

Les causes du diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune généralement développée par les enfants, les adolescents ou les jeunes adultes. Le traitement consiste dans une insulinothérapie quotidienne qui maintiens en vie les personnes atteintes.

Les causes de cette maladie sont mal connues et incertaines. Il est supposé qu'une prédisposition génétique associée à un ou plusieurs facteur environnemental pourrait déclencher la maladie. Ces facteurs pourraient être la consommation précoce du lait de vache, des céréales, une carence en vitamine D ou E, l'obésité et beaucoup d'autres causes. Une supposition serait que l'hygiène trop importante aurait un rôle dans l'incidence de cette maladie chronique. L'absence des microbes pathogènes, dans l'environnement dans lequel l'enfant vit, empêcherait au bon développement du système immunitaire, qui est fortement impliqué dans l'installation du diabète de type 1 par la production des anticorps spécifiques des cellules β des ilots de Langerhans du pancréas.

L'environnement actuel dans lequel nous vivons est appauvri en microorganismes auxquels les enfants peuvent être exposés et qui renforcent leur capacité de défense immunitaire en déclenchant des circuits immuno-régulateurs (Rook, 2012). Cette hypothèse est appelée l'Hypothèse de l'Hygiène ou la Théorie des Vieux Amis et suggère qu'au 19ème siècle, avec le début de l'urbanisation, un nombre important de problèmes d'immunorégulation a été observé, comme l'augmentation des cas d'allergies, du DT1, ou de la sclérose en plaque.

La diminution d'exposition des jeunes enfants à ces "Vieux Amis", qui sont de nombreuses bactéries et virus qui ont accompagné les mammifères durant toute leur évolution, induit des changements dans le microbiome intestinal. Ce dernier interagit avec le système immunitaire ; une flore intestinale affaiblie indique un système immunitaire affaibli.

Chez les sujets présentant des défauts d'immunorégulation, des facteurs environnementaux secondaires entrent en jeu et peuvent accroître l'intensité de ces défauts et donc le risque de développer des maladies auto-immunes (Rook, 2012). Il s'agit de :

- la déficience en vitamine D,
- les polluants et les dioxines,
- l'exposition tardive aux virus,
- le mimétisme moléculaire,
- l'alimentation incorrecte et l'obésité,
- la perméabilité intestinale.

Avec l'industrialisation, le mode de vie des humains a changé radicalement (tableau 1). Ces changements d'hygiène induisent :

- moins de helminthes
- moins de Toxoplasmose
- moins de *Helicobacter pylori*, des salmonelles, de la tuberculose
- moins de virus d'hépatite A
- et donc une flore intestinale perturbée et peu variée.

Tableau 1. La transition épidémiologique entre les années 1800 et l'ère moderne industrielle (inspiré de Rook, 2012)

Avant l'ère moderne, la pré industrialisation	L'ère moderne, l'industrialisation
<ul style="list-style-type: none">- groupes sociaux larges- élevages d'animaux- animaux de compagnie (chat, chien),- transmission fréquente de virus (notamment par voie oro-fécale),- 97% de la population vivent à la campagne : fermes, animaux, matières fécales, boue, eau non traitée.	<ul style="list-style-type: none">- développement des villes- goudron (moins de boue)- savon et détergents- aliments lavés- transmission oro-fécale moindre- eau chlorée- contact réduit avec les animaux- antibiotiques et antihelminthiques

Nous sommes invités à penser que les facteurs microbiens sont étroitement liés à l'exposition précoce des enfants aux animaux, qui est davantage mise en avant dans le milieu rural, dans le sens où ce dernier favorise l'accès à l'élevage.

Une étude réalisée en Angleterre sur des enfants de moins de 16 ans souligne nos propos en démontrant que les sujets qui n'ont pas été en contact régulier avec des animaux de ferme ou de compagnie ont plus de chances de développer un DT1 (Marshall *et al*, 2004). Cela viendrait du fait que ces enfants ont été moins exposés aux microbes.

La vie quotidienne du nouveau-né a une importance dans le développement du DT1. En effet, le simple fait de partager sa chambre avec un membre de la famille peut avoir un rôle bénéfique dans la protection contre cette maladie, le contact social favorisant l'exposition aux microbes.

Comme mentionné avant, une hygiène trop importante durant la petite enfance semble empêcher au bon développement de flore intestinale, qui a une importance

majeure dans la maturation du système immunitaire et dans les défenses immunitaires de l'individu. Un dérèglement de ce dernier induit la mise en place des mécanismes d'autodestruction cellulaire comme ceux retrouvés dans le DT1.

Une flore instable et peu diversifiée engendre une hyperperméabilité de la barrière intestinale, qui, par la suite, induit une réactivité réduite de l'immunité de ce dernier. La muqueuse intestinale est le site principal de l'invasion des pathogènes, dans le sens où elle assure la première défense contre les antigènes. Elle est constituée d'une couche de mucus, des cellules sécrétrices d'IgA (immunoglobuline A), des peptides antimicrobiens et d'une barrière épithéliale complexe formée par des protéines d'adhésion cellulaire et des jonctions serrées. Les patients diabétiques de type 1 présentent des perturbations dans les jonctions serrées et les protéines d'adhésion cellulaire, ce qui détermine l'apparition des espaces vides entre les cellules constituant la barrière épithéliale (Gomes *et al*, 2014).

La perméabilité de l'épithélium intestinal facilite l'absorption des antigènes d'origine alimentaire (ex. les protéines du lait de vache) ou pathogène. Cela rend les cellules β vulnérables à la destruction par les lymphocytes T CD8+ et augmente l'expression de l'interleukine-17, impliquée dans l'auto-immunité (Gomes *et al*, 2014). L'administration des probiotiques pourraient prévenir l'apparition du DT1 par une modulation de la flore intestinale. Elles ont pour l'effet l'augmentation des protéines d'adhésion en réduisant la réponse inflammatoire et le stress oxydatif, et, enfin, réduit la perméabilité de l'intestin. Cela augmente la sensibilité à l'insuline et réduit la réponse auto-immune.

Une autre hypothèse serait que la flore intestinale des diabétiques de type 1 est pauvre en bactéries productrices de butyrate : un acide gras à chaîne courte à effet anti-inflammatoire (Louis et Harry, 2009). Il améliore l'organisation des jonctions serrées et stimule la sécrétion de mucine, qui est une glycoprotéine qui protège l'épithélium intestinal.

En conclusion, une des causes du diabète de type 1 serait que le système immunitaire est affaibli dans le cas d'un microbiote intestinale peu diversifié. Cela induirait des mécanismes d'autodestruction des cellules β du pancréas via des anticorps spécifiques.

1. Gomes A C *et al*. "Gut microbiota, probiotics and diabetes". *Nutrition journal* 13 (2014): 60-72.
2. Louis P, Harry J F. "Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine". *FEMS microbiology letters* 294 (2009): 1-8.

3. Marshall A L *et al.* "Type 1 diabetes mellitus in childhood: a matched case control study in Lancashire and Cumbria, UK". *Diabetic Medicine* 21 (2004): 1035-1040.
4. Rook G A W. "Hygiene hypothesis and autoimmune diseases". *Clinical reviews in allergy & immunology* 42 (2012): 5-15.

A propos de l'auteur :

Corina Furdui

Contact : corinafurdui@gmail.com

Synthèse encadrée par Pr Fabrice Bonnet de CHU de Rennes : service endocrinologie, diabétologie et nutrition