

1<sup>er</sup> JEDI

jeudi 14 novembre 2019

# Mécanismes de l'immunodépression au cours du diabète

Pr Eric Senneville

SUMIV Tourcoing, CRIOAC Lille-Tourcoing

Faculté Henri Warembourg, EA 2694, Lille Université

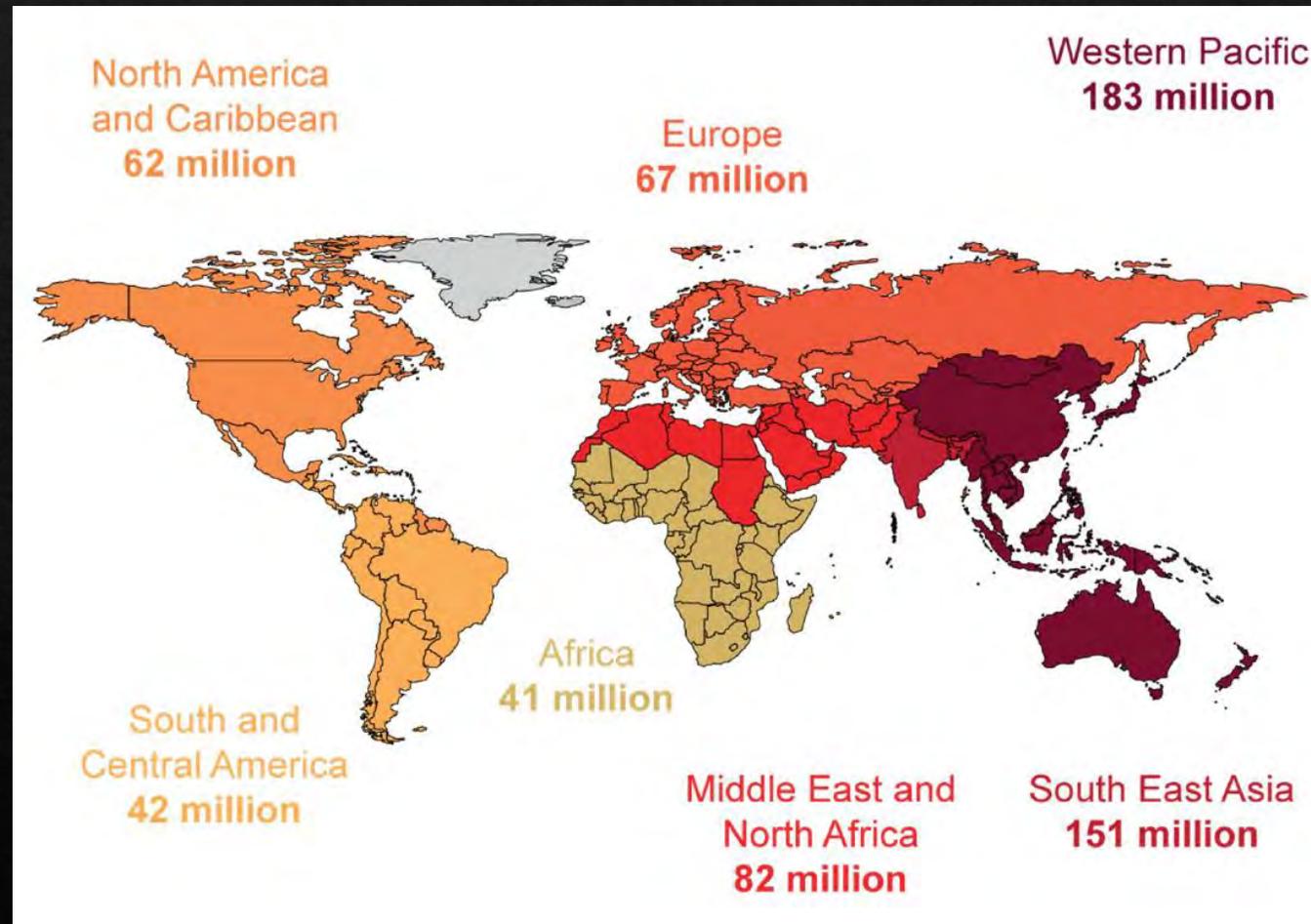


# Conflits potentiels d'intérêts

◇ Aucun pour cette présentation

# Le diabète : état de la pandémie

- ◇ Nombre de personnes vivant avec le diabète estimé en 2045 dans la tranche d'âge 20-79 ans, sur terre = 629 millions



