

# Sclérose en Plaques et Diabète de Type 1



**Professeur Eric RENARD**

**Département d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition**

**CHU et Université de Montpellier**

**[e-renard@chu-montpellier.fr](mailto:e-renard@chu-montpellier.fr)**



## Liens d'Intérêt

Professeur Eric Renard

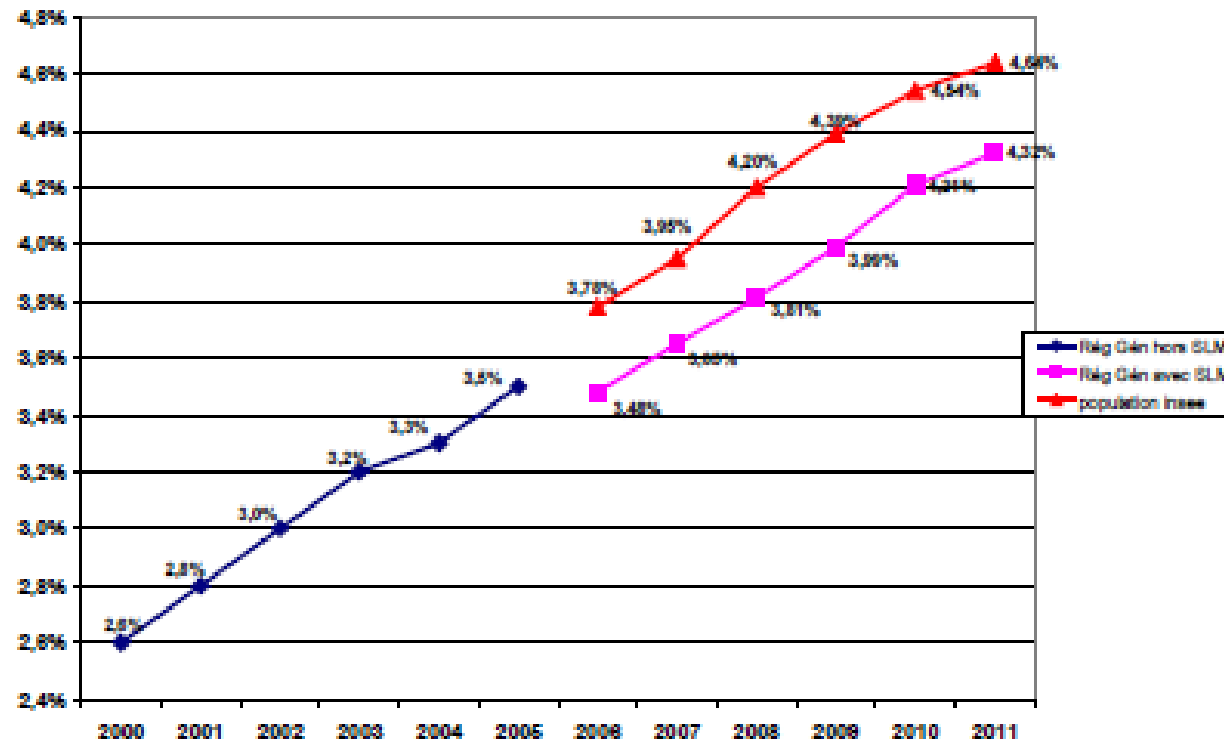
**Consultant: Abbott, Air Liquide SI, Asten, Astra-Zeneca, Bastide Médical, Boehringer-Ingelheim, Dexcom Inc., Dinno-Santé, Eli-Lilly, Hillo, Insulet Inc., LifeScan, Medtronic, Medirio, Nestlé Home Care, Novo-Nordisk, Orkyn, Roche, Sanofi-Aventis, VitalAire.**

**Soutiens pour la Recherche: Dexcom Inc., Insulet Inc., Roche, Tandem.**



# Plus de 3 millions de patients diabétiques en France depuis 2011

Evolution de la prévalence du diabète traité de 2000 à 2011



Source: CNAMTS

# DIABETE : CRITERES DE DIAGNOSTIC

- Polyuro-polydipsie, amaigrissement et **glycémie  $\geq$  2g/l (11.1 mmol/l)**
- Test de Charge Orale en Glucose (HGPO, 75g):  
**glycémie 2 heures post-charge  $>$  ou  $=$  2g/l (11.1 mmol/l)**
- **Glycémie à jeun  $>$  ou  $=$  1,26 g/l (7 mmol/l), confirmée**
- **HbA1c  $\geq$  6.5% (méthode certifiée NGSP/DCCT)**

# SITUATIONS A RISQUE ACCRU D'EVOLUTION VERS LE DIABETE

- **Glycémie Anormale à Jeun (GAJ)**  
entre **1.0 g/l** (5.6 mmol/l) et **1.25 g/l** (6.9 mmol/l)
- **Intolérance au Glucose (IG)**  
glycémie 2 heures post-charge (HGPO 75g)  
entre **1.4 g/l** (7.8 mmol/l) et **1.99 g/l** (11 mmol/l)
- **HbA1c entre 5.7 et 6.4%** (méthode certifiée  
NGSP/DCCT)

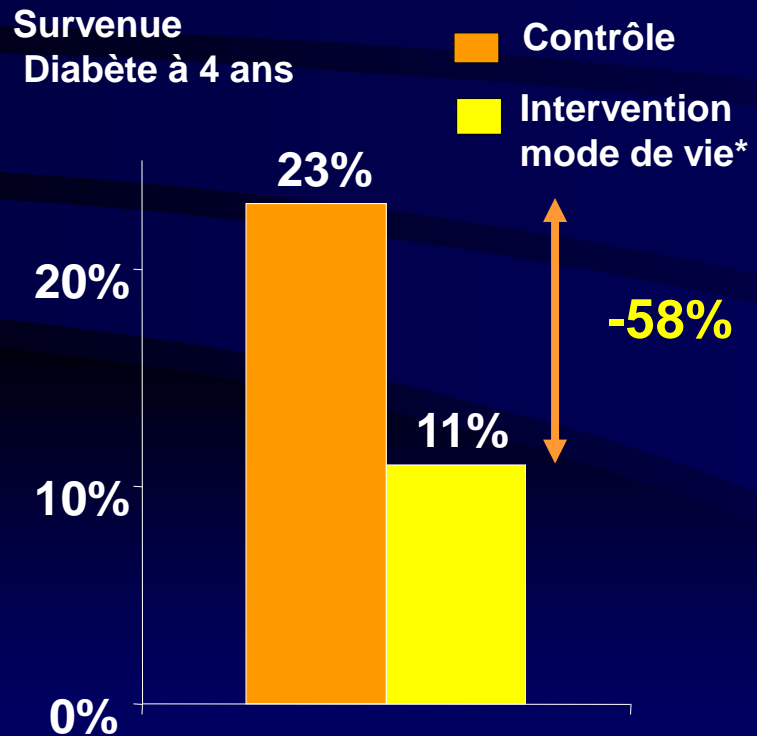
# Diététique, Réduction Pondérale, Activité Physique

## ■ Etudes de prévention du diabète

### Etude DPS

(N Engl J Med 2001, 344:1343)

