

## Diabète de type 1 : quel est le déclin de la cellule $\beta$ ?

*Le déclin de la fonction des cellules  $\beta$  est étudié pour la première fois à très long terme et montre 2 phases distinctes quel que soit l'âge de révélation du DT1.*

---

### Contexte

Comprendre et mesurer la fonction  $\beta$ -cellulaire (C-peptide) des diabétiques de typ1 (DT1) dans les années qui suivent le diagnostic est très utile pour comprendre les mécanismes qui expliquent ce déclin envisager des thérapies plus curatives pour tenter de préserver le potentiel insulino-sécrétoire restant. Des travaux antérieurs ont montré que l'équilibre glycémique des DT1 était moins difficile à obtenir chez les sujets DT1 conservant une insulinosécrétion résiduelle appréciable. Environ 28 à 80% des DT1 conservent une production de peptide C dans les 5 années suivant le diagnostic. Mais aucune étude n'a apporté de données au-delà de cette échéance. Cette étude porte sur une large cohorte et sur une durée allant jusqu'à 40 années d'ancienneté de diabète

### Objectif

Examiner l'association entre les niveaux de peptide C (log-transformés) et la durée du diabète jusqu'à 40 ans après le diagnostic.

### Méthodes

Les auteurs ont mesuré le peptide C urinaire (post-prandial approche dite validée) évalué le profil d'association entre le ratio C-peptide-urinaire / créatinine (UCP-CR) et la durée du diabète et le peptide C sanguin (chez certains sujets seulement) issus des données transversales de 1 549 personnes atteintes de DT1 en utilisant des techniques de régression non linéaire. Le dosage du peptide C a été réalisé à 2 reprises avec une médiane d'écart de 4,3 années (3,6 à 5,1) et l'exploitation mathématique des données a permis d'extrapoler les données sur la durée jusqu'à 40 années d'ancienneté de diabète de type 1. Le groupe s'est assuré qu'il ne pouvait s'agir d'autres diabètes que DT1 excluant ainsi des formes de DT2 précoces ou des diabètes monogéniques. Cette étude est basée sur des données britanniques de 2 petites régions la UNITED study (*Exeter U.K - Using pharmacogenetics to Improve Treatment in Early-onset Diabetes*) study qui enrôle tous les diabétiques âgés de 30 ans ou moins au diagnostic

Les résultats ont été reproduits dans les données de suivi longitudinal pour l'UCP-CR (n = 161 individus, 326 observations) et le peptide C plasmatique (n = 93 individus, 473 observations).

### Résultats

Il a été identifié 2 phases du déclin du C-peptide clairement distinctes : une chute initiale exponentielle sur 7 ans (diminution de 47% / an [IC 95% -51, -43]) suivie d'une période stable par la suite (+ 0,07% / an [- 1,3, +1,5]). Les deux phases avaient des durées et des pentes similaires chez les patients au-dessus et en dessous de l'âge médian au diagnostic (10,8 ans). Toutefois les taux de peptide-C étaient plus faibles chez les patients les plus jeunes, quelle que soit la durée de diabète.

### Conclusions

Ces données montrent qu'il existe bien 2 phases clairement distinctes du déclin du peptide C : une chute exponentielle initiale sur une période de 7 ans (confirmant des données antérieures), suivie d'une stabilisation prolongée où les taux de peptide C ne diminuent plus. La compréhension des différences physiopathologiques et immunologiques entre ces deux phases donnera des indications cruciales sur la compréhension de la survie des cellules  $\beta$ . Cette étude a pu mesurer le peptide C dès le diagnostic de certains sujets contrairement à d'autres pour lesquelles la cinétique de déclin ne pouvait être vraiment établie. Après 7 années le peptide C reste stable chez nombre de sujets ou baisse très lentement. Les sujets les plus jeunes au diagnostic ont les taux de peptide C les plus faibles mais la pente de décroissance est la même. Cette inflexion similaire de la pente montre bien que cela n'est pas lié à l'âge ou à l'âge au diagnostic. L'effet sur ce processus de déclin  $\beta$  cellulaire par exemple celui de la puberté (débatu) ou de l'état de plus ou moins grande maturité du pancréas peuvent être réfutés de ce fait, il relève d'un processus pathogénique propre à la maladie DT1.

### Commentaire

Cette étude ne peut expliquer de quel processus cela relève. Cependant on peut imaginer, à la lumière d'autres travaux, que le moindre déclin secondaire parce-que le processus auto-immun (AI) se calmerait progressivement, ou que le processus d'expression de l'antigène ou de sa présentation change au fil du temps et/ou que certaines cellules  $\beta$  sont plus résistantes que d'autres (un « hub » de cellules  $\beta$  dans l'îlot) et échapperaient à l'assaut AI. Étudier en parallèle l'évolution du peptide C et les marqueurs du processus AI aidera à

répondre à ces questions. De telles études ne font pas que nous éclairer, elles permettront peut-être de proposer des interventions ciblées visant à protéger la masse résiduelle des cellules  $\beta$ . L'autre commentaire majeur est la force que représente de telles cohortes et les travaux du groupe de Andrew T. Hattersley qui suit plusieurs cohortes différentes permettant d'étudier dans le temps, par exemple, la réponse de nombreux DT2 aux antidiabétiques oraux ou injectables, les répondeurs, les non répondeurs, la durabilité des résultats, les liens génétiques éventuels, demain la pharmacogénétique etc. Passionnant et essentiel. La SFD doit se doter bientôt d'une cohorte de sujets ayant un DT1 donc bravo pour cette équipe britannique et pour l'initiative française.

---

**Auteur**

Serge Halimi

**Références**

C-Peptide Decline in Type 1 Diabetes Has Two Phases: An Initial Exponential Fall and a Subsequent Stable Phase. Beverley M. Shields et col  
Diabetes Care 2018 Jul; 41(7): 1486-1492

**Lien vers l'article**

<http://doi.org/10.2337/dc18-0465>