

Diabète de type 1 : une maladie auto-immune, vraiment ?

Caroline Daems^{1*}, Juliette Vanderroost^{1*}, Philippe A. Lysy¹

IS TYPE 1 DIABETES AUTO-IMMUNE DISEASE?

Type 1 diabetes (T1D) is a medical condition characterized by insulin secretion deficiency, inducing chronic hyperglycemia, and subsequent autoimmune destruction of insulin-producing pancreatic β cells. This destruction is primarily mediated by $CD4^+$ helper T cells and $CD8^+$ cytotoxic T lymphocytes that induce β cell death, also termed apoptosis. Recently, several research teams have challenged the purely autoimmune origin of the disease. Indeed, insulinitis is not systematically found in all pancreatic samples analyzed, whereas immune therapies aimed to suppress autoimmunity and restore the immune tolerance have not always achieved the expected success. Inflammation, undeniably, plays a key role in the trigger and development of T1D, and in particular the pro-inflammatory cytokines IL- 1β , IFN- γ , and TNF- α . By activating inflammatory cascades and endoplasmic reticulum stress in β cells, these cytokines ultimately lead to cellular apoptosis. The condition's true cause, whether autoimmunity or inflammation, is, however, still unknown. In this review, we have summarized the different pathophysiological aspects of T1D, whether autoimmune or inflammatory.

KEY WORDS

Type 1 diabetes, inflammation and cytokines

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie caractérisée par un déficit de sécrétion d'insuline, induisant des hyperglycémies chroniques, et consécutif à la destruction auto-immune des cellules β pancréatiques productrices d'insuline. Cette destruction est principalement médiée par les lymphocytes T helper $CD4^+$ et les lymphocytes T cytotoxiques $CD8^+$ qui induisent la mort cellulaire, ou apoptose, des cellules β . Depuis peu, certains chercheurs remettent en cause l'aspect purement auto-immun de la maladie. En effet, l'insulite n'est pas systématique dans les prélèvements pancréatiques analysés, et les thérapies immunitaires visant la suppression de l'auto-immunité et la restauration de la tolérance immunitaire n'ont pas le succès escompté. Il devient par ailleurs incontestable que l'inflammation joue un rôle essentiel dans l'apparition et le développement du DT1. Effectivement, les cytokines pro-inflammatoires IL- 1β , IFN- γ , et TNF- α jouent un rôle prépondérant dans le DT1 en activant des cascades inflammatoires et le stress du réticulum endoplasmique au sein des cellules β , ce qui mène finalement à l'apoptose cellulaire. Il est important de garder à l'esprit que la véritable cause de la maladie, auto-immunité ou inflammation, reste encore à ce jour inconnue. Dans cette revue, nous révisons les différents aspects de la physiopathologie du DT1, qu'ils soient auto-immuns ou inflammatoires.

Que savons-nous à ce propos ?

Le DT1 est une maladie qui est due à la destruction des cellules β par les cellules du système immunitaire. Mais ce qui fait débat est : est-ce que cette attaque des cellules β par le système immunitaire est due à une réaction auto-immune ou à une réaction inflammatoire ?

Que nous apporte cet article ?

Cet article fait le point sur toutes les connaissances sur les deux aspects de la maladie : l'auto-immunité et l'inflammation.

What is already known about the topic?

T1D is a disease due to β cell mass destruction mediated by the immune system. The challenge is to understand whether this β cell attack by the immune system is to be considered as either an autoimmune or an inflammatory reaction?

What does this article bring up for us?

This article provides a review on both features of the disease, namely autoimmunity and inflammation.

* Co-premiers auteurs

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie chronique qui affecte 8,5 % de la population mondiale et qui est définie par un état d'hyperglycémie chronique. Il existe plusieurs catégories de diabète, dont l'importance est actuellement étudiée (1), parmi lesquelles le diabète de type 1 (DT1), caractérisé par une destruction des cellules β du pancréas par le système immunitaire. Cette destruction est progressive et les premiers signes cliniques apparaissent lorsque 80 à 90 % des cellules β ont été détruites.

Le DT1 concerne 5 à 10 % des patients diabétiques (2). En Belgique, 13,1 nouveaux cas pour 100 000 habitants sont diagnostiqués chaque année (Tableau 1). Cette incidence est similaire pour les pays développés. Il est à noter que les pays nordiques comptabilisent une incidence du DT1 plus élevée (2). De manière mondiale, l'incidence annuelle du DT1, et du diabète en général, ne cesse d'augmenter. Le DT1 se déclare le plus souvent durant l'enfance ou l'adolescence (Tableau 1), 50 % des nouveaux cas se déclarant avant l'âge de 15 ans. Le DT1 aurait tendance à se déclarer de plus en plus tôt, c'est-à-dire avant l'âge de 5 ans. Les causes de la maladie sont multifactorielles et polygéniques. De fait, le risque de développer le DT1 est de 0,5 % dans la population générale mais la pénétrance familiale est relativement faible, car ce risque n'est majoré que de 10 fois lorsqu'un apparenté au premier degré présente la même maladie (Tableau 1). Enfin, le DT1 touche autant les femmes que les hommes. Cependant, il y a plus d'hommes qui développent un DT1 à l'âge adulte (Tableau 1).