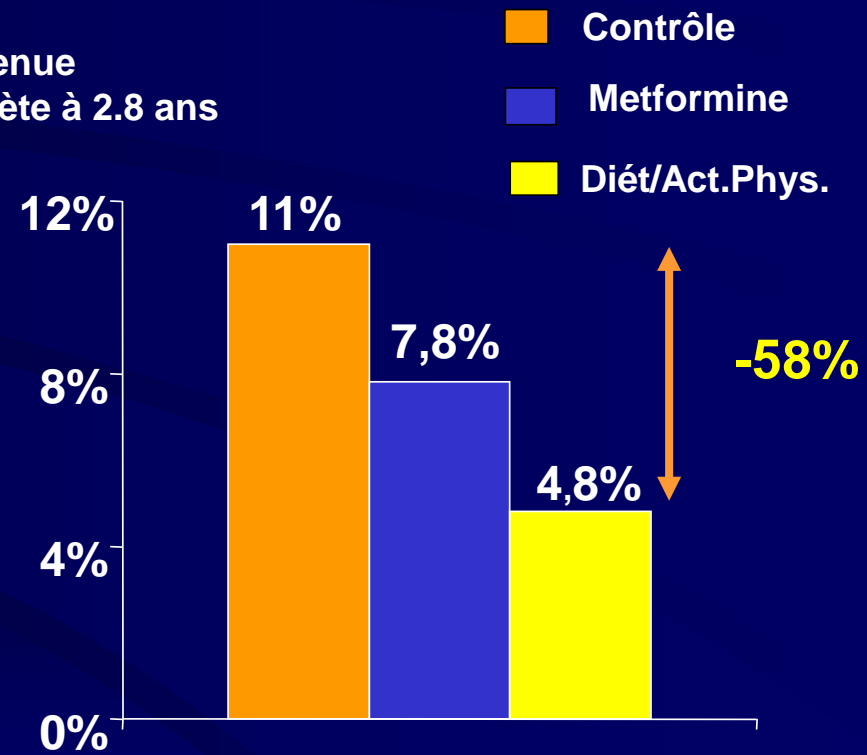
Survenue  
Diabète à 4 ans



### Etude DPP

(N Engl J Med 2002, 346:393)

Survenue  
Diabète à 2.8 ans



\* intervention intensive (diététique, exercice) avec suivi personnalisé

# Interventions sur le mode de vie pour prévenir le diabète (protocole DPP)

## □ **Education:**

- 16 sessions sur 24 semaines
- Répétées tous les 2 mois

## □ **Diététique:**

- Hypocalorique, 25% lipides, adaptée culturellement
- Visant une perte de poids de 7%

## □ **Activité physique:**

- 2.5 heures de marche rapide par semaine
- Visant une dépense calorique de 700 kcal/semaine

# Comment Classe-t-on Les Diabètes ?

1. Type 1 diabetes (due to  $\beta$ -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
2. Type 2 diabetes (due to a progressive insulin secretory defect on the background of insulin resistance)
3. Gestational diabetes mellitus (GDM) (diabetes diagnosed in the second or third trimester of pregnancy that is not clearly overt diabetes)
4. Specific types of diabetes due to other causes, e.g., monogenic diabetes syndromes (such as neonatal diabetes and maturity-onset diabetes of the young [MODY]), diseases of the exocrine pancreas (such as cystic fibrosis), and drug- or chemical-induced diabetes (such as in the treatment of HIV/AIDS or after organ transplantation)

