

Paris, le 14 février 2018

**Information presse****Diabète de type 1 : le rôle du thymus n'est pas celui que l'on croyait !**

**C'est une petite révolution dans le monde de la recherche sur le diabète de type 1 : une étude menée par l'équipe Inserm dirigée par Roberto Mallone à l'Institut Cochin (Inserm, CNRS, Université Paris Descartes), remet en question le rôle attribué de longue date au thymus dans la sélection et l'élimination des globules blancs associés au diabète de type 1 et révèle que nous sommes tous auto-immuns. Ces découvertes changent notre compréhension des mécanismes du diabète de type 1 et suggèrent de nouvelles stratégies thérapeutiques pour lutter contre cette maladie.**

**Ces travaux sont publiés dans la revue [Science Immunology](#).**

Dans la grande famille des globules blancs, les lymphocytes sont en charge de la réponse immunitaire lors des infections. Parmi eux, les lymphocytes T sont responsables de la reconnaissance et de la destruction spécifique des agents pathogènes. Ces lymphocytes tirent le « T » de leur nom du thymus, organe de passage obligé entre leur lieu de naissance, la moelle osseuse, et leur entrée dans la circulation sanguine. Jusqu'à aujourd'hui, on pensait que le thymus était un lieu de maturation et de sélection des lymphocytes T et notamment d'une sous-catégorie rare (5 à 10 seulement pour 10 mL de sang !) impliquée dans le diabète de type 1 (DT1) : les lymphocytes TCD8+ (LTCD8+). Ces lymphocytes auto-immuns s'activent lorsqu'ils rencontrent pour la première fois certaines protéines caractéristiques comme celles des cellules  $\beta$  du pancréas, ce qui va les amener par la suite à les considérer comme indésirables et à les détruire.

Jusqu'à présent, il était admis que le thymus « présentait » aux LTCD8+ des fragments protéiques caractéristiques des cellules  $\beta$  pancréatiques afin de pouvoir les pré-activer, les détecter et les éliminer. Il était supposé que, dans le cas du DT1, la sélection du thymus était altérée, et que si un thymus sain filtrait la quasi-totalité des LTCD8+, celui d'une personne diabétique en laissait passer beaucoup plus dans la circulation sanguine. Or, en comparant des prélèvements sanguins sains et DT1, les chercheurs de l'Inserm ont pu observer que non seulement le sang des sujets sains présentait des LTCD8+, mais qu'en plus il en contenait autant que celui des personnes diabétiques. Ces résultats inattendus remettent en question le rôle du thymus dans la sélection des lymphocytes T : sa présentation des fragments  $\beta$  aux LTCD8+ n'entraînant pas leur élimination, sa sélection s'avère incomplète et inefficace.

Cette découverte implique une constatation étonnante : nous sommes tous auto-immuns. C'est en effet le prix à payer pour être bien protégés contre les menaces infectieuses, car les LTCD8+ épargnés par le thymus sont également capables de reconnaître des fragments protéiques microbiens similaires à ceux des cellules  $\beta$  (on parle de « reconnaissance croisée »).

Mais si nous sommes tous auto-immuns, alors pourquoi ne sommes-nous pas tous diabétiques ? Selon Roberto Mallone, chercheur Inserm à l'Institut Cochin qui a dirigé cette étude : « *le prochain défi est de mieux comprendre les ingrédients qui transforment l'auto-immunité "bénigne" de Monsieur Tout-le-monde en DT1. Cela pourrait permettre de dépister le DT1 à une étape très précoce, et de développer des thérapies pour faire revenir l'auto-immunité à son état bénin.* »

Deux hypothèses principales sont à l'étude : la première est que les individus sains, contrairement aux individus diabétiques, seraient capables de garder leurs LTCD8+ sous contrôle, soit grâce à d'autres lymphocytes T régulateurs qui joueraient un rôle de « policiers », soit grâce à une faible activation des LTCD8+. La seconde hypothèse repose sur une potentielle vulnérabilité des cellules  $\beta$  des diabétiques, qui entraînerait soit leur détection comme indésirables par les LTCD8+, soit leur auto-destruction.