Le DT1 se manifeste cliniquement par des symptômes tels que la polyurie, la polydipsie, l'amaigrissement, et l'évolution vers une acidocétose. La maladie est diagnostiquée lorsque la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 126 mg/dL, ou lorsqu'elle dépasse 200 mg/dL si elle est prise au hasard, chez un patient symptomatique (3). Une caractéristique particulière au DT1 est la détection d'auto-anticorps dirigés contre l'insuline, la glutamate décarboxylase (GAD65), la tyrosine phosphatase IA-2, et/ou contre le transporteur zinc 8 (ZnT8) (3).

Une fois la maladie déclarée, il peut y avoir de multiples complications qui en découlent, notamment au niveau micro- ou macro-vasculaire (4). À terme, ces patients ont une espérance de vie réduite de 12 ans par rapport à la population générale (4). Au vu des complications et de l'espérance de vie diminuée, il est essentiel de bien comprendre les mécanismes impliqués dans le DT1 pour pouvoir développer des traitements adaptés. Le DT1 a toujours été décrit comme une maladie auto-immune au vu des auto-anticorps, de la susceptibilité liée au système HLA, et à la possibilité de rejet de greffe pancréatique entre jumeaux monozygotes. Cependant, l'aspect auto-immun de la maladie est remis en question par la communauté scientifique. En effet, le DT1 ne remplit pas les critères de Witelsky qui sont (1) la présence d'antigènes définis et d'anticorps correspondants ; (2) la reproduction de la maladie lors du transfert des anticorps anti-îlots et (3) la possibilité de réduire les symptômes de la maladie via une action sur les processus immunitaires. Effectivement, les patients atteints de DT1 présentent des auto-anticorps en quantité et de nature variables, et aucune étude n'a pour l'instant pu démontrer leur implication dans le

TABLEAU 1. Épidémiologie du diabète de type 1

Diabète de type 1	
Prévalence	5 à 10 % de la population diabétique
Incidence	13,1 nouveaux cas pour 100 000 habitants
Augmentation de l'incidence	2 à 3 % d'augmentation de l'incidence
Risque dans la population	0,5 %
Risque si apparenté au 1 ^{er} degré	5 %
Risque si les deux parents atteints	30 %
Sexe ratio	égal
Age moyen au diagnostic	entre 4 à 10 ans
Causes	multifactoriel
Symptômes	polyurie, polydipsie, perte de poids malgré polyphagie, glucose dans les urines

développement du DT1, ni chez l'humain, ni chez l'animal lors d'études de transfert d'immunoglobulines. Le meilleur modèle pour étudier le DT1 est la souris NOD (*non-obese diabetic*), mais celui-ci ne mime pas parfaitement la maladie retrouvée chez l'Homme, *a fortiori* car de nombreux essais cliniques efficaces chez la souris ne sont pas reproductibles chez l'Homme. Enfin, les stratégies d'immuno-prévention n'ont pas encore démontré leur efficacité à réduire l'évolution de la maladie en clinique, ce qui implique que l'auto-immunité soit associée à d'autres phénomènes responsables du DT1. Par ailleurs, il est communément admis que l'inflammation joue un rôle clé dans le développement de la maladie. Dans cette revue, nous allons faire le point entre le rôle de l'auto-immunité et de l'inflammation dans le DT1 (Tableau 2).

ÉTIOLOGIE ET ÉVOLUTION DU DIABÈTE DE TYPE 1

Le DT1 survient suite à la destruction auto-immune des cellules β . Bien que le déclenchement de ce processus auto-immun ne soit pas encore entièrement compris, il semblerait que certaines prédispositions génétiques accompagnées de facteurs environnementaux soient impliquées.

FACTEURS GÉNÉTIQUES

La plupart des variants génétiques qui prédisposent au DT1 sont impliqués dans la régulation de l'immunité. Il s'agit principalement de polymorphismes associés au complexe de gènes HLA (*human leukocyte antigen*). Ce complexe code pour des molécules de surface des cellules de l'organisme, et son rôle est de présenter des peptides aux cellules immunitaires. Mais certains allèles, en particulier au niveau du système HLA de classe II, vont favoriser la reconnaissance du soi par le système immunitaire et donc favoriser le développement du DT1. Des variants du locus HLA-DR (DRB1*0301, DRB1*0401), de la chaîne α du locus HLA-DQ (DQA1*0501, DQA1*0301) et de sa chaîne β (DQB1*0201, DQB1*0302) augmentent la susceptibilité au diabète. L'association qui conférerait le risque le plus élevé de développement de la maladie est le transdimère DQA1*0501 – DQB1*0302 (5). Bien qu'ils soient minoritaires, il existe également quelques variants du système HLA de classe I qui seraient impliqués dans la progression de la maladie : il s'agit des variants HLA-A*24 et HLA-B*18.