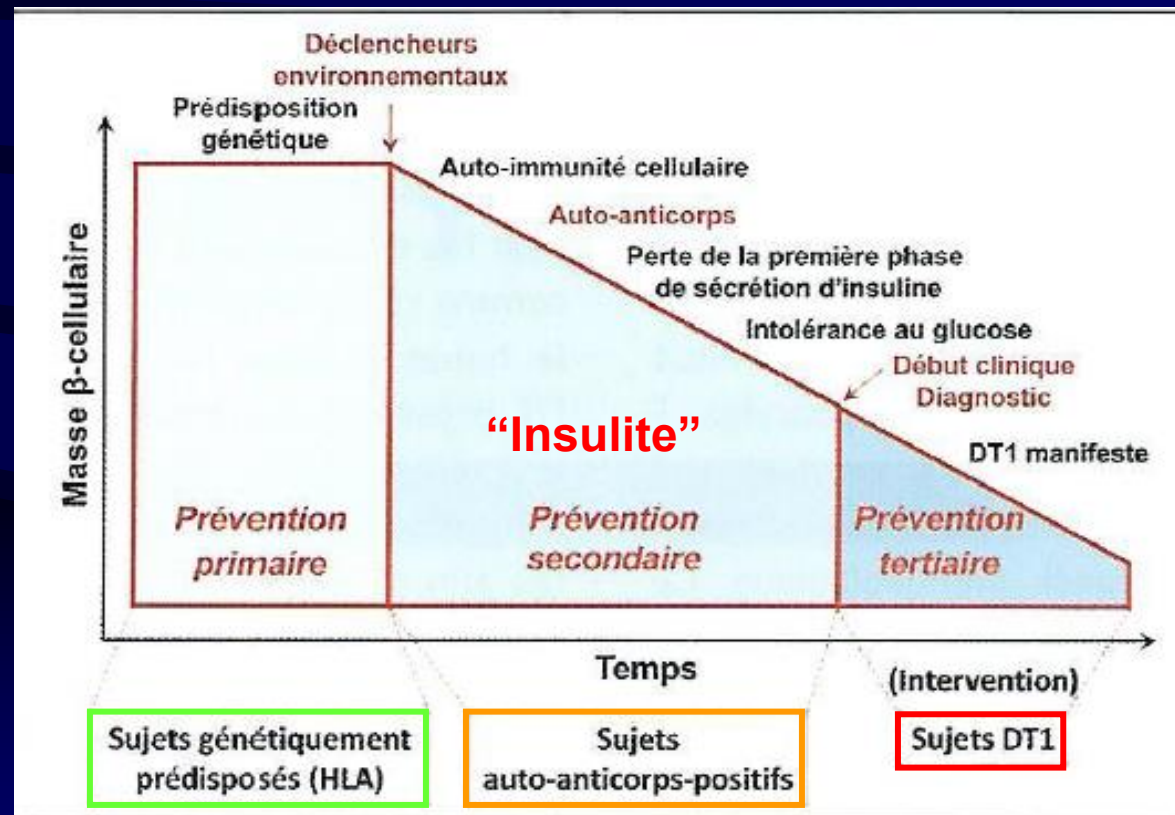
8%

*Diabetes Care 2015;38(Suppl. 1):S8–S16*

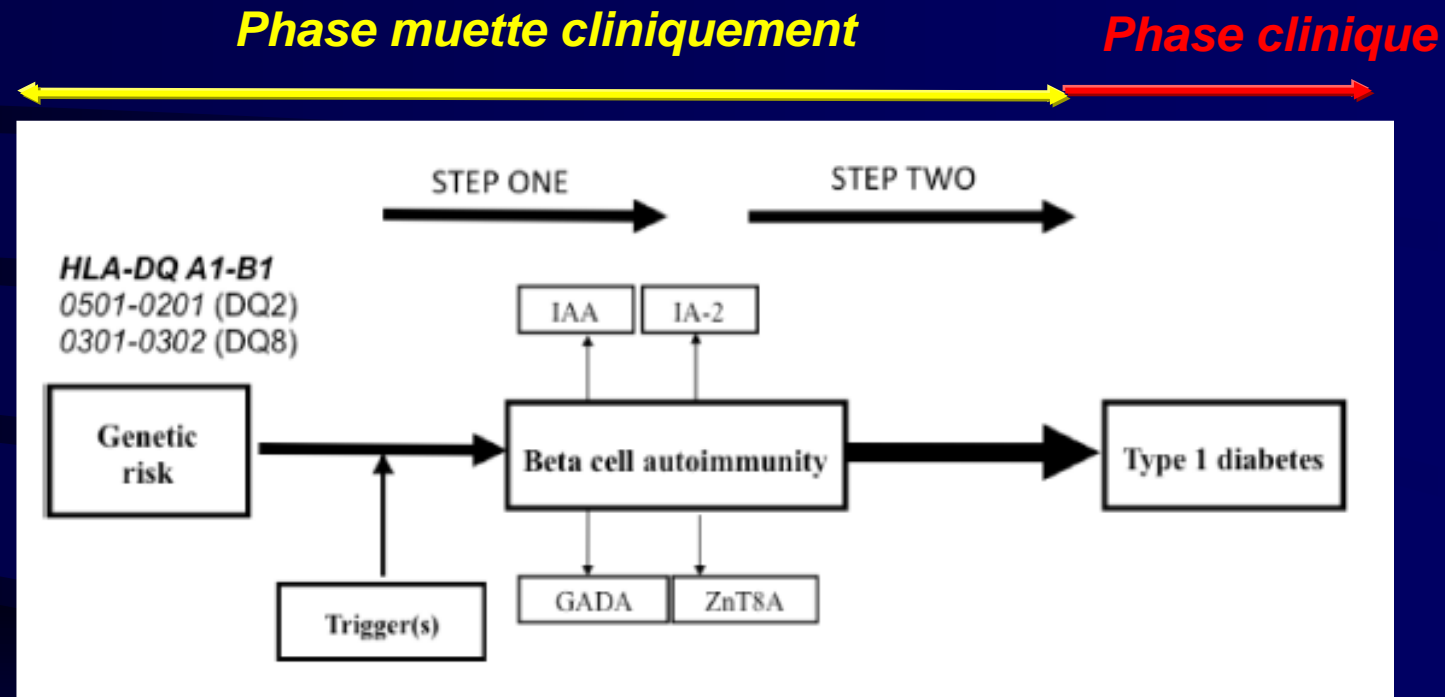


# Le Diabète de Type 1

- Prévalence: 0,25%, soit **e180000 patients en France**
- Incidence: **10/100000 en France**, croissante surtout chez jeunes enfants (40/100000 en Finlande, 1/1000000 en Chine)
- Révélation **aiguë** le plus souvent. Forme d'installation lente (**LADA**).



# Le Diabète de Type 1: Une Histoire Naturelle en Deux Temps



*Développement  
de l'auto-immunité*

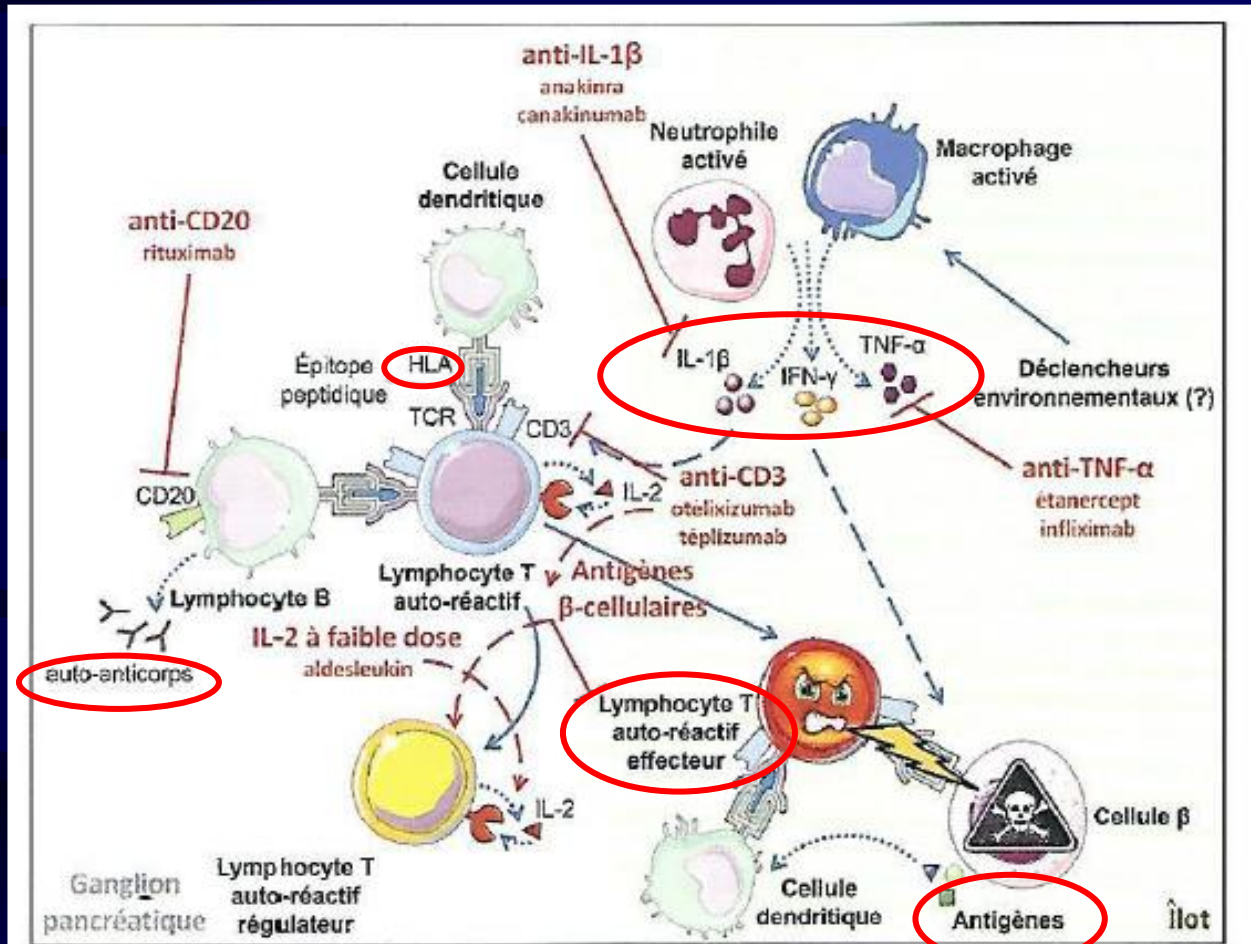


*"Insulite"*



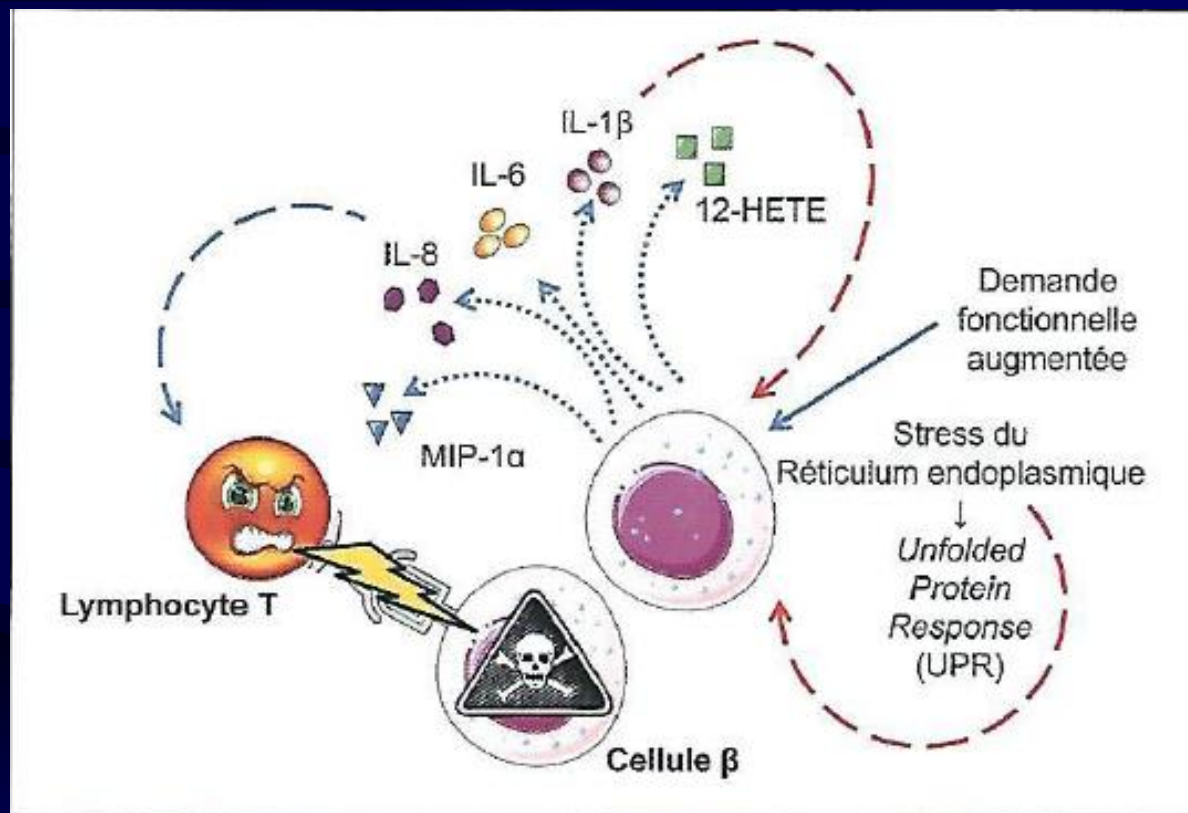
10-20%  
cellules bêta  
résiduelles

# Mécanismes de l'Insulite



**FIGURE 1** - Schéma des acteurs cellulaires intervenant dans la pathogenèse auto-immune du DT1. Quelques exemples de cibles thérapeutiques visées par des essais cliniques récents sont montrés en rouge.

