



# Diabète sucré: un profil peut en cacher un autre !



**A BEHIDJ**

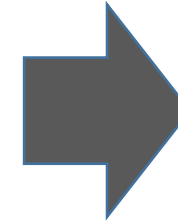
**16<sup>ème</sup> Congrès national AILA  
9 et 10 Octobre 2025  
Hôtel El Aurassi , Alger**

### **Vignette 1:**

Patiente 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'insulinosécrétion  
(échec primaire des  
ADOs)**

### **Vignette 2:**

Patient âgé de **40 ans** , DT2 depuis **5 ans** avec IMC 33kg/m<sup>2</sup>.

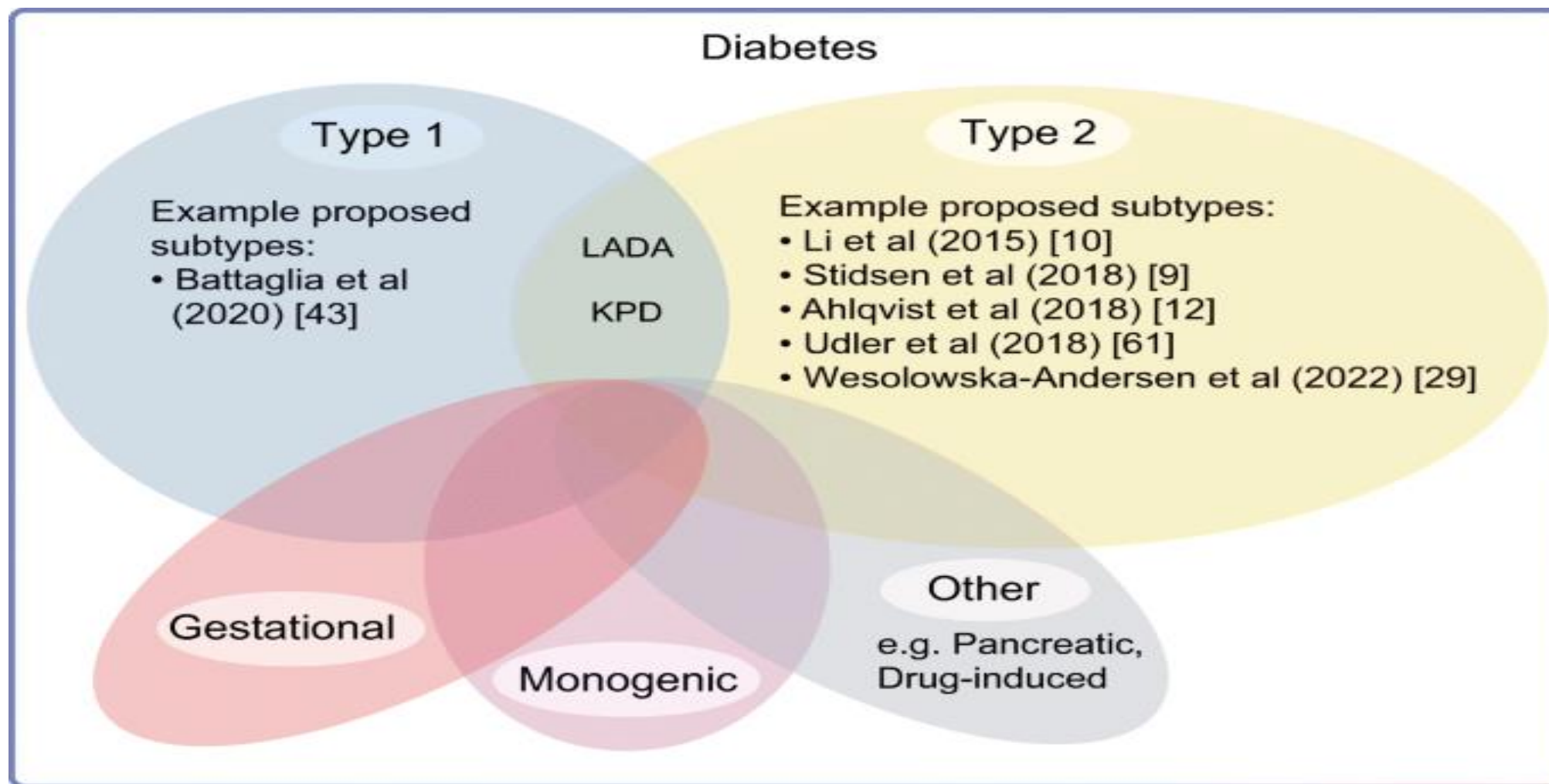
Sous Metformine 3cp /j et Glimépiride 1mg .