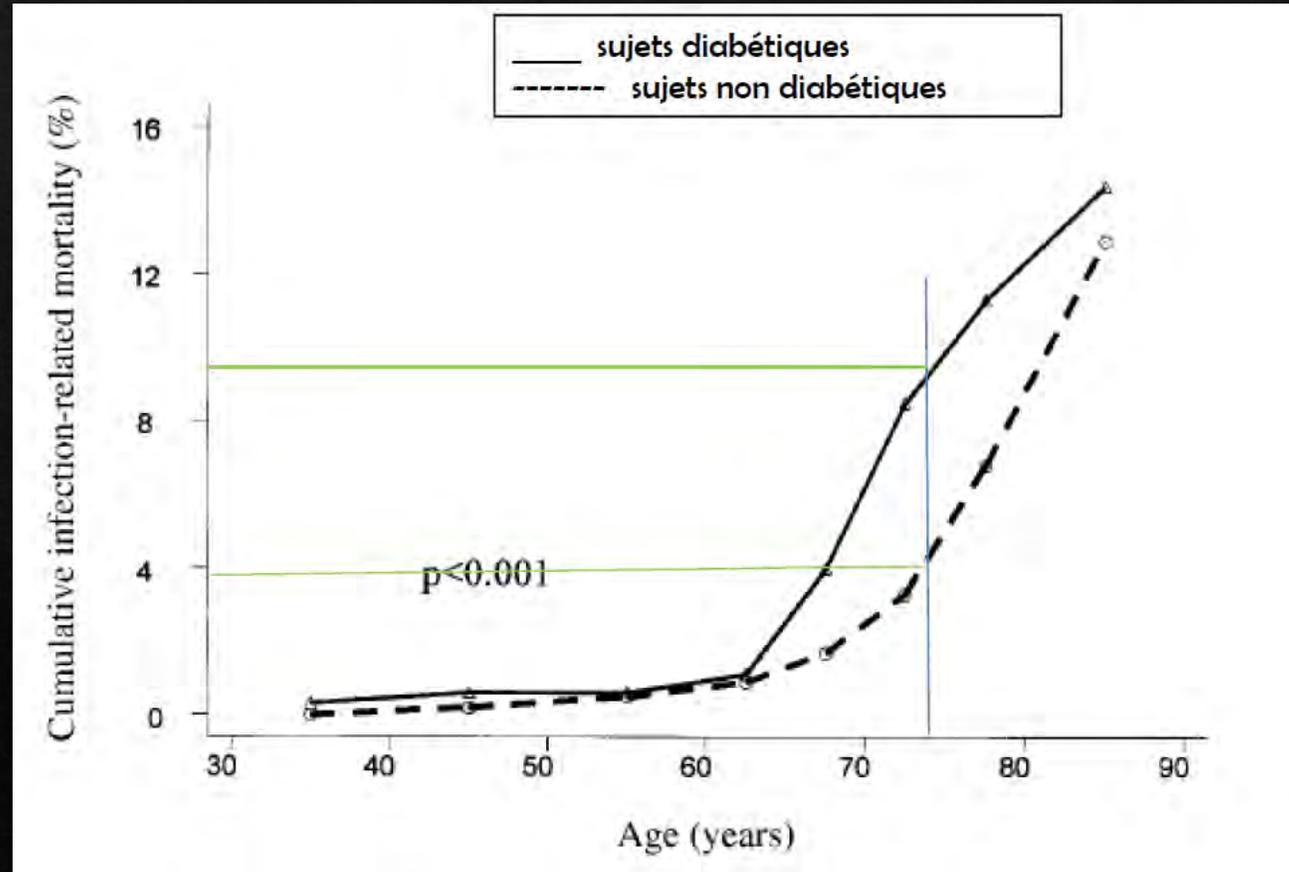
(source: International Diabetes Federation)

# Diabète et infection (1)

Suivi de 9208 patients (dont 533 avec le diabète)

