



Diabète sucré: un profil peut en cacher un autre !



A BEHIDJ

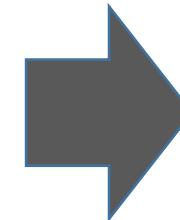
16^{ème} Congrès national AILA
9 et 10 Octobre 2025
Hôtel El Aurassi , Alger

Vignette 1:

Patiene âgée de **39 ans** atteinte de diabète de type 2 depuis **4 ans**.

Sous traitement oral: Glimepiride 4mg et 3 cp de Metformine R.

Trois dernières HbA1c entre 8 et 9.5% .



Déficit sévère de l'insulinosecretion (échec primaire des ADOs)

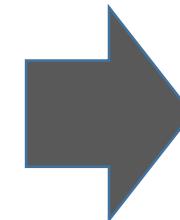
Vignette 2:

Patient âgé de **40 ans** , DT2 depuis **5 ans** avec IMC 33kg/m².

Sous Metformine 3cp /j et Glimépiride 1mg .

HTA sous bithérapie fixe et angioplastie il y a 2 ans .

HbA1c entre 7.5 et 8%



Problème cardiovasculaire chez un jeune diabétique



Diabetes

Type 1

Example proposed subtypes:
• Battaglia et al (2020) [43]

LADA
KPD

Type 2

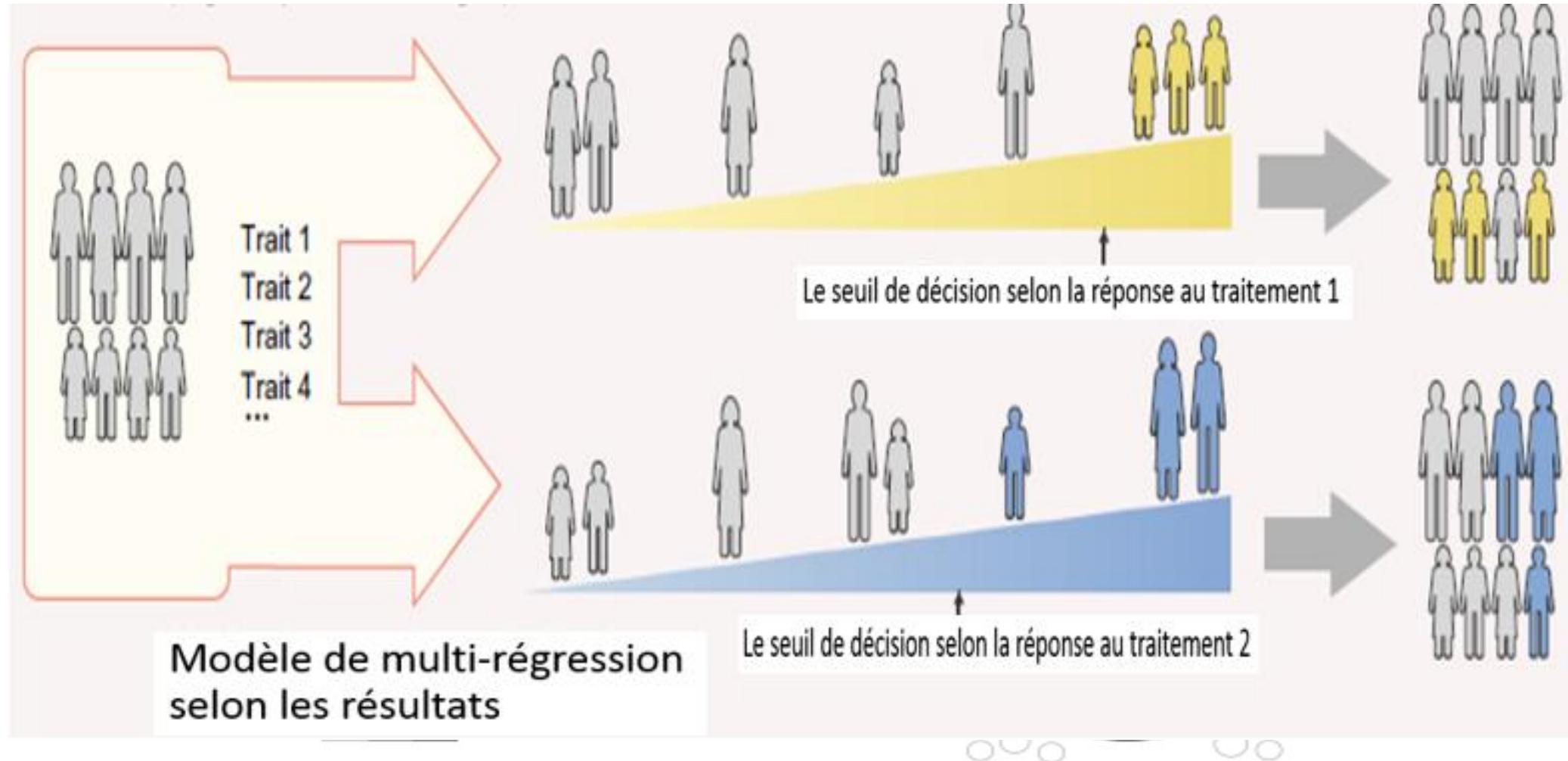
Example proposed subtypes:
• Li et al (2015) [10]
• Stidsen et al (2018) [9]
• Ahlqvist et al (2018) [12]
• Udler et al (2018) [61]
• Wesolowska-Andersen et al (2022) [29]

Gestational

Monogenic

Other
e.g. Pancreatic,
Drug-induced

Représentations schématiques de la classification du diabète et modèles d'hétérogénéité





Phenotypic and genetic classification of diabetes

Aaron J. Deutsch^{1,2,3,4} · Emma Ahlqvist⁵ · Miriam S. Udler^{1,2,3,4}

Received: 10 January 2022 / Accepted: 16 May 2022 / Published online: 12 August 2022

© The Author(s) 2022

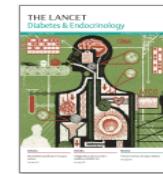
Abstract

The historical subclassification of diabetes into predominantly types 1 and 2 is well appreciated to inadequately capture the heterogeneity seen in patient presentations, disease course, response to therapy and disease complications. This review summarises proposed data-driven approaches to further refine diabetes subtypes using clinical phenotypes and/or genetic information. We highlight the benefits as well as the limitations of these subclassification schemas, including practical barriers to their implementation that would need to be overcome before incorporation into clinical practice.