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

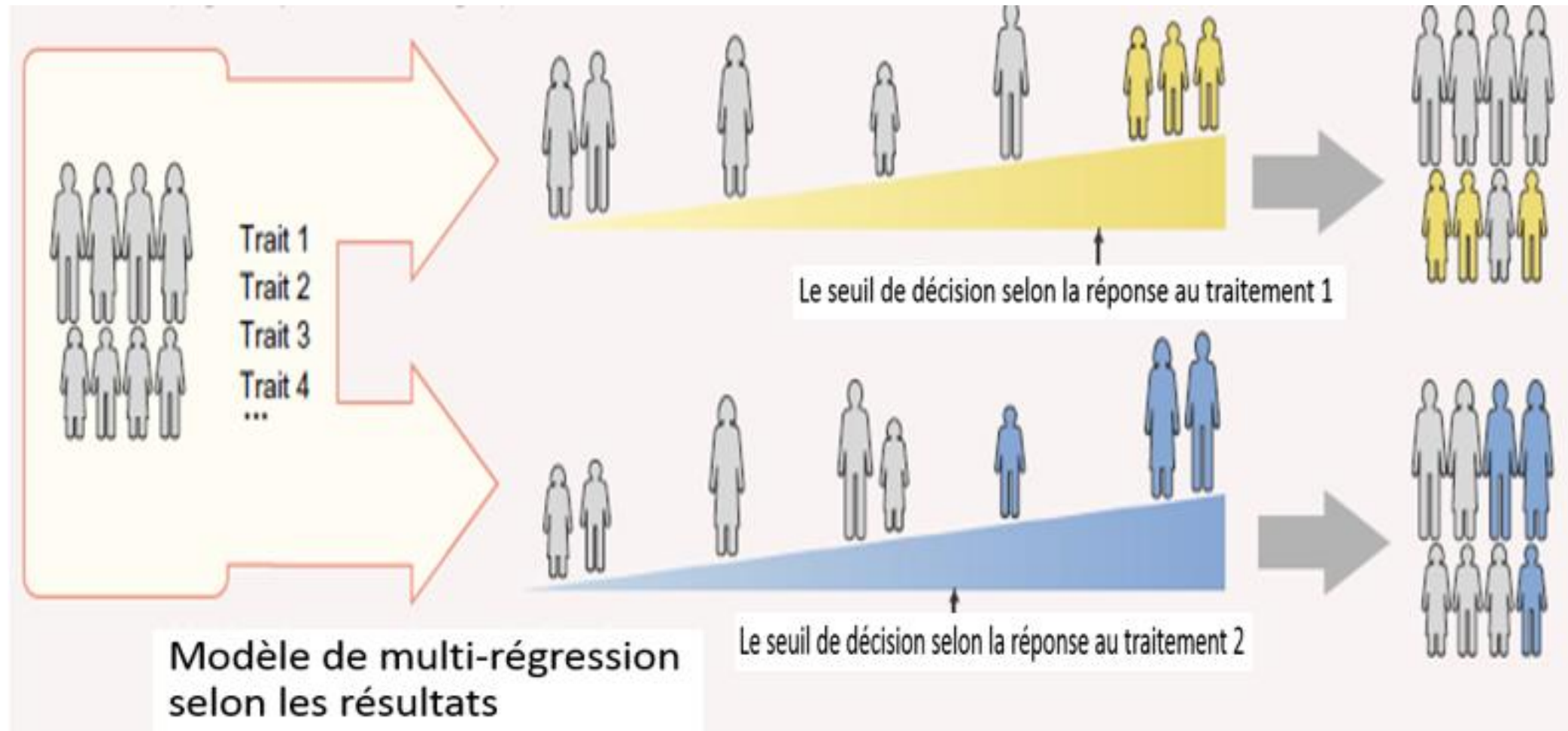
HbA1c entre 7.5 et 8%



**Problème cardiovasculaire  
chez un jeune diabétique**



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





## Phenotypic and genetic classification of diabetes

Aaron J. Deutsch<sup>1,2,3,4</sup> · Emma Ahlqvist<sup>5</sup> · Miriam S. Udler<sup>1,2,3,4</sup>

Received: 10 January 2022 / Accepted: 16 May 2022 / Published online: 12 August 2022  
© The Author(s) 2022

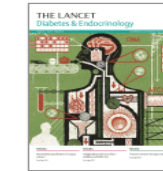
### Abstract

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<sub>1c</sub>
5. Évaluations du modèle homéostatique 2 de la fonction des cellules  $\beta$  (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<sub>1c</sub> élevée

variant génétique  
rs2854275 au niveau  
du locus HLA.



## Cluster 2

### **diabète insulino-déficient**

sévère SIDD 9 à 20 %.

