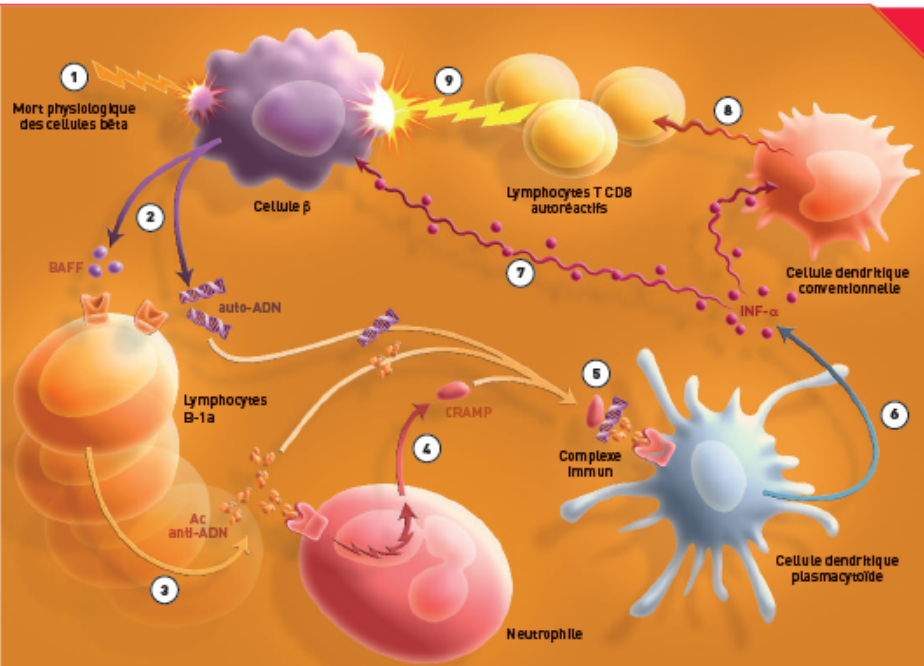


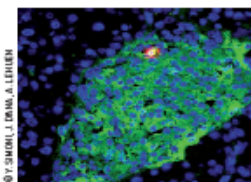
Sans macrophages, l'engrenage est fatal

Au cours du développement, les cellules β pancréatiques meurent : un phénomène normal \odot , d'apoptose, qui se produit notamment pendant le sevrage du lait maternel. « On sait que ce processus de remodelage du pancréas a aussi lieu chez l'homme », précise Agnès Lehuen. Face à ces cellules mortes, les macrophages, des cellules du système Immunitaire Inné, surgissent. Leur mission : absorber les restes cellulaires pour faire place nette. Sauf que chez les souris NOD, ils sont déficients : les débris s'accumulent alors, libérant des fragments d'ADN et une cytokine, BAFF \odot , qui vont recruter des lymphocytes B particuliers, autres cellules du système Immunitaire. Ces LB-1a libèrent alors des anticorps anti-ADN \odot , qui vont activer les neutrophiles, d'autres cellules du système Immunitaire Inné. « Ce sont parmi les premières cellules du sang à arriver sur le site d'une infection. » Les neutrophiles produisent alors un peptide, CRAMP \odot , qui a la particularité de se lier à l'ADN. CRAMP, ADN et anticorps anti-ADN forment alors un complexe moléculaire \odot , qui à son tour, va activer les cellules dendritiques plasmacytoïdes \odot . Leur activation entraîne la libération d'une molécule de la famille des cytokines, l'Interféron-alpha (IFN- α) \odot . « L'une de ses actions est de faire augmenter l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité I (CMH I) \odot à la surface des cellules β \odot . » En effet, en temps normal, les cellules β en expriment très peu, rendant leur reconnaissance par des lymphocytes T CD8 difficile, ce qui les protège donc de leur effet destructeur. Ici, en exposant le CMH I, elles se rendent visibles aux lymphocytes T CD8 qui ont, de plus, été activés, via le même Interféron et un autre type de cellules dendritiques \odot . Les LT CD8 s'attaquent alors en masse aux cellules β \odot .



© PHOTOGRAPHIE: SYLVIE CECILYOT

le développement de la maladie (voir schéma), ce qui pourrait conduire à de nouvelles pistes thérapeutiques. Ces résultats sont la suite de ceux de l'équipe, qui avait déjà montré qu'une infection virale, cette fois, pouvait protéger du diabète des souris NOD, par le biais des cellules NKT (lymphocytes T Natural Killer) \odot . Pourtant, une infection virale conduit généralement à la libération d'une molécule pro-inflammatoire, l'Interféron α . Suivant le mécanisme décrit par les auteurs, les lymphocytes T dirigés contre les cellules β devraient aussi être stimulés. Sauf que dans le cas d'une infection virale, les cellules NKT produisent de l'Interleukine-10 (IL-10). Et cette molécule a pour effet de rendre les cellules dendritiques tolérantes : en produisant un facteur de différenciation particulier, le TGF- β , elles transforment les lymphocytes T dirigés contre les îlots de Langerhans en lymphocytes T régulateurs.

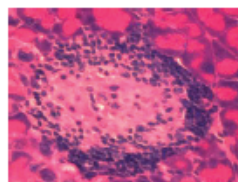
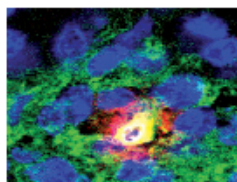


© F. SANGUCCI, D. BIANCHI, A. LEHUEN

qui vont enrayer la possible réaction auto-immune. « Une des pistes de traitement serait de disposer de molécules capables de stimuler les cellules NKT pour assurer une protection contre le déclenchement de la réaction auto-immune », explique Agnès Lehuen. Surtout que ces NKT sont très préservées d'une espèce à l'autre chez les mammifères et qu'elles ne présentent pas de polymorphisme. Leur étude chez la souris est donc facilement transposable chez l'homme. Cependant, outre que ces approches moléculaires de

« Un calcul bénéfice/risque difficile pour les essais cliniques »

la maladie restent très en amont des applications, il est difficile de conduire des essais pour tester des molécules sur le plan clinique, car la complexité des mécanismes et la finesse de leur régulation rend complexe le choix d'un traitement. « Contrairement au cancer, où les patients n'ont malheureusement plus de choix thérapeutique, le calcul du bénéfice/risque pour des patients à risque de diabète est difficile à faire. Il est difficile d'arriver à trouver des financements », regrette la chercheuse. Pour étudier au mieux les interactions entre cellules β et système immunitaire, Raphaël Scharfmann \odot , du Centre de



À gauche, un îlot pancréatique (fluorescence verte) et, au milieu, zoom sur un neutrophile (jaune) produisant une molécule activatrice (rouge). À droite, les lymphocytes T cytotoxiques (mauve) entourent l'îlot.

Roberto M. Linares : 4018 Vins Insulin - Université Paris Descartes, Immunologie et génétique du diabète de type 1, génétique multigénétique en endocrinologie pédiatrique
 • Equipe Asses (Immune oblige and inhibition in T1D)
Raphaël Scharfmann : 4018 046 Insulin - Université Paris-Descartes, Centre de recherche diabète et régulation
 • J. Chouard et al. The Journal of Experimental Medicine, 11 avril 2011 ; 200 (4) : 739-46
 • J. Diana, T. Simon et al. Nature Medicine, 14 décembre 2012 (en ligne) doi : 10.1038/nm.2842