ScienceDirect®

Purchase document



Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables

The Lancet Diabetes & Endocrinology
Volume 6, Issue 5, May 2018, Pages 361-369

Stratégies de sous-classification basées sur le phénotype

All New Diabetics in Scania (ANDIS)

Classification basée sur six variables (n = 8 980)

1. Anticorps anti-glutamate décarboxylase (antiGAD65)

2. Âge au moment du diagnostic

3. IMC

4. HbA_{1c}

5. Éstimations du modèle homéostatique 2 de la fonction des cellules β (HOMA2-B) et de la résistance à l'insuline (HOMA2-IR)

Cluster 1

diabète autoimmun sévère SAID 6 à 15 %
DT 1 ou LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults).
AC GAD 65 positifs
IMC faible
HbA_{1c} élevée

variant génétique rs2854275 au niveau du locus HLA.



Cluster 2

diabète insulino-déficient sévère SIDD 9 à 20 %.

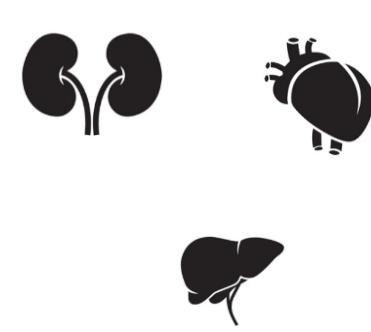
Personnes jeunes
IMC faible
HbA1c élevée
AC négatifs
Rétinopathie diabétique
Neuropathie +++



Cluster 3

diabète insulino-résistant sévère
SIRD, 11 à 17 %

IMC élevé.
HOMA2-IR élevé
variant rs10401969
Stéatose hépatique
maladies coronariennes
risque de néphropathie **risque d'insuffisance rénale terminale**



Cluster 4

diabète léger lié à l'obésité précoce
MOD, 18 à 23 %

troubles métaboliques peu de complications rénales et cardiovasculaires.



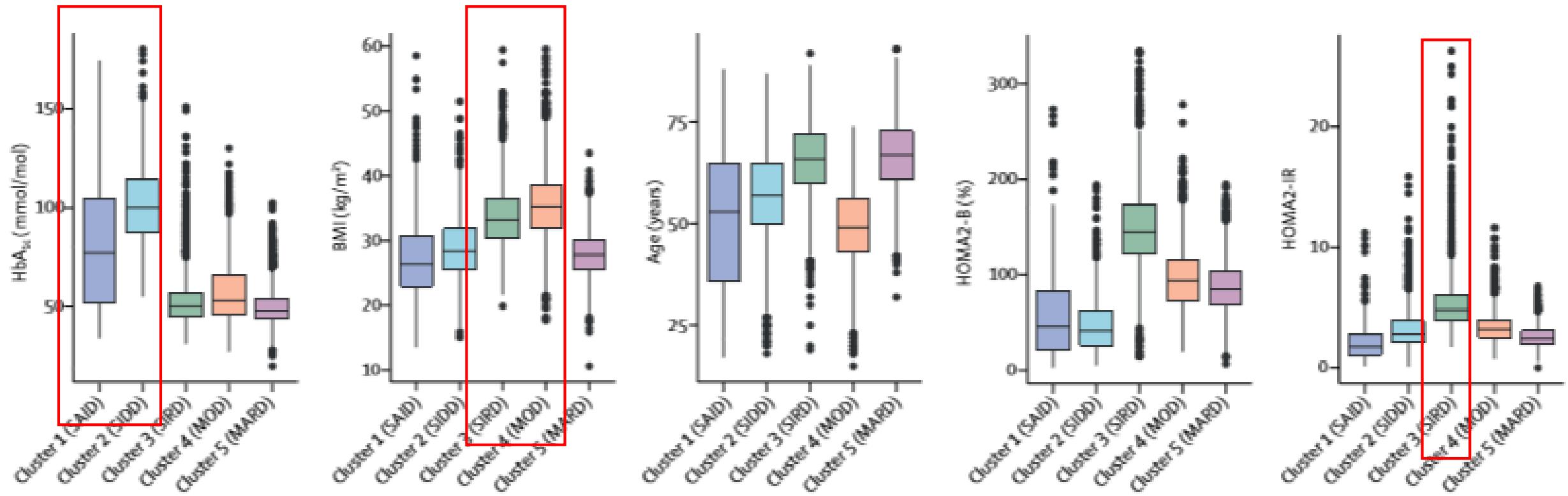
Cluster 5

diabète léger lié à l'âge
MARD, 39 à 47 %

Patients plus âgés
peu de troubles métaboliques et peu de complications rénales et cardiovasculaires.