Personnes jeunes

IMC faible

HbA<sub>1c</sub> 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

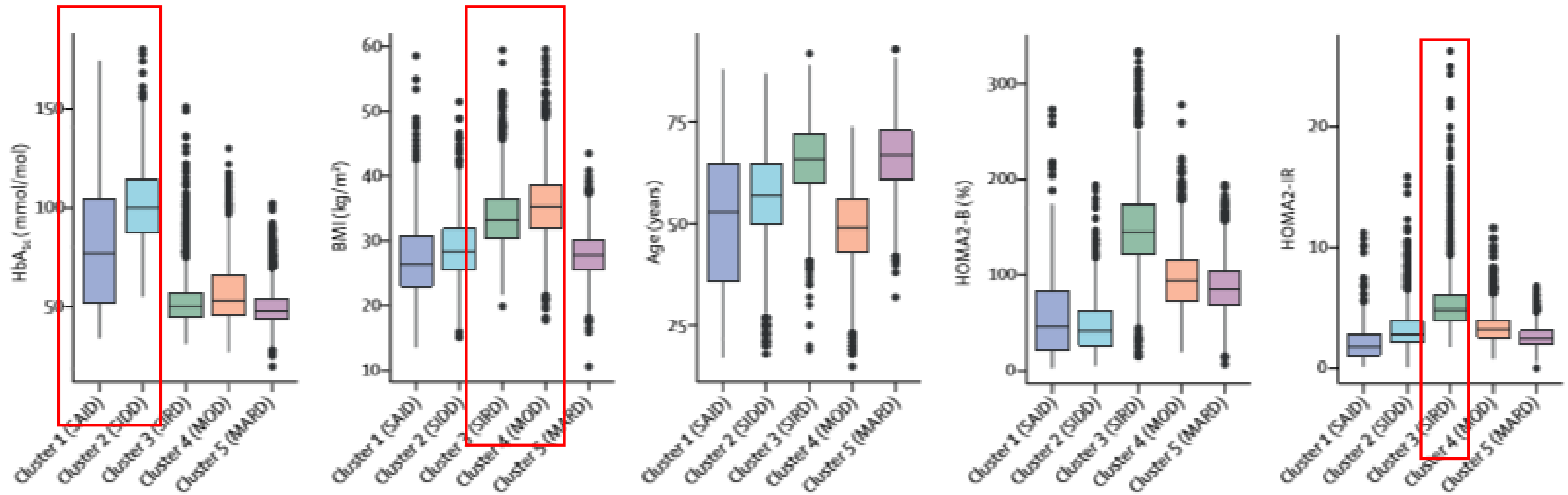
### **diabète léger lié à l'âge**

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

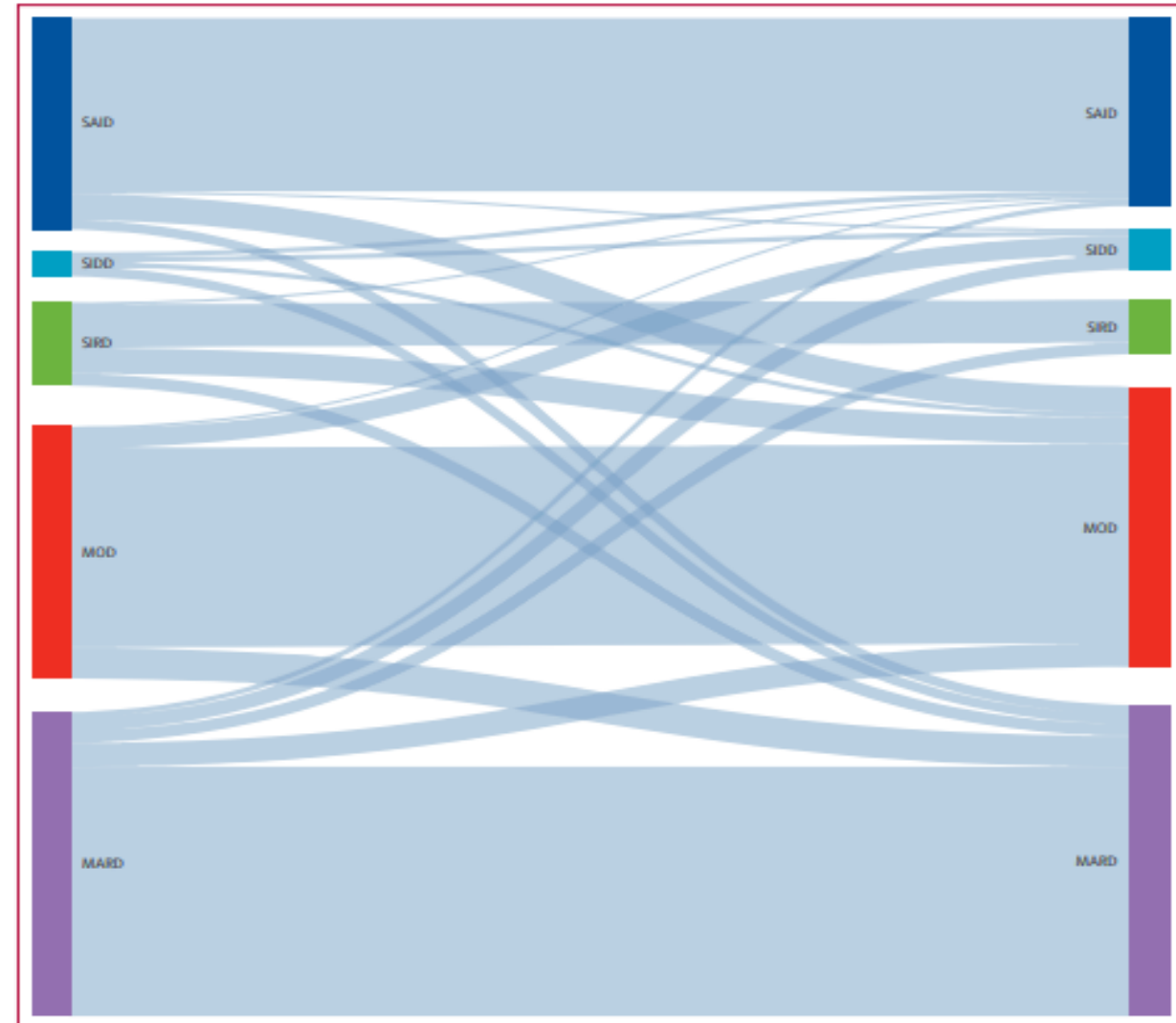


**1 105 patients diabétiques nouvellement diagnostiqués  
répartis sur les 5 sous-groupes Avec un suivi de 5 ans.**

**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

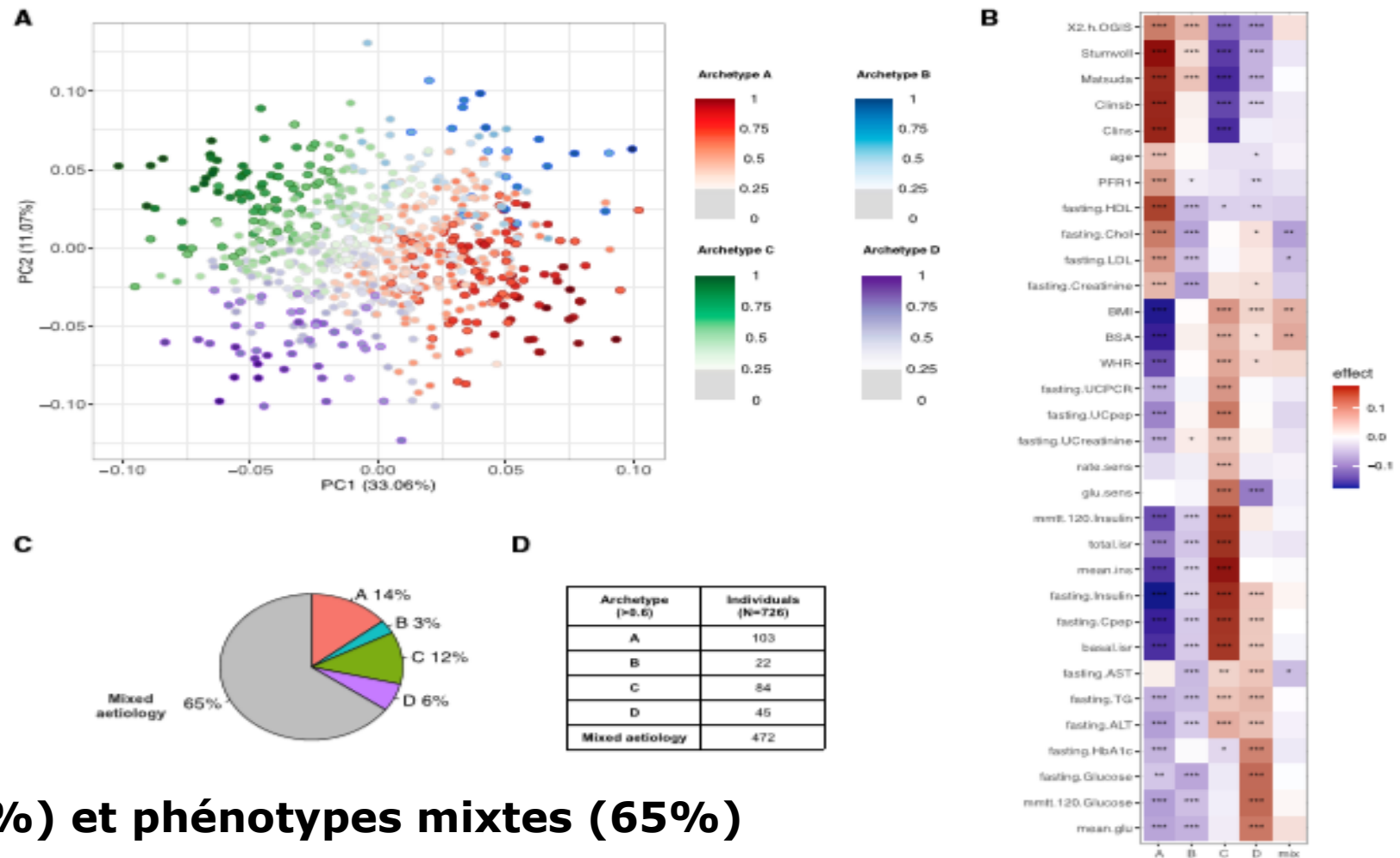
Cell Reports Medicine

CellPress  
OPEN ACCESS

Article

**Four groups of type 2 diabetes contribute to the etiological and clinical heterogeneity in newly diagnosed individuals: An IMI DIRECT study**