# Rôle Actif de la Cellule Bêta dans la Pathogénèse du Diabète de Type 1



**FIGURE 5** – Le possible rôle actif de la cellule β dans la pathogénèse du DT1. 12-HETE, acide 12-hydroxyeicosatetraenoïque.

# Les Gènes de Prédiposition: HLA de Classe II 69%

HLA genotypes among patients with Type 1 diabetes compared with the population genotype frequencies in Sweden

HLA DQ genotype	% among Type 1 diabetes	% in population	Odds ratio	95% CI
2/8	30	3.5	11.7	9.1–15.1
8/8	11	1.7	7.5	5.2–10.8
8/6.4	5	1.2	4.3	2.6–6.6
8/5.1	10	2.7	3.8	2.8–5.1
8/4	5	1.4	3.7	2.5–5.6
2/2	5	1.7	3.0	2.0–4.4
8/6.3	3	2.0	1.6	1.1–2.4
Total frequency	69%	14%		

DR3/DR4

DR4/DR4

Data from Delli *et al.* [43].

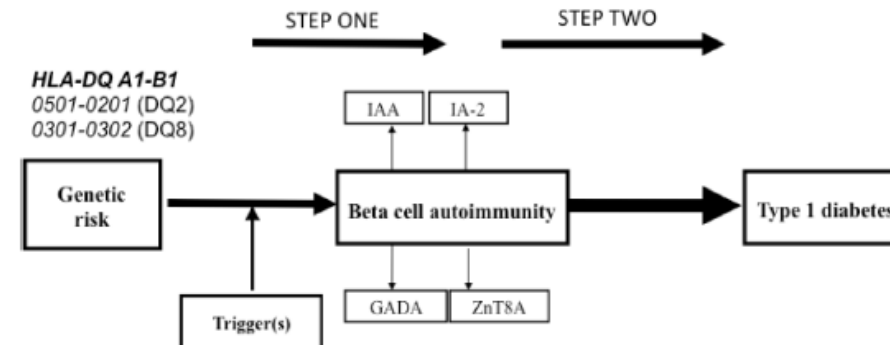
*Diabet Med.* 2013 February ; 30(2): 155–160.

Autres génotypes de prédiposition: HLA B39 & A02, PTPN22, INS, IL2RA, IFIH1 ...

# Rôles Combinés des Gènes et de l'Environnement

Possible differences of genetic and environmental factors that may affect step one islet autoimmunity and step two progression to Type 1 diabetes

Environmental factor	Step one	Step two
Gestational events	+++	++
HLA-DQ genotype	++++	++
Non-HLA genes	++	++++
Virus infection (1–3 years of age)	++++	+
Virus infection (> 3 years of age)	++	++++
Microbiome	?	?
Vitamin A and vitamin D deficiencies	++	++++
Overweight or obese (teenagers)	+?	+++



*Diabet Med.* 2013 February ; 30(2): 155–160.



# Comment repérer les Sujets à risque de Diabète de Type 1 ?

Gènes de prédisposition HLA  
DQ2, DQ8



Anticorps anti-insuline, anti-  
GAD, anti-IA2, anti-ZnT8

+++



Altération de l'insulino-sécrétion  
(HGPIV)

# Recommandations de l'ADA concernant le Diagnostic et le Dépistage du DT1

## *Recommendations*

- Blood glucose rather than A1C should be used to diagnose the acute onset of type 1 diabetes in individuals with symptoms of hyperglycemia. **E**
- Screening for type 1 diabetes with a panel of autoantibodies is currently recommended only in the setting of a research trial or in first-degree family members of a proband with type 1 diabetes. **B**
- Persistence of two or more autoantibodies predicts clinical diabetes

and may serve as an indication for intervention in the setting of a clinical trial. Outcomes may include reversion of autoantibody status, prevention of glycemc progression within the normal or prediabetes range, prevention of clinical diabetes, or preservation of residual C-peptide secretion. **A**



# DIABETES PREVENTION TRIAL-TYPE 1 (DPT-1)

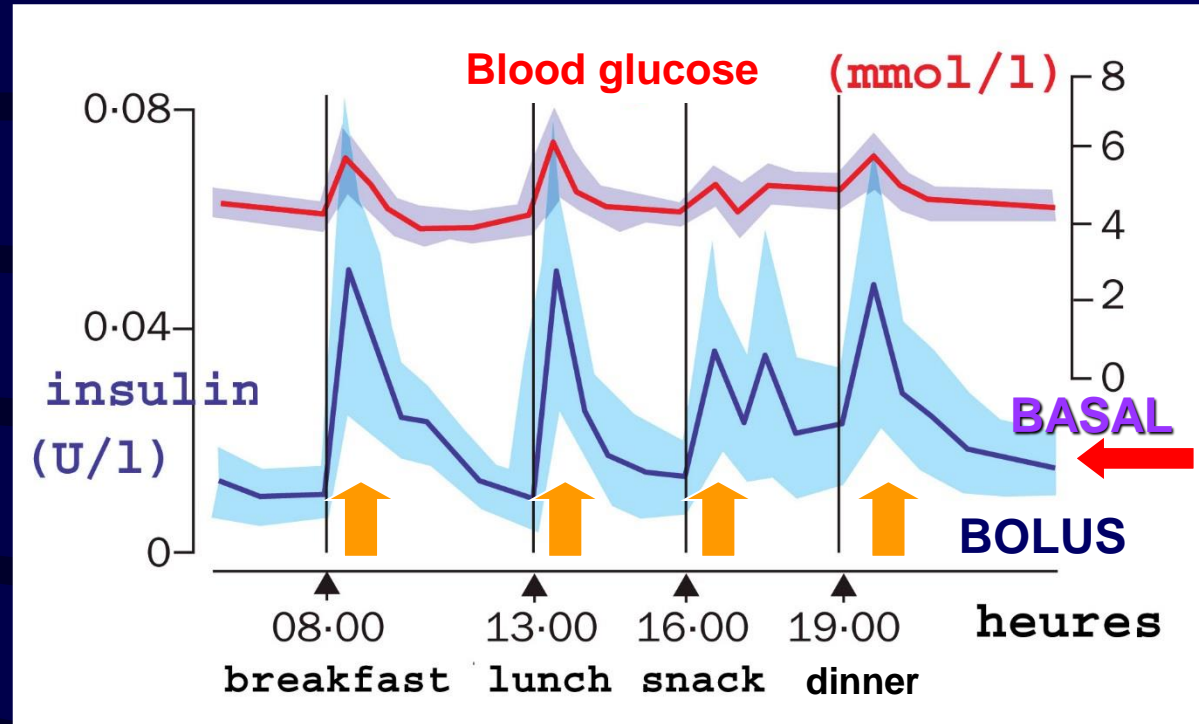
N Engl J Med, 2002; 1685-1691.