Un gène qui pourrait aussi être impliqué dans la susceptibilité au DT1 est celui codant pour le composant 4 du complément (C4). Un nombre élevé de copies de son isotype C4B semble être corrélé avec la perte de sécrétion d'insuline de l'organisme. Il a la particularité d'être étroitement associé au locus HLA (5).

TABLEAU 2. Résumé des arguments pour l'auto-immunité ou l'inflammation

Auto-immunité		
	Pour	Contre
Auto-anticorps	Présence d'auto-anticorps spécifiques (anti-Ins, GAD65, IA2 et ZnT8)	Pathogénicité non identifiée
Génétique	Polymorphismes (loci HLA et SNPs) associés au risque du DT1	Prédisposition ; n'explique que 15 % du risque de DT1 ; récurrence familiale relativement faible (ex : 27 % jumeaux monozygotes)
Virus	Entérovirus (antigènes entérovirus \approx antigènes des cellules β)	Absence de lymphocytes T réactifs aux virus
Insulite	Lésion princeps signalant l'auto-immunité et l'infiltration de cellules du système immunitaire (Lymphocytes T et B, macrophages, CPA,...)	Signale également une réaction inflammatoire ; présence aléatoire de la lésion dans les biopsies de pancréas
Risque lié à l'alimentation	- Protéines du lait de vache (antigènes de l'albumine \approx antigènes des cellules β) - Gluten : gliadine (sous unité du gluten) induit hyperactivité des cellules β et donc expression des autoantigènes des cellules β - Carence en vitamine D : rôle de protection contre l'auto-immunité	Etudes cliniques n'ont pas pu démontrer ce risque de manière univoque
Cytokines & Chimiokines	Sécrétion locale de diverses molécules comme l'IL-1 β , IFN- γ , TNF- α	Souligne le rôle prépondérant de l'inflammation
Stress du RE & stress oxydatif	Activation de CHOP, iNOS, Caspase 3, ...	Souligne le rôle prépondérant de l'inflammation

Ins : Insuline
GAD65 : glutamate décarboxylase
IA2 : tyrosine kinase
ZnT8 : transporteur de zinc
CPA : Cellules présentatrices d'antigènes

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Une théorie communément acceptée est que des facteurs environnementaux serviraient de déclencheurs du DT1 chez des individus susceptibles génétiquement.

Des études ont montré la présence d'infection par entérovirus dans des îlots de patients récemment diagnostiqués (6). D'autres études ont développé un modèle *in vivo* de souris transplantées avec des îlots humains, puis infectées par des entérovirus candidats. Grâce à ce modèle, il a été démontré que le virus Coxsackie B, en particulier, pouvait induire une dysfonction des cellules β (6). Il semblerait également que les infections virales provoquent une hyperexpression des molécules HLA de classe I à la surface des cellules β (6) et peuvent ainsi favoriser une réaction auto-immune.

La consommation de lait de vache et de gluten a également été associée au développement du DT1. Cependant, il n'a pas pu être prouvé qu'il s'agissait d'une véritable cause de déclenchement de l'auto-immunité envers les îlots. Il pourrait plutôt s'agir du reflet d'un défaut de l'immunité des muqueuses (7). Un dernier élément qui pourrait intervenir est la déficience en vitamine D. Il a été démontré que son taux dans le plasma était plus faible chez des patients récemment diagnostiqués. Or, cette vitamine permet de maintenir la tolérance du soi et de protéger contre l'auto-immunité. Il est également intéressant de noter qu'il existe un site de réponse à la vitamine D au niveau de la région promotrice de *HLA-DRB1*0301* (7).

Tous ces facteurs combinés créent un déséquilibre du système immunitaire, dirigé vers la perte de la tolérance immunitaire envers les cellules β . Les cellules immunitaires vont infiltrer les îlots ; cette infiltration est plus connue sous le nom d'insulite. C'est là qu'elles vont pouvoir exercer leur action cytotoxique sur les cellules β ainsi que générer un état inflammatoire chronique.