Agata Wesolowska-Andersen,<sup>1,2,3</sup> Caroline A. Brorsson,<sup>2,3,20</sup> Roberto Bizzotto,<sup>4</sup> Andrea Mari,<sup>4</sup> Andrea Tura,<sup>4</sup> Robert Koivula,<sup>5</sup> Anubha Mahajan,<sup>6</sup> Ana Vinuela,<sup>6</sup> Juan Fernandez Tajos,<sup>7</sup> Sapna Sharma,<sup>8</sup> Mark Haid,<sup>9</sup> Cornelia Prehn,<sup>6</sup> Anna Artali,<sup>6</sup> Mun-Gwan Hong,<sup>6</sup> Petra B. Musholt,<sup>6</sup> Azra Kurbasic,<sup>6</sup> Federico De Masi,<sup>7</sup> Kostas Tsaflogos,<sup>6</sup> Helle Krogh Pedersen,<sup>10</sup> Valborg Gudmundsdottir,<sup>6</sup> Cecilia Engel Thomas,<sup>2</sup> Karina Banasik,<sup>2</sup> Christopher Jennison,<sup>10</sup> Angus Jones,<sup>11</sup> Gwen Kennedy,<sup>12</sup> Jimmy Bell,<sup>13</sup> Louise Thomas,<sup>10</sup> Gary Frost,<sup>14</sup> Henrik Thomsen,<sup>15</sup> Kristine Allin,<sup>16</sup> Tue Haldrup Hansen,<sup>10</sup> Henrik Vestergaard,<sup>10</sup> Torben Hansen,<sup>10</sup> Femke Rutters,<sup>10</sup> Petra Elders,<sup>17</sup> Leen T'Hart,<sup>10,18</sup> Amelie Bonnetfond,<sup>19</sup> Mickaël Canouil,<sup>19</sup> Søren Brage,<sup>20</sup> Tarja Kokkola,<sup>10</sup> Alison Heggie,<sup>20</sup> Donna McEvoy,<sup>20</sup>



## 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!

Version of Record: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471490622002617>  
Manuscript\_eaf08ea9f962e7b51490430ba8060d27

### Inflammatory and immune etiology of Type 2 Diabetes

Camille Blériot<sup>1,2\*</sup>, Élise Dalmas<sup>1\*</sup>, Florent Ginhoux<sup>2,3,4,5</sup> and Nicolas Ventelef<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Institut Necker des Enfants Malades, INSERM, CNRS, Université Paris Cité, Paris, France.

<sup>2</sup>Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France.

<sup>3</sup>Singapore Immunology Network (SigN), Agency for Science, Technology, and Research (A\*STAR), Singapore.

<sup>4</sup>Translational Immunology Institute, SingHealth Duke-NUS Academic Medical Centre, Singapore.

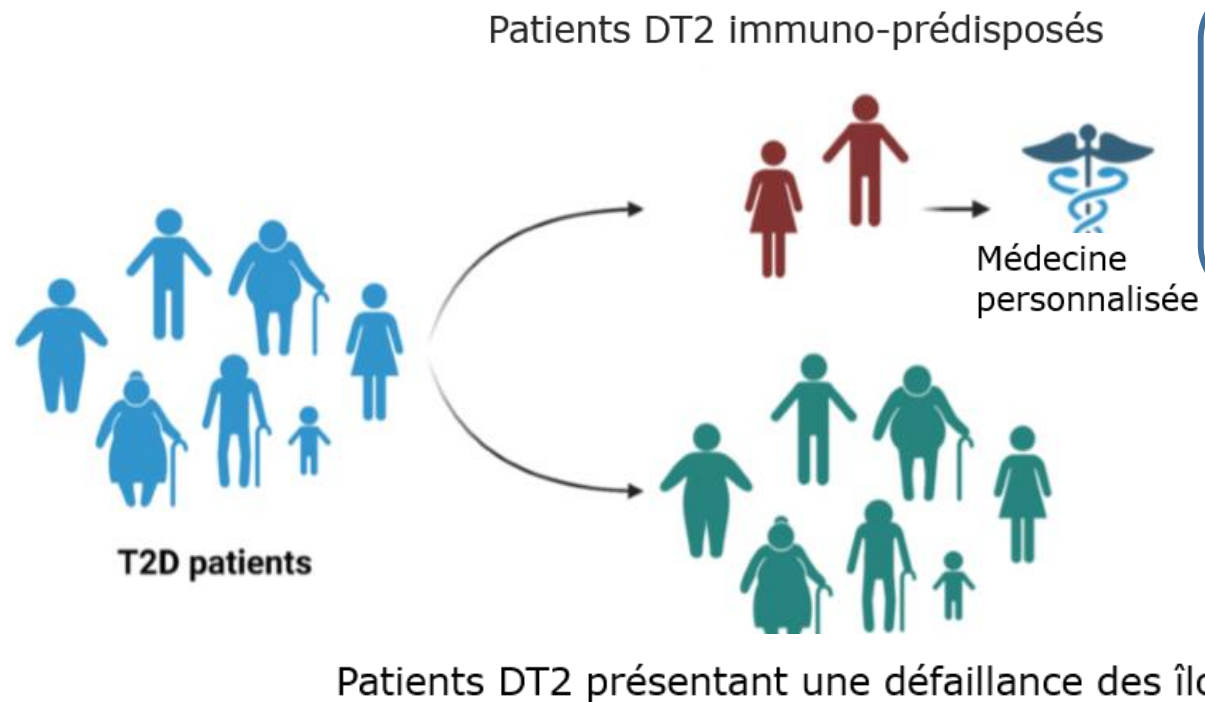
<sup>5</sup>Shanghai Institute of Immunology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China.

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

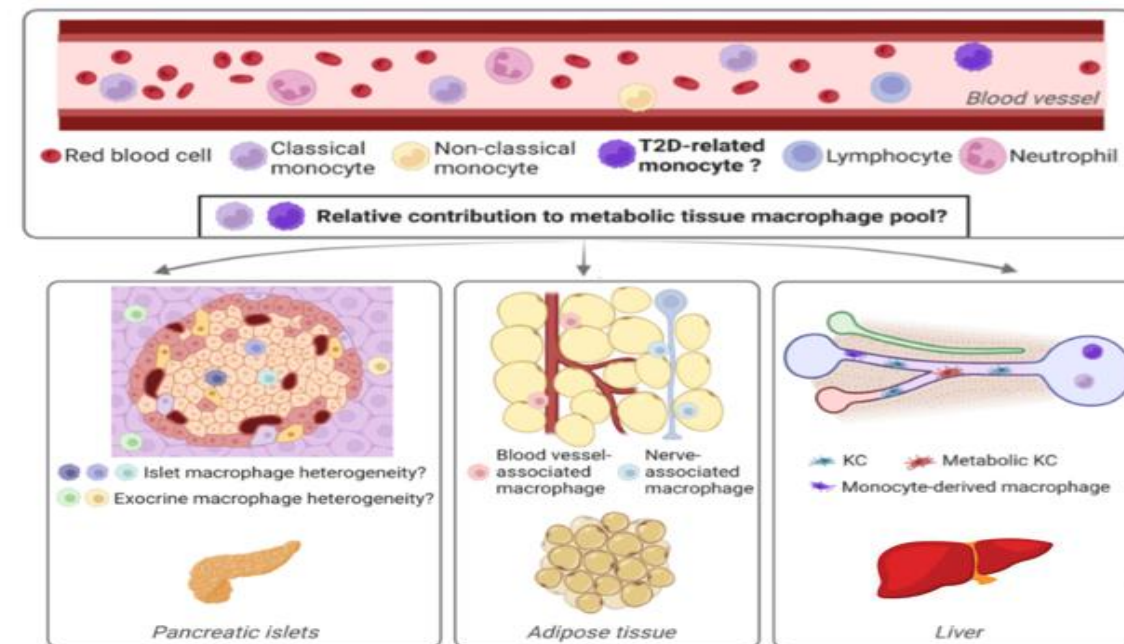
- CRPus très élevée
- Élévation des marqueurs inflammatoires tels que l'EN-RAGE et l'interleukine (IL)-6
- Lymphocytes T CD4+, était plus élevé au moment du diagnostic