- 97635 apparentés 1<sup>er</sup> degré DS1, 3-45 ans, ou 2<sup>ème</sup> degré DS1, 3-20 ans: **3480 ICA +**
- HLA protecteurs exclus
- **HGPIV ou HGPO (avec AAI+) anormale**
  - Insuline SC x2/j + Insuline IV 4j/an
  - Simple observation
- **HGPIV et HGPO (avec AAI+) normales**
  - Insuline orale/j
  - Placebo

# RESULTATS DPT-1

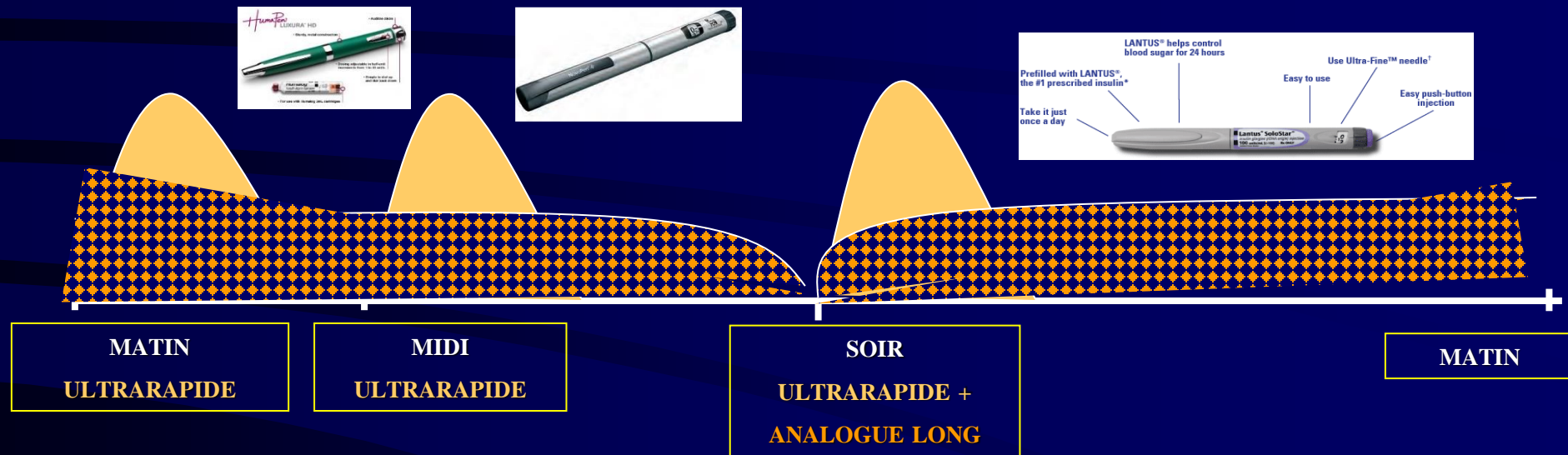
- **Insuline SC vs. Observation** (suivi moyen = 3,7 ans):
  - Insuline SC: 15,1 % diabète par an
  - Observation: 14,6 % diabète par an
  - Quelle que soit HGPO initiale
  - Hypos plus fréquentes si insuline
- **Insuline orale vs. Placebo:**
  - 35 % diabète sur 5 ans dans les deux groupes

# Diabète de Type 1: Principes du Traitement

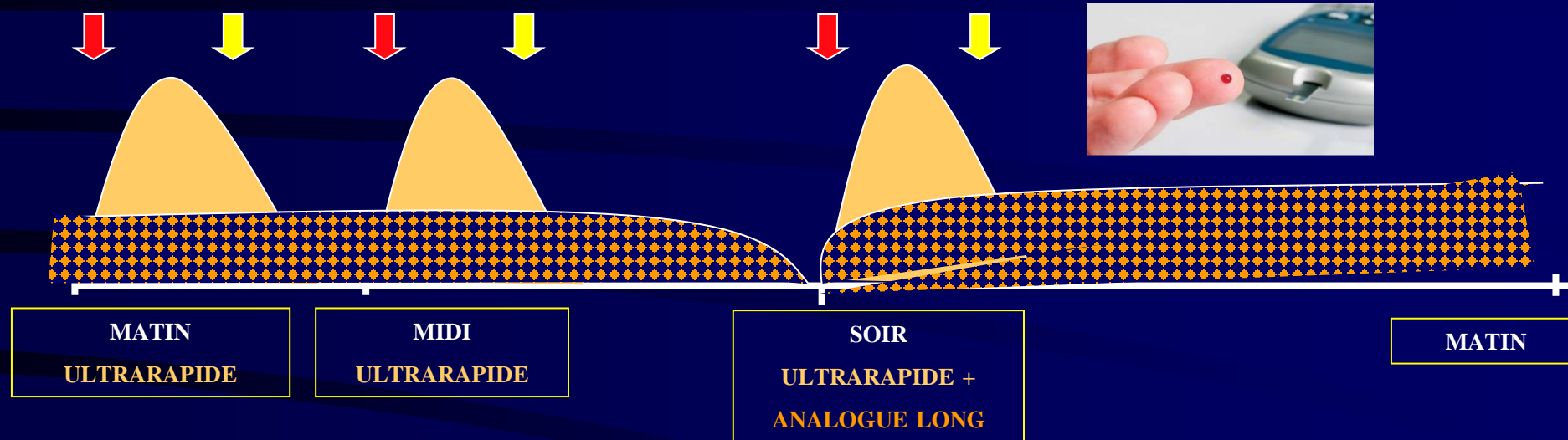


- Les **besoins de base** doivent être couverts pour contrôler la production hépatique de glucose et permettre l'entrée tissulaire de glucose dans les **phases de jeûne et post-prandiales tardives**.
- Les **besoins prandiaux** doivent être couverts pour accroître l'entrée tissulaire de glucose et arrêter la production hépatique de glucose dans les **phases post-prandiales précoces**.

# Le Traitement de Référence: l'Association d'un Analogue de l'insuline Ultra-rapide et d'un Analogue d'Action Prolongée Long en "Basal-bolus"



# Mesures Glycémiques Capillaires sous Insulinothérapie Basal-Bolus

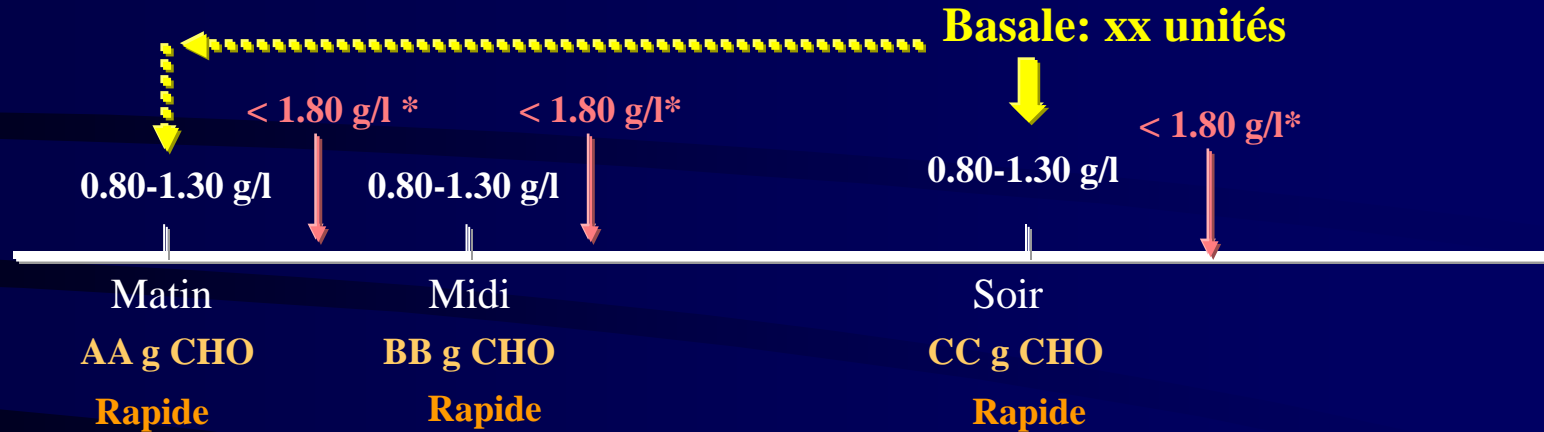


↓ **QUOTIDIENNES** pour adapter la dose d'ANALOGUE LONG & choisir les doses d'ANALOGUE RAPIDE