Suivi = 12 à 16 ans

Toute infection confondue



# Diabète et infection (2)

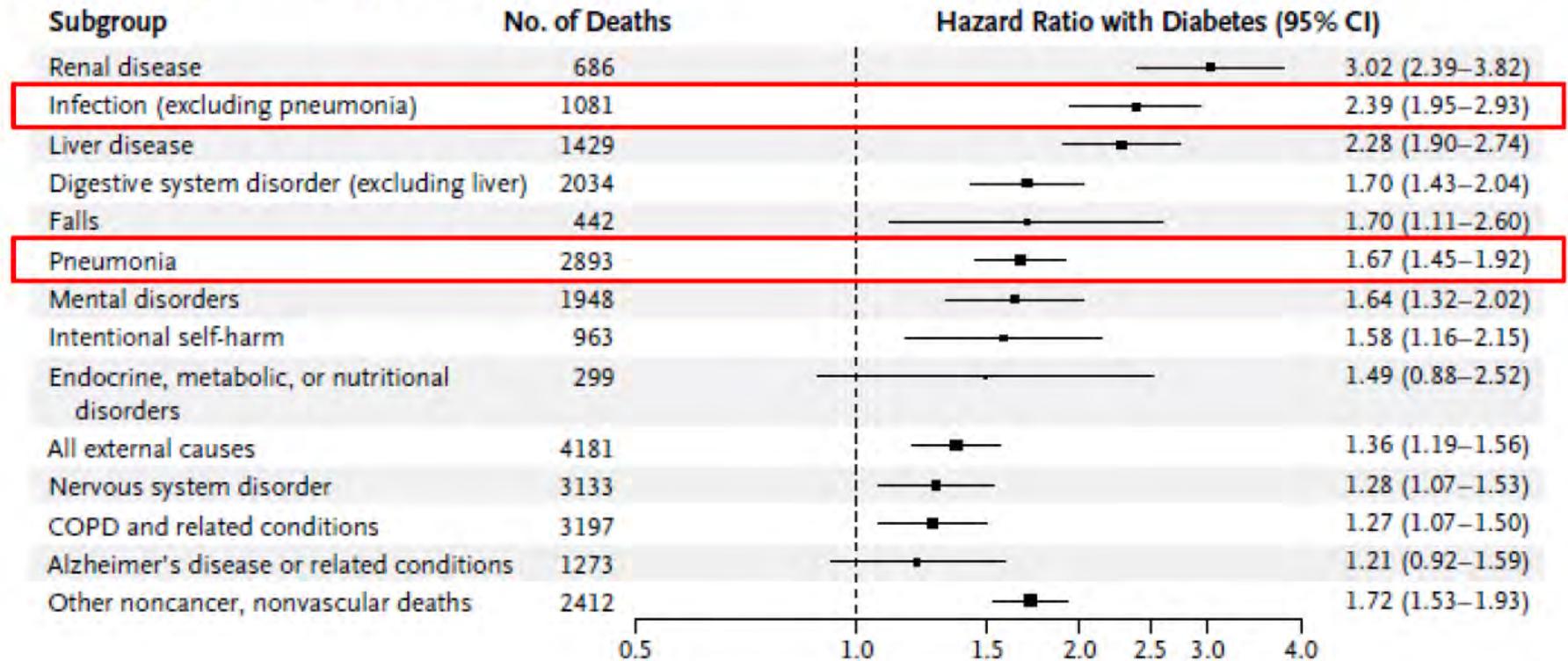
> 800.000  
personnes

Variables  
d'ajustement:

- âge
- sexe
- IMC
- tabac

- HR mortalité  
toute cause :  
1,8

## B Noncancer, Nonvascular Death



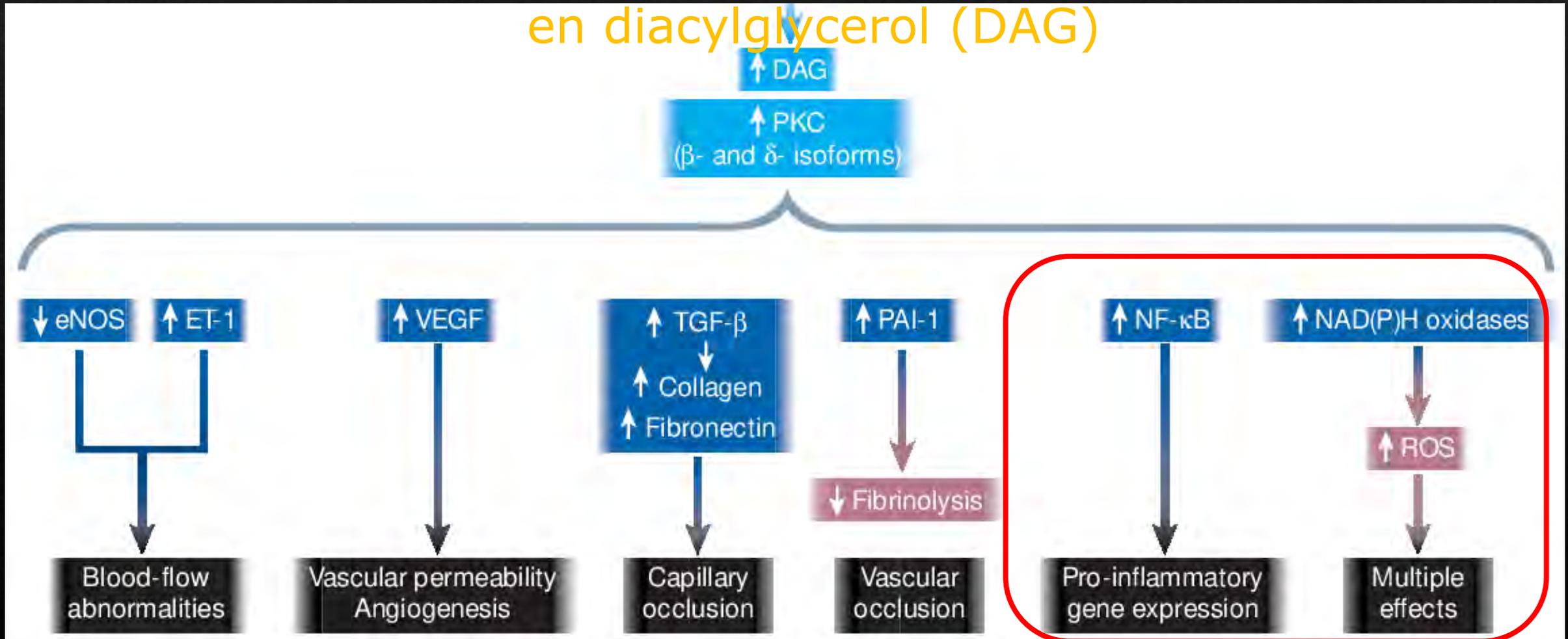
# Diabète et infection (3)