### ❑ 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 $\beta$

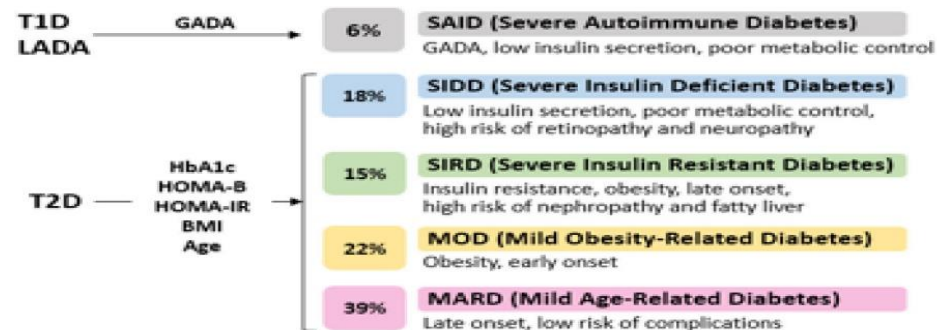
### ❑ Dysimmunité spécifique détectée dans la circulation pourrait être liée à une résistance sévère à l'insuline chez les patients atteints de DT2 .



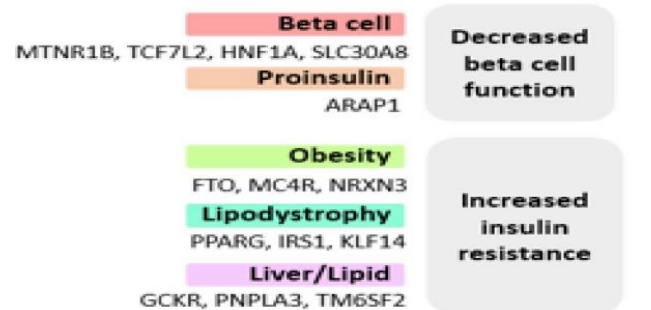
Biomarqueurs circulants?  
Hétérogénéité des monocytes?  
Activation des macrophages  
des tissus métaboliques?  
Début de DT2/Pré-diabète



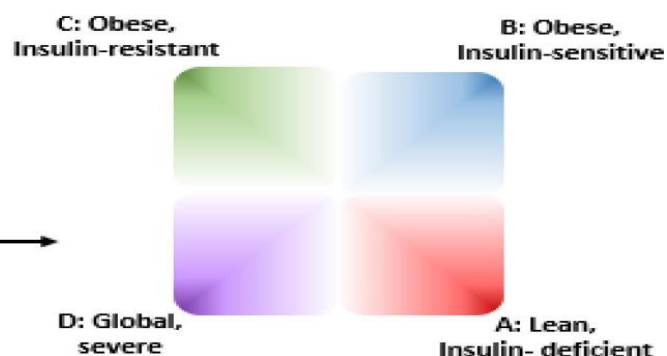
La numération leucocytaire circulante peut-elle être utilisée pour identifier les patients atteints de DT2 présentant une dysimmunité au moment du diagnostic ?