↓ **UTILES** pour évaluer l'efficacité des doses d'ANALOGUE RAPIDE

# Schémas de Prescription de l'Insuline

## Régime Variable en Glucides (CHO)



<0.80	X -1
0.8-1.3	x UI per 10 g CHO = X
1.3-1.8	X +1
1.8-2.3	X +2
2.3-2.8	X +3
> 2.8	X +4

<0.80	Y -1
0.8-1.3	y UI per 10 g CHO = Y
1.3-1.8	Y +1
1.8-2.3	Y +2
2.3-2.8	Y +3
> 2.8	Y +4

<0.80	Z -1
0.8-1.3	z UI per 10 g CHO = Z
1.3-1.8	Z +1
1.8-2.3	Z +2
2.3-2.8	Z +3
> 2.8	Z +4

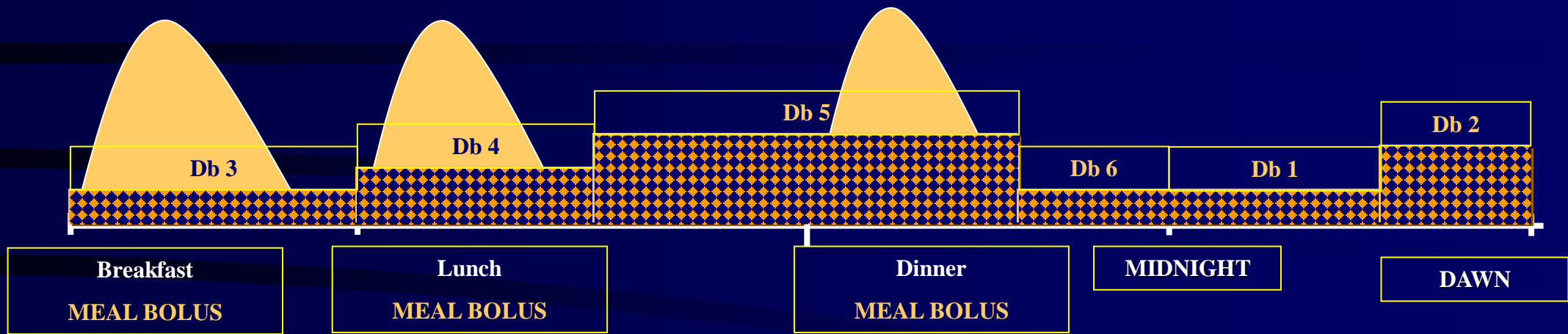
\*

1.8-2.3	+1
2.3-2.8	+2
> 2.8	+3

# L'Estimation de la Glycémie Intermittente à la Demande (FreeStyle Libre) ou en Continu en Temps Réel (Dexcom)



# L'Insulinothérapie par Pompe à Insuline: un Gain en Flexibilité





# L'Insulinothérapie Devient « Discrète »



# Association entre Pompe à Insuline et Mesure du Glucose en Continu

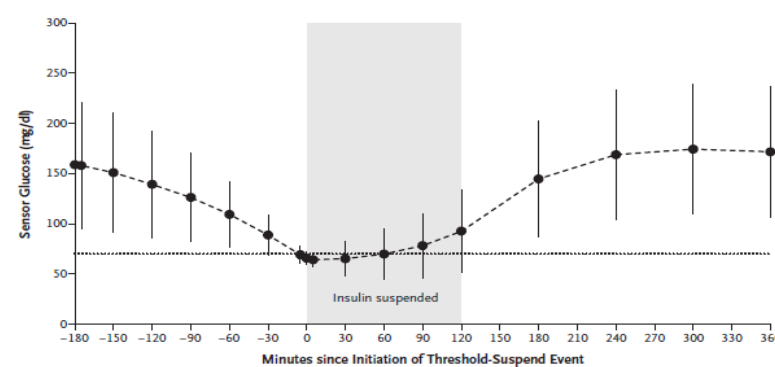
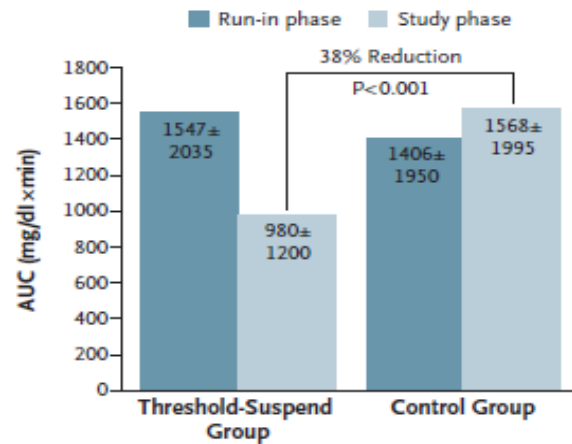


# Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia

Richard M. Bergenstal, M.D., David C. Klonoff, M.D., Satish K. Garg, M.D., Bruce W. Bode, M.D., Melissa Meredith, M.D., Robert H. Slover, M.D., Andrew J. Ahmann, M.D., John B. Welsh, M.D., Ph.D., Scott W. Lee, M.D., and Francine R. Kaufman, M.D., for the ASPIRE In-Home Study Group\*



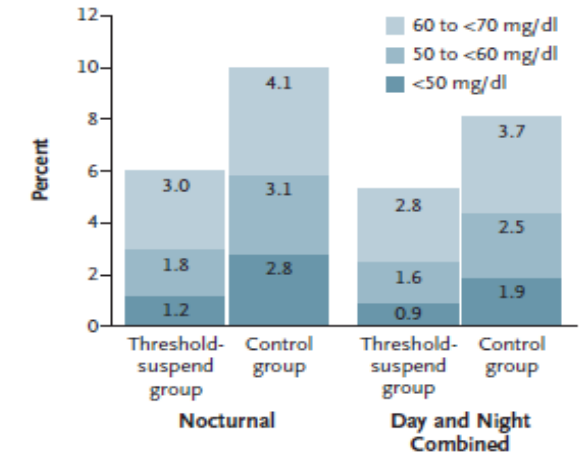
## B Mean AUC for Nocturnal Hypoglycemic Events



