l'insuline INS (IDDM2) ou le gène codant pour la molécule CTLA4 (IDDM12). La susceptibilité du diabète est liée à l'effet conjoint de différents gènes du CMH et d'autres gènes non CMH ayant une action au niveau du thymus ou directement au niveau des cellules  $\beta$ .

## 8 Facteurs environnementaux du DT1

Différentes données montrent clairement que l'intervention de facteurs environnementaux est nécessaire dans la pathogénie du diabète de type 1. En effet, seuls 10 % des sujets porteurs d'une prédisposition génétique développeront un diabète de type 1. Autre argument, en Europe, le risque de DT1 diffère considérablement chez les individus dont la génétique est proche mais séparés par des frontières socio-économiques. Il a été observé, dans une étude de comparaison d'incidence de DT1 chez des enfants de moins de 15 ans finlandais comparé à ceux habitant à la frontière russe dans la république de Carélie, qu'il existe une différence d'un facteur 6 de l'incidence entre ces deux populations bien que les génotypes prédisposant HLA DR3/4 soient identiquement fréquents [60]. D'autres études scandinaves mettent en évidence des faits similaires [61] [62]. De plus, les populations migrantes d'une zone de faible incidence vers une zone de forte incidence présentent finalement le même risque de développer un DT1 que les populations natives du pays d'accueil. Par exemple, l'incidence du DT1 des enfants pakistanais vivant en Angleterre est la même que celles des enfants anglais, soit 11/100 000 alors qu'elle n'est que de 0.1/100 000 au Pakistan.

Enfin, l'argument le plus important concerne l'incidence mondiale qui a rapidement augmentée dans les dernières décennies. Cette hausse s'est faite au sein d'une même génération, ce qui représente un rythme trop élevé pour découler uniquement de modifications au niveau des gènes de susceptibilité à la maladie. L'environnement a donc une part de responsabilité.

Les connaissances sur l'influence des facteurs environnementaux dans la survenue du DT1 résulte surtout d'études épidémiologiques et aucune preuve n'a été mise en évidence d'un quelconque initiateur directe de l'auto immunité.

Il est désormais admis que le développement d'auto-anticorps contre les cellules  $\beta$  est induit après qu'un individu génétiquement sensible a été exposé à un facteur environnemental présumé qui déclenche une perte de régulation immunitaire [63].

Malgré la forte prédisposition génétique, la majorité des patients qui développent un diabète n'a pas de contexte familial (> 85 %). En raison de cette complexité et des coûts, l'utilisation des marqueurs génétiques dans le dépistage n'est pas une pratique courante. Mais l'identification des causes environnementales influençant le risque de développer un DT1 et une meilleure compréhension de la cause au niveau individuel pourrait permettre de prévenir ou de retarder la maladie.

Dans cette dernière partie nous étudierons et discuterons les hypothèses présentées dans la littérature qui pourraient expliquer la croissance de l'incidence du DT1.

## 8.1 Les agents infectieux

Voilà maintenant presque un siècle que les virus sont suspectés comme étant la cause principale du DT1 [64]. Depuis, de nombreuses études ont jumelé la survenue d'une infection virale et le développement secondaire d'un DT1.

La relation entre infections virales et le déclenchement ou l'amplification de la réponse auto-immune conduisant au DT1 est basée sur des arguments indirects, surtout épidémiologiques.

En effet, diverses études menées en Angleterre, Suède et Finlande [65] ont montré une apparition d'auto-anticorps dans des zones géographiques relativement restreintes, sur des périodes courtes et suivant des saisons spécifiques chez des enfants à risques génétiques. Les spécialistes suggèrent qu'il existe un rôle potentiel d'infections périnatales.

Les entérovirus, le virus de la rubéole, le virus des oreillons, le cytomégalovirus et le virus de la varicelle sont les agents incriminés [66].

Outre la rubéole congénitale qui peut avoir pour complication, après 5 à 25 ans, un diabète auto immun, la destruction des cellules  $\beta$  par une infection cytopathogène sont rares.

### 8.1.1 Les Entérovirus

Les entérovirus humains sont devenus les principaux suspects dans le développement et la progression du DT1. Cette hypothèse est fondée sur la base des fréquences de détection autour de l'apparition clinique chez les patients, et de leur capacité à déclencher rapidement une hyperglycémie, que ce soit chez la souris diabétique non obèse (NOD) [67] et chez les êtres humains [68].



Les entérovirus sont ceux pour lesquels le plus grand nombre d'études ont été conduites afin de déterminer l'impact réel sur l'auto-immunité. Ces virus ont un tropisme pour les îlots pancréatiques humains in vivo et in vitro [69] et ont été détectés dans le pancréas de patients récemment diagnostiqués avec un DT1.

Dans le cadre de la prévention du DT1 en Finlande, une équipe de scientifiques a tenté de déterminer si la présence d'entérovirus dans les selles était associée à l'apparition d'une auto-immunité des îlots de Langerhans [70]. Les résultats suggèrent que les infections à entérovirus, diagnostiquées en détectant l'ARN viral dans les selles, sont associées au développement d'une auto-immunité des îlots avec un décalage de plusieurs mois. Les entérovirus les plus souvent retrouvés sont les entérovirus A.

Par ailleurs, l'entérovirus Coxsackie B4 (CBV) est considéré comme le principal suspect. Effectivement, une présence d'immunoglobulines M anti-entérovirus ou d'ARN viral observée au cours du premier trimestre de la grossesse expose l'enfant à un risque accru d'avoir un DT1 d'un facteur 13. Il en est de même chez les sujets récemment diabétiques, l'ARN du virus CBV est détecté plus fréquemment que dans la population générale [71].

Par ailleurs, il a été démontré dans des études prospectives la relation chronologique entre la concentration d'auto-anticorps anti îlots et des marqueurs d'infections par CBV chez des enfants atteints de DT1 [72]. Les virus Coxsackie, qui contiennent un peptide homologue à l'acide glutamique décarboxylase 65 (GAD65), sont souvent observés dans l'enfance et sont connus pour avoir des effets sur le pancréas.

Enfin, des fragments de génome ou de protéines entérovirales ont été détectés dans des îlots pancréatiques chez des sujets diabétiques ou pré diabétiques. En effet, il existe une détection plus fréquente de l'immunoréactivité de la protéine entérovirale VP1 dans les cellules  $\beta$  des enfants atteints de diabète de type 1 que chez les témoins du même âge [73].

Une étude transversale menée en Europe en 2005 est venue corroborer les études antérieures qui suggéraient une association entre les CBV et le DT1 [74]. L'objectif était d'évaluer l'association entre entérovirus et diabète de type 1 en mesurant les anticorps spécifiques contre les CVB. Un groupe de 249 enfants DT1 a été recruté et comparé avec un groupe témoin apparié selon la période d'échantillonnage, le sexe, l'âge et le pays des sujets recrutés. Ont participé à cette étude des enfants finlandais, suédois, anglais, français et grecques.

Les anticorps contre le CVB1 étaient plus fréquents, d'un facteur de 1.7, chez les enfants diabétiques que chez les enfants témoins, soulignant le rôle possible de CVB en tant que type de virus diabétoène.

Les CVBs sont impliqués dans la pathogénie du diabète de type 1 et leur inoculation est capable de provoquer l'apparition d'un diabète chez certaines souches de souris dites « susceptibles» [75].

En 2019, l'étude TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) a rapporté qu'une longue durée d'excrétion fécale de l'entérovirus B est associée à un risque environ trois à quatre fois plus élevé d'auto-immunité des îlots de Langerhans [76].

Depuis 1993, l'étude DAISY (Diabetes and Autoimmunity Study in the Young) [77], a suivi deux cohortes de jeunes patients : un groupe dont les sujets sont apparentés à des patients diabétiques de type 1 (fratrie ou descendants) et une cohorte de nouveau-nés issus de la population générale.

L'objectif était de réaliser annuellement des bilans d'auto immunité chez ces enfants. Les résultats ont montré que le risque de progression vers un DT1 après la détection d'ARN entéroviral dans le sérum est significativement plus élevé qu'après un test d'ARN entéroviral sérique négatif. Cette nouvelle observation suggère que la progression de l'auto-immunité des îlots vers le diabète de type 1 peut croître après une infection à entérovirus caractérisée par la présence d'ARN viral dans le sang.

Enfin, une méta-analyse regroupant 24 articles et comprenant au total près de 4500 participants ayant pour critère principal l'association entre infection à entérovirus et l'auto-immunité conduisant au DT1 ou au DT1 directement [78]. Il a été montré une association significative entre l'infection à entérovirus et l'auto-immunité liée au diabète de type 1 (Odds ratio de 3.7) et le DT1 clinique (Odds ratio de 9.8).

Les études associant entérovirus et DT1 ne manquent pas et suggèrent toutes qu'un lien de cause à effet existe sans toutefois expliquer le mécanisme mis en jeu.

### 8.1.2 Autres infections

En 2018, une étude norvégienne a cherché à savoir si les infections grippales pandémiques et saisonnières sont associées à un risque accru ultérieur de DT1[79].

L'étude portait sur les norvégiens de moins de 30 ans entre 2006 et 2014. 2.5 millions d'entre eux ont connu un diagnostic de grippe durant cette période.

Il n'a pas été constaté d'association claire entre une infection grippale pandémique et le DT1. Cependant, il a été remarqué un excès de DT1 dans les sous-groupes ayant contracté la grippe pandémique A (H1N1) de 2009.

Ce résultat suggère que les infections respiratoires peuvent jouer un rôle dans l'étiologie du DT1, mais davantage d'études sont nécessaires pour confirmer ou infirmer cette hypothèse.

D'autres études ont été menées afin de caractériser l'impact des infections des voies respiratoires dans la petite enfance sur le risque d'auto-immunité chez des enfants prédisposés génétiquement.

Une première étude [80], déclarative, menée en Norvège demandait à des parents d'enfants génétiquement prédisposés au DT1 si l'enfant avait contracté « une pneumonie, une bronchite ou un virus respiratoire syncytial durant la durée de l'étude ». Pour 40 % des cas, une « pneumonie, bronchite ou virus respiratoire syncytial » a été signalée (entre 0.5 et 4 ans) avant ou au début de l'auto-immunité. Pour 22% des non-cas, une « pneumonie, bronchite ou virus respiratoire syncytial » a été signalée dans le même groupe d'âge. Il a été conclu qu'il existe un risque accru d'auto-immunité dans la petite enfance lorsque l'enfant a présenté une infection des Voies Respiratoires Inférieures (VRI).

Dans une cohorte de nourrissons de Tasmanie [81], les enfants présentant une infection précoce des voies respiratoires supérieures lors d'une visite à 5 semaines ou une infection de l'oreille lors d'un entretien à 12 semaines étaient à risque plus élevé de développer un diabète de type 1.

Les infections respiratoires de la petite enfance étant un facteur de risque potentiel pour le développement du DT1, une étude allemande [82] a essayé d'évaluer les fenêtres temporelles critiques potentielles. L'objectif était d'examiner si les expositions précoces, à court terme ou cumulatives à des épisodes d'infections et de fièvres au cours des 3 premières années de la vie sont associées à l'initiation d'une auto-immunité persistante des îlots de Langerhans chez les enfants présentant un risque accru de DT1. Les résultats indiquent qu'un risque accru de séroconversion d'auto-anticorps des îlots de Langerhans est associé à des infections

respiratoires au cours des 6 premiers mois de vie (Hazard ratio de 2.27). Un nombre plus élevé d'infections respiratoires au cours des 6 mois précédant la séroconversion des auto-anticorps des îlots est également associé à une augmentation du risque (HR = 1.42).

Les observations préalables ont ensuite été soutenues par deux études indépendantes [83] [84].

Depuis quelques années, la bactérie à l'origine de la paratuberculose, *Mycobacterium Avium* subspecies *Paratuberculosis* (MAP), est suspectée par certains spécialistes du fait d'un potentiel rôle dans la pathogenèse du DT1 [85]. La bactérie MAP est très répandue, décelable dans le lait et les produits laitiers [86], du fait de sa capacité à survivre à la pasteurisation et à la chloration.

En Sardaigne, une des régions où l'incidence est la plus élevée au monde, il est remarqué une prévalence élevée d'infection MAP chez les patients atteints de DT1 [87] [88] [89].

En effet, l'ADN MAP a été détecté chez 63% des patients sardes ayant un DT1, contre 16% chez les sujets sains [90]. De même, la protéine d'enveloppe MAP MptD a été détectée chez 47% des patients sardes DT1, mais seulement chez 13% des individus sains [85].