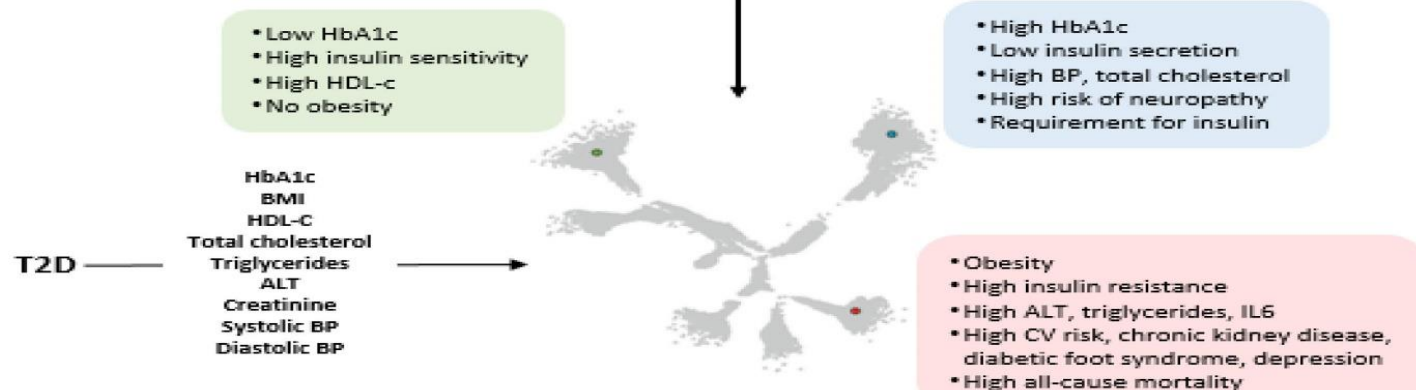
Le « hard clustering » d'Ahqvist



Le « soft clustering » utilisant des données génétiques



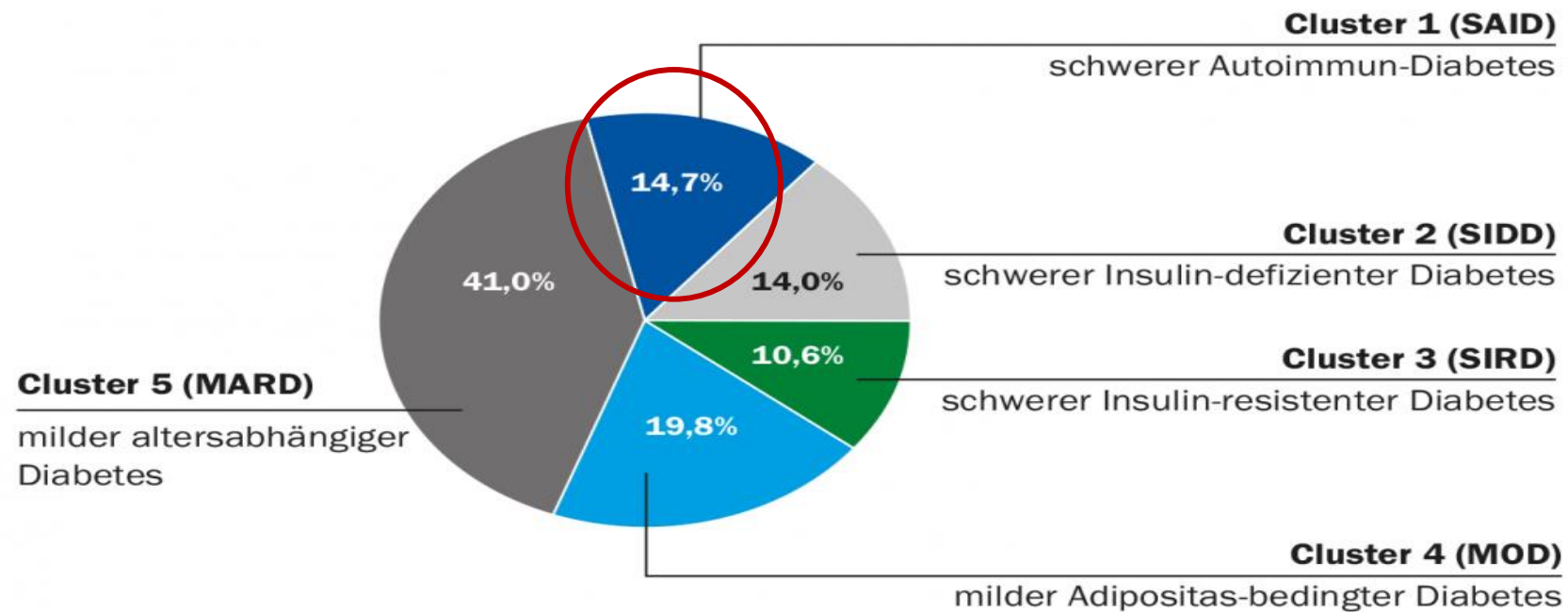
Le « soft clustering » identifiant quatre archétypes



Le « soft clustering » utilisant la méthode DDRTree

## Dépistage de DT1 (LADA) ?

**Abb. 1** Biomarker\*-assoziierte Unterteilung in neue Diabetes-Subtypen

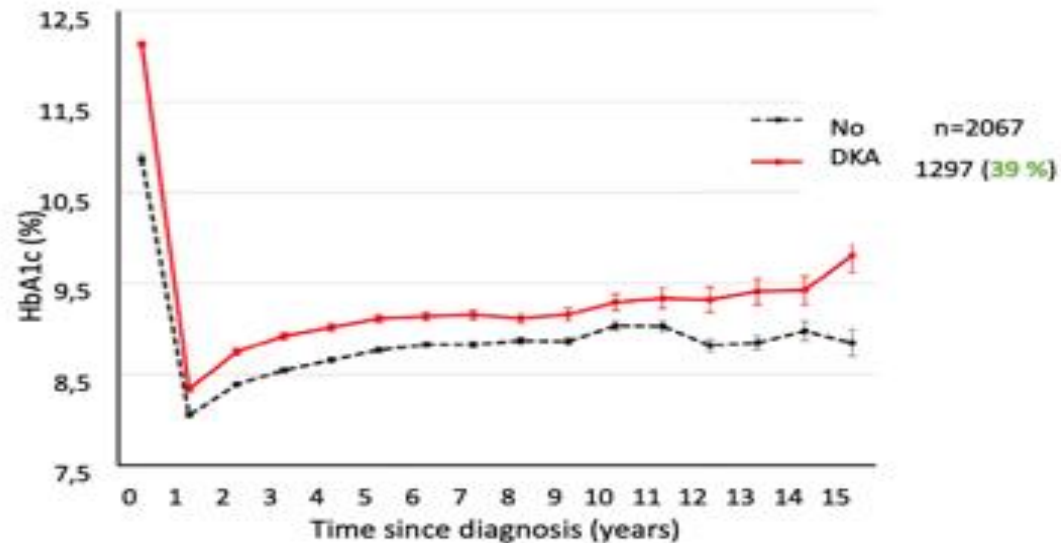


nach [3]

\* Biomarkermessung bei neu diagnostizierten Diabetikern («adult onset diabetes»): Glutamat-Decarboxylase-Antikörper, Alter bei Diagnosestellung, BMI, HbA<sub>1c</sub>, 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