- ◇ Etude rétrospective UK 2008-2015
- ◇ 102.493 patients diabétiques en soins primaire (95%T2D) vs. 203.518 patients sans diabète
- ◇ Hospitalisations pour infection :
  - ◇ T1D : IRR = 3,71 (95% CI 3,27–4,21)
  - ◇ T2D : IRR = 1,88 (95% CI 1,83–1,92)
- ◇ 6% des hospitalisations pour infection et 12% des décès pour infection dus au diabète
- ◇ Risque de décès pour infection T1D >> T2D (IRR =2,19 [95% CI 1,75–2,74])
- ◇ Détails :
  - ◇ T2D : IOA >> sepsis >> candidose >> IBPTM
  - ◇ T1D : IOA >> endocardite >> sepsis

# Anomalies métaboliques (1)

- ◆ Hyperglycémie chronique et baisse de la sécrétion (efficacité) de l'insuline
- ◆ Conséquences métaboliques majeures :
  - ◆ Glycation de produits terminaux
  - ◆ Activation de la protéine kinase C (PKC)
  - ◆ Augmentation de la voie des polyols (augmentation de la production de radicaux libres)

L'hyperglycémie augmente la glycolyse et la production de dihydroxyacétonephosphate qui est réduit en glycerol phosphate et converti en diacylglycerol (DAG)



Importance de l'activation immunitaire : auto-immunité?