### 8.1.3 Potentiels mécanismes d'action [91]

Les virus peuvent être impliqués dans l'activation ou l'amplification de processus auto-immuns par différentes voies (Figure 17) :

- 1) La théorie de l'effet cytopathogène indique que certaines infections virales peuvent conduire à des anomalies fonctionnelles et a posteriori à la mort des cellules  $\beta$ . Durant la lyse cellulaire, des auto-antigènes cryptiques sont libérés et conduisent à une activation secondaire de lymphocytes T auto-réactifs, intolérants pour ces auto-antigènes. Les lymphocytes T, n'ayant pas subi la sélection négative dans le thymus, induisent une réponse auto-immune vis-à-vis des cellules  $\beta$ . Ce processus peut être l'élément déclencheur de la maladie ou être à l'origine d'une amplification d'une auto-immunité préexistante.

- 2) La théorie du mimétisme moléculaire stipule qu'il existe une homologie structurale entre l'agent infectieux et les protéines de surface des cellules du système immunitaire transformant une réponse immunitaire physiologique vis-à-vis de l'antigène exogène en une réponse pathogène pour les cellules  $\beta$  [92]. Il a été rapporté de nombreuses homologies chez la souris NOD, notamment l'homologie entre la GAD65 et la protéine P2-C de CBV, mais actuellement aucune preuve directe n'a été apportée.
- 3) L'effet bystander est le nom donné au mécanisme d'activation non spécifique de l'antigène. L'infection virale conduit à une production locale de cytokines qui à leur tour activent des lymphocytes T auto-réactifs qui étaient jusque-là quiescents, au repos.

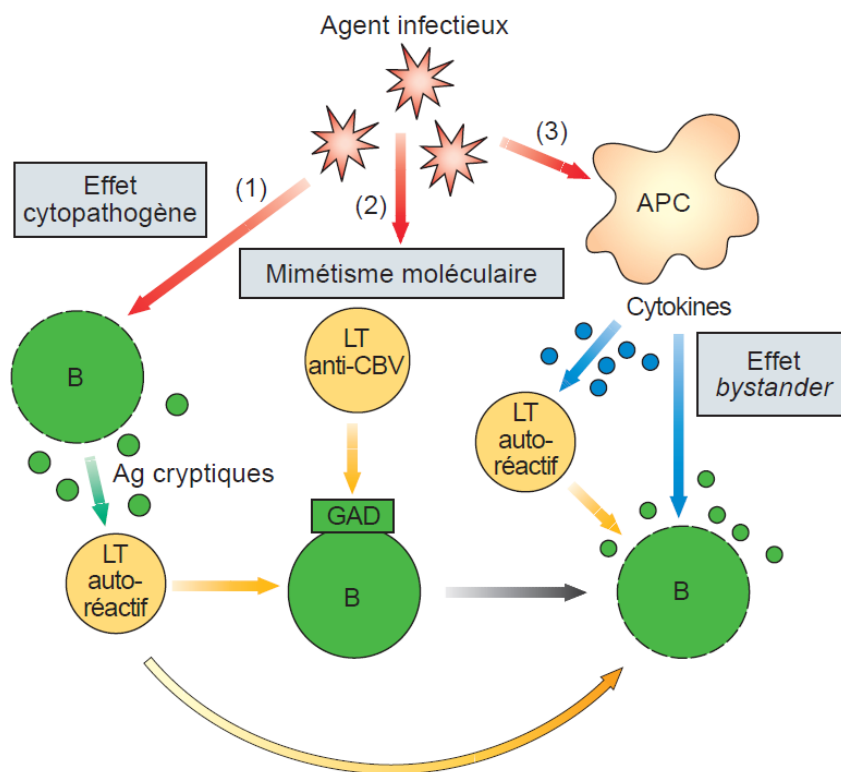


Figure 17 : Mécanismes potentiels des agents infectieux dans le déclenchement du DT1 [93].

## 8.2 Les facteurs diététiques

### 8.2.1 Obésité et croissance du nourrisson

La hausse de la consommation mondiale d'aliments ces dernières décennies a eu un impact significatif sur la sédentarité et l'obésité, conduisant à une augmentation continue de pathologies chroniques. Différentes études ont été menées afin d'évaluer l'effet de l'obésité sur le risque de développer un DT1 chez les enfants.

Plusieurs d'entre elles ont montré que :

- L'obésité de l'enfant est un facteur de risque de DT1. Il est admis que la hausse de la prévalence de l'obésité dans la plupart des pays industrialisés pouvait être impliquée dans l'augmentation de la prévalence de DT1 [94].  
Une étude cas témoins danoise évaluant l'impact d'un IMC à 7 ans et 13 ans a également montré une association similaire (Odds Ratio de 1.23) [95].
- La prise de poids au cours de la première année de vie est positivement associée au DT1 avec un risque relatif de 1.2 [96].

L'étude de l'obésité et d'autres mesures de la croissance infantile ont permis d'établir que ces facteurs de risque influencent le stress des cellules. Une étude a permis en effet de démontrer qu'une présence de gènes liées à une adiposité infantile plus élevée était associée au risque de DT1 dans la population générale [97].

Néanmoins, la plupart des études rapportant un lien significatif sont finalement des associations assez faibles.

L'existence d'une corrélation entre le manque d'activité physique et le déclenchement d'une auto-immunité des îlots ou l'accélération de la progression vers la pathologie est étudiée mais il n'existe pas encore de données disponibles.

Une hypothèse, dénommée hypothèse de l'accélérateur, stipule qu'une prise de poids excessive et rapide entraîne une résistance à l'insuline dans la petite enfance et pourrait amorcer le DT1 [98]. Une croissance rapide pourrait augmenter la demande en insuline de manière démesurée et inhabituelle provoquant un stress des cellules et une présentation accrue des auto-antigènes. L'hypothèse ne semble pas avoir été réfutée et pourrait expliquer une des causes multifactorielles du diabète de type 1.

## 8.2.2 Consommation d'aliments solides et de céréales

Dans l'étude DAISY, l'âge de l'introduction de tout type de céréales (contenant ou non du gluten) était associé à un risque accru d'auto-immunité des îlots dans une relation en forme de U. Ainsi, le risque est plus élevé lorsque l'âge est compris entre 0 et 3 mois (HR = 4.32) et supérieur à 7 mois (HR = 5.36) par rapport aux sujets pour lesquels l'introduction est faite au cours du 4ème au 6ème mois de vie [99]. L'étude suggère qu'il peut exister une fenêtre d'exposition aux céréales pendant la petite enfance en dehors de laquelle l'exposition initiale augmente le risque d'auto-immunité chez les enfants prédisposés génétiquement.

L'étude BABYDIAB, menée en Allemagne, a montré une association uniquement avec une exposition précoce (< 3mois) au gluten [100] tandis que l'étude suédoise ABIS a montré une association avec une exposition au gluten introduite tardivement [101].

L'étude DIPP (Diabete Prediction and Prevention study) avait pour objectif d'étudier, chez des enfants jusqu'à l'âge de 6 ans, les associations entre la consommation de céréales, de gluten et de fibres alimentaires et le développement de l'auto-immunité des îlots et du DT1. Le suivi de ces régimes alimentaires a montré qu'une consommation plus élevée de gluten et de fibres alimentaires était fortement associée à l'incidence de l'auto-immunité des îlots de Langerhans et du diabète de type 1 [113].

L'étude DIPP a également montré que l'introduction de légumes-racines, légumes dont les racines sont souterraines tels que la carotte, le navet ou la betterave, avant l'âge de 4 mois doublait le risque d'auto-immunité des îlots par rapport à une introduction ultérieure et que la première exposition à l'œuf avant l'âge de 8 mois est associée à un risque accru d'auto-immunité des îlots [102].

Un essai randomisé a été mené avec pour objectif de déterminer si retarder l'introduction au gluten des nourrissons génétiquement à haut risque jusqu'à l'âge de 12 mois réduisait le développement de l'auto-immunité des îlots de Langerhans. Les résultats n'ont montré aucune différence significative entre le groupe test et le groupe témoin [103].

L'étude Danish National Birth Cohort (DNBC) a montré qu'une quantité élevée de gluten dans l'alimentation maternelle pendant la grossesse est significativement associée au risque de DT1 [112].

Dans l'étude Norvégienne Mother and Child Cohort (MoBa), il a également été constaté un risque accru de développer un DT1 lorsqu'il existe une consommation plus élevée de gluten à 18 mois [114].

Les différences entre les études pourraient être liées aux différences entre les pays en matière de nutrition infantile, et il y a probablement un risque d'associations faussement positives causées par des comparaisons multiples. L'hétérogénéité des expositions et le manque de données concernant les changements de l'alimentation au fil du temps poussent à interpréter les résultats de ces études avec prudence. Nous pouvons suggérer que la hausse des quantités de gluten alimentaire ingéré de nos jours du fait de l'augmentation de gluten dans les pains cuits industriellement peut être une des causes de la hausse de l'incidence du DT1 dans les pays développés. Nous pouvons à minima conclure que suivre les recommandations de diversification alimentaire chez le nourrisson est un moyen possible de réduire le risque de développement d'auto-anticorps.

### 8.2.3 Consommation de lait de vache

Différentes études ont été menées afin de comprendre si la consommation du lait de vache peut avoir un impact sur la survenue du DT1, mais ces études rapportent des résultats contradictoires.

Deux cent trente nouveau-nés présentant un risque génétiquement accru de DT1 ont été inclus dans un essai randomisé en double aveugle (TRIGR Pilot II) et ont reçu une préparation à base d'hydrolysate de caséine (protéines qui constituent la majeure partie des composants azotés du lait). Ces enfants ont présenté un risque d'auto-immunité des îlots plus faible que ceux ayant reçu une préparation à base de lait de vache au cours des 6 à 8 premiers mois de vie [104].

Finalement, l'essai de phase 3 (effectué sur plus de 2150 enfants) n'a pas pu confirmer cet effet sur l'auto-immunité [105].

Cependant, des études prospectives ont montré qu'une plus grande consommation de produits laitiers de vache pendant l'enfance est associée à un risque accru d'auto-immunité des îlots (HR de 1.59 pour une augmentation de l'apport de 16 g) [106]. La consommation de



lait a augmenté en Chine [109] et au Japon [110] au fil du temps. Aux États-Unis, la consommation globale de produits laitiers a augmenté entre 1970 et 2014, en grande partie à cause de l'augmentation de la consommation de fromage [111], ce qui en fait un candidat potentiel pour expliquer l'incidence croissante du diabète de type 1, bien que l'association soit faible.

Il a été suggéré qu'une consommation plus élevée de lait de vache pourrait favoriser la progression vers le diabète de type 1 chez les enfants déjà atteints d'auto-immunité des îlots [107], effets qui pourrait être médié par certains acides gras présents dans le lait comme l'acide pentadécanoïque ou l'acide myristique [108].

#### 8.2.4 Sucres alimentaires

Dans de nombreux pays, la consommation de sucres chez les enfants a considérablement augmenté dans les dernières décennies, suggérant que la consommation de sucre est un candidat potentiel pour expliquer l'évolution de la prévalence du diabète de type 1.

Un régime alimentaire riche en sucres implique une demande plus élevée d'insuline, ce qui peut conduire à un stress accru et continu du réticulum endoplasmique (RE) de la cellule, altérant la synthèse de l'insuline et provoquant l'apoptose des cellules  $\beta$  pancréatiques [115].

Le stress du RE peut également augmenter le risque de modification post-traductionnelle anormale des protéines endogènes des cellules  $\beta$  [116]. Dans d'autres pathologies auto-immunes telles que la sclérose en plaques, le lupus érythémateux disséminé, la maladie cœliaque et la polyarthrite rhumatoïde, des néo-antigènes anormalement modifiés sont présentés par des cellules présentatrices d'antigène (CPA) dans les ganglions lymphatiques drainants.

Dans le cadre d'une susceptibilité génétique à l'auto-immunité, la présentation de néo-antigènes active les cellules T auto-réactives et la pathologie s'ensuit. Par conséquent, le stress du RE, induit par la physiologie sécrétoire normale des cellules  $\beta$  et les déclencheurs environnementaux, peut être suffisant pour générer des néo-antigènes dans la réponse auto-immune dans le DT1.

L'étude DAISY a montré que la surconsommation de sucres alimentaires est associée à la progression vers le diabète de type 1. En effet, il a été examiné chez des enfants, dans la région

de Denver aux Etats Unis, le lien qu'il pouvait exister entre l'indice glycémique alimentaire (IG) et la charge glycémique (GL) avec le développement de l'auto-immunité des îlots (IA) et la progression de l'IA au diabète de type 1. Une des conclusions est que chez les enfants atteints d'auto-immunité des îlots, un index glycémique plus élevé et un apport accru de sucres totaux sont associés à un risque plus élevé de progression vers le diabète de type 1 [117].

Une baisse ou une stabilité du taux de sucre consommé est observée depuis quelques années dans le monde [118], qu'il est important de suivre et de surveiller pour connaître son impact sur l'incidence du DT1.