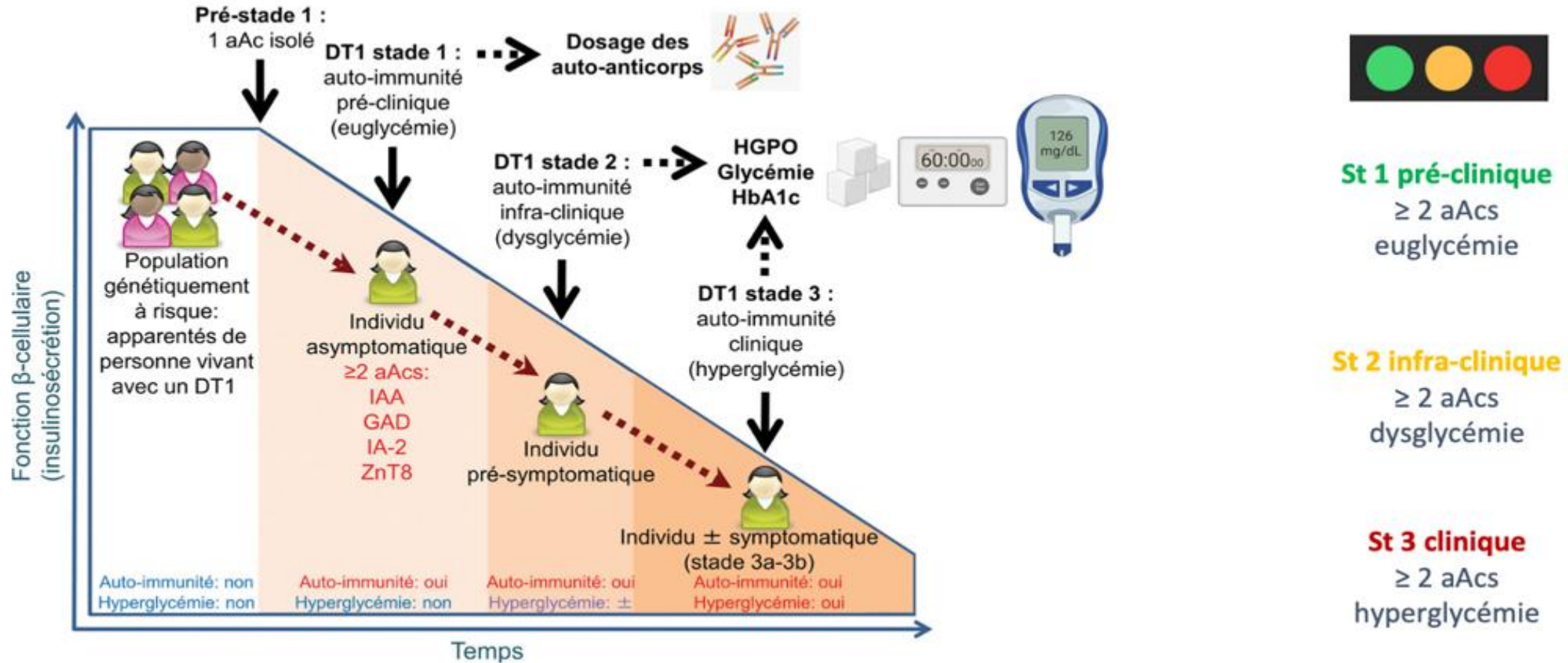


### La DKA inaugurale

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



# Histoire naturelle du diabète type 1 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 <sup>a</sup>
MCG	-	TATR 10-20%	TATR $\geq 20\%$ <sup>b</sup>

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.

<sup>a</sup> Valeur retrouvée à 2 occasions, ou à une seule occasion en présence de symptômes d'hyperglycémie.

<sup>b</sup> 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

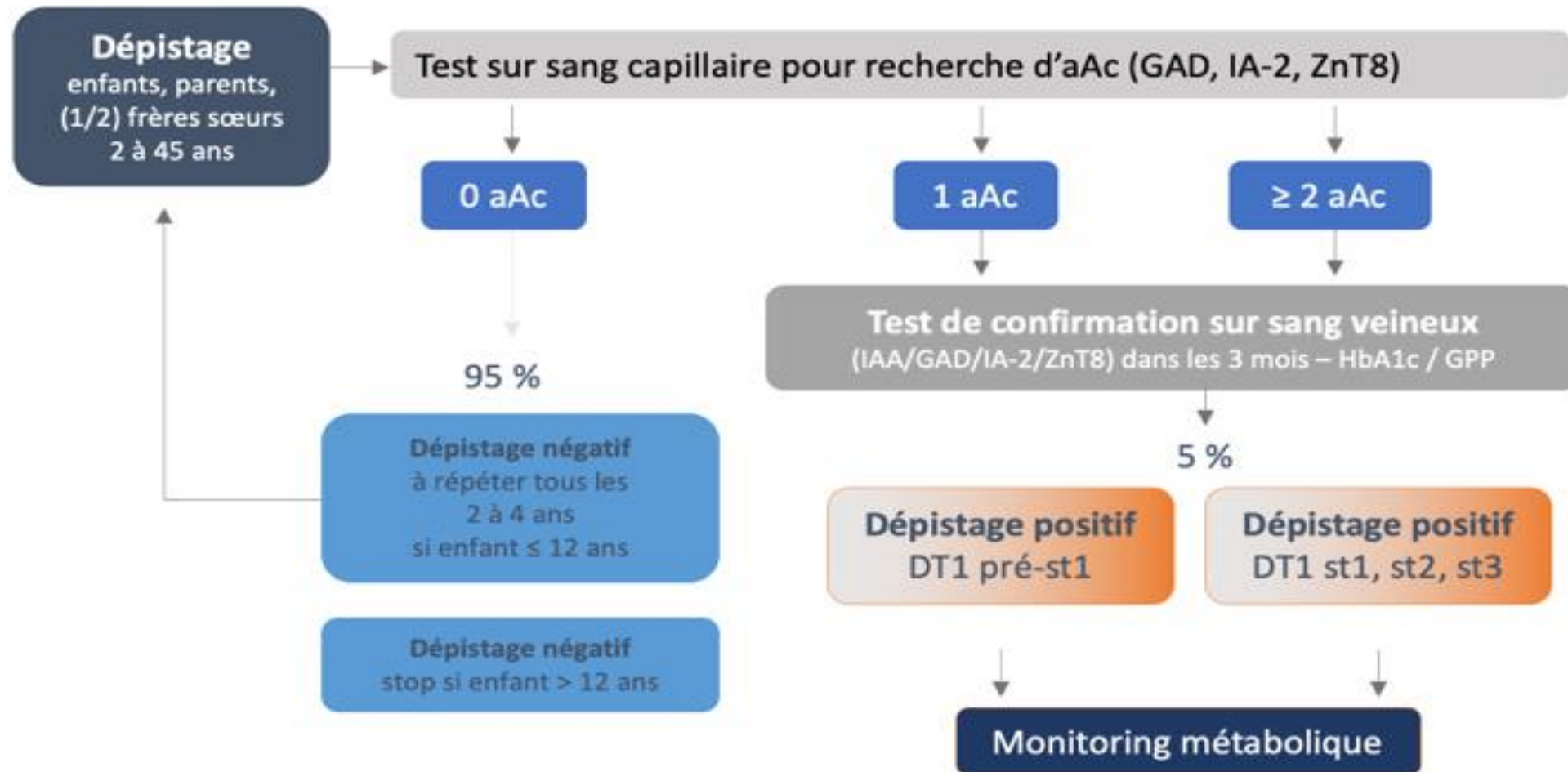
Risque d'évolution vers un DT1 stade 3 en fonction du stade

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%	<sup>b</sup> 85-92 %	100%
Stade 2	75%	100%	100%

<sup>a</sup> Risque estimé, très variable selon l'apparition successive ou non d'autres aAcs.