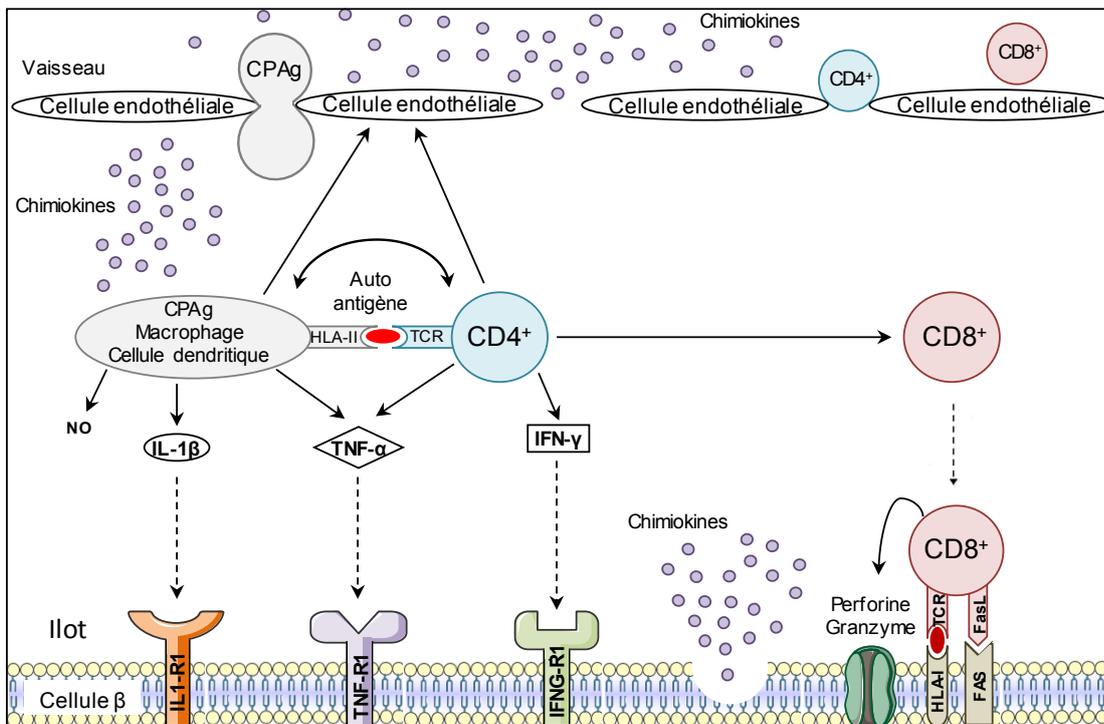
Il est important de garder à l'esprit que la véritable cause de la maladie reste encore à ce jour inconnue. Certains chercheurs remettent en cause l'aspect uniquement auto-immun de la maladie. Cependant, il est certain que l'inflammation a un rôle essentiel dans le DT1.

INSULITE

Dans les cas où l'insulite est présente, il s'y retrouve toute une variété de cellules immunitaires : des cellules présentatrices d'antigène (CPAg) parmi lesquelles des cellules dendritiques et des macrophages ; des lymphocytes T, et des lymphocytes B (8,9). La destruction des cellules β est principalement médiée par les lymphocytes T *helper* CD4⁺ et les lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ qui induisent l'apoptose (9).

Dans un premier temps, les CPAg locales recrutent des cellules CD4⁺ dans les îlots afin de leur présenter des peptides dérivant des différents auto-antigènes ; et ce via le complexe HLA de classe II. Elles libèrent également des chimiokines qui permettent de renforcer le recrutement des cellules immunitaires (Figure 1) (9). Les peptides ainsi présentés sont reconnus par le récepteur TCR (*T cell*

FIGURE 1. Schématisation de la réaction auto-immunitaire



Dans la partie gauche du schéma, les cellules présentatrices d'antigène et les lymphocytes T CD4⁺ helper s'activent et se stimulent mutuellement à produire des cytokines pro-inflammatoires. Des chimiokines sont également libérées par les macrophages, les cellules endothéliales et les cellules β . Dans la partie droite du schéma, les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques sont activés par les cytokines, et initient la mort cellulaire via le système de perforine-granzyme et la liaison FAS-FasL. Figure adaptée et traduite à partir de la revue de Tomita (9).

receptor) des lymphocytes T CD4⁺, ce qui permet leur activation et le relargage de cytokines pro-inflammatoires : IFN- γ (*interferon γ*) et TNF- α (*tumor necrosis factor α*). Celles-ci vont agir en retour sur les CPAg afin de les stimuler à produire également des cytokines pro-inflammatoires : TNF- α et IL1- β (*interleukin-1 β*), ainsi que de l'oxyde nitrique (NO) (9). Les cytokines induisent également la libération de chimiokines par les cellules endothéliales et par les cellules β , toujours afin de renforcer le recrutement des cellules immunitaires dans les îlots. Il semblerait que les infections virales, un des facteurs de risque environnementaux décrit précédemment, stimulent également les cellules β à libérer des chimiokines (Figure 1) (9,10). Enfin, les lymphocytes T helper CD4⁺ favorisent la production d'auto-anticorps par les lymphocytes B.