### 8.2.5 Les acides gras omega-3

Du fait de leurs propriétés anti-inflammatoires, il a été émis comme hypothèse qu'une carence en acides gras oméga 3, caractéristique de nombreux régimes occidentaux, pourrait augmenter le risque de DID par l'intermédiaire d'une augmentation de réactions inflammatoires.

L'acide alpha-linolénique est le principal acide gras oméga-3 dans les régimes alimentaires occidentaux et se trouve notamment dans les feuilles vertes, le colza, les noix et le soja. D'autres acides gras oméga-3 hautement anti-inflammatoires, tels que l'acide eicosapentaénoïque (EPA), l'acide docosapentaénoïque (DPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), se trouvent dans les poissons gras et les huiles de poissons.

L'étude DIPP a permis d'étudier l'association entre la composition des acides gras sériques et le risque d'auto-immunité chez des enfants [119]. L'étude a révélé qu'un taux plus élevé de DHA à l'âge de 3 mois est associé à un risque plus faible de développer une auto-immunité des îlots.

Pareillement, l'étude DAISY a démontré qu'une consommation accrue d'acides gras oméga-3 (particulièrement l'acide alpha-linolénique) et une concentration plus élevée d'acides gras oméga-3 (notamment le DPA) dans les membranes des hématies pendant l'enfance sont corrélées à un risque plus faible d'auto-immunité des îlots, sans être associées à la progression vers le DT1[120] [121] [122]. Ceci indique qu'une carence en acide gras oméga 3 facilite le développement de l'auto immunité sans être un élément du déclenchement du DT1.

D'autres études confirment l'hypothèse selon laquelle des proportions plus élevées d'EPA et de DHA maternels pendant la grossesse ne sont pas associées à un risque plus faible de diabète chez la descendance, confirmant qu'il n'existe pas de lien causal [123].

De plus, l'apport en acide gras oméga 3 est très faible dans certains pays du monde comme l'Inde et aucune relation n'est observée avec le développement du DT1.

### 8.3 Grossesses et facteurs périnataux

Une méta-analyse [124] regroupant 30 études observationnelles a prouvé qu'un âge maternel plus élevé lors de l'accouchement est associé à une hausse légère mais significative du risque pour l'enfant de développer un DT1. Le risque relatif était de 1.1 pour les femmes dont l'âge à l'accouchement était supérieur à 35 ans par rapport aux femmes ayant un âge entre 25 et 30 ans. Le risque relatif est plus élevé lorsque l'accouchement se fait par voie césarienne [125] (RR=1.2) et encore plus élevé lorsqu'il existe une obésité maternelle (RR=1.3-1.4) [126].

Une étude danoise [127], plus récente, est venue apporter des précisions suite aux nombreuses études contradictoires sur le risque plus élevé de développer un DT1 après un accouchement par césarienne. L'étude a en effet ajusté plusieurs paramètres (année de naissance, parité sexe, âge des parents, éducation, statut diabétique du père...) afin de standardiser au maximum l'étude pour éviter différents biais. Il a été finalement conclu qu'un accouchement par césarienne n'est pas associé à un risque accru de développement d'un DT1 chez l'enfant.

Après ajustement des paramètres du fait de différentes variations à des expositions (par exemple, les césariennes ont augmenté en moyenne de 2 à 6 % par an de 1990 à 2014 dans les pays développés), il a été suggéré que ces facteurs ont un impact vraisemblablement faible et non significatif.

Il en est de même pour le poids à la naissance, qui a augmenté régulièrement dans de nombreuses populations les dernières décennies et qui n'est plus dorénavant considéré comme un facteur potentiel impactant la survenue du DT1.

## 8.4 Vitamine D

La vitamine D est connue pour ses propriétés immunomodulatrices : *in vitro*, elle ralentit la prolifération lymphocytaire et la production de cytokines.

Etant donné que le statut de la vitamine D et l'incidence du DT1 varient selon l'éloignement de l'équateur (Figure 18), la vitamine D pourrait être un facteur de protection contre le développement du DT1. De même, la saisonnalité de la naissance chez les enfants atteints de DT1 et le schéma saisonnier au moment du diagnostic du diabète de type 1 pourraient s'expliquer par la variation saisonnière de la production de vitamine D due à l'exposition au soleil.

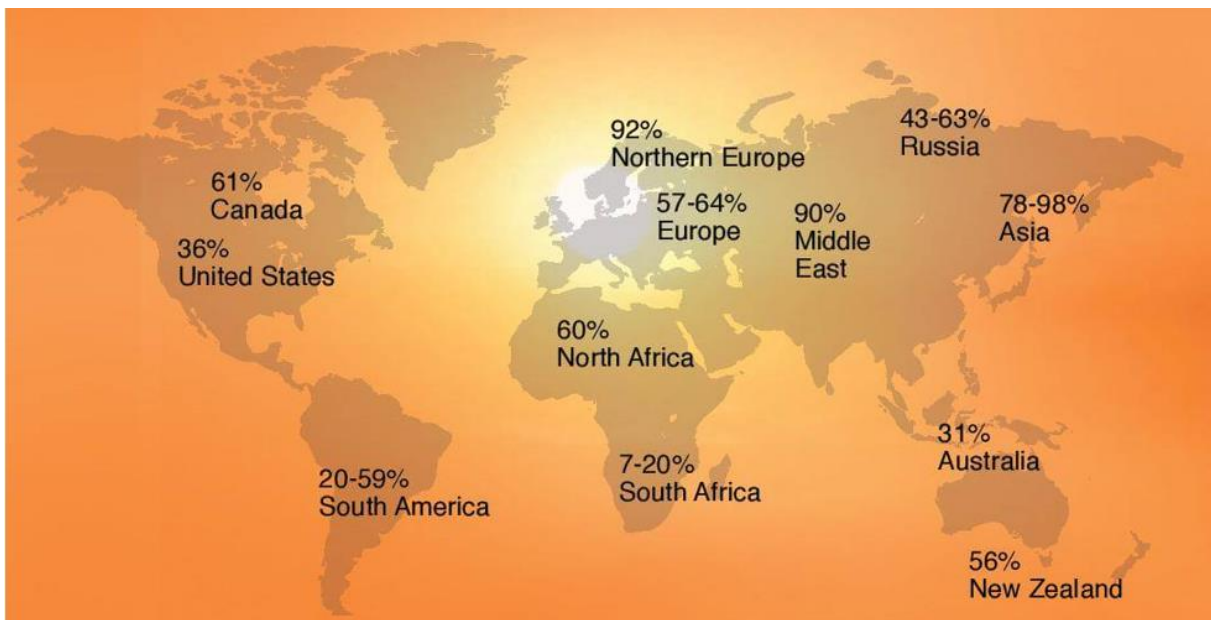


Figure 18: Incidence de la déficience de vitamine D dans la population générale à travers les régions du monde [128]. L'Europe du Nord présente la plus grande incidence en terme de DT1 tout comme l'incidence la plus importante en terme de déficit en vitamine D.

Diverses études ont cherché à déterminer si une supplémentation en vitamine D pouvait être associée à une hausse ou une diminution du risque de progression vers le DT1.

Une étude, dans le cadre du projet EURODIAB, effectuée dans sept centres européens a montré que la supplémentation en vitamine D chez les enfants est accompagnée d'une réduction du risque de DT1 [129]. Les résultats indiquent que la vitamine D activée pourrait contribuer à la modulation immunitaire et ainsi ralentir ou arrêter un processus immunitaire en cours initié chez les personnes prédisposées par des expositions environnementales précoces.

Une méta-analyse regroupant cinq études observationnelles a montré que le risque de diabète de type 1 est significativement réduit chez les nourrissons supplémentés en vitamine D par rapport à ceux qui n'en étaient pas supplémentés. Il existait également des preuves d'un effet dose-réponse, les personnes utilisant des quantités plus élevées de vitamine D étant moins à risque de développer un DT1.

En 2010, sur la base de l'étude DIPP en Finlande, ont été évalués d'une part l'apport de vitamines D sur des femmes enceintes, et d'autre part les associations entre apport maternel en vitamine D et le développement d'une auto-immunité. L'étude a montré que cette association n'existe pas [130].

En 2011, sur la base de l'étude DAISY, la même investigation a été menée chez des enfants prédisposés génétiquement au DT1 et la conclusion était similaire : la consommation de vitamine D n'est pas associée à un risque accru d'une auto-immunité [131].

Enfin, en 2019, sur la base de l'étude TEDDY, le suivi de la supplémentation de vitamine D pendant la grossesse n'était pas associé au risque d'une auto-immunité des îlots de Langerhans ou de progression vers le DT1 [132].

La concentration moyenne de 25(OH)D dans la population est restée stable au fil du temps chez les enfants âgés de 1 à 18 ans en Suède entre 1982 et 2013 [133], et chez les adolescents ou les adultes aux États-Unis entre 1988 et 2010 [134], suggérant qu'il est peu probable que la hausse de l'incidence du DT1 soit imputable à un déficit de vitamine D chez l'homme. A signaler également que l'incidence du DT1 est restée très élevée en Europe du Nord malgré des apports systématiques en vitamine D chez plus de 80 % des nouveau-nés.

Malgré tout, au vu des nombreuses études ayant montré que la vitamine D pouvait avoir un effet protecteur nous pouvons supposer que la carence en vitamine D est un élément facilitant l'auto-immunité sans être directement causal.

## 8.5 Evènements stressants

Un évènement grave de la vie tel qu'un décès ou une maladie pourrait augmenter le risque d'auto immunité. Le projet ABIS (All Babies In Southeast Sweden) consistait à faire compléter un questionnaire à des parents et à analyser des échantillons sanguins à la recherche d'auto-anticorps [135]. Un des objectifs du questionnaire était de répertorier les évènements graves / stressants chez les parents à la naissance de l'enfant et lorsque ceux-ci avaient un an. Les résultats indiquent qu'un stress parental (Odds ratio de 1.8) et un évènement grave (odds ratio de 2.3) sont associés à une auto immunité liée au DT1 chez l'enfant.

Une autre étude soutient l'hypothèse d'une association entre auto immunité et une expérience de divorce des mères (Odds ration de 3.6) ou une expérience de violence (Odds ratio de 2.9) [136].

Le stress psychologique augmente la résistance à l'insuline entraînant une augmentation de la demande sur les cellules  $\beta$ , mais le stress pourrait également influencer directement la réponse immunitaire et être impliqué indirectement dans l'induction ou la progression de l'auto-immunité. Les mécanismes impliqués dans ces phénomènes ne sont à ce jour pas connus.

## 8.6 L'hypothèse hygiéniste

### 8.6.1 Définition

Il est désormais connu qu'une exposition prématurée à des microbes et à des infections stimule le système immunitaire et réduit le risque d'allergies et de maladies auto-immunes.

Il a été suggéré qu'une utilisation accrue de vaccins et d'antibiotiques, réduisant le nombre d'infections naturelles, contribuerait à un risque accru de maladies auto-immunes. Il s'agit de la « théorie de l'hygiène », suggérant que le déclin des maladies infectieuses grâce à une meilleure hygiène et de meilleurs systèmes de santé joue un rôle dans le déclenchement du DID.

L'hypothèse a été émise suite à l'observation de différences de prévalence de troubles atopiques entre les aînés et les enfants suivants.

Une méta-analyse a cherché à savoir si le rang de naissance est associé à un risque plus élevé ou plus faible de survenue de DT1 [137]. Des données de 6 études de cohortes et de 25 études cas-témoins regroupant près de 12 000 cas de DT1 ont permis de prouver qu'il existe un risque plus faible de développer un DT1 chez l'enfant avec l'augmentation du rang de naissance, particulièrement chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Ceci suggère que les enfants nés après l'aîné sont plus en contact avec des microbes ce qui renforce leurs systèmes immunitaires et prévient les maladies auto-immunes.

D'autres observations viennent conforter la théorie hygiéniste. L'une d'entre elles est la corrélation négative entre la fréquence de certaines pathologies infectieuses comme la tuberculose et le DT1 [138].

Ceci indique que l'hygiène, liée notamment à un statut socio-économique élevé et un mode de vie occidentalisé, impliquerait potentiellement une exposition réduite ou retardée aux agents infectieux et donc une "pression" diminuée ou retardée sur le système immunitaire. Ce dernier serait alors libre d'apporter des réponses inappropriées contre les auto-antigènes, comme cela se produit dans le diabète de type 1.

Il a été émise l'hypothèse que dans les pays où l'incidence du diabète de type 1 est la plus élevée, l'amélioration de l'hygiène et de l'assainissement a entraîné une baisse de l'immunité collective contre les entérovirus chez les femmes enceintes, exposant les fœtus et les

nouveau-nés à des infections entérovirales prénatales ou infantiles. Une étude finno-suédoise a montré une nette diminution d'anticorps maternels contre les entérovirus entre 1983 et 2001 dans ces pays, ce qui soutient l'hypothèse qu'une faible fréquence d'infections à entérovirus augmente la susceptibilité des jeunes enfants à leur effet diabétogène [139].