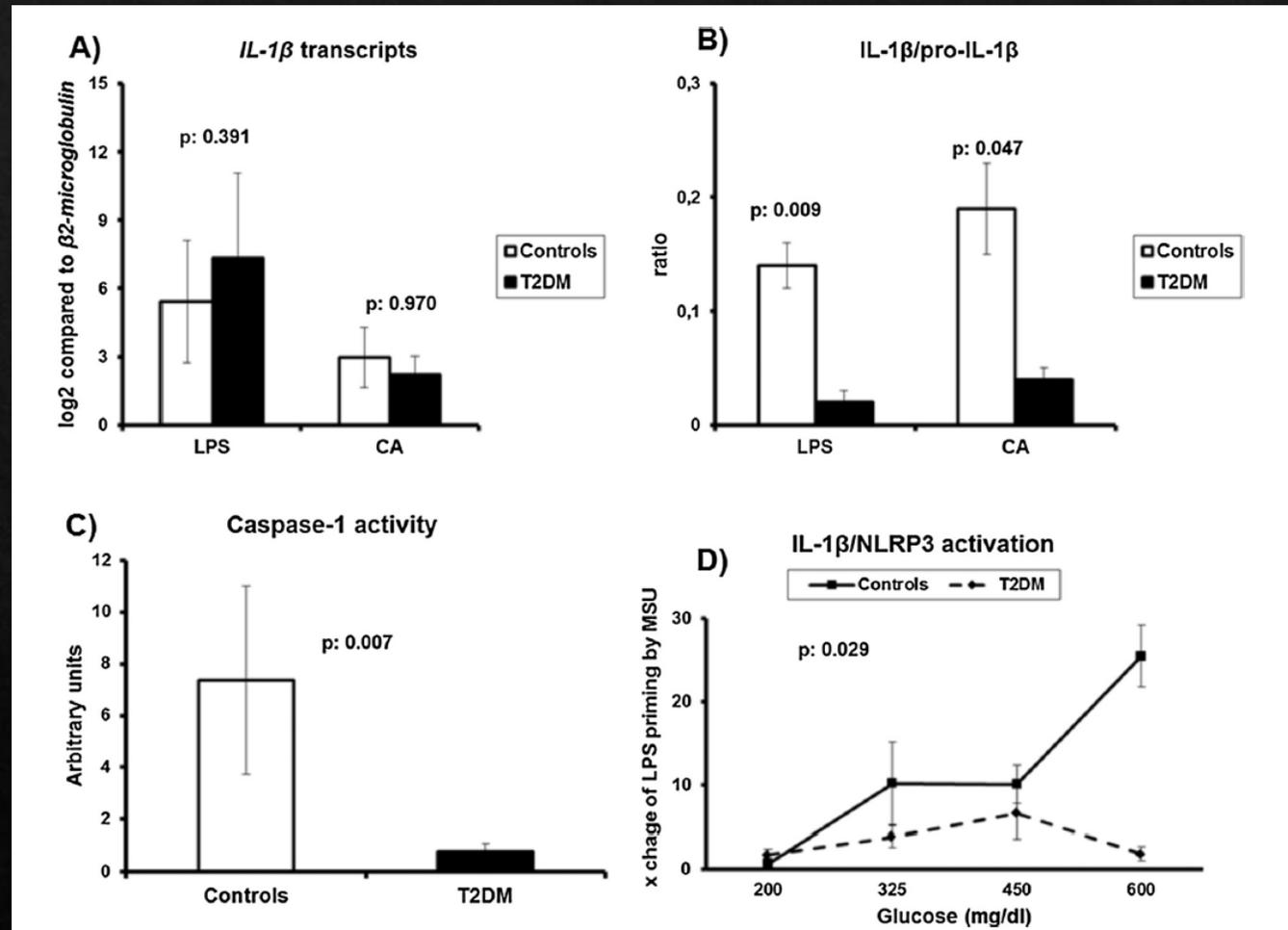
# PNN et monocytes

- ◇ Chimiotactisme des PNN diminués mais diminution non corrélée aux valeurs de la glycémie ou de l'HbA1C
- ◇ Améliorée après glucose ET insuline (pas si l'un ou l'autre)
- ◇ Phagocytose : diminuée et corrélée à l'HbA1C
- ◇ Bactéricidie : diminuée (pour *S. aureus* = effet constant, pas pour *C. albicans*)
- ◇ Mécanismes invoqués = rôle délétère de l'hyperglycémie:
  - ◇ inhibition de la Glu6PD, augmentation de l'apoptose et réduction de la migration au travers des endothélium
  - ◇ consommation du NADPH, augmentation des radicaux libres et fragilisation au stress oxydatif

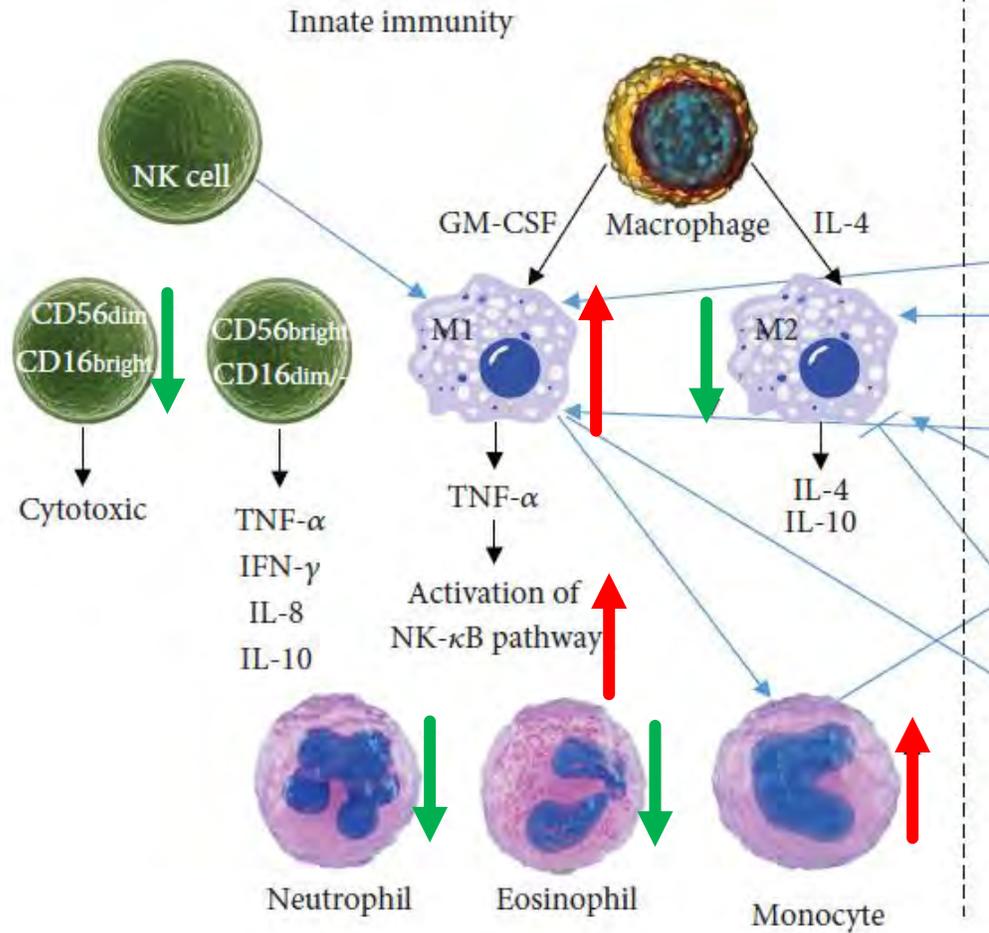
# Cytokines

- ◆ TNF-alpha, IL-6 et IL-8 élevés par rapport à non diabète (sans stimulation)
- ◆ Stimulation : baisse de la réponse IL-1 et IL-6 aux LPS ; TNF-alpha normale
- ◆ Hypothèse : augmentation du niveau basal d'IL-6, 8, 10 et réponse réduite