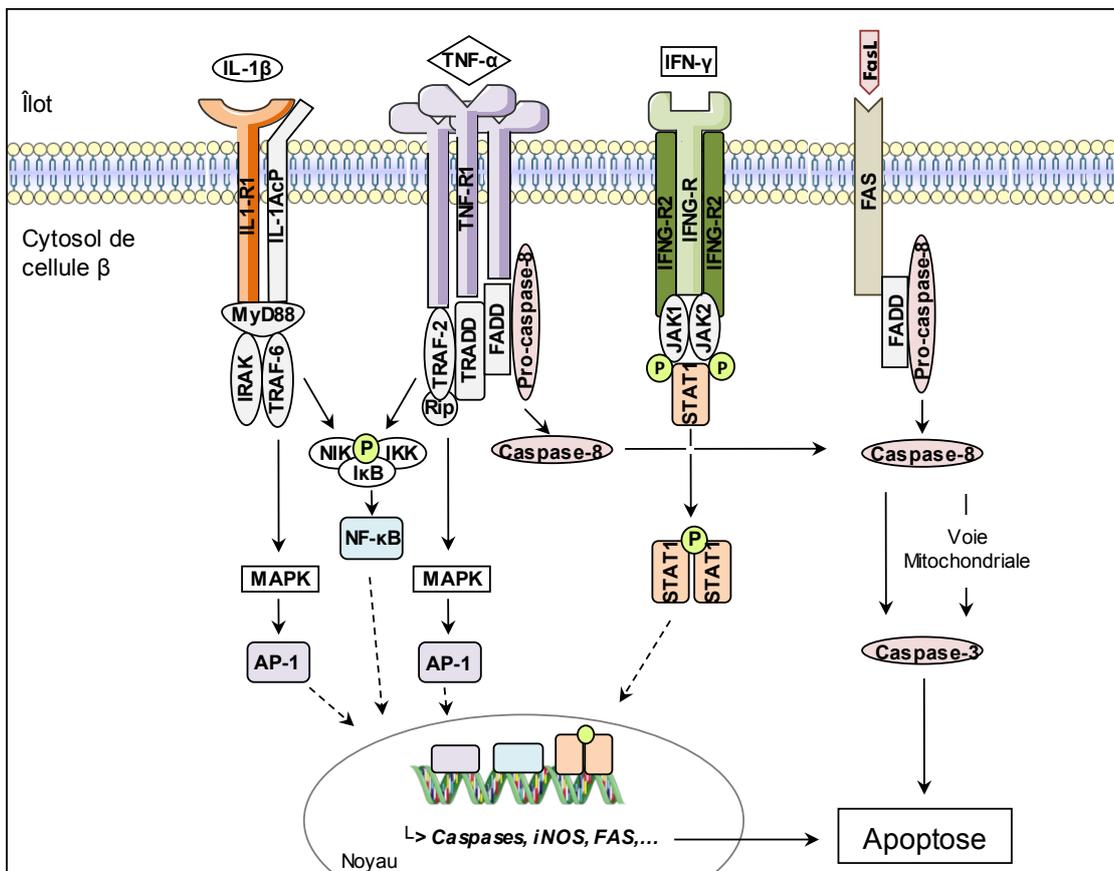
Au final, les CPAg et les lymphocytes CD4⁺ s'auto-entretiennent grâce à leurs sécrétions pour maintenir leur activation et leur production de cytokines, en plus de renforcer l'insulinite. Ajouté à cela, les cytokines pro-inflammatoires libérées activent les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques recrutés au sein des îlots (9). Ceux-ci induisent la mort cellulaire des cellules β au moyen de deux voies. Premièrement, leurs récepteurs TCR reconnaissent les auto-antigènes présentés par les HLA

de classe I des cellules β . Cette liaison induit la libération de granules contenant des perforines, qui forment des pores dans la membrane des cellules β , et des protéases dénommées granzymes qui infiltrent les cellules en passant par ces pores. Elles déclenchent l'apoptose en activant notamment des nucléases et des caspases (11). La deuxième voie implique le récepteur FAS situé à la surface des cellules β et son ligand FasL retrouvé chez les lymphocytes T CD8⁺ (Figure 1).

VOIES DE L'INFLAMMATION ET DE L'APOPTOSE

Les différentes cytokines pro-inflammatoires ont aussi une action directe sur les cellules β en s'y liant via des récepteurs spécifiques. Elles activent ainsi différentes voies inflammatoires dans la cellule qui convergent toutes vers le même résultat : l'apoptose. Elles renforcent les mécanismes de mort cellulaire déjà induits par les lymphocytes T cytotoxiques (Figure 2).