Cette tendance est également observée avec d'autres pathologies (figure 19 et Figure 20)

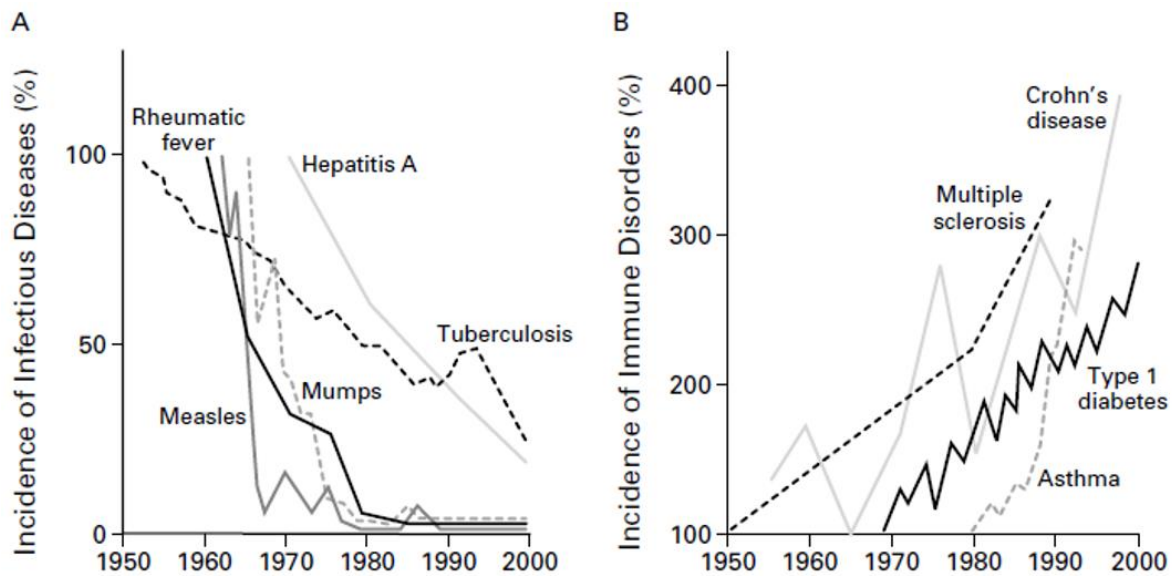


Figure 19 : Corrélation négative entre l'incidence de maladies infectieuses (Graphique A) et l'incidence de maladies auto-immunes (graphique B) entre 1950 et 2000 [140].



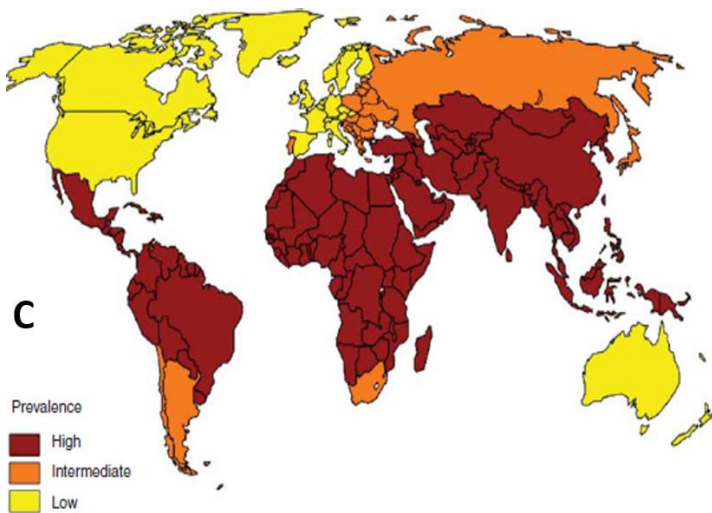
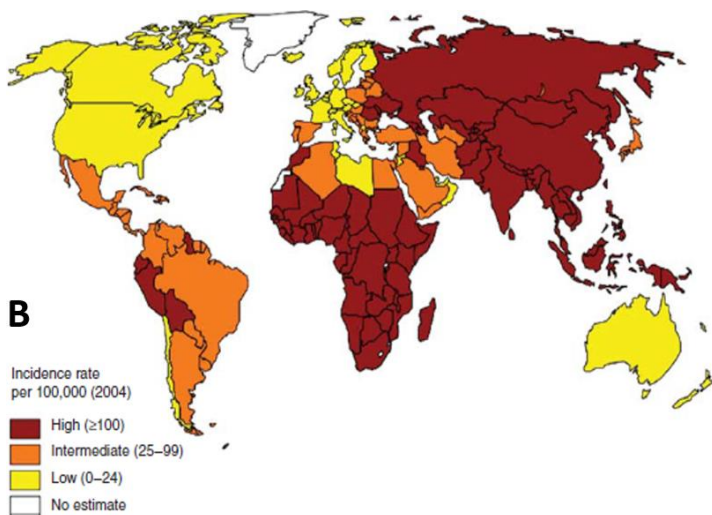
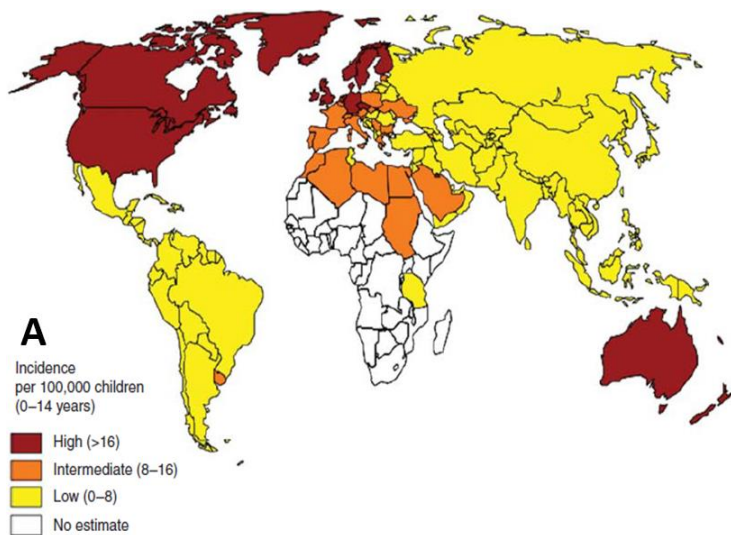


Figure 20 : Comparaison entre l'incidence du DT1 des enfants de moins de 14 ans (A) avec l'incidence de la tuberculose (B) et la prévalence de maladies diarrhéiques infantiles (C) dans le monde [141]

Une étude Nord Irlandaise a montré que les plus faibles incidences du DID du pays se trouvent dans les zones où les conditions de vie sont les plus mauvaises [142]. L'incidence est plus faible dans les zones à forte densité de population et chez les familles plus modestes. Une explication possible à ces différences dans les taux d'incidence est que l'exposition aux infections très tôt dans l'enfance est un facteur de protection. Une plus faible exposition aux maladies infectieuses courantes ne permet pas une maturation du système immunitaire, qui ne pourra pas faire face efficacement aux infections inductrices du diabète de type 1. Ce phénomène est observé au sein des fratries. En effet l'aîné est généralement celui qui a une plus forte probabilité d'avoir le DID, ce qui serait expliqué par le fait qu'il n'est pas exposé à des infections apportées par les grands frères ou sœurs [143].

Un autre élément qui soutient la théorie hygiéniste est la corrélation positive entre la fréquence de DID et le Produit National Brut, observation retrouvée dans 12 pays européens (figure 21) [144].

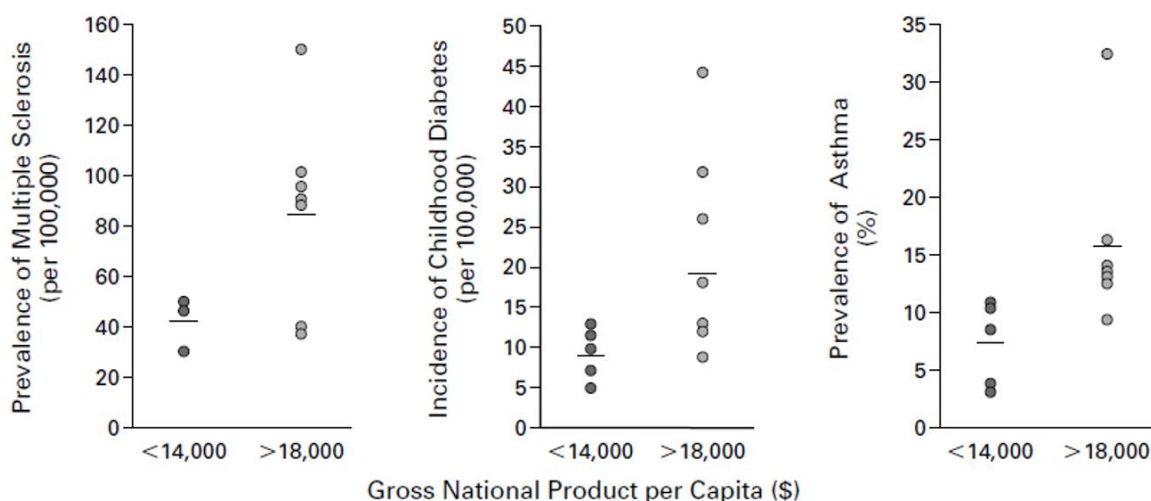


Figure 21 : La fréquence de la Sclérose en Plaques, du DT1 et de l'asthme dans 12 pays européens en fonction du Produit National Brut [144].

Les mêmes conclusions s'observent pour d'autres pathologies liées à une réaction inappropriée du système immunitaire. Une étude canadienne a déterminé que la fréquence de la maladie de Crohn est également corrélée à un revenu familial plus élevé et une taille de famille plus petite [145].

Une étude anglaise a montré que la fréquence de fréquentation de la garderie (nombre de jours par semaine) au cours de la 1ère année de vie est inversement associée au DT1. Des

ajustements ont été effectués pour que l'étude soit réalisée avec un minimum de biais (âge de la mère, niveau d'éducation, diabète maternel) [146].

Le nombre croissant d'enfants en garderie et le nombre de séances auxquelles ils ont assisté sont significativement associés à une protection accrue contre le diabète. Ce phénomène peut être dû à l'exposition à un ou plusieurs agents infectieux, car un effet dose-réponse significatif a été observé avec le nombre croissant de « contacts » d'enfants. Ces résultats suggèrent qu'une exposition infectieuse précoce peut jouer un rôle dans le développement de mécanismes immuno-régulateurs qui protègent contre le diabète.

#### 8.6.2 Les antibiotiques :

Tout antibiotique entraîne un déséquilibre du microbiote intestinal appelé dysbiose intestinale. L'antibiotique, par l'intermédiaire de la dysbiose peut influencer les pathologies à médiation immunitaire. Bien que la plupart des changements du microbiote intestinal disparaissent au bout de quelques semaines, certaines familles d'antibiotiques à larges spectres peuvent faire persister la dysbiose. L'hypothèse que celle-ci puisse être un intermédiaire de maladie auto-immune a été émise.

De nombreuses études utilisant d'importantes quantités de données n'ont cependant trouvé aucune association entre l'utilisation d'antibiotiques pendant l'enfance et le risque de diabète de type 1 [147] [148].

Aucune classe spécifique d'antibiotiques n'est associée au DT1, aucun âge spécifique d'utilisation n'est associé à la pathologie et aucun âge spécifique d'apparition du DT1 n'est associé aux antibiotiques d'après une étude menée chez des enfants danois [149].

L'utilisation d'antibiotiques pendant la grossesse n'est pas non plus associée au DT1 chez les enfants [150].

#### 8.6.3 La vaccination

Les vaccinations dans la petite enfance stimulent potentiellement le système immunitaire et il est donc pertinent d'investiguer sur la possibilité d'une incidence de la vaccination sur le DT1 ou toute autre maladie auto-immune.

Une méta-analyse méthodique regroupant 23 études ayant analysé l'impact de 16 vaccins différents sur le DT1 a conclu qu'il n'existe aucune preuve d'une association entre les vaccins infantiles courants et le risque de diabète de type 1 [151].

Une autre étude n'a trouvé aucune corrélation entre vaccin et DT1 chez les enfants à haut risque de DT1 ni avec une auto-immunité des îlots [152].

Il a été suggéré qu'une infection à rotavirus pouvait être déclencheur de l'auto-immunité liée au DT 1 et de l'auto-immunité liée à la maladie cœliaque (MC). Une étude de cohorte a été menée sur une population finlandaise afin d'évaluer si une prévention de l'infection au rotavirus par la vaccination affecte le risque de DT1 ou de MC. Aucune association n'a été retrouvée, les résultats sont en cohérence avec ce qui a été constaté dans les études précédentes.