# Défaut de la réponse IL1- $\beta$

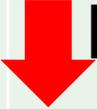


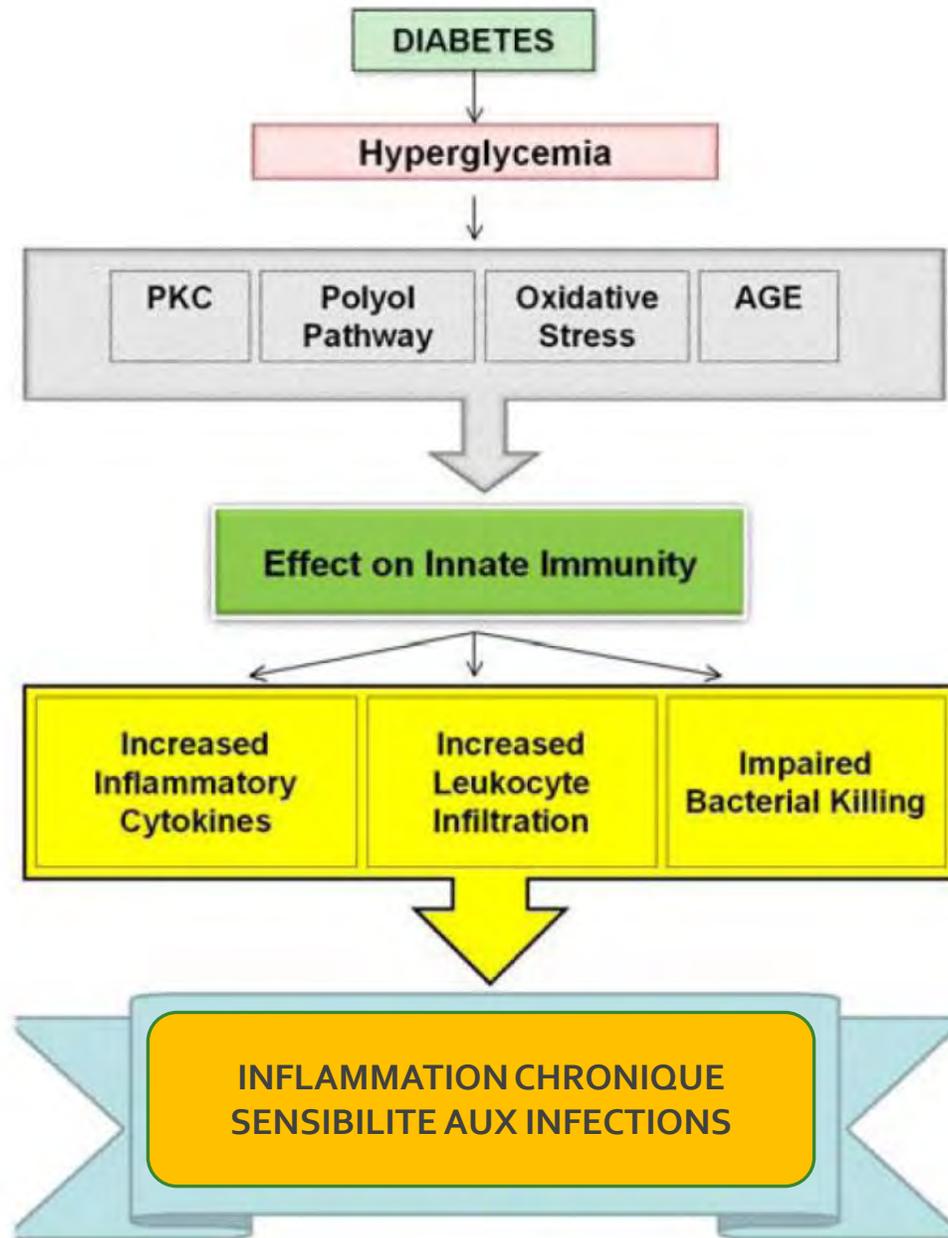
# Déficit immunitaire au cours du diabète



Neutrophils	excessive activation of peptidylarginine deiminase 4 and formation of NETs	NETosis promotes inflammation and interferes with immune defences and wound healing [45]
Peripheral blood mononuclear cells	reduced production of IL1beta	Diminished production of a key mediator of the inflammatory response [46]
Albumin	Formation of AGE that bind proteins	AGE-albumin binds to neutrophils and macrophages obstructing trans-endothelial migration [47] and gene expression [48]
Complement system	Nonenzymatic glycation of proteins	Defective opsonization of pathogens, decreased phagocytosis [49] Reduced activation of complement via mannan-binding lectins and interference with the CD59 inhibitor of complement-dependent cytotoxicity [50]
Innate immunity	Unknown	Downregulation of IFN-I [51,52]
Macrophages	Unknown	Downregulation of IL22 [51–53] Diminished production of cathelicidines, antimicrobial peptides [54]
Metabolism	Lack of reduced glutathione	Diminished production of IFN-gamma and IL2 with reduced killing of intracellular pathogens [55]
Micronutrient-binding proteins	Nonenzymatic glycation of proteins	Increased availability of micronutrients for microbial growth [56]
Peripheral blood neutrophils	Unknown	Diminished degranulation in response to LPS [57]
Peripheral blood phagocytes (?)	Unknown	Diminished chemotaxis and engulfment of microbes [58]