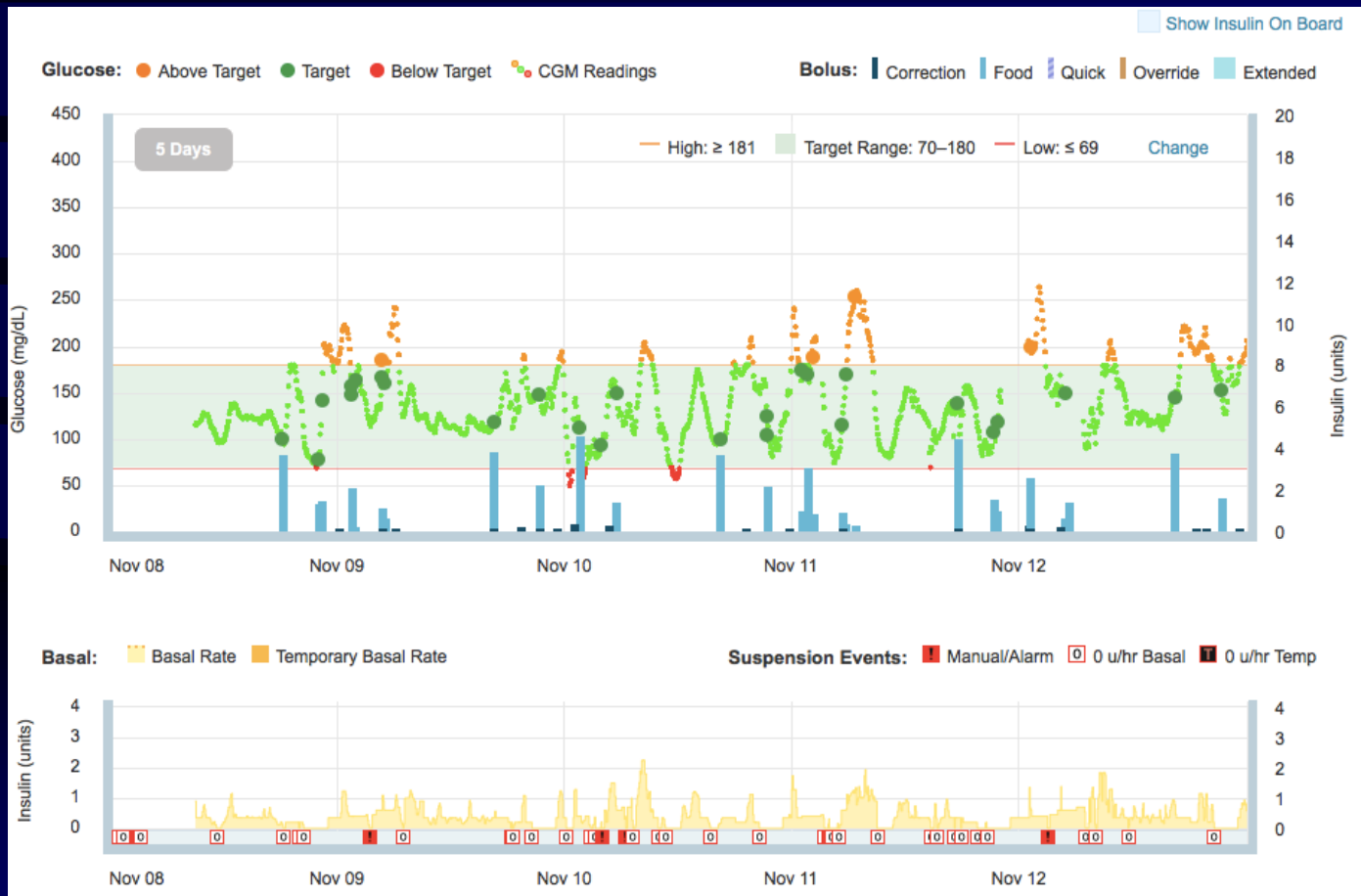
**Figure 3. Sensor Glucose Values during Threshold-Suspend Events.**

Shown are mean ( $\pm$ SD) sensor glucose values during 1438 nocturnal threshold-suspend events lasting for 2 hours. Time 0 indicates the time that the pump suspension started, and 120 minutes indicates the resumption of insulin delivery. The dotted line is at 70 mg per deciliter. See Figure S3 in the Supplementary Appendix for the percentages of sensor glucose values in various ranges at 2 and 4 hours after the beginning of nocturnal 2-hour threshold-suspend events.

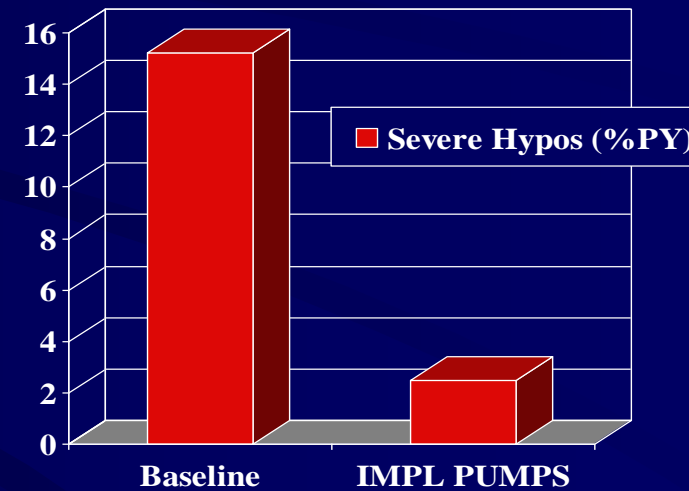
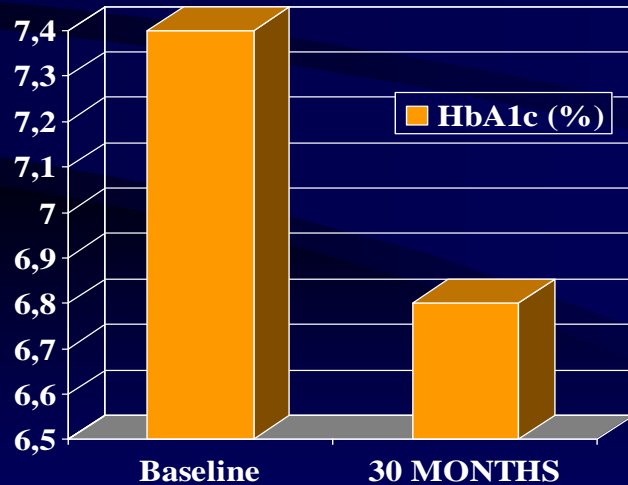
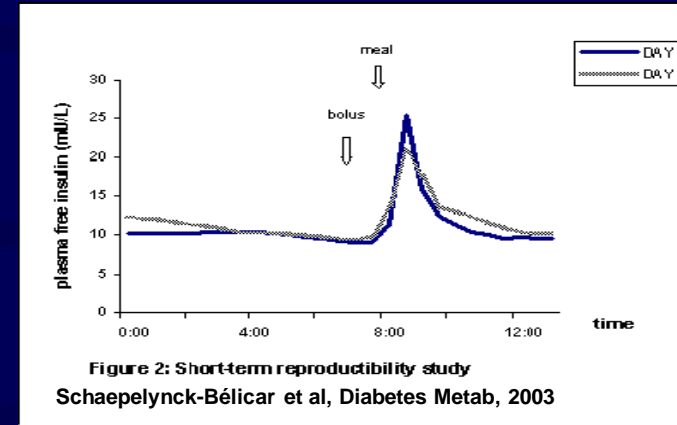
## C Sensor Glucose <70 mg/dl