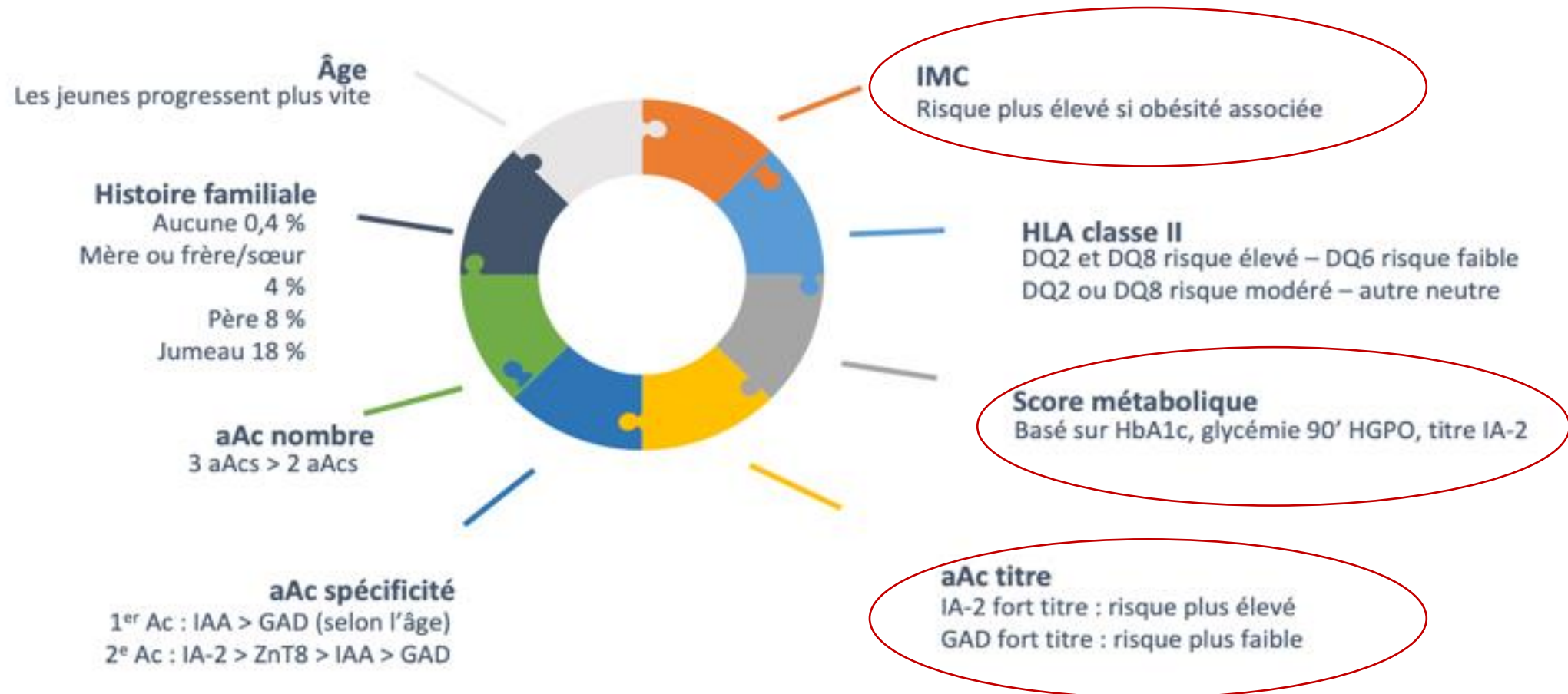
<sup>b</sup> 85 % ou 92 % en présence de 2 ou 3 aAcs, respectivement.

## Un dépistage ciblé sur les apparentés de 2 à 45 ans



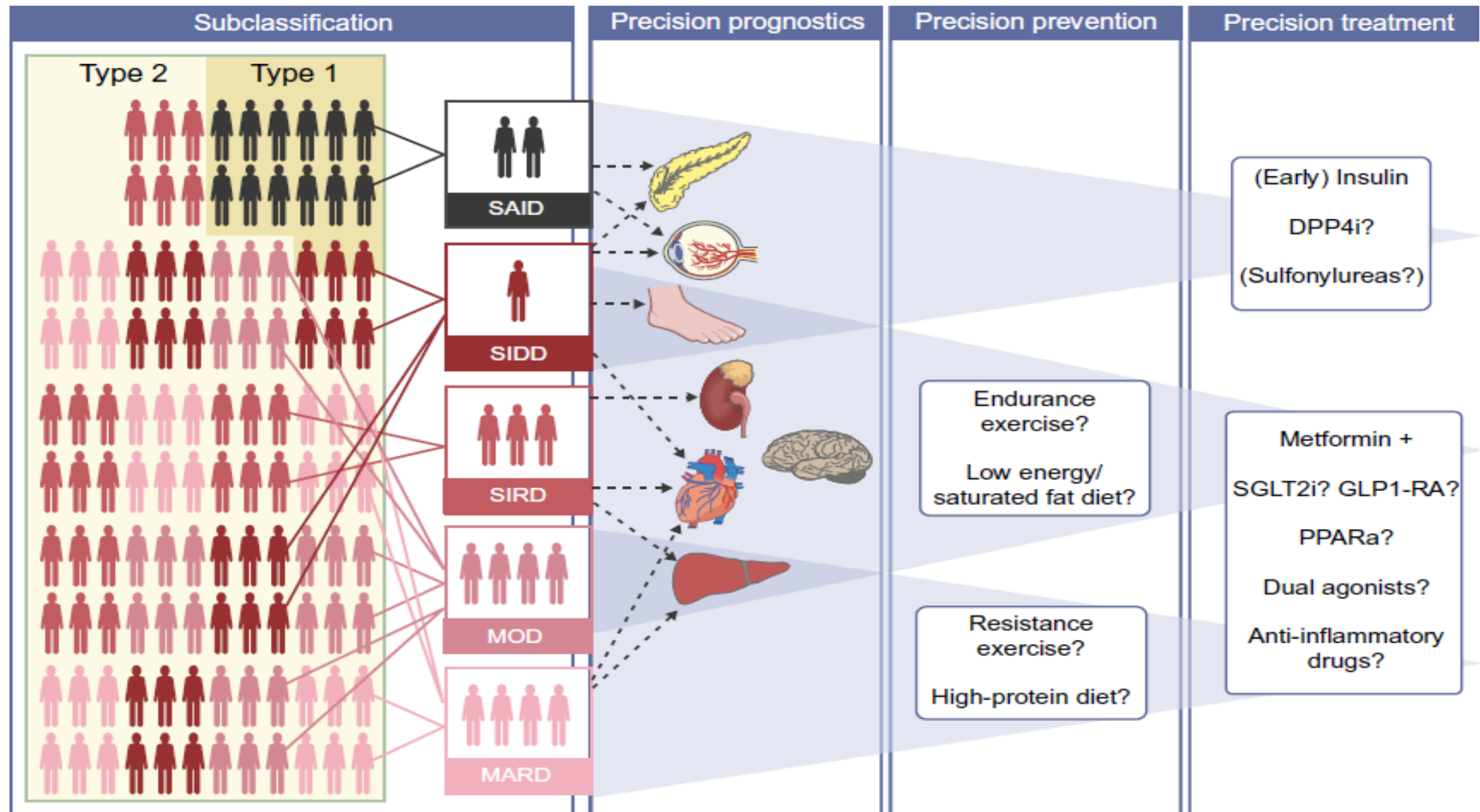
# Les leçons des grandes études de dépistage

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



# Application à la pratique clinique

## Diabétologie de précision



## Messages clés



- ✓ Grande de 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**