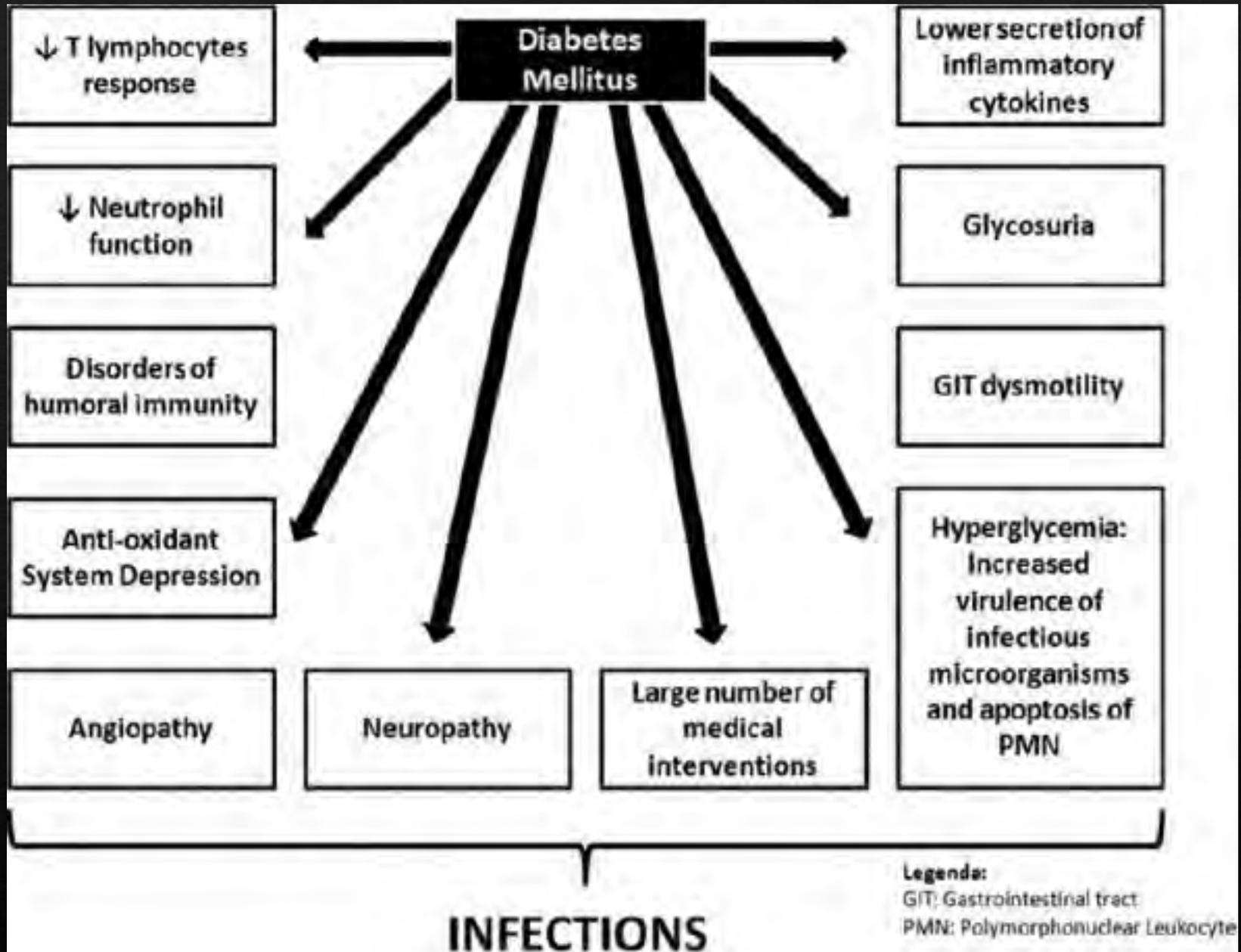
# Déficit immunitaire au cours du diabète

	Immunité innée	Immunité adaptative
Immunité humorale	 Facteur C4	 Cytokines état basal  Réponse TNF-alpha, IL1b, IL6 et IL8
Immunité cellulaire	 Chimiotactisme, diapédèse et phagocytose des PNN	 Réponse proliférative lymphocytaire