Caractéristiques des groupes de la cohorte ANDIS

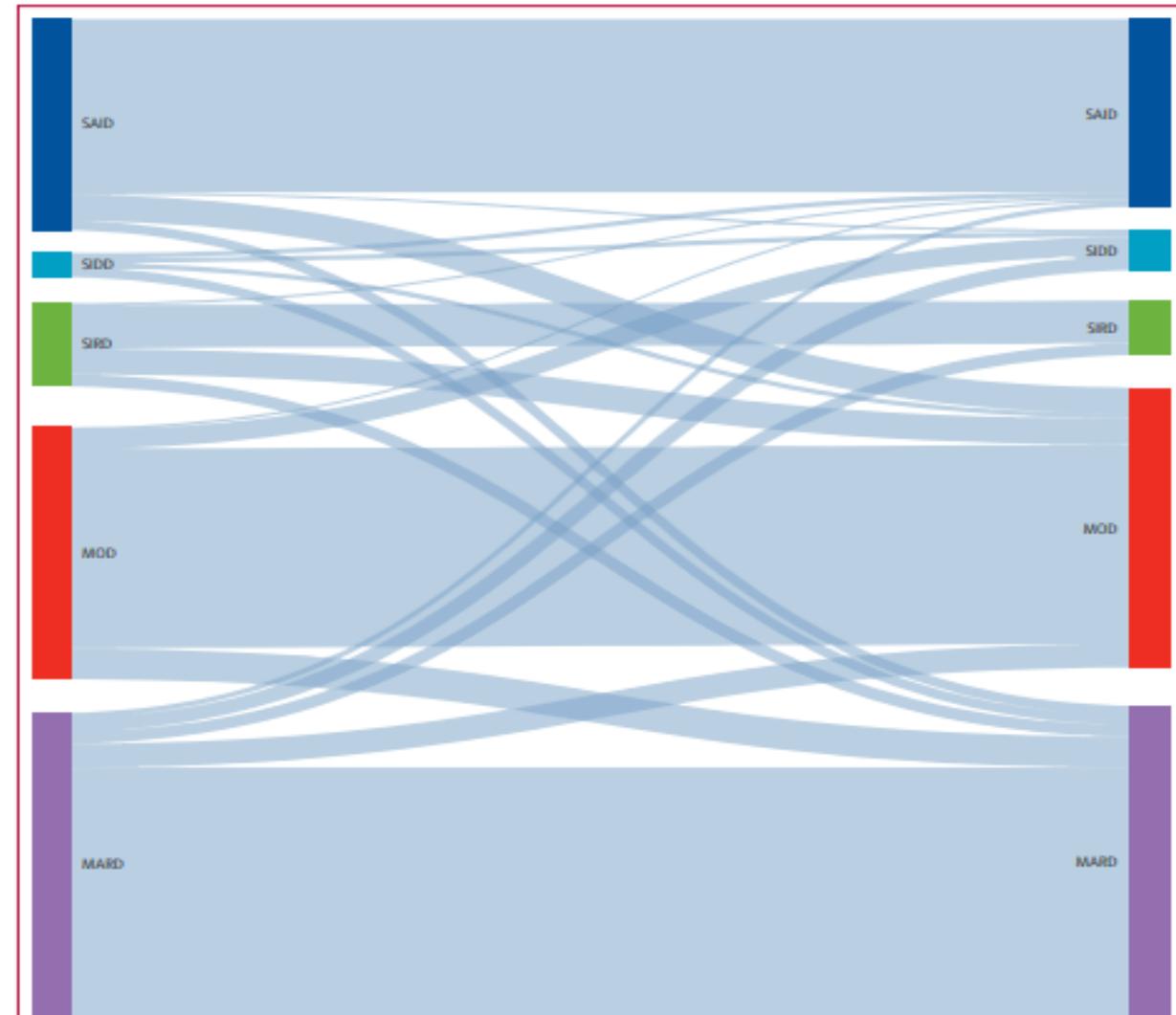


**1 105 patients diabétiques nouvellement diagnostiqués
répartis sur les 5 sous-groupes Avec un suivi de 5 ans.**

**Redistribution des clusters après 5 ans de suivi
(La reproductibilité des clusters au moment)**

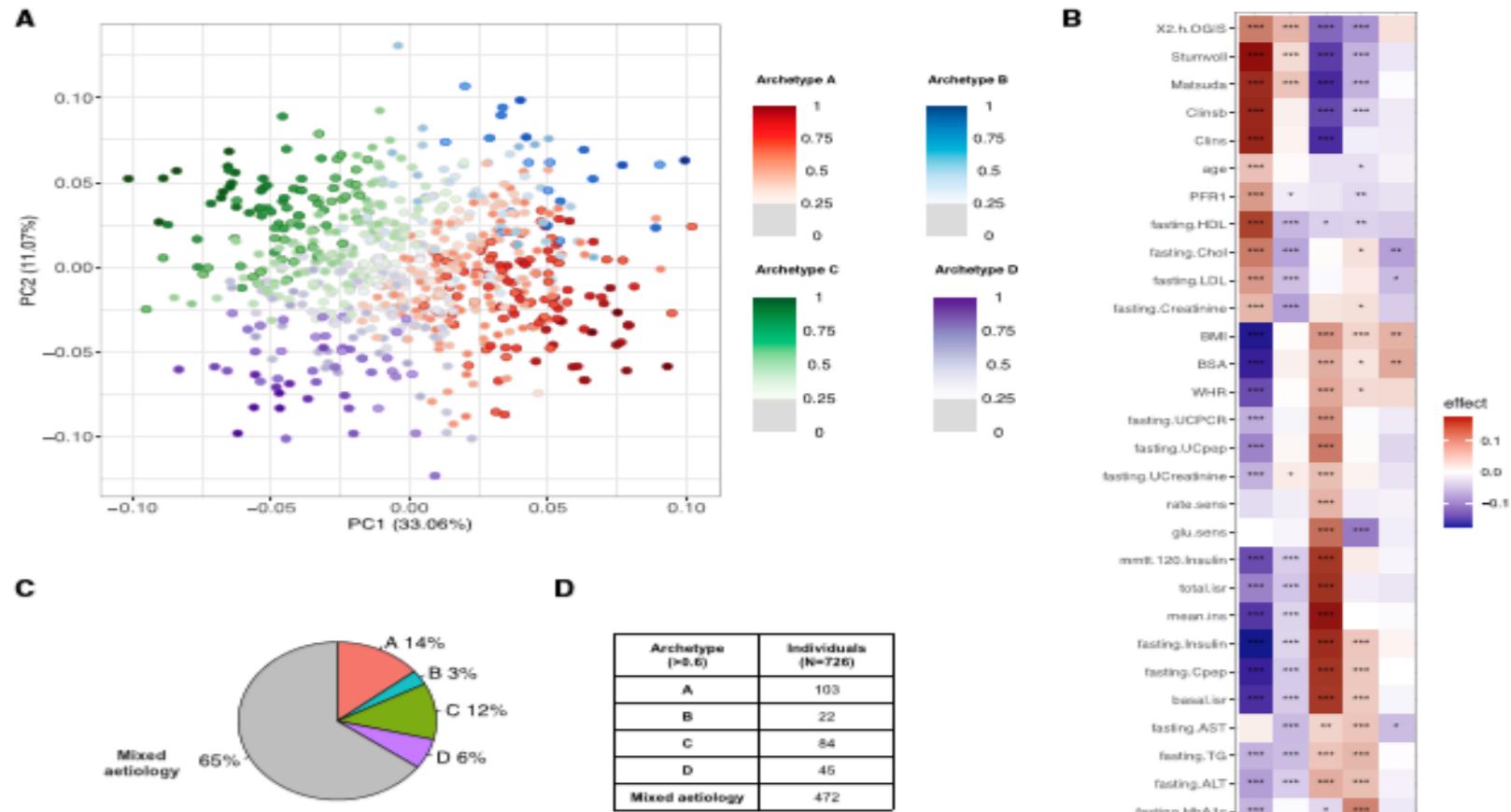
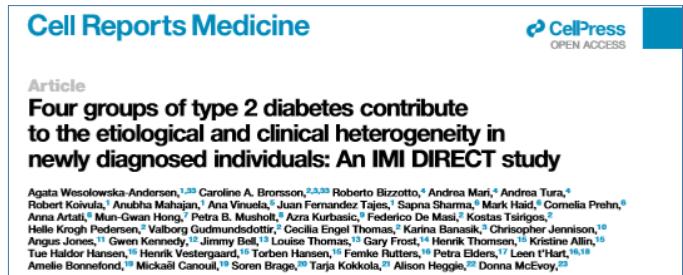
- **20 % SIDD**
- **82 % SAID**
- **51 % SIRD**
- **79 % MOD**
- **82 % MARD**

23 % des patients ont changé d'attribution de cluster à 5 ans de suivi.



Le diagramme de Sankey montre le schéma de redistribution et de migration de la population étudiée depuis le début jusqu'au suivi de 5 ans.

Le génotype et le diabète



4 Archétypes (35%) et phénotypes mixtes (65%)

- **Archétype A** : faible IMC, âge avancé, sensibilité à l'insuline et un taux de CT élevé.
 - **Archétype B**: Obèses, sensibles à l'insuline et profils lipidiques favorables.
 - **Archétype C**: Obèses, résistants à l'insuline et un taux des TG élevé.
 - **Archétype D**: Obèses, résistants à l'insuline, taux des TG élevé et HbA1c élevée (déficit sévère en insuline).