Le vaccin BCG a suscité un certain intérêt en tant qu'immunomodulateur qui pourrait possiblement diminuer l'incidence de l'auto-immunité. Finalement, aucune des études, réalisées au Canada [153], en Suède [154] et en Allemagne [155], n'a montré d'association entre la vaccination par le BCG et le DT1 ou l'auto-immunité des îlots.

Dans l'ensemble, les vaccins sont peu susceptibles d'expliquer la hausse de l'incidence du DT1.

L'hypothèse de l'hygiène pourrait expliquer les tendances à long terme de l'épidémiologie du diabète de type 1.

#### 8.6.4 Toxines et composés chimiques

Quinze études épidémiologiques ont été menées afin de déterminer s'il existe un lien entre une exposition à des produits chimiques environnementaux et le DT1, et de trouver leur rôle potentiel dans le développement de la maladie. Ces études portent sur une variété d'expositions à des éléments tels que la pollution de l'air, l'arsenic, certains polluants organiques persistants, les pesticides, le bisphénol A et les phtalates.

Une méta analyse a conclu qu'il est possible que ces expositions participent à une augmentation du risque de DT1 par divers mécanismes mais l'étude est de qualité médiocre

du fait de divers biais tels que la non prise en compte du temps d'exposition, du niveau d'exposition ou encore du métabolisme chimique [156].

En Suède, une étude cas-témoins fait état d'une association entre une consommation plus élevée d'aliments contenant des nitrosamines et des nitrates ou des nitrites avec le développement du DT1 [157].

Il a également été observé que les échantillons d'eau provenant de familles avec un enfant atteint de diabète de type 1 présentent des concentrations plus élevées de nitrates que les échantillons d'eau provenant de familles témoins [158].

Cependant, en Allemagne, les concentrations dans l'eau de nitrates et de nitrites ne sont pas associées à un risque d'auto-immunité des îlots ou de progression vers le DT1 [159].

Globalement il ne semble pas qu'il existe une relation solide entre les toxines environnementales et la survenue d'un DT1 ou d'une auto-immunité des îlots [160]. De plus, les données d'exposition à l'air pollué dans le monde nous montrent que la pollution de l'air est à son niveau le plus élevé dans les zones à faible incidence de diabète de type 1 (Asie, Moyen Orient) alors qu'elle est plus faible en Amérique du Nord, Europe et Australie, pays où l'incidence du DT1 est plus élevée.

En outre, la pollution de l'air a diminué au cours des dernières décennies dans les pays à revenu élevé ce qui inclut les pays où l'incidence du DT1 a augmenté [161].

Par conséquent, il est invraisemblable que les toxines environnementales soient à l'origine de l'évolution épidémiologique du diabète de type 1.

Curieusement, le tabagisme pendant la grossesse est associé à un risque plus faible de DT1 pour l'enfant à naître [162] [163]. Cette découverte peut conduire à des études sur les origines environnementales intra-utérines potentielles de la maladie.

## 8.7 Le microbiote intestinal

Certains facteurs environnementaux candidats comme causes potentielles du DT1 tels que l'accouchement par césarienne, le régime alimentaire durant l'enfance ou l'utilisation d'antibiotiques sont étroitement liés au développement et à la fonction du microbiote intestinal.

Le développement de l'immunité tout au long de l'enfance comprend comme facteur important une colonisation de l'intestin par diverses bactéries pour former le microbiote intestinal. Divers paramètres rentrent en compte dans la détermination du microbiote tels que le mode d'accouchement, l'allaitement, le mode alimentaire, la prise d'antibiotiques et l'hygiène de manière globale. Ces éléments, en plus du contexte génétique, participent à la modulation du microbiote intestinal

Il est suggéré que le microbiote intestinal influence l'immunité aux maladies telles que le diabète de type 1.

Alors que la diversité des espèces bactériennes est stable tout au long de l'enfance, l'examen de la flore microbienne d'enfants finlandais à fort risque génétique de DT1 a montré que sur les trois premières années de vie, une diminution de la diversité bactérienne est observée dès l'apparition des autoanticorps associés au DT1. De plus, il est constaté, lors du diagnostic du diabète, une réponse inflammatoire à l'origine probablement d'une modification de la perméabilité de la muqueuse intestinale et de la réponse immunitaire [164].

D'autres études confortent l'idée qu'il existe une diversité microbienne plus faible chez les enfants atteints d'auto-immunité des îlots avant la progression vers le diabète, par rapport aux témoins sains [165] [166].

## 9 Covid-19 et DT1

La Covid-19, maladie infectieuse causé par le coronavirus SARS-CoV-2, débute en novembre 2019 à Wuhan en Chine et se propage à une vitesse fulgurante. Le 11 mars 2020, l'épidémie est déclarée pandémie par l'OMS.

Les patients diabétiques n'ont pas plus de risque de contracter l'infection mais sont plus à risque de développer des formes graves. Il a été démontré que les infections à COVID-19 provoquent une hyperglycémie chez les patients atteints de diabète connu [167]. Le risque de décès suite à l'infection chez les patients diabétiques est bien plus élevé que dans la population générale : 11.2% des patients décèdent dans les sept jours après l'infection et 20.6% dans les 28 jours. En effet, le diabète est l'une des pathologies conduisant à un risque de formes sévères de COVID-19, dû à l'obésité souvent associée des patients diabétiques [168].

Une étude a permis de décrire les mécanismes mis en jeu et entraînant les formes sévères de la Covid-19. Le principal mécanisme par lequel le virus entraîne des formes sévères est l'orage cytokinique, qui est à l'origine d'une sur-inflammation des vaisseaux sanguins majoritairement et des organes. L'altération des cellules des vaisseaux sanguins dues aux hypoglycémies récurrentes, serait responsable des cas les plus graves. Lorsque l'organisme tente de contrôler la multiplication du virus et qu'il n'y parvient pas, il entame une escalade dans les mécanismes de défenses où des cellules immunitaires libèrent un surplus de cytokines pro-inflammatoires qui finalement vont altérer l'organisme. Cet excès est surtout présent chez les diabétiques, conduisant à une surmortalité dans cette population fragile [169].

L'infection par le SARS-CoV-2 semble par ailleurs entraîner l'apparition de nouveaux diabètes apparenté à des formes de DT1.

En effet, un article de la prestigieuse revue Nature rapporte un premier cas d'un d'un jeune étudiant allemand de 18 ans atteint de la COVID 19 qui s'est fait diagnostiquer DT1 quelques semaines après son infection au virus [170] Les médecins qui suivaient ce patient effectuent des analyses et remarquent qu'il n'y a pas les cellules immunitaires dans le sang habituellement retrouvées lorsqu'il existe une insulite et émettent l'hypothèse que le virus

attaque directement les cellules  $\beta$ . Différents médecins soutiennent l'hypothèse du déclenchement d'un DT1 suite à l'infection au SARS-CoV-2, après avoir remarqué que d'autres personnes se sont vu découvrir un DT1 spontanément.

Une méta-analyse, utilisant des méthodes robustes, effectuée par une équipe canadienne comprenant huit études (4 chinoises, 2 italiennes et 2 américaines) et englobant plus de 3700 patients a montré que 14.4% des patients atteints d'une forme grave de la Covid-19 ont également développé un diabète [171].

Dans une cohorte de 551 patients hospitalisés pour COVID-19 en Italie, il a été constaté que 46% des patients étaient hyperglycémiques malgré un pourcentage moindre (27%) de diabétiques. Ceci peut traduire que ces patients étaient hyperglycémiques sans le savoir ou que le SARS-CoV-2 conduit à une hyperglycémie. Parmi les patients qui présentaient une hyperglycémie d'apparition récente à l'admission à l'hôpital pour COVID-19, une hyperglycémie persistante a continué d'être observée au cours des 6 mois suivants chez près de 35 % des patients, un diabète manifeste a été diagnostiqué chez 2 % des patients et les 63 % restants ont montré une rémission et sont devenus normoglycémiques [172].

Mais comment l'infection au SARS-CoV-2 peut entraîner un diabète ?

Des études ont fait la découverte que certains organes comme le foie ou certaines cellules, notamment les cellules bêta pancréatiques sont hautement permmissifs à l'infection par le SRAS-CoV-2 [173] [174].

De ce fait, le virus SARS-CoV-2 se fixe sur les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Angiotensin-Converting Enzyme 2, ACE2) dans les cellules bêta du pancréas, ce qui explique l'altération aiguë de la sécrétion d'insuline [175].

Par ailleurs, les récepteurs ACE2 sont exprimés dans le foie, le tissu adipeux et le muscle squelettique, et la liaison du SARS-CoV-2 à ces récepteurs peut altérer les réponses à l'insuline [176]. La signalisation des récepteurs de l'insuline pourrait être altérée par les cytokines pro-inflammatoires induites par le SARS-CoV-2 ou par des actions renforcées de l'angiotensine II, résultant de la propre régulation de l'ACE2 après l'entrée du virus dans les cellules.

Ces hypothèses sont confortées par la présence de l'antigène du SARS-CoV-2 dans le pancréas post-mortem de patients décédés de la COVID-19 [177].



Des études ont montrés que le diabète nouvellement diagnostiqué peut conférer un plus grand risque de mauvais pronostic de COVID-19 que lorsqu'il n'existe pas de diabète au préalable [178] [179]. Par conséquent, les patients COVID-19 atteints de diabète nouvellement diagnostiqué doivent être pris en charge tôt et de manière appropriée et étroitement surveillés pour l'émergence d'un diabète à part entière et d'autres troubles métaboliques à long terme.

En conclusion, il est possible que le SARS aggrave la fonction des cellules bêta pancréatiques et accélère le déclenchement du DT1. Mais il faut rester prudent face à de telles suggestions, il n'a pas été remarqué une hausse de l'incidence significative de DT1 durant l'année 2020 malgré un nombre important de contaminations à la Covid-19 au niveau mondial.

## 10 Conclusion :

THÈSE SOUTENUE PAR : Lyes BOUZOUAGH

TITRE : IMPACT DES FACTEURS GENETIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX SUR LE DECLENCHEMENT DU DIABETE DE TYPE 1

Nous constatons que les hypothèses ne manquent pas pour expliquer l'augmentation de l'incidence du diabète de type 1 dans la plupart des pays du monde.

Nous avons pu lister, commenter et discuter de divers facteurs pour lesquels une association existe avec le DT1, mais aucune de ces associations ne semble être d'une ampleur qui pourrait expliquer à elle seule l'augmentation rapide de l'incidence du DT1.

L'hypothèse du stress cellulaire suggère que plusieurs facteurs environnementaux non spécifiques tels qu'une prise de poids rapide, une croissance rapide, des infections, des carences alimentaires ou des événements impactant la psychologie de l'individu puissent épuiser les cellules  $\beta$  pancréatiques et créer des défaillances dans le système immunitaire aboutissant à une auto-immunité.

L'hypothèse de l'hygiène, hypothèse la plus pertinente, stipule qu'une baisse du nombre d'infections et d'infestations durant la petite enfance et qu'une flore intestinale symbiotique moins diversifiée conduisent le système immunitaire vers l'auto-immunité. Il s'agit de l'hypothèse qui expliquerait en partie la raison de la hausse de l'incidence chez les tous petits. L'ensemble des changements dans l'hygiène de vie avec particulièrement une diminution de l'exposition aux microbes à un âge précoce limite la stimulation des mécanismes de défenses immunitaires et expose ainsi à une plus grande susceptibilité aux maladies auto-immunes. Les infections spécifiques des entérovirus semblent avoir également une part de responsabilité importante dans l'augmentation de l'incidence du DT1.

La présence de plusieurs facteurs pourrait expliquer l'évolution de l'incidence du diabète de type 1. Les preuves s'accroissent pour soutenir l'hétérogénéité du diabète de type 1 selon l'âge, le génotype et le phénotype auto-immun. Cette hétérogénéité pourrait expliquer des observations incohérentes, parfois même contradictoires, provenant de différentes populations. La combinaison ou la séquence des expositions environnementales causales peuvent varier d'un individu à l'autre ainsi qu'au fil du temps au sein d'une population.

L'augmentation du diabète de type 1 peut aussi être expliquée par un effet épigénétique amplifié au fil des générations.

Les études en cours et futures visant à définir les causes environnementales du diabète de type 1 bénéficieront d'une large représentation d'enfants de différentes régions du monde, avec et sans parents au premier degré atteints de diabète, et d'une grande taille d'échantillon permettant des analyses stratifiées et regroupées pour comprendre quels facteurs génétiques et environnementaux locaux sont importants et lesquels sont universels. L'accent sera mis sur la génomique et la métagénomique pour révéler de nouvelles voies impliquées dans la pathogenèse du diabète de type 1 et éclairer les interventions futures.