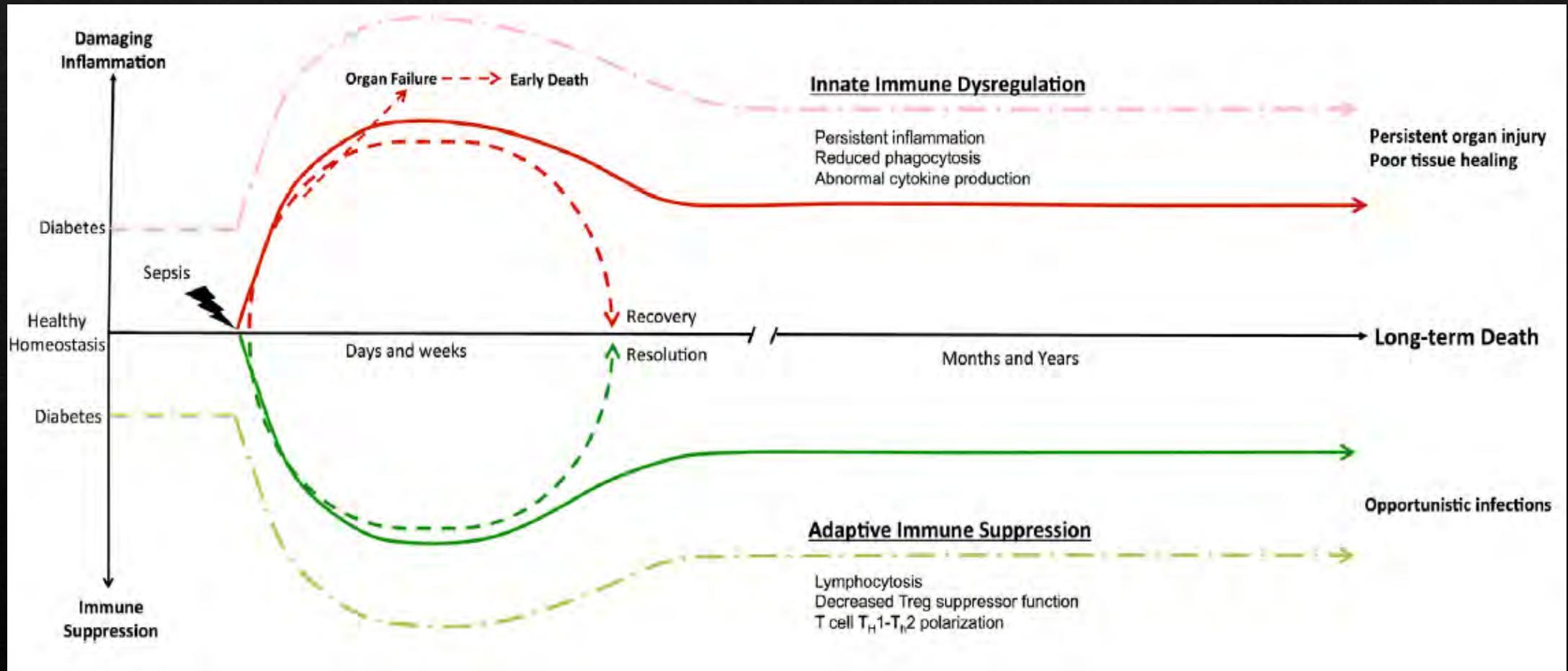


# Augmentation de la virulence des microorganismes en situation

- ◆ *Candida albicans* : protéine de surface avec forte homologie avec le récepteur de C3b (facteur d'opsonisation) : l'hyperglycémie augmente l'expression de cette protéine C3b-like qui agit comme un inhibiteur compétitif de la phagocytose opsonine-dépendante
- ◆ Glycosurie : augmente la croissance bactérienne d'*E. coli*



# Sepsis et diabète



# Conclusions

- ◇ Relation entre diabète et fréquence et sévérité des « infections »
- ◇ Les anomalies métaboliques (communes à l'obésité) sont à l'origine :
  - ◇ d'un état inflammatoire chronique
  - ◇ d'une activation immunitaire basale et d'un défaut global de la réponse
- ◇ **Effet bénéfique du contrôle glycémique sur ces anomalies**
- ◇ Éléments indirects:
  - ◇ augmentation de la virulence de certains micro-organismes
  - ◇ macro-angiopathie
  - ◇ micro-angiopathie
- ◇ Espoirs d'une « immunothérapie » ??

# Lecture



## Diabetes and Sepsis: Risk, Recurrence, and Ruination

Lynn M. Frydrych<sup>1</sup>, Fatemeh Fattahi<sup>2</sup>, Katherine He<sup>1</sup>, Peter A. Ward<sup>2</sup>  
and Matthew J. Delano<sup>1\*</sup>

*Physiol Rev* 93: 137–188, 2013  
doi: 10.1152/physrev.00045.2011

## MECHANISMS OF DIABETIC COMPLICATIONS

Josephine M. Forbes and Mark E. Cooper