FIGURE 2. Voies de signalisation des cytokines inflammatoires IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , et du récepteur FAS



Ces voies possèdent chacune leurs particularités mais convergent toutes vers un objectif commun : déclencher l'apoptose de la cellule β en induisant la transcription de gènes inflammatoires et apoptotiques via différents facteurs de transcription : NF- κ B, AP-1, et STAT1. Figure adaptée et traduite à partir des revues de Tomita et d'Eizirik et collègues (9,11).

IL-1 β

La liaison de IL-1 β à son récepteur IL1R1 permet à la protéine adaptatrice MyD88 (*myeloid differentiation primary response gene 88*) cytoplasmique de recruter des kinases appartenant à la famille des IRAK (*IL1-R1 activated kinase*) qui, quant à elles, interagissent avec le facteur TRAF-6 (*TNF-receptor-associated factor 6*). Ce facteur intervient dans 2 voies distinctes : il active les MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) qui activent à leur tour le facteur de transcription AP-1 (*activator protein 1*) ; il permet aussi la libération du facteur de transcription NF- κ B (*nuclear factor κ B*). Ainsi libéré, NF- κ B migre dans le noyau, où il induira en compagnie de AP-1 la transcription de gènes cibles menant à l'apoptose (Figure 2) (9,11).

TNF- α

L'activation du récepteur TNFR1 par TNF- α permet le recrutement de la protéine adaptatrice TRADD (*TNF receptor associated death domain*). À son tour, TRADD recrute TRAF-2, la kinase Rip et FADD (*FAS-associated death domain*). TRAF-2 est capable d'activer les MAPK et NF- κ B selon le même mode opératoire que TRAF-6 afin d'induire la transcription de gènes cibles apoptotiques. FADD est un acteur direct de l'apoptose puisqu'il recrute la pro-caspase-8 avant d'enclencher son auto-clivage en caspase-8. Celle-ci va activer l'effecteur final de l'apoptose : la caspase-3 ; soit directement dans le cytosol, soit via la mitochondrie (Figure 2) (9,11).

IFN- γ

Suite à la liaison de l'IFN- γ , son récepteur IFNGR1 va recruter deux protéines accessoires IFNGR2 ; s'y trouvent associées les kinases JAK1 et JAK2 (*Janus tyrosine kinases 1/2*) qui s'activent par auto- et trans-phosphorylation. Cette phosphorylation permet d'activer le facteur de transcription inactif STAT1 (*signal transducer and activator of transcription 1 molecule*) par phosphorylation par les JAKs. STAT1 phosphorylé va alors rejoindre le noyau pour induire la transcription de gènes cibles, comme NF- κ B et AP-1 (Figure 2).

Les facteurs de transcription activés (STAT1, NF- κ B, AP-1) induisent l'expression de gènes impliqués dans la mort des cellules β comme des gènes qui codent pour des voies de l'apoptose, de l'inflammation ainsi que pour des facteurs de transcription pro-apoptotiques. Le gène *iNOS* (*inducible nitric oxide synthase*) est également transcrit, ce qui permet la production de NO. L'expression du récepteur FAS sera induite et il sera surexprimé à la surface des cellules β et pourra ainsi lier son ligand à la surface des lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques. Cette liaison active la même voie apoptotique que TNF- α (Figure 2) (9,11).

Au final, plus de 20 gènes voient leur expression modifiée et contribuent ainsi à l'apoptose des cellules β (11).