Etiologie inflammatoire et immunitaire de DT2

Hétérogénéité du diabète de type 2 : émergence d'un endotype de diabète de type 2 d'origine inflammatoire!

Inflammatory and immune etiology of Type 2 Diabetes

Camille Blériot^{1,2*}, Élise Dalmas^{1*}, Florent Ginhoux^{2,3,4,5} and Nicolas Venteclief¹.

¹Institut Necker des Enfants Malades, INSERM, CNRS, Université Paris Cité, Paris, France.

²Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France.

³Singapore Immunology Network (SigN), Agency for Science, Technology, and Research (A*STAR), Singapore.

⁴Translational Immunology Institute, SingHealth Duke-NUS Academic Medical Centre, Singapore.

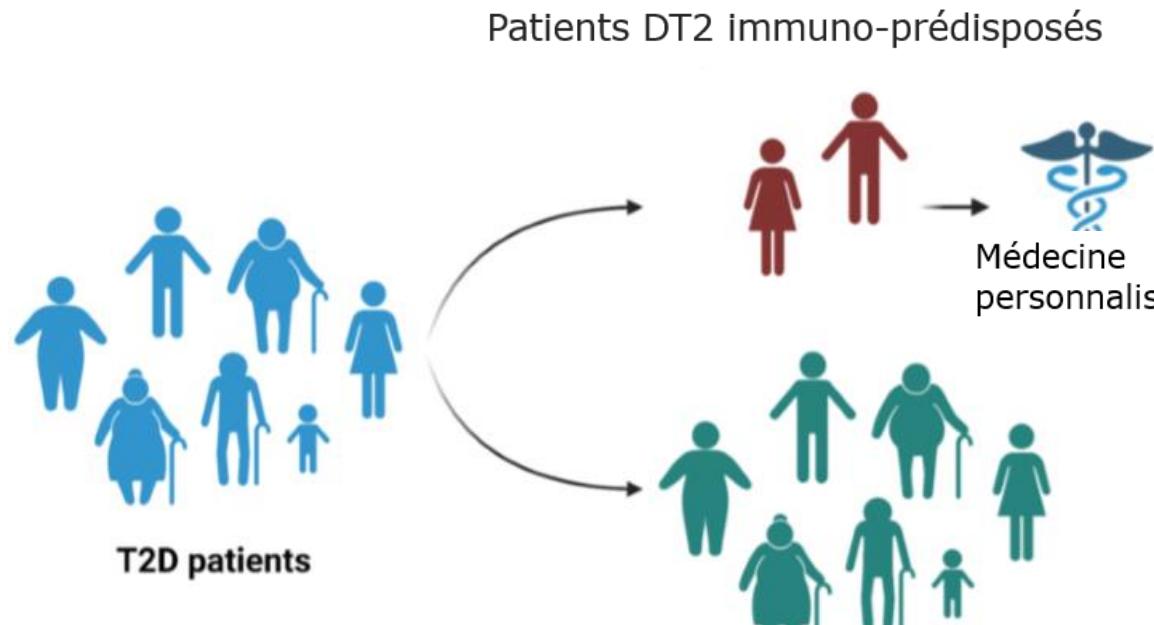
⁵Shanghai Institute of Immunology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China.

□ Endotypes liés à l'obésité et à la résistance à l'insuline (cluster ANDIS : SIRD et MOD):

- CRPus très élevée
- Élévation des marqueurs inflammatoires tels que l'EN-RAGE et l'interleukine (IL)-6
- Lymphocytes T CD4+, était plus élevé au moment du diagnostic

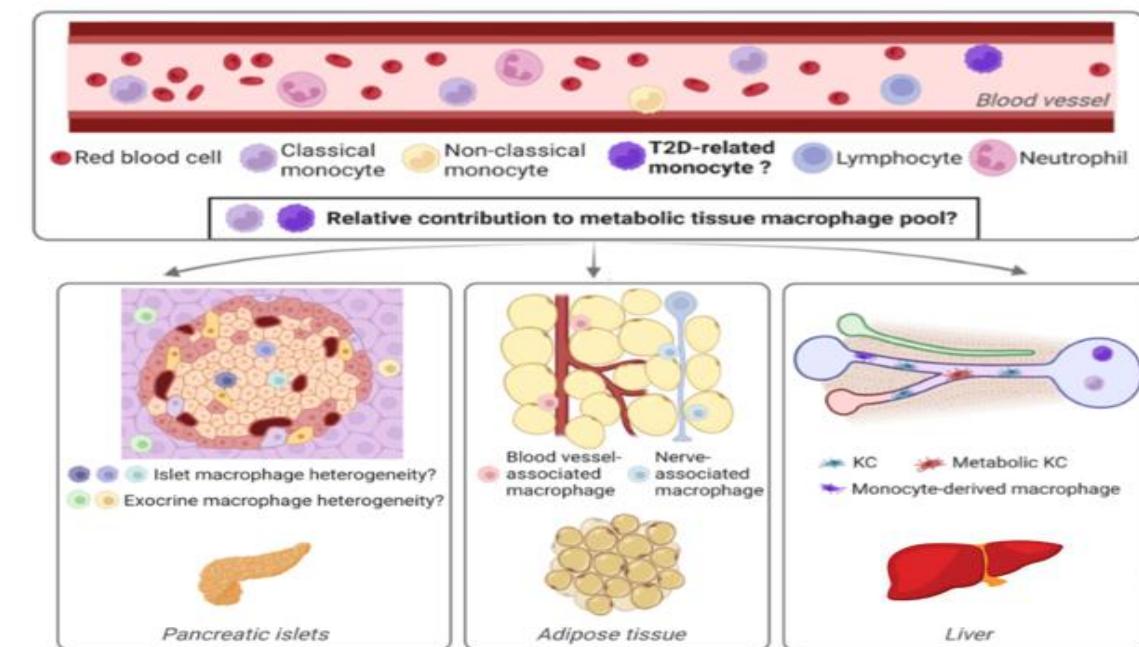
□ Lymphocytes T cytotoxiques CD8+ a récemment été observée dans les îlots du diabète de type 2, suggérant d'éventuels processus cytotoxiques susceptibles de contribuer à la mort des cellules β

□ Dysimmunité spécifique détectée dans la circulation pourrait être liée à une résistance sévère à l'insuline chez les patients atteints de DT2 .