Des opportunités supplémentaires pourraient résider dans une meilleure compréhension de la biologie des cellules  $\beta$ ,  $\gamma$  compris l'apport nerveux, l'apport vasculaire, l'interaction des cellules des îlots de Langerhans et leur relation avec le pancréas exocrine.

La détermination exacte de l'impact des facteurs environnementaux influençant le risque de diabète de type 1 et une meilleure compréhension des mécanismes mis en jeu reste primordiale dans le cadre des implications potentielles pour la prévention.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

**Grenoble, le :**

**LE DOYEN**

**LE DIRECTEUR DE THESE :**



**Michel SEVE**



## 11 BIBLIOGRAPHIE

- [1] Barat P, Levy-Marchal C. Epidémiologie des diabètes sucrés chez l'enfant. Article Pédiatrique 2013;20 (Suppl. 4):110–6.
- [2] Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-97.
- [3] Atlas du diabète de la FID 9eme édition 2019. Disponible sur : <https://diabetesatlas.org/fr/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>
- [4] The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. Diabet Med 23: 857-866, 2006.
- [5] Familial risk of type I diabetes in European children. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group. Diabetologia. 1998 Oct;41(10):1151-6. doi: 10.1007/s001250051044. Erratum in: Diabetologia 1999 Feb;42(2):262. PMID: 9794100.
- [6] Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G; EURODIAB Study Group. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence--what can we learn from epidemiology? Pediatr Diabetes. 2007 Oct;8 Suppl 6:6-14. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00280.x. PMID: 17727380.
- [7] Levy-Marchal C, Fagot-Campagna C, Daniel M. Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. In: institut de veille sanitaire; 2007
- [8] Thrower SL, Bingley PJ. Strategies to Prevent Type 1 Diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2009;11(10): 931-938.
- [9] Barat P, Valade A, Brosselin P, Alberti C, Maurice-Tison S, Levy-Marchal C. The growing incidence of type 1 diabetes in children: The 17-year French experience in Aquitaine. Diabetes Metab 2008; 34: 601–5.
- [10] Piffaretti, Mandereau-Bruno, Guilmin-Crepon, Choleau, Coutant, Fosse-Edorh Incidence du diabète de type 1 chez l'enfant en France en 2013-2015, à partir du système national des données de santé (SNDS). Variations régionales.
- [11] Dr RUELLLO Equipe Grain de sucre Endocrinologie – Diabétologie pédiatrique CHU Grenoble Alpes, Diabète type 1 -épidémiologie, physiopathologie, prise en charge. Disponible sur : [https://secteur-sante.univ-grenoble-alpes.fr/medias/fichier/presentation-c-ruello-2019\\_1557406825927-pdf](https://secteur-sante.univ-grenoble-alpes.fr/medias/fichier/presentation-c-ruello-2019_1557406825927-pdf)
- [12] Meyerovich, K., Ortis, F., Allagnat, F. & Cardozo, A. K. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in pancreatic islet inflammation. J. Mol. Endocrinol. 57, R1–R17 (2016).
- [13] Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. J Cell Biol. 2018 Jul 2;217(7):2273-2289. doi: 10.1083/jcb.201802095. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29622564; PMCID: PMC6028526.
- [14] Coppieters KT, Dotta F, Amirian N, Campbell PD, Kay TW, Atkinson MA, et al. Demonstration of islet-autoreactive CD8 T cells in insulinitic lesions from recent onset and long-term type 1 diabetes patients. J Exp Med 2012;209:51–60.
- [15] Meier JJ, Lin CC, Butler AE, Galasso R, Martinez DS, Butler PC. Direct evidence of attempted beta cell regeneration in an 89-year-old patient with recent-onset type 1 diabetes. Diabetologia 2006;49:1838-44.

- [16] Université de Bordeaux - Le rôle des molécules d'adhérence dans la circulation des cellules immunitaires. Cours disponible : <https://ressources.unisciel.fr/biocell/chap3/co/cours-molecules-adherence.html>
- [17] Tomita T. Apoptosis of pancreatic beta-cells in Type 1 diabetes. *Bosn J Basic Med Sci.* 2017 Aug 20;17(3):183-193.
- [18] Eizirik DL, Mandrup-Poulsen T. A choice of death--the signal-transduction of immune-mediated beta-cell apoptosis. *Diabetologia.* 2001;44:2115-33.
- [19] Diabète de type 1 : une maladie auto-immune, vraiment ? Caroline Daems<sup>1\*</sup>, Juliette Vanderroost<sup>1\*</sup>, Philippe A. Lysy<sup>1</sup> Disponible sur : <https://www.louvainmedical.be/fr/article/diabete-de-type-1-une-maladie-auto-immune-vraiment>
- [20] Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* 1999;48:460-8.
- [21] Muir A, Peck A, Clare-Salzler M, Song YH, Cornelius J, Luchetta R, et al. Insulin immunization of non-obese diabetic mice induces a protective insulinitis characterized by diminished intraislet interferongamma transcription. *J Clin Invest* 1995;95:628-34.
- [22] Nakamaya M, Abiru N, Moriyama H, Babaya N, Liu E, Miao D, et al. Prime role for an insulin epitope in the development of type 1 diabetes in NOD mice. *Nature* 2005;435:220-3.
- [23] Thebault-Baumont K, Dubois-Laforgue D, Krief P, Briand JP, Halbout P, Vallon-Geoffroy K, et al. Acceleration of type 1 diabetes mellitus in proinsulin 2-deficient NOD mice. *J Clin Invest* 2003;111: 851-7.
- [24] Krishnamurthy B, Dudek NL, McKenzie MD, PurcellAW, BrooksAG, Gellert S, et al. Responses against islet antigens in NOD mice are prevented by tolerance to proinsulin but not IGRP. *J Clin Invest* 2006; **116**:3258-65.
- [25] Kaufman DL, Clare-Salzler M, Tian J, Forsthuber T, Ting GS, Robinson P, et al. Spontaneous loss of T-cell tolerance to glutamic acid decarboxylase in murine insulin-dependent diabetes. *Nature* 1993;366: 69-72.
- [26] Elliott JF, Qin HY, Bhatti S, Smith DK, Singh RK, Dillon T, et al. Immunization with the larger isoform of mouse glutamic acid decarboxylase (GAD67) prevents autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 1994;43:1494-9.
- [27] Mayrhofer M, Rabin DU, Messenger L, Standl E, Ziegler AG. Value of ICA512 antibodies for prediction and diagnosis of type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1996;104(3):228-34. doi: 10.1055/s-0029-1211447. PMID: 8817240.
- [28] Le diabète de type 1 : une maladie auto-immune et de la cellule  $\beta$  Roberto Mallone INSERM U1016 – Institut Cochin, Equipe Immunologie du Diabète, DeARLab Paris Hôpital Cochin, Service de Diabétologie
- [29] Verge C, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, ICA512bdc/IA2 autoantibodies. *Diabetes* 1996;45:926-33.
- [30] Fong DS, Aiello LP, Ferris FL III, et al. Diabetic retinopathy (technical review). *Diabetes Care* 2004; 27: 2540-53.

- [31] Massin P, Angioi-Duprez K, Bacin F, et al. Recommandations Pour Le Dépistage Et La Surveillance De La Rétinopathie Diabétique 1996. Alfediam, 1996
- [32] Crawford TN, Alfaro DV III, Kerrison JB et al. Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Curr Diabetes Rev.* 2009 Feb; 5(1): 8-13.
- [33] Mohamed O, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* 2007 Aug 22; 298(8): 902-16.
- [34] American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy (Position Statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (suppl 1):
- [35] Kurokawa K, Nangaku M, Saito A, et al. Current issues and future perspectives of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002;
- [36] Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Metab.* 1977;
- [37] Boulton A. Le pied diabétique : épidémiologie, facteurs de risque et état des soins. *DiabetesVoice* 2005 Nov; Volume 50 Numéro spécial
- [38] Coccheri S. Approaches to prevention of cardiovascular complications and events in diabetes mellitus. *Drugs* 2007; 67(7): 997-1026.
- [39] Kannel WB. Diabetes as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease. Ed Brodoff BM, Bleich SJ. *Diabetes Mellitus & Obesity*, Williams & Wilkins, Baltimore/London 1982: 735-40.
- [40] World Health Organization. The World Health Report 2003: Facts and figures-Shaping the future. 2003
- [41] Pellerin C., Mauget Y., Bouju A, et al. Accident vasculaire cérébral. *Médecine d'urgence* 2003
- [42] Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007
- [43] Barker JM. Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1210-7.
- [44] Chatila TA, Blaeser F, Ho N, Lederman HM, Voulgaropoulos C, Helms C, et al. JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome. *J Clin Invest* 2000;106:R75-R81.
- [45] Warram, J.H., et al., Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med*, 1984. 311(3): p. 149-52.
- [46] Pociot, F., et al., A nationwide population-based study of the familial aggregation of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Denmark. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabetologia*, 1993. 36(9): p. 870-875.
- [47] Nistico, L., et al., Emerging effects of early environmental factors over genetic background for type 1 diabetes susceptibility: evidence from a Nationwide Italian Twin Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97(8): p. E1483-E1491.
- [48] Harjutsalo, V., Familial aggregation of type 1 diabetes and diabetic nephropathy in Finland. 2007.

- [49] Wen L, Wong FS, Tang J, Chen NY, Altieri M, David C, et al. In vivo evidence for the contribution of human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-DQ molecules to the development of diabetes. *J Exp Med* 2000;191:97-104.
- [50] Caillat-Zucman S, Garchon HJ, Timsit J, Assan R, Boitard C, Djilali- Saiah I, et al. Age-dependent HLA genetic heterogeneity of type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992;90:2242-50.
- [51] Bennett ST, Lucassen AM, Gough SC, Powell EE, Undlien DE, Pritchard LE, et al. Susceptibility to human type 1 diabetes at IDDM2 is determined by tandem repeat variation at the insulin gene minisatellite locus. *Nat Genet* 1995;9:284-92.
- [52] Vafiadis P, Bennett ST, Todd JA, Nadeau J, Grabs R, Goodyer CG, Wickramasinghe S, Colle E, Polychronakos C. Insulin expression in human thymus is modulated by INS VNTR alleles at the IDDM2 locus. *Nat Genet.* 1997 Mar;15(3):289-92. doi: 10.1038/ng0397-289. PMID: 9054944.
- [53] Wu YL, Ding YP, Gao J, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes. *Int J Biol Sci.* 2013 Jul 18;9(7):666-79. doi: 10.7150/ijbs.6610. PMID: 23904791; PMCID: PMC3729009.
- [54] CTLA-4 in autoimmune diseases--a general susceptibility gene to autoimmunity? O P Kristiansen 1, Z M Larsen, F Pociot Affiliations expand PMID: 11196709 DOI: 10.1038/sj.gene.6363655
- [55] Hermann R, Lipponen K, Kiviniemi M, Kakko T, Veijola R, Simell O, et al. Lymphoid tyrosine phosphatase (LYP/PTPN22) Arg620Trp variant regulates insulin autoimmunity and progression to type 1 diabetes. *Diabetologia* 2006;49:1198-208.
- [56] Morahan G, Huang D, Ymer SI, Cancilla MR, Stephen K, Dabadghao P, et al. Linkage disequilibrium of a type 1 diabetes susceptibility locus with a regulatory IL12B allele. *Nat Genet* 2001;27:218-21
- [57] Metcalfe KA, Hitman GA, Pociot F, Bergholdt R, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, et al. An association between type 1 diabetes and the interleukin-1 receptor type 1 gene. The DiMe Study Group Childhood Diabetes in Finland. *Hum Immunol* 1996;51:41-8.
- [58] Yokota I, Satomura S, Kitamura S, Taki Y, Naito E, Ito M, et al. Association between vitamin D receptor genotype and age of onset in juvenile Japanese patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:1244.
- [59] Le diabète de type 1 : une maladie auto-immune et de la cellule  $\beta$  Roberto Mallone INSERM U1016 – Institut Cochin, Equipe Immunologie du Diabète, DeARLab Paris Hôpital Cochin, Service de Diabétologie
- [60] Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, et al. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. *Ann Med* 2005; 37: 67–72. [PubMed: 15902849]
- [61] Söderström U, Aman J, Hjern A. Being born in Sweden increases the risk for type 1 diabetes—a study of migration of children to Sweden as a natural experiment. *Acta Paediatr.* 2012; 101:73–77. [PubMed: 21767306]
- [62] Oilinki T, Otonkoski T, Ilonen J, Knip M, Miettinen PJ. Prevalence and characteristics of diabetes among Somali children and adolescents living in Helsinki, Finland. *Pediatr Diabetes.* 2012; 13:176–80. [PubMed: 21595807]
- [63] Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014; 383: 69–82. [PubMed: 23890997]

[64] Gundersen E (1927) Is diabetes of infectious origin? *J Infect Dis*41(3):197–202. <https://doi.org/10.1093/infdis/41.3.197>

[65] Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala O, Akerblom HK.

Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;**54**(suppl2):S125-S136.

[66] Jaeckel E, Manns M, Von Herrath M.— Viruses and diabetes. *Ann NY Acad Sci*, 2002, 958, 7-25.

[67] Coppieters KT, Wiberg A, Tracy SM, von Herrath MG. Immunology in the clinic review series: focus on type 1 diabetes and viruses: the role of viruses in type 1 diabetes: a diffi cult dilemma. *Clin Exp Immunol*. 2012; 168:5–11. [PubMed: 22385231]

[68] Stene LC, Rewers M. Immunology in the clinic review series; focus on type 1 diabetes and viruses: the enterovirus link to type 1 diabetes: critical review of human studies. *Clin Exp Immunol*. 2012; 168:12–23. [PubMed: 22385232]

[69] Tracy S, Drescher KM, Chapman NM. Enteroviruses and type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 27:820–23. [PubMed: 22069266]

[70] Honkanen H, Oikarinen S, Nurminen N, et al. Detection of enteroviruses in stools precedes islet autoimmunity by several months: possible evidence for slowly operating mechanisms in virus-induced autoimmunity. *Diabetologia* 2017; 60: 424–31. [PubMed: 28070615]

[71] Richardson SJ, Morgan NG. Enteroviral infections in the pathogenesis of type 1 diabetes: new insights for therapeutic intervention. *Curr Opin Pharmacol* 2018; 43: 11–19. [PubMed: 30064099]

[72] Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala O, Akerblom HK.

Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;**54**(suppl2):S125-S136.

[73] . Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52:1143–51. [PubMed: 19266182]

[74] Oikarinen S, Tauriainen S, Hober D, et al. Virus antibody survey in different European populations indicates risk association between coxsackievirus B1 and type 1 diabetes. *Diabetes* 2014;**63**: 655–62. [PubMed: 24009257]

[75] Yoon JW, Austin M, Onodera T, et al.— Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*, 1979, 300, 1173-1179.

[76] Vehik K, Lynch KF, Wong MC, et al. Prospective virome analyses in young children at increased genetic risk for type 1 diabetes. *Nat Med* 2019; 25: 1865–72. [PubMed: 31792456]

[77] Stene LC, Oikarinen S, Hyöty H, et al. Enterovirus infection and progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the diabetes and autoimmunity study in the young (DAISY). *Diabetes* 2010;**59**: 3174–80. [PubMed: 20858685]

[78] Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational

molecular studies Wing-Chi G Yeung, medical student,<sup>1</sup> William D Rawlinson, professor,<sup>1,2</sup> Maria E Craig, associate professor<sup>2,3,4</sup>

[79] Ruiz PLD, Tapia G, Bakken IJ, et al. Pandemic influenza and subsequent risk of type 1 diabetes: a nationwide cohort study. *Diabetologia* 2018; 61: 1996–2004. [PubMed: 29934759]



- [80] Rasmussen T, Witsø E, Tapia G, Stene LC, Rønningen KS. Self-reported lower respiratory tract infections and development of islet autoimmunity in children with the type 1 diabetes high-risk HLA genotype: the MIDIA study. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 834–37. [PubMed: 22069269]
- [81] Ponsonby AL, Pezic A, Cochrane J, et al. Infant anthropometry, early life infection, and subsequent risk of type 1 diabetes mellitus: a prospective birth cohort study. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 313–21. [PubMed: 21615650]
- [82] Beyerlein A, Wehweck F, Ziegler AG, Pflueger M. Respiratory infections in early life and the development of islet autoimmunity in children at increased type 1 diabetes risk: evidence from the BABYDIET study. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 800–07. [PubMed: 23818010]
- [83] Beyerlein A, Donnachie E, Jergens S, Ziegler AG. Infections in early life and development of type 1 diabetes. *JAMA* 2016; 315: 1899–901. [PubMed: 27139064]
- [84] Lönnrot M, Lynch KF, Elding Larsson H, et al. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study. *Diabetologia* 2017; 60: 1931–40. [PubMed: 28770319]
- [85] Rosu V, Ahmed N, Paccagnini D. et al. Specific immunoassays confirm association of *Mycobacterium avium* Subsp. paratuberculosis with type-1 but not type-2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2009;4:e4386.
- [86] Ellingson JL, Anderson JL, Koziczkowski JJ. et al. Detection of viable *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in retail pasteurized whole milk by two culture methods and PCR. *J Food Prot*. 2005;68:966–972.
- [87] Cossu A, Rosu V, Paccagnini D. et al. MAP3738c and MptD are specific tags of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis infection in type I diabetes mellitus. *Clin Immunol*. 2011;141:49–57. [PubMed] [Google Scholar]
- [88] Sechi LA, Rosu V, Pacifico A. et al. Humoral immune responses of type 1 diabetes patients to *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis lend support to the infectious trigger hypothesis. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:320–326.
- [89] Rani PS, Sechi LA, Ahmed N. *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis as a trigger of type-1 diabetes: destination Sardinia, or beyond? *Gut Pathog*. 2010;2:1.
- [90] Sechi LA, Paccagnini D, Salza S. et al. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis bacteremia in type 1 diabetes mellitus: an infectious trigger? *Clin Infect Dis*. 2008;46:148–149.
- [91] Philippi C, von Herrath M. How viral infections affect the autoimmune process leading to type 1 diabetes. *Cell Immunol* 2005;233:125–32.
- [92] Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *N Engl J Med* 1999;341:2068–74.
- [93] Diabète de type 1 et environnement Danièle Dubois-Laforgue José Timsit - médecine/sciences 2000 ; 16 : 1045-50
- [94] Hypponen E, Virtanen SM, Kenward MG, Knip M, Akerblom H, Childhood Diabetes in Finland Study Group. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diabetes Care* 2000; 23: 1755. [PubMed: 11128347]
- [95] Antvorskov JC, Aunsholt L, Buschard K, et al. Childhood body mass index in relation to subsequent risk of type 1 diabetes—a Danish cohort study. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 265–70. [PubMed: 28940941]

- [96] Magnus MC, Olsen SF, Granström C, et al. Infant growth and risk of childhood-onset type 1 diabetes in children from 2 scandinavian birth cohorts. *JAMA Pediatr* 2015; 169: e153759. [PubMed: 26642117]
- [97] Censin JC, Nowak C, Cooper N, Bergsten P, Todd JA, Fall T. Childhood adiposity and risk of type 1 diabetes: a Mendelian randomization study. *PLoS medicine* 2017; 14: e1002362. [PubMed: 28763444]
- [98] Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia*. 2001; 44:914–22. [PubMed: 11508279]
- [99] Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, Rewers M. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1713-20. doi: 10.1001/jama.290.13.1713. PMID: 14519705.
- [100] Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1721-8. doi: 10.1001/jama.290.13.1721. PMID: 14519706.
- [101] Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J; ABIS-study group. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 21/2 year-old Swedish children. *Br J Nutr*. 2006 Mar;95(3):603-8. doi: 10.1079/bjn20051676. PMID: 16578935.
- [102] Virtanen SM, Takkinen HM, Nevalainen J, et al. Early introduction of root vegetables in infancy associated with advanced  $\beta$ -cell autoimmunity in young children with human leukocyte antigen-conferred susceptibility to Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2011; 28:965–71. [PubMed: 21418094]
- [103] Hummel S, Pflüger M, Hummel M, Bonifacio E, Ziegler AG. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study. *Diabetes Care*. 2011 Jun;34(6):1301-5. doi: 10.2337/dc10-2456. Epub 2011 Apr 22. PMID: 21515839; PMCID: PMC3114350.
- [104] Knip M, Virtanen SM, Seppä K, et al. the Finnish TRIGR Study Group. Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. *N Engl J Med*. 2010; 363:1900–08. [PubMed: 21067382]
- [105] Knip M, Åkerblom HK, Becker D, et al. the TRIGR Study Group. Hydrolyzed infant formula and early  $\beta$ -cell autoimmunity: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311:2279–87. [PubMed: 24915259]
- [106] Lamb MM, Miller M, Seifert JA, Frederiksen B, Kroehl M, Rewers M, Norris JM. The effect of childhood cow's milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Pediatr Diabetes*. 2015 Feb;16(1):31-8. doi: 10.1111/pedi.12115. Epub 2014 Jan 20. PMID: 24444005; PMCID: PMC4104257.
- [107] Lamb MM, Miller M, Seifert JA, et al. The effect of childhood cow's milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Pediatr Diabetes*. 2015; 16:31–38. [PubMed: 24444005]
- [108] Virtanen SM, Niinistö S, Nevalainen J, et al. Serum fatty acids and risk of advanced beta-cell autoimmunity: a nested case-control study among children with HLA-conferred susceptibility to type I diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64:792–99. [PubMed: 20502469]
- [109] Bai Z, Lee MRF, Ma L, et al. Global environmental costs of China's thirst for milk. *Glob Change Biol* 2018; 24: 2198–211.
- [110] Murakami K, Livingstone MBE, Sasaki S. Thirteen-year trends in dietary patterns among Japanese adults in the national health and nutrition survey 2003–2015: continuous westernization of the Japanese diet. *Nutrients* 2018; 10: e994. [PubMed: 30061492]

- [111] Bentley JUS trends in food availability and a dietary assessment of loss-adjusted food availability, 1970–2014. *Economic Information Bulletin* 2017; 253947.
- [112] Antvorskov JC, Halldorsson TI, Josefsen K, et al. Association between maternal gluten intake and type 1 diabetes in offspring: national prospective cohort study in Denmark. *BMJ* 2018;362: k3547. [PubMed: 30232082]
- [113] Hakola L, Miettinen ME, Syrjala E, et al. Association of cereal, gluten, and dietary fiber intake with islet autoimmunity and type 1 diabetes. *JAMA Pediatr* 2019; 173: 953–60.
- [114] Lund-Blix NA, Tapia G, Mårild K, et al. Maternal and child gluten intake and association with type 1 diabetes: the Norwegian mother and child cohort study. *PLoS Med* (in press)
- [115] Cnop M, Foufelle F, Velloso LA. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. *Trends Mol Med* 2012; 18: 59–68. [PubMed: 21889406]
- [116] Marre ML, James EA, Piganelli JD. Beta cell ER stress and the implications for immunogenicity in type 1 diabetes. *Front Cell Dev Biol* 2015; 3: 67. [PubMed: 26579520]
- [117] Lamb MM, Yin X, Barriga K, et al. Dietary glycemic index, development of islet autoimmunity, and subsequent progression to type 1 diabetes in young children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3936–42. [PubMed: 18682514]
- [118] Wittekind A, Walton J. Worldwide trends in dietary sugars intake. *Nutr Res* 2014; 27: 330–45.
- [119] Niinisto S, Takkinen HM, Erlund I, et al. Fatty acid status in infancy is associated with the risk of type 1 diabetes-associated autoimmunity. *Diabetologia* 2017; 60: 1223–33. [PubMed: 28474159]
- [120] Norris JM, Yin X, Lamb MM, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *JAMA* 2007; 298: 1420–28. [PubMed: 17895458]
- [121] Norris JM, Kroehl M, Fingerlin TE, et al. Erythrocyte membrane docosapentaenoic acid levels are associated with islet autoimmunity: the diabetes autoimmunity study in the young. *Diabetologia* 2014; 57: 295–304. [PubMed: 24240437]
- [122] Miller MR, Yin X, Seifert J, et al. Erythrocyte membrane omega-3 fatty acid levels and omega-3 fatty acid intake are not associated with conversion to type 1 diabetes in children with islet autoimmunity: the diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 669–75. [PubMed: 21435137]
- [123] Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Stene LC. Serum long chain n-3 fatty acids (EPA and DHA) in the pregnant mother are independent of risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28: 431–38. [PubMed: 22396195]
- [124] Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. Maternal age at birth and childhood type 1 diabetes: a pooled analysis of 30 observational studies. *Diabetes* 2010; 59: 486–94. [PubMed: 19875616]
- [125] Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2008; 51: 726–35. [PubMed: 18292986]
- [126] Waernbaum I, Dahlquist G, Lind T. Perinatal risk factors for type 1 diabetes revisited: a population-based register study. *Diabetologia* 2019; 62: 1173–84. [PubMed: 31041471]
- [127] Clausen TD, Bergholt T, Eriksson F, Rasmussen S, Keiding N, Lokkegaard EC. Prelabor cesarean section and risk of childhood type 1 diabetes: a nationwide register-based cohort study. *Epidemiology* 2016; 27: 547–55. [PubMed: 27031040]