IMPLICATION DU STRESS DU RE

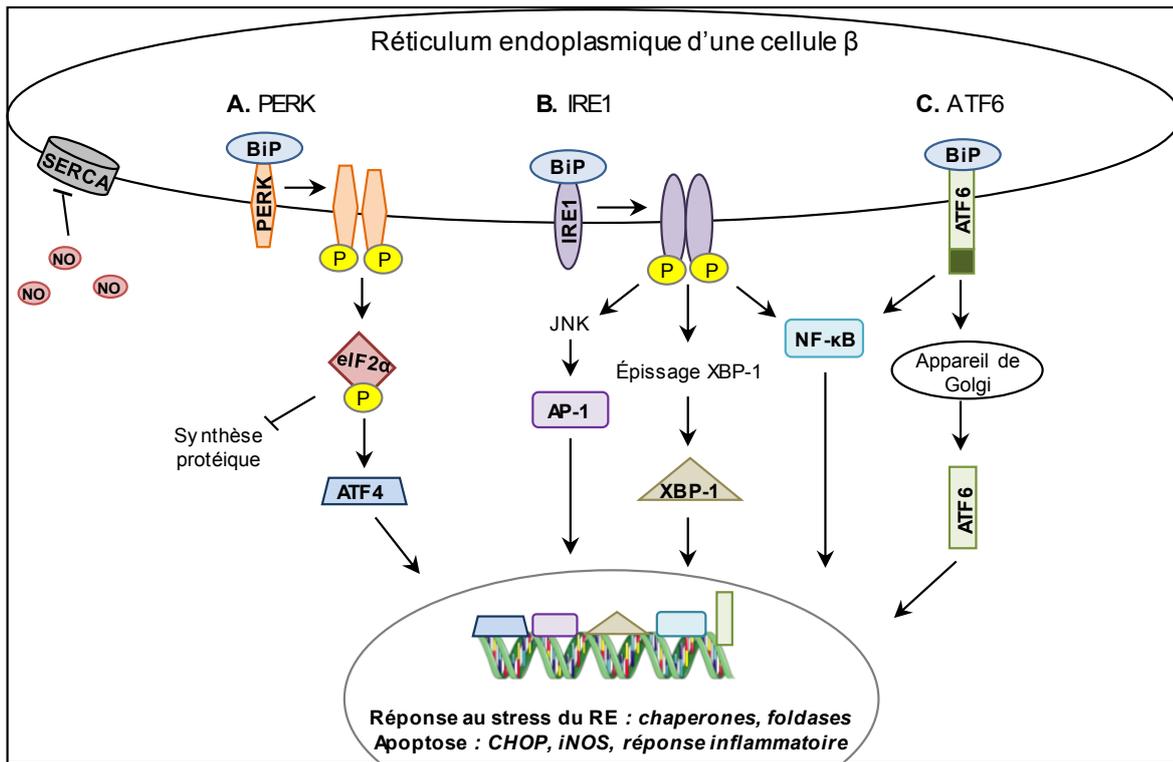
L'inflammation va agir sur le stress du réticulum endoplasmique (RE) et induire l'apoptose des cellules β . Le RE est un organite impliqué dans le repliement et le traitement de protéines nouvellement synthétisées. Le stress du RE intervient lorsqu'il y a perturbation de ce système. Le RE va tenter de compenser cette perturbation à l'aide d'une protéine chaperonne située au niveau de sa membrane, nommée BiP (*binding immunoglobulin protein*) qui va activer trois voies de signalisation : la voie PERK (*pancreatic endoplasmic reticulum kinase*) (Figure 3A), la voie IRE1 (*inositol-requiring enzyme 1*) (Figure 3B), et la voie ATF6 (*activating transcription factor 6*) (Figure 3C) (12).

Une fois libérée de BiP, la kinase PERK va s'activer avant d'inactiver la synthèse protéique générale de la cellule mais activer celle du facteur de transcription ATF4 (*activating transcription factor 4*). L'activation de IRE1 va induire l'épissage et la production du facteur de transcription XBP-1 (*X box protein-1*). Enfin, ATF6 va rejoindre l'appareil de Golgi, où son domaine transmembranaire sera clivé, avant de rejoindre le noyau avec des autres facteurs de transcription. Ces trois facteurs de transcriptions vont favoriser l'expression de protéines chaperonnes et de *foldases* afin d'aider au repliement correct des protéines qui ont engendré au départ le stress du RE (Figure 3). Cependant, si la perturbation est trop importante et qu'elle dépasse les capacités compensatoires du RE, le stress de celui-ci va alors induire l'apoptose de la cellule (12). Dans ce cas-là, ATF4, XBP-1 et ATF6 vont favoriser la transcription de *CHOP* (*C/EBP homologous protein*) qui est un facteur de transcription pro-apoptotique.

Il a été démontré que les cytokines pro-inflammatoires produites dans le cadre du DT1 étaient capables d'activer et de maintenir le stress du RE ; induisant l'expression de CHOP et renforçant ainsi l'apoptose des cellules β pancréatiques déjà induite par les cellules immunitaires et l'inflammation (12). Les voies IRE1 et ATF6 vont également être capables d'activer les facteurs de transcription AP-1 et NF- κ B entraînant la transcription de caspases, d'*iNOS* et de cytokines pro-inflammatoires (Figure 3). Toutes ces voies permettent de renforcer l'apoptose des cellules β , mais aussi d'entretenir l'état inflammatoire chronique ce qui va réciproquement entretenir le stress du RE (12).

L'oxyde nitrique produit abondamment dans le cadre de la réponse inflammatoire par *iNOS* et par les macrophages est capable d'inhiber SERCA (*sarcoendoplasmic reticulum pump Ca²⁺ ATPase*), une pompe calcique du RE (Figure 3). Cette inhibition va entraîner la déplétion de la quantité de Ca²⁺ dans le réticulum, provoquant le stress et l'apoptose de la cellule via le facteur CHOP (12). De plus, l'activité des protéines chaperonnes présentes au niveau du RE est inhibée par le manque de calcium ce qui permet l'accumulation de protéines mal repliées ; renforçant encore une fois ces phénomènes de stress, d'inflammation, et d'apoptose (12).