Le diabète fait partie des maladies communes, dans lesquelles des facteurs génétiques complexes interviennent. C'est pourquoi il figure au cœur du Plan France Médecine génomique 2025 porté par Aviesan et l'Inserm. Dès 2019, une expérience pilote sur le diabète comme modèle de maladie commune sera menée en France pour déterminer comment l'accès au séquençage génétique pourrait aboutir à des diagnostics plus fins et plus précoces qu'aujourd'hui et à la mise en place de traitements adéquats. Des nouveaux programmes de dépistage chez les apparentés de patients DT1 sont également mis en place avec les études TRAKR et INNODIA, afin d'arriver à un diagnostic précoce et lancer par la suite des essais cliniques de prévention.

## Sources

### **Islet-reactive CD8+ T cell frequencies in the pancreas, but not in blood, distinguish type 1 diabetes from healthy**

Slobodan Culina,1,2,3\* Ana Ines Lalanne,1,2,3\* Georgia Afonso,1,2,3 Karen Cerosaletti,4 Sheena Pinto,5 Guido Sebastiani,6 Klaudia Kuranda,1,2,3 Laura Nigi,6 Anne Eugster,7 Thomas Østerbye,8 Alicia Maugein,1,2,3 James E. McLaren,9 Kristin Ladell,9 Etienne Larger,1,2,3,10 Jean-Paul Beressi,11 Anna Lissina,12,13 Victor Appay,12,13 Howard W. Davidson,14 Søren Buus,8 David A. Price,9,15 Matthias Kuhn,16 Ezio Bonifacio,7 Manuela Battaglia,17 Sophie Caillat-Zucman,18 Francesco Dotta,6 Raphael Scharfmann,1,2,3 Bruno Kyewski,5 Roberto Mallone,1,2,3,10† ImMaDiab Study Group

1INSERM, U1016, Cochin Institute, Paris, France.

2CNRS, UMR8104, Cochin Institute, Paris, France.

3Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

4Benaroya Research Institute, Translational Research Program, Seattle, WA 98101, USA.

5Division of Developmental Immunology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany.

6Diabetes Unit, Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena, and Fondazione Umberto di Mario ONLUS, Toscana Life Sciences, Siena, Italy.

7CRTD-DFG Research Center for Regenerative Therapies Dresden, Medical Faculty, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany.

8Department of International Health, Immunology and Microbiology, Panum Institute, Copenhagen, Denmark.

9Division of Infection and Immunity, Cardiff University School of Medicine, Cardiff, UK.

10Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Service de Diabétologie, Cochin Hospital, Paris, France.

11Centre Hospitalier de Versailles André Mignot, Service de Diabétologie, Le Chesnay, France.

12Pierre et Marie Curie Paris 6 University, Sorbonne Paris Cité, Département Hospitalo-Universitaire FAST, CR7, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (CIMI-Paris), Paris, France.

13INSERM, U1135, CIMI-Paris, Paris, France.

14Barbara Davis Center for Diabetes and Integrated Department of Immunology, University of Colorado Denver Anschutz Medical Campus, Aurora, CO 80045, USA.

15Vaccine Research Center, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA.

16Institut für Medizinische Informatik und Biometrie, Medical Faculty, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany.

17Diabetes Research Institute, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy.

18Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Laboratoire d'Immunologie et Histocompatibilité, Hôpital Saint-Louis, Paris, France.

**Science Immunology** : <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aao4013>

## Contact chercheur

### **Roberto Mallone**

Unité Inserm 1016 Institut Cochin

Equipe « EMD – Immunologie du diabète »

+33 (0)1 40 48 82 47

[roberto.mallone@inserm.fr](mailto:roberto.mallone@inserm.fr)

## Contact presse

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)