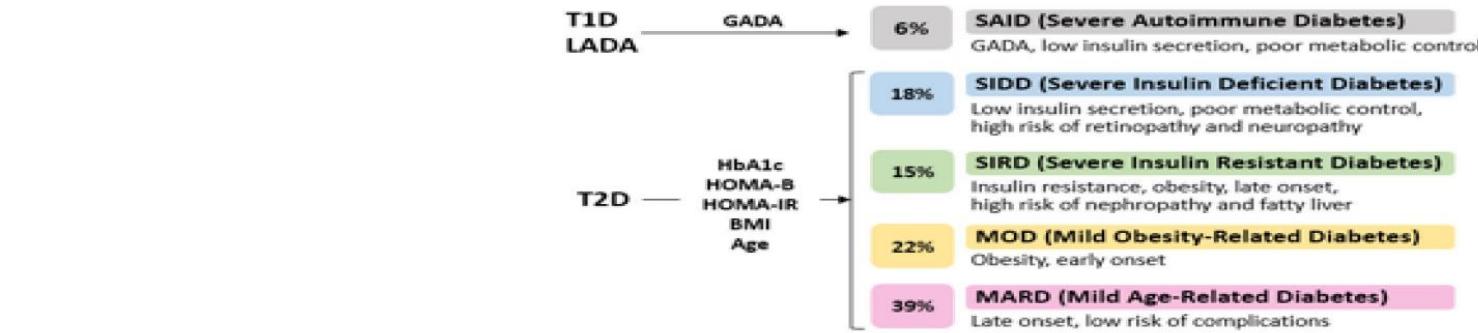


Biomarqueurs circulants?
Hétérogénéité des monocytes?
Activation des macrophages
des tissus métaboliques?
Début de DT2/Pré-diabète

Patients DT2 présentant une défaillance des îlots



La numération leucocytaire circulante peut-elle être utilisée pour identifier les patients atteints de DT2 présentant une dysimmunité au moment du diagnostic ?



Le « hard clustering » d'Ahqvist

Beta cell
MTNR1B, TCF7L2, HNF1A, SLC30A8
Proinsulin
ARAP1

Decreased beta cell function

Obesity
FTO, MC4R, NRXN3
Lipodystrophy
PPARG, IRS1, KLF14
Liver/Lipid
GCKR, PNPLA3, TM6SF2

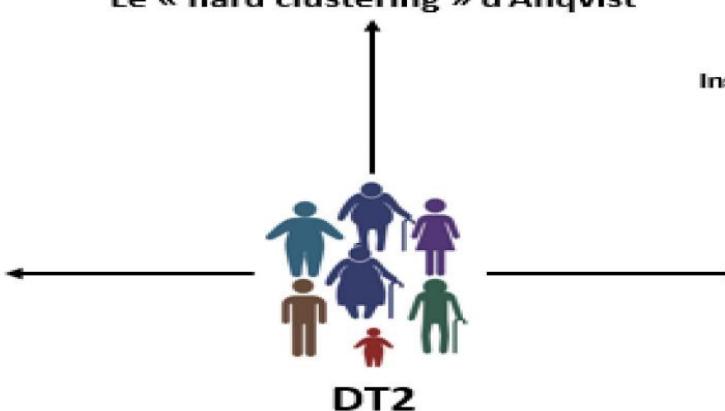
Increased insulin resistance

C: Obese, Insulin-resistant

B: Obese, Insulin-sensitive

D: Global, severe

A: Lean, Insulin-deficient



Le « soft clustering » identifiant quatre archétypes

- Low HbA1c
- High insulin sensitivity
- High HDL-c
- No obesity

- High HbA1c
- Low insulin secretion
- High BP, total cholesterol
- High risk of neuropathy
- Requirement for insulin

- Obesity
- High insulin resistance
- High ALT, triglycerides, IL6
- High CV risk, chronic kidney disease, diabetic foot syndrome, depression
- High all-cause mortality

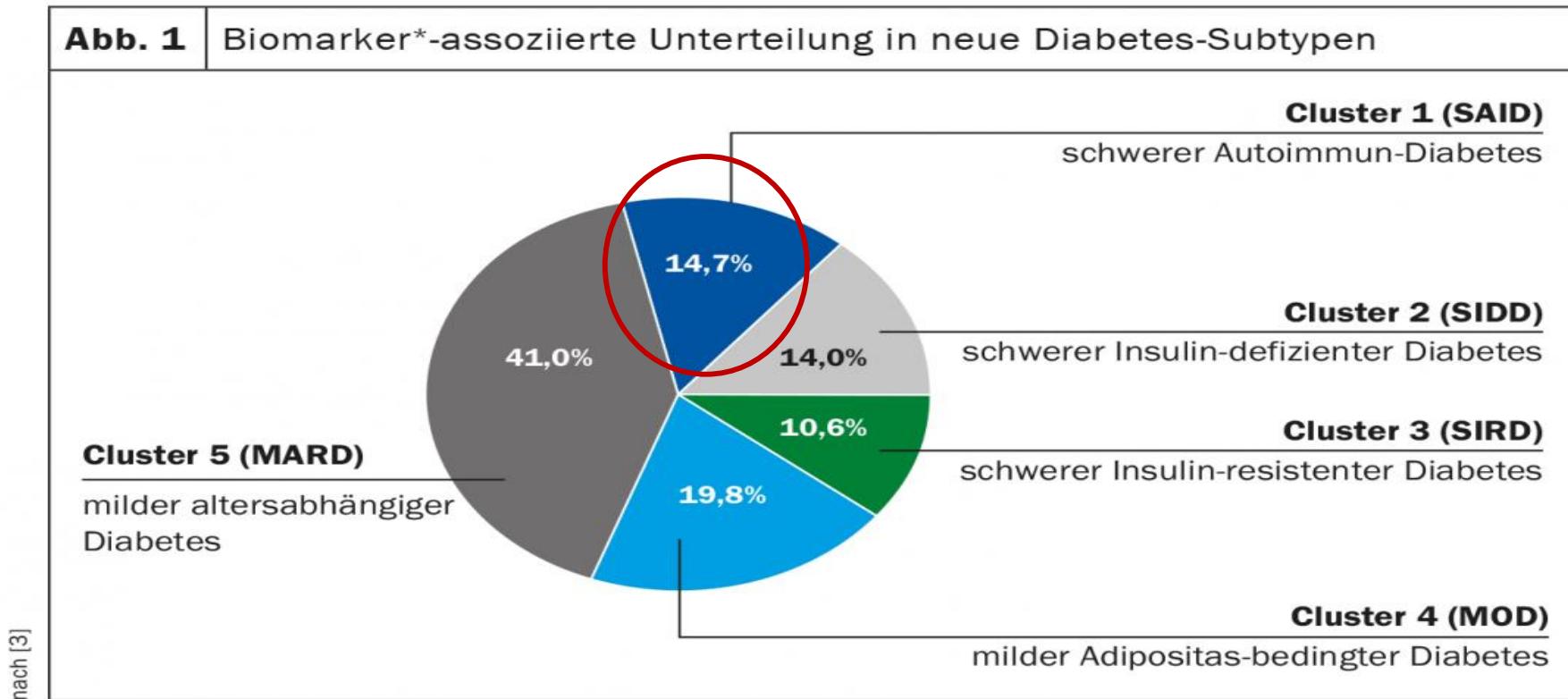
T2D → HbA1c, BMI, HDL-C, Total cholesterol, Triglycerides, ALT, Creatinine, Systolic BP, Diastolic BP

Le « soft clustering » utilisant la méthode DDRTree

Dépistage de DT1 (LADA) ?