- [128] Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013 Jul;88(7):720-55. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23790560; PMCID: PMC3761874.
- [129] Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia.* 1999 Jan;42(1):51-4. doi: 10.1007/s001250051112. PMID: 10027578.
- [130] Marjamaki L, Niinisto S, Kenward MG, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced  $\beta$  cell autoimmunity and type 1 diabetes in offspring. *Diabetologia* 2010; 53: 1599–607. [PubMed: 20369220]
- [131] Simpson M, Brady H, Yin X, et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *Diabetologia* 2011; 54: 2779–88. [PubMed: 21858504]
- [132] Silvis K, Aronsson CA, Liu X, et al. Maternal dietary supplement use and development of islet autoimmunity in the offspring: TEDDY study. *Pediatr Diabetes* 2019; 20: 86–92. [PubMed: 30411443]
- [133] Andersson B, Swolin-Eide D, Magnusson P, Albertsson-Wikland K. Vitamin D status in children over three decades - Do children get enough vitamin D? *Bone Rep.* 2016 Apr 2;5:150-152. doi: 10.1016/j.bonr.2016.03.002. PMID: 28326354; PMCID: PMC4926805.
- [134] Schleicher RL, Sternberg MR, Lacher DA, Sempos CT, Looker AC, Durazo-Arvizu RA, Yetley EA, Chaudhary-Webb M, Maw KL, Pfeiffer CM, Johnson CL. The vitamin D status of the US population from 1988 to 2010 using standardized serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D shows recent modest increases. *Am J Clin Nutr.* 2016 Aug;104(2):454-61. doi: 10.3945/ajcn.115.127985. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27385610; PMCID: PMC4962157.
- [135] Sepa A, Wahlberg J, Vaarala O, Frodi A, Ludvigsson J. Psychological stress may induce diabetes-related autoimmunity in infancy. *Diabetes Care.* 2005; 28:290–95. [PubMed: 15677781]
- [136] Sepa A, Frodi A, Ludvigsson J. Mothers' experiences of serious life events increase the risk of diabetes-related autoimmunity in their children. *Diabetes Care.* 2005; 28:2394–99. [PubMed: 16186269]
- [137] Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. Birth order and childhood type 1 diabetes risk: a pooled analysis of 31 observational studies. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 363–74. [PubMed: 21149280]
- [138] L. Airaghi, A. Tedeschi Negative association between occurrence of type 1 diabetes and tuberculosis incidence at population level
- [139] Viskari H, Ludvigsson J, Uibo R, et al. Relationship between the incidence of type 1 diabetes and maternal enterovirus antibodies: time trends and geographical variation. *Diabetologia.* 2005; 48:1280–87. [PubMed: 15902401]
- [140] Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2002 Sep 19;347(12):911-20. doi: 10.1056/NEJMra020100. PMID: 12239261.
- [141] The Hygiene Hypothesis: An Explanation for the Increased Frequency of Insulin- Dependent Diabetes Jean-François Bach and Lucienne Chatenoud
- [142] Patterson CC, Carson DJ, Hadden DR. Epidemiology of childhood IDDM in Northern Ireland 1989-1994: low incidence in areas with highest population density and most household crowding. Northern Ireland Diabetes Study Group. *Diabetologia.* 1996 Sep;39(9):1063-9. doi: 10.1007/BF00400655. PMID: 8877290.

- [143] Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989 Nov 18;299(6710):1259-60. doi: 10.1136/bmj.299.6710.1259. PMID: 2513902; PMCID: PMC1838109.
- [144] Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002 Sep 19;347(12):911-20. doi: 10.1056/NEJMra020100. PMID: 12239261.
- [145] Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A, Rawsthorne P. Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Epidemiol*. 2001 Aug 15;154(4):328-35. doi: 10.1093/aje/154.4.328. PMID: 11495856.
- [146] McKinney PA, Okasha M, Parslow RC, Law GR, Gurney KA, Williams R, Bodansky HJ. Early social mixing and childhood Type 1 diabetes mellitus: a case-control study in Yorkshire, UK. *Diabet Med*. 2000 Mar;17(3):236-42. doi: 10.1046/j.1464-5491.2000.00220.x. PMID: 10784230.
- [147] Tapia G, Størdal K, Mårild K, et al. Antibiotics, acetaminophen and infections during prenatal and early life in relation to type 1 diabetes. *Int J Epidemiol* 2018; 47: 1538–48. [PubMed: 29868838]
- [148] Mikkelsen KH, Knop FK, Vilsboll T, Frost M, Hallas J, Pottegård A. Use of antibiotics in childhood and risk of type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Diabet Med* 2017; 34: 272–77. [PubMed: 27646695]
- [149] Hviid A, Svanström H. Antibiotic use and type 1 diabetes in childhood. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 1079–84. [PubMed: 19318617]
- [150] Haupt-Jørgensen M, Morgen CS, Jess T, et al. Maternal antibiotic use during pregnancy and type 1 diabetes in children—a national prospective cohort study. *Diabetes Care* 2018; 41: e155–57. [PubMed: 30327353]
- [151] Morgan E, Halliday SR, Campbell GR, Cardwell CR, Patterson CC. Vaccinations and childhood type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2016; 59: 237–43. [PubMed: 26564178]
- [152] Beyerlein A, Strobl AN, Winkler C, et al. Vaccinations in early life are not associated with development of islet autoimmunity in type 1 diabetes high-risk children: Results from prospective cohort data. *Vaccine* 2017; 35: 1735–41. [PubMed: 28268073]
- [153] Parent ME, Siemiatycki J, Menzies R, Fritschi L, Colle E. Bacille Calmette-Guérin vaccination and incidence of IDDM in Montreal, Canada. *Diabetes Care*. 1997; 20:767–72. [PubMed: 9135940]
- [154] Dahlquist G, Gothefors L. The cumulative incidence of childhood diabetes mellitus in Sweden unaffected by BCG-vaccination. *Diabetologia*. 1995; 38:873–74. [PubMed: 7556994]
- [155] Huppmann M, Baumgarten A, Ziegler AG, Bonifacio E. Neonatal Bacille Calmette-Guérin vaccination and type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28:1204–06. [PubMed: 15855590]
- [156] Howard SG. Exposure to environmental chemicals and type 1 diabetes: an update. *J Epidemiol Community Health* 2019;73: 483–88. [PubMed: 30862699]
- [157] Dahlquist GG, Blom LG, Persson LA, Sandström AI, Wall SG. Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *BMJ*. 1990; 300:1302–06. [PubMed: 2369660]
- [158] Samuelsson U, Oikarinen S, Hyöty H, Ludvigsson J. Low zinc in drinking water is associated with the risk of type 1 diabetes in children. *Pediatr Diabetes*. 2011; 12:156–64. [PubMed: 20920146]
- [159] Winkler C, Mollenhauer U, Hummel S, Bonifacio E, Ziegler AG. Exposure to environmental factors in drinking water: risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes—the BABYDIAB study. *Horm Metab Res*. 2008; 40:566–71. [PubMed: 18500677]

- [160] Salo HM, Koponen J, Kiviranta H, et al. No evidence of the role of early chemical exposure in the development of  $\beta$ -cell autoimmunity. *Environ Sci Pollut Res Int* 2019; 26: 1370–78. [PubMed: 30426368]
- [161] Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the global burden of diseases study 2015. *Lancet* 2017; 389: 1907–18. [PubMed: 28408086]
- [162] Hidayat K, Zou SY, Shi BM. The influence of maternal body mass index, maternal diabetes mellitus, and maternal smoking during pregnancy on the risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus in the offspring: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev* 2019; 20: 1106–20. [PubMed: 31090253]
- [163] Magnus MC, Tapia G, Olsen SF, et al. Parental smoking and risk of childhood-onset type 1 diabetes. *Epidemiology* 2018; 29: 848–56. [PubMed: 30074542]
- [164] Kostic AD, Gevers D, Siljander H, Vatanen T, Hyotylainen T, Hamalainen AM, et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe* 2015;17:260–73.
- [165] Alkanani AK, Hara N, Gottlieb PA, Ir D, Robertson CE, Wagner BD, et al. Alterations in intestinal microbiota correlate with susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes* 2015;64:3510–20
- [166] de Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M, et al. Fecal microbiota composition differs between children with  $\beta$ -cell autoimmunity and those without. *Diabetes*. 2013; 62:1238–44. [PubMed: 23274889]
- [167] Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020.
- [168] Cariou B et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes : the CORONADO study. *Diabetologia* 2020 ; 63 : 1500-1515.[169] Teuwen, LA., Geldhof, V., Pasut, A. et al. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* 20, 389–391 (2020).
- [170] Mallapaty S. Evidence suggests the coronavirus might trigger diabetes. *Nature* 2020 Jul ; 583 : 16-17.
- [171] Thirunavukkarasu Sathish PhD,Nitin Kapoor MD,Yingting Cao PhD,Robyn J. Tapp PhD,Paul Zimmet PhD, Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. 27 November 2020
- [172] Montefusco, L., Ben Nasr, M., D’Addio, F. et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab* 3, 774–785 (2021).
- [173] Yang L, Han Y, Nilsson-Payant BE, Gupta V, Wang P, Duan X, A Human Pluripotent Stem Cell-based Platform to Study SARS-CoV-2 Tropism and Model Virus Infection in Human Cells and Organoids. *Cell Stem Cell*. 2020 Jul 2;27(1):125-136.e7. doi: 10.1016/j.stem.2020.06.015. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32579880; PMCID: PMC7303620.
- [ 174] Bornstein, S. R. et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 8, 546–550 (2020).
- [175] Steenblock, C., et al. Beta cells from patients with COVID-19 and from isolated human islets exhibit ACE2, DPP4 and TMPRSS2 expression, viral infiltration and necroptotic cell death. Preprint at Res. Sq.
- [176] Sathish T, Tapp RJ, Cooper ME, Zimmet P. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes Metab*. 2020

[177] Muller, J. A. et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat. Metab.* 3, 149–165 (2021).

[178] Li H, Tian S, Chen T, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(10):1897-1906.

[179] Sathish T, de Mello GT, Cao Y. Is newly diagnosed diabetes a stronger risk factor than pre-existing diabetes for COVID-19 severity? *J Diabetes.* 2020:doi: 10.1111/1753-0407.13125



# Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :



D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.



D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.



De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.



Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».





## RESUME

M. Lyes BOUZOUAGH

### IMPACT DES FACTEURS GÉNÉTIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX SUR LE DÉCLENCHEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 1

Le diabète de type 1 (DT1) est une pathologie chronique caractérisé par une destruction progressive des cellules bêta  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. Le DT1 connaît une incidence mondiale en constante augmentation (3% par an), avec un accroissement grandissant chez les tout-petits (moins de 5 ans lors du diagnostic). Cette apparition de plus en plus précoce, liée d'une part à des facteurs génétiques, et d'autres part à des facteurs environnementaux, suggère que ces derniers, qui ne sont actuellement pas bien identifiés, ont évolués de sorte à avoir un impact plus important sur le déclenchement du diabète insulino-dépendant. La mise en évidence de marqueurs du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de prédisposition génétique à l'apparition du DT1 a été un progrès capital dans la compréhension de cette pathologie complexe. Pourtant, toute personne présentant les marqueurs génétiques de prédisposition ne développera pas forcément la maladie. A partir de ce postulat, des facteurs environnementaux servant de « déclencheur » du processus auto-immunitaire ont été évoqués. L'objectif de ce travail est de déterminer les facteurs génétiques impliqués dans le déclenchement du DT1 d'une part et de faire un état des lieux des nombreuses hypothèses environnementales d'autre part. Le screening du génome humain a permis d'identifier dix-huit régions génomiques différentes participant à la prédisposition au DT1 étiquetés de IDDM1 à IDDM18. L'IDDM1, locus du gène du CMH, l'IDDM2 locus du gène de l'insuline INS et l'IDDM 12, locus du gène CTLA4 sont les principaux candidats dans le développement du DT1. L'analyse des différents IDDM suggère que la susceptibilité du diabète est liée à l'effet conjoint de différents gènes du CMH et d'autres gènes non CMH ayant une action au niveau du thymus ou directement au niveau des cellules  $\beta$ . Au niveau environnemental, l'effet conjoint de plusieurs facteurs semble également être à l'origine du déclenchement du DT1. Parmi eux, une infection par certains virus, particulièrement le virus Coxsackie, paraît être une hypothèse sérieuse vu les preuves recensés dans la littérature. L'hypothèse hygiéniste, stipule qu'une baisse du nombre d'infections et d'infestations durant la petite enfance et qu'une flore intestinale symbiotique moins diversifiée conduisent le système immunitaire vers l'auto-immunité. Il s'agit de l'hypothèse qui expliquerait en partie la raison de la hausse de l'incidence chez les tous petits. La détermination exacte de l'impact des facteurs environnementaux influençant le risque de diabète de type 1 et une meilleure compréhension des mécanismes mis en jeu reste primordiale dans le cadre des implications potentielles pour la prévention.

**MOTS CLÉS :** Diabète de type 1, Facteurs génétiques, Facteurs environnementaux, Hypothèse virale, Hypothèse hygiéniste, Facteurs diététiques

**SPÉCIALITÉ:** Industrie