FIGURE 3. Voies de signalisation du stress du RE



Les cytokines inflammatoires produites dans le cadre du DT1 activent le stress du RE via les voies PERK (A), IRE1 (B), et ATF6 (C). Ces voies activent une variété de facteurs de transcription qui vont alors permettre l'expression d'une série de molécules pro-apoptotiques et pro-inflammatoires telles que CHOP, iNOS, des caspases, ... Le NO produit va également renforcer ce stress par inhibition de la pompe calcique SERCA, déplaçant la quantité de calcium dans le RE. Figure adaptée et traduite à partir de la revue de Zhong et collègues (13).

Le stress du RE permet, via la voie IRE1, l'augmentation de la protéine TXNIP qui va activer la sous-unité NLRP3 (*NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3*) de l'inflammasome. Cela va induire le clivage de la caspase-1 et la sécrétion de la cytokine IL1-β (13) qui va maintenir l'inflammation à proximité des cellules β.

CONCLUSION

Le DT1 est une maladie due à la destruction des cellules β du pancréas par le système immunitaire. Des études investiguent la question de l'inflammation ou de l'auto-immunité. En effet, une étude a montré que les niveaux des cytokines MCP-1 et IFN-γ chez des patients, qui présentent des auto-anticorps et qui sont atteints de DT1, sont plus élevés que chez des patients présentant seulement des auto-anticorps (14). De plus, le niveau de la cytokine IP-10 est plus élevé chez des patients présentant des auto-anticorps mais qui ne développent pas de diabète par rapport à des patients contrôles (14). Il semble donc qu'il pourrait y avoir des marqueurs qui permettraient de distinguer l'auto-immunité de l'inflammation.

Des études identifient de nombreuses cytokines ou chimiokines comme marqueurs du développement et de la progression du DT1 (15), preuve que l'hypothèse de l'inflammation prend de plus en plus de place. Enfin, de vastes investigations sont nécessaires pour mieux comprendre la part de chacune, auto-immunité et/ou inflammation, dans le développement du DT1.

REMERCIEMENTS

Cette étude a été financée par la Société Belge d'Endocrinologie et de Diabétologie Pédiatriques (BESPEED) et le Fonds de Recherche Clinique (FRC) de UCLouvain.

RÉFÉRENCES

1. Ahlqvist E, Storm P, Karajamaki A, *et al.* Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:361-9.
2. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:7-19.
3. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care.* 2015;38 Suppl:S8-s16.
4. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet (London, England).* 2006;367:847-58.
5. Nyaga DM, Vickers MH, Jefferies C, Perry JK, O'Sullivan JM. The genetic architecture of type 1 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;477:70-80.
6. Principi N, Berioli MG, Bianchini S, Esposito S. Type 1 diabetes and viral infections: What is the relationship? *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* 2017;96:26-31.
7. van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev.* 2011;91:79-118.
8. Pugliese A. Insulinitis in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2016;17 Suppl 22:31-6.
9. Tomita T. Apoptosis of pancreatic beta-cells in Type 1 diabetes. *Bosn J Basic Med Sci.* 2017 Aug 20;17(3):183-193.
10. Gundersen E. Is Diabetes of Infectious Origin? *The Journal of Infectious Diseases.* 1927;41:197-202.
11. Eizirik DL, Mandrup-Poulsen T. A choice of death—the signal-transduction of immune-mediated beta-cell apoptosis. *Diabetologia.* 2001;44:2115-33.
12. Zhong J, Rao X, Xu JF, Yang P, Wang CY. The role of endoplasmic reticulum stress in autoimmune-mediated beta-cell destruction in type 1 diabetes. *Experimental diabetes research.* 2012;2012:238980.
13. Lerner AG, Upton JP, Praveen PV, *et al.* IRE1alpha induces thioredoxin-interacting protein to activate the NLRP3 inflammasome and promote programmed cell death under irremediable ER stress. *Cell metabolism.* 2012;16:250-64.
14. Waugh K, Snell-Bergeon J, Michels A, *et al.* Increased inflammation is associated with islet autoimmunity and type 1 diabetes in the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *PLoS one.* 2017;12:e0174840.
15. Clark M, Kroger CJ, Tisch RM. Type 1 Diabetes: A Chronic Anti-Self-Inflammatory Response. *Front Immunol.* 2017 Dec 22;8:1898.

AFFILIATIONS

- ¹ Pôle de Pédiatrie, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UCLouvain, Av. Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Pr. PHILIPPE A. LYSY

Pôle de Pédiatrie
Institut de Recherche Expérimentale et Clinique
UCLouvain
Avenue Hippocrate 10
1200 Bruxelles, Belgique
philippe.lysy@uclouvain.be