Abb. 1

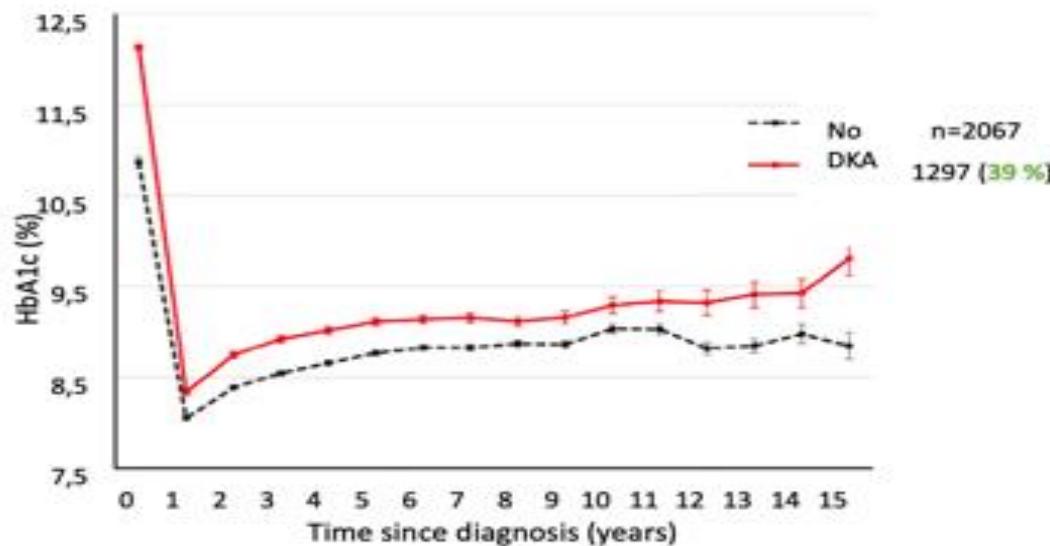
Biomarker*-assoziierte Unterteilung in neue Diabetes-Subtypen



* Biomarkermessung bei neu diagnostizierten Diabetikern («adult onset diabetes»): Glutamat-Decarboxylase-Antikörper, Alter bei Diagnosestellung, BMI, HbA_{1c}, C-Peptid zur Abschätzung der Betazellfunktion (HOMA2-B) sowie der Insulinresistenz (HOMA2-IR)

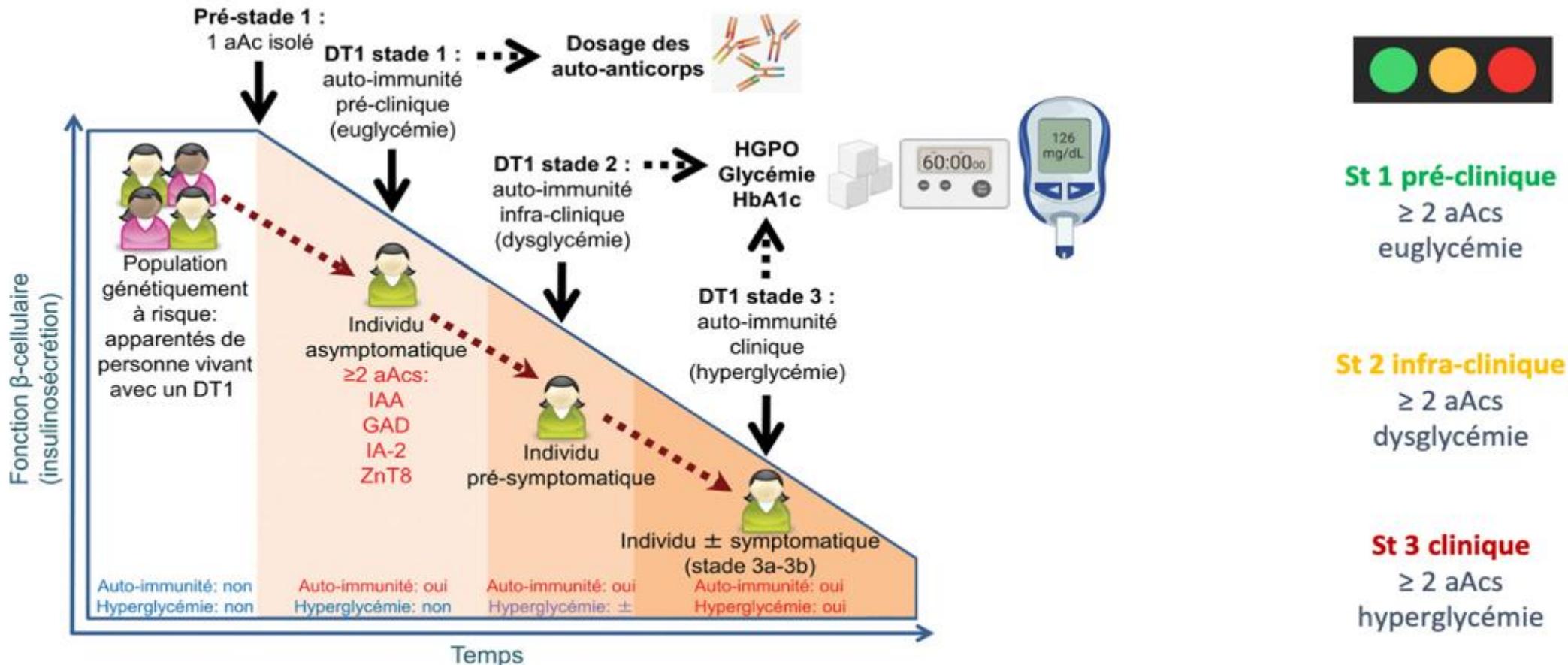
La cetoacidose inaugurale impacte le contrôle glycémique à long terme

Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes and Glycemic Control over Time: The SEARCH for Diabetes in Youth Study



- La DKA inaugurale
- Expose à une mortalité immédiate
 - Impacte l'HbA1c à long terme
 - A des effets neurocognitifs
 - Augmente le risque de récidive DKA

Histoire naturelle du diabète type1 une maladie , trois stades successifs



DT1: quel stade?