# Un Pas de Plus: l'Insulinothérapie Automatisée



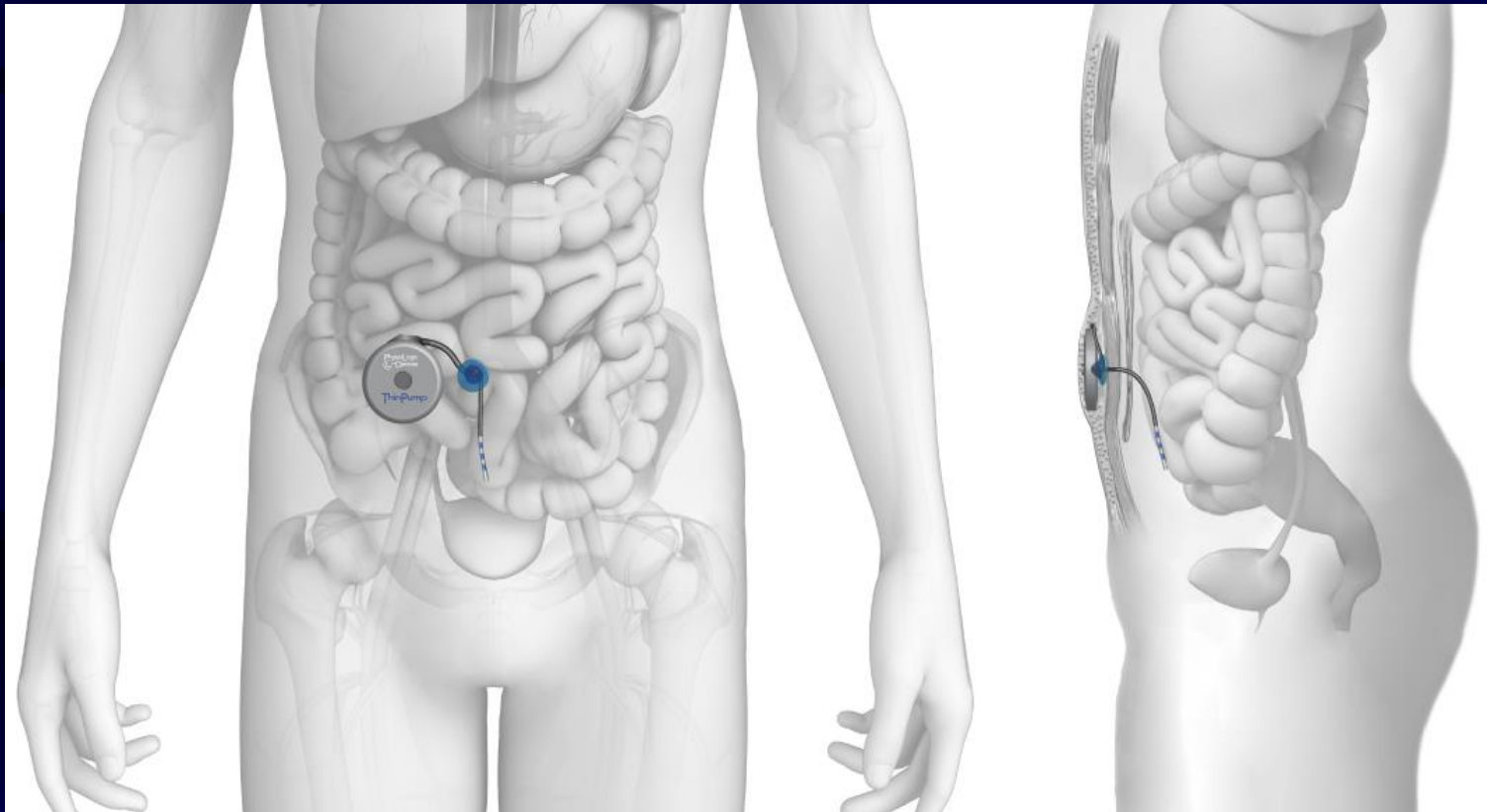
# Les Pompes à Insuline Implantables Utilisant la Perfusion Intra-Péritonéale Apportent une Excellente Reproductibilité d'Action de l'Insuline et Un Contrôle Glycémique Stable



EVADIAC, Lancet, 1994



## Vers une Cellule bêta artificielle implantée ?



# Développement de la Thérapie Cellulaire du Diabète

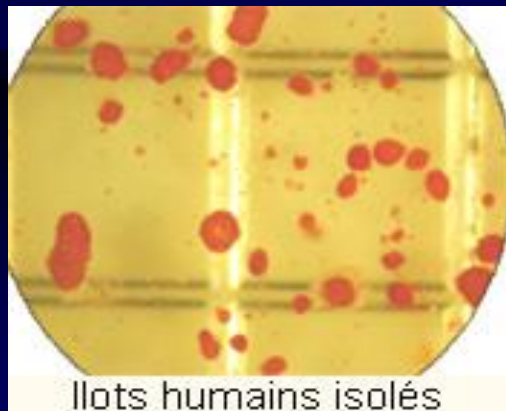


Greffe pancréas +  
immunosuppression



Greffe d'îlots dans le foie +  
immunosuppression

**ISOLEMENT**



Ilots humains isolés



Greffe d'îlots encapsulés  
"immuno-protégés"

# Diabète de Type 1: En Résumé

- Maladie auto-immune, résultant d'une **prédisposition génétique et de facteurs d'environnement mal élucidés** (entérovirus, alimentaires... ?)
- **Phase muette clinique prolongée**, rendant difficile le repérage des sujets porteurs d'"insulite".
- **Immuno-interventions souvent tardives**, sans efficacité réelle, ni durable sur la rémission de la maladie, ni sur son contrôle ultérieur par l'insuline.
- **Présent:** insulinothérapie de suppléance, optimisée ("pancréas artificiel"), thérapie cellulaire pour les cas sévères avec hypoglycémies sévères récurrentes.
- **Avenir:** vaccination précoce préventive de l'"insulite" ?  
Immuno-interventions plus précoces au stade d'"insulite" ?



# Patients with multiple sclerosis and risk of type 1 diabetes mellitus in Sardinia, Italy: a cohort study

Lancet 2002; 359: 1461-65

	Prevalence of diabetes					
	Women	p*	Men	p*	All	p*
Population of Oristano (n=35 906)	92 (0.5%)	..	102 (0.6%)	..	194 (0.5%)	..
Parents (n=2180)	17 (2.0%)	0.005	7 (0.7%)	0.667	24 (1.0%)	0.010
Healthy siblings (n=3300)	13 (1.0%)	0.226	16 (1.0%)	0.102	29 (1.0%)	0.043
MS (n=1090)	20 (3.0%)	0.0003	8 (2.0%)	0.030	28 (3.0%)	<0.0001

Data are number (%) unless otherwise indicated. \*Compared with diabetes prevalence of general population (Oristano).<sup>15</sup>

Table 1: Prevalence of type 1 diabetes in individuals with multiple sclerosis (MS) and in their parents and siblings

	Number with type 1 diabetes mellitus	Prevalence (%)	p			
			General population	Sibling without other relatives with MS	Sibling with other relatives with MS	Individual with MS without relatives with MS
General population (n=35 906)	194	0.54	..	..	..	..
Sibling without other relatives with MS (n=2850)	19	0.67	0.42	..	..	..
Sibling with other relatives with MS (n=450)	10	2.22	0.02	0.03	..	..
Individuals with MS without relatives with MS (n=909)	21	2.31	0.001	0.001	0.92	..
Individuals with MS with relatives with MS (n=181)	7	3.87	0.02	0.03	0.30	0.31

Table 3: Prevalence of type 1 diabetes according to personal and family multiple sclerosis (MS) status

# Higher Relative Risk for Multiple Sclerosis in a Pediatric and Adolescent Diabetic Population: Analysis From DPV Database

Table 1—Auxological, disease-specific data of type 1 diabetic patients with and without MS

Variables	Type 1 diabetes and MS (n = 19)	Type 1 diabetes (n = 56,634)	P value
Age at evaluation (years)	17.75 ± 2.23	14.25 ± 4.33	<0.01
Age at diabetes manifestation (years)	8.33 ± 3.93	8.61 ± 4.34	NS
Age at MS manifestation (years)	15.57 ± 4.65 (n = 9)	—	—
Diabetes duration (years)	9.42 ± 4.98	5.64 ± 4.31	<0.05
Insulin dose (IU/kg body weight/day)	0.89 ± 0.19 (n = 17)	0.85 ± 0.31 (n = 53,377)	NS
Male sex (%)	52.6	52.5	NS
BMI-SD (kg/m <sup>2</sup> )	1.01 ± 1.16	0.53 ± 0.98	<0.05
Immigration background (%)	31.58	13.39	0.04
B-cell-specific antibodies positive	42.9 (n = 7)	84.65 (n = 22,161)	NS
GAD-antibody positive (%)	33.3 (n = 6)	68.7 (n = 17,819)	NS
Positive thyroid-specific antibodies (%)	50.00 (n = 12)	18.91 (n = 36,196)	0.026
Positive celiac disease-specific antibodies (%)	30.77 (n = 13)	22.37 (n = 33,452)	NS
Diagnosis of celiac disease (%)	10.53	3.20	NS
Diagnosis of autoimmune thyroiditis (%)	31.58	8.20	0.04

## Possibles relations entre SEP et DT1

- **Prédisposition génétique partagée: HLA DQ2, DQ8**
- **Altérations communes de l'immunité cellulaire**
- **Inducteurs environnementaux: virus, déficit en vitamine D**

# Conséquences de l'association SEP et DT1

- **Lourdeur du handicap**
- **Contraintes thérapeutiques accrues**
- **Charge mentale liée à la comorbidité**
- **L'innovation thérapeutique dans les 2 pathologies peut les alléger**