Critères diagnostiques des stades de DT1 en présence de \geq 2 aAcs

	DT1 stade 1	DT1 stade 2	DT1 stade 3
Glycémie à jeun	< 100 mg/dL	100 – 125 mg/dL	126 mg/dL
HbA1c	< 5.7 %	< 5.7 – 6.4 % ou hausse \geq 10 %	\geq 6.5 %
HGPO	a) 120 min < 140 mg/dL et b) 60, 90 ou 90 min < 200 mg/dL	a) 120 min 140-190 mg/dL ou b) 60, 90 ou 90 min \geq 200 mg/dL	120 min \geq 200 mg/dL
Glycémie aléatoire	-	140-199 mg/dL	\geq 200 mg/dL ^a
MCG	-	TATR 10-20%	TATR \geq 20% ^b

Le diagnostic de stade 2 est retenu devant la présence simultanée de 2 des 5 critères listés (glycémie à jeun, HbA1c, HGPO à 120min ou aux temps intermédiaires MCG) ou devant la présence d'un seul critère à 2 occasions différentes dans l'espace de 12 mois.

^a Valeur retrouvée à 2 occasions, ou à une seule occasion en présence de symptômes d'hyperglycémie.

^b Ce diagnostic doit dans tous les cas être confirmé par au moins un autre critère.

Le DT1 est un continuum

La détection d'au moins 2 Ac marque l'entrée dans la maladie

On devrait parler plutôt d'un diagnostic précoce (au lieu de dépistage)

À partir du stade 1 la question est de savoir quand le stade 3 se révèlera

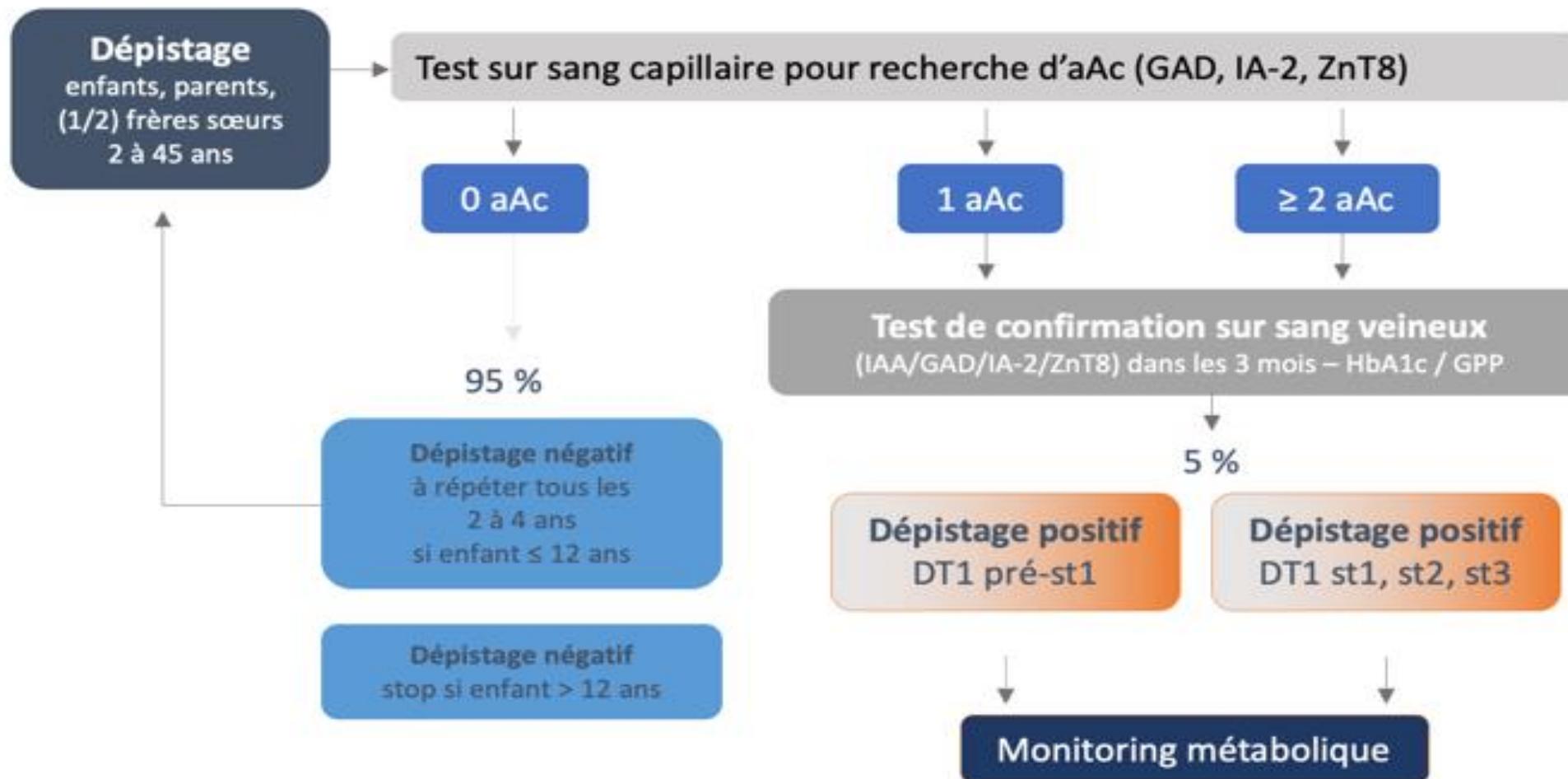
Risque d'évolution vers un DT1 stade3 en fonction du stade

Risque de DTI stade 3			
	À 5 ans	À 15 ans	Au cours de la vie
Pré-stade 1	7%	< 5-40 %	ND
Stade 1	44%	♦ 85-92 %	100%
Stade 2	75%	100%	100%

^a Risque estimé, très variable selon l'apparition successive ou non d'autres aAcs.

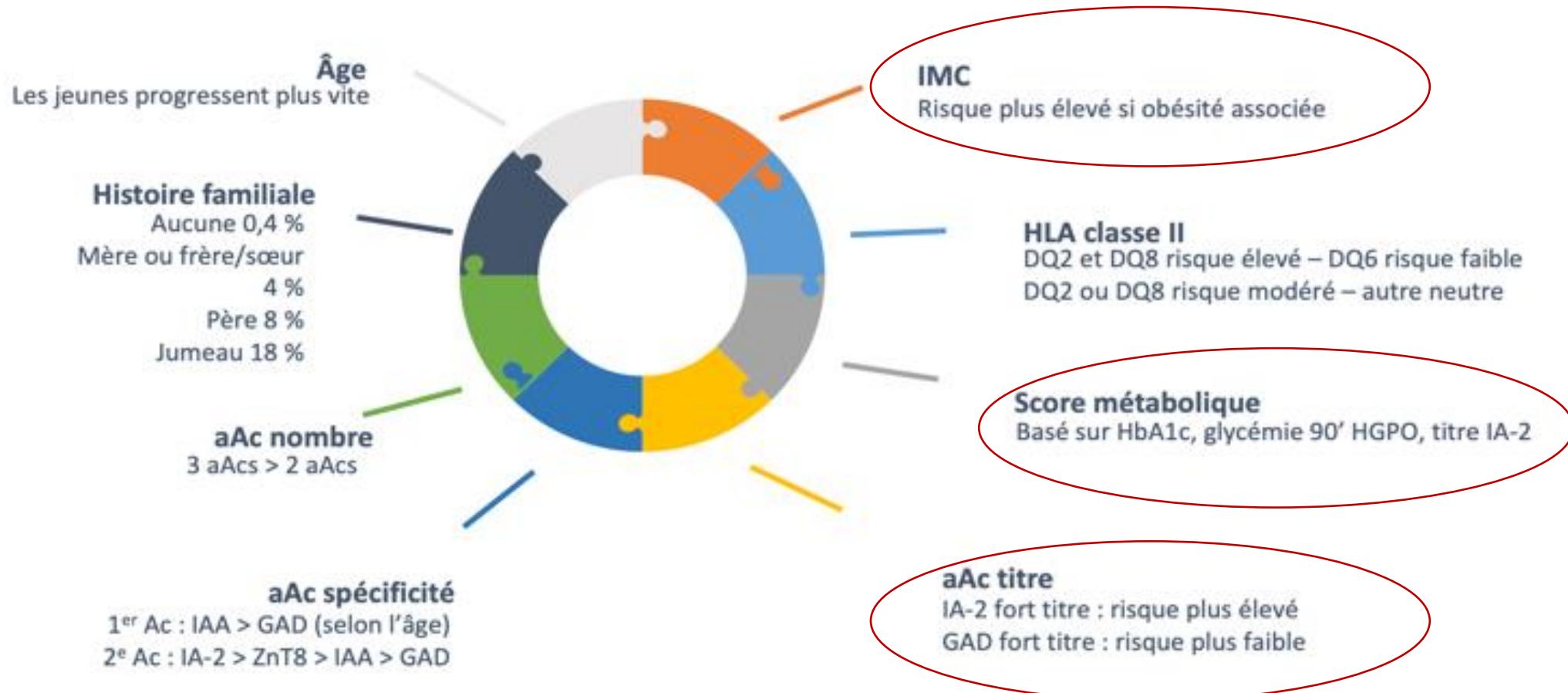
^b 85 % ou 92 % en présence de 2 ou 3 aAcs, respectivement.

Un dépistage ciblé sur les apparentés de 2 à 45 ans



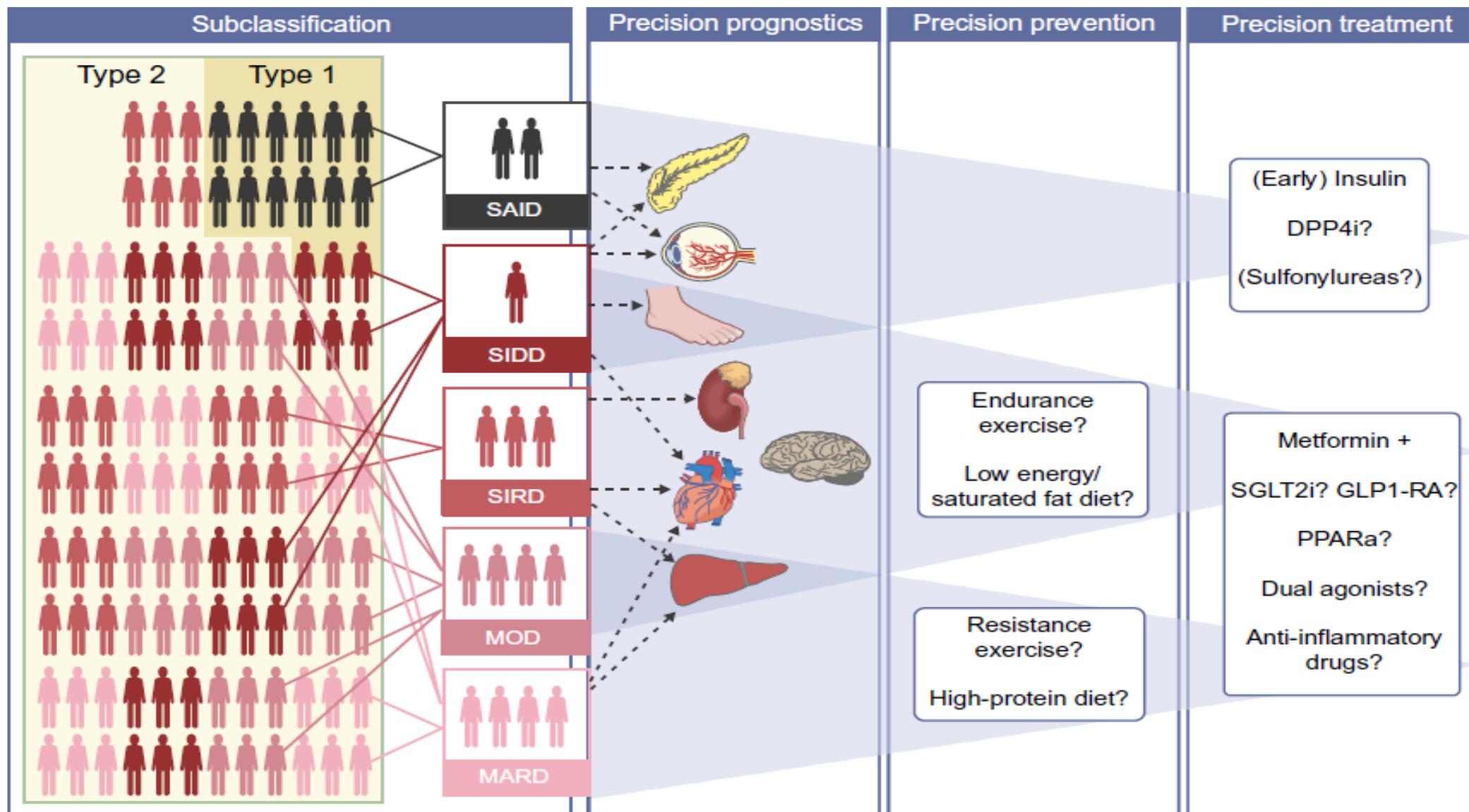
Les leçons des grandes études de dépistage

Quels facteurs modulent la vitesse de progression du stade 1 au stade 3?



Application à la pratique clinique

Diabétologie de précision



Messages clés



- ✓ Grande fréquence de diabète **LADA chez l'adulte.**
- ✓ Intérêt de dosage des aAc (**dépistage?**).
- ✓ A partir de **critères clinico-biologiques simples**, on pourra définir le « cluster » d'un patient.
- ✓ Identifier les patients à haut risque de complications diabétiques au moment du diagnostic.
- ✓ fournir des informations sur les mécanismes sous-jacents de la maladie, guidant ainsi **choix thérapeutique dès le diagnostic.**

Il s'agit d'une nouvelle étape vers « **la médecine de précision dans le diabète** »

Merci de votre attention