

ANTICORPS MONOCLONAUX EN DIABÉTOLOGIE : jusqu'au bout du rêve ?

J.C. PHILIPS (1), B. KEYMEULEN (2), C. MATHIEU (3), A.J. SCHEEN (4)

RÉSUMÉ : Le diabète de type 1 est caractérisé par une destruction ciblée des cellules bêta du pancréas suite à une atteinte auto-immune. Plusieurs lignées cellulaires sont impliquées dans cette destruction élective dont les cellules bêta elles-mêmes, les lymphocytes T et les lymphocytes B, cellules présentatrices d'antigènes. Ces lymphocytes jouent également un rôle essentiel dans le processus de rejet et de destruction des cellules bêta après transplantation. Au vu de ces éléments, l'immunothérapie représente sans doute une opportunité exceptionnelle pour prévenir, traiter ou encore guérir le diabète de type 1 et l'apport des anticorps (Ac) monoclonaux apparaît essentiel dans ce type de stratégie. Le concept a d'abord été validé dans divers modèles animaux dont celui classique de la souris NOD. Au cours des dernières années, les résultats prometteurs de quelques essais cliniques ont été publiés avec le recours à des Ac monoclonaux anti-CD3, ciblant les lymphocytes T, administrés au moment du diagnostic du diabète de type 1. Les résultats démontrent une meilleure persistance de l'insulinosécrétion résiduelle dans les mois suivant le traitement, conduisant à un moindre besoin en insuline exogène. Des résultats intéressants semblent aussi pouvoir être attendus de l'utilisation des Ac anti-CD20 ciblant les lymphocytes B. Enfin, dans le cadre du traitement immunosuppresseur après greffe de cellules bêta, les Ac monoclonaux, notamment ceux bloquant l'interleukine-2, sont déjà d'un apport précieux, mais des essais sont également en cours avec les Ac ciblant les lymphocytes T ou B. Ainsi, les Ac monoclonaux pourraient se révéler un jour efficaces dans la prévention (dans le cas où ils pourraient être administrés chez les sujets à risque, avant que ne se déclare la maladie) et le traitement du diabète de type 1 et ainsi éviter, ou au moins limiter, les contraintes et les aléas de l'insulinothérapie sous-cutanée intensive.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 1 - Anticorps monoclonaux - Anticorps anti-CD3 - Anticorps anti-CD20 - Greffe d'îlots - Cellule bêta - Insulinosécrétion*

MONOCLONAL ANTIBODIES IN DIABETES :
ALMOST APPROACHING THE DREAM ?

SUMMARY : Type 1 diabetes is characterized by the autoimmune-mediated destruction of the insulin-producing beta cells of the pancreatic islets of Langerhans. Several cells are potentially implicated in the selective destruction of beta cells, including the beta cells themselves, and T-lymphocytes and B-lymphocytes that are working as antigen-presenting cells. Both types of lymphocytes play also a role in the progressive loss of graft function after islet transplantation. Therefore, immunotherapy may represent a great opportunity to prevent, treat or even cure type 1 diabetes, and the input of monoclonal antibodies (mAb) appears crucial in such a strategy. The concept has first been validated in various animal models, especially the classical one of the NOD mouse. During recent years, promising results of a few clinical trials have been published with the administration of anti-CD3 mAbs targeting T lymphocytes at the time of diagnosis of type 1 diabetes. Results showed a more sustained residual insulin secretion during the following months associated with a reduction in insulin needs. Interesting results may also be expected from the use of anti-CD20 mAbs targeting B lymphocytes. Finally, when considering immunosuppressive therapies after beta-cell transplantation, mAbs, especially those blocking interleukin-2, are already used in clinical practice, but new trials are expected with mAbs targeting T or B lymphocytes. Thus, mAbs might be efficacious in a near future in the prevention (when administered early in the natural course of the disease, in high risk patients) and the treatment of type 1 diabetes, and therefore could avoid, or at least minimize, the constraints of intensive subcutaneous insulin therapy.

KEYWORDS : *Type 1 diabetes - Monoclonal antibodies - Anti-CD3 antibodies - Anti-CD20 antibodies - Islet transplantation - Beta cell - Insulin secretion*

INTRODUCTION

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune caractérisée par la destruction progressive et sélective des cellules qui synthétisent l'insuline dans le pancréas endocrine, les cellules bêta des îlots de Langerhans (1). La prévalence de cette pathologie en Belgique est estimée à environ 0,4 % et son incidence est de l'ordre

de 10 nouveaux cas pour 100.000 individus par année (2). La maladie survient préférentiellement chez les sujets jeunes (pic aux alentours de la puberté). Le Registre Belge du Diabète a initié un programme centré sur la détection précoce et, si possible, la prévention du diabète de type 1 chez les sujets à risque (3).

Il est actuellement possible de traiter le diabète de type 1, mais pas de le guérir. Le traitement repose sur un schéma d'insulinothérapie intensive comportant plusieurs injections quotidiennes d'insuline (schéma dit basal-bolus) ou encore une perfusion sous-cutanée continue avec une pompe à insuline (4). En dépit de progrès évidents dans la prise en charge, force est de constater que ce traitement, malgré ses nombreuses contraintes, dont l'autosurveillance glycémique couplée à l'insulinothérapie, ne per-

(1) Chef de Clinique, Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Liège.

(2) Professeur, Chef de l'Unité de Diabétologie clinique, UZ Brussel, VUB Bruxelles.

(3) Professeur, Département d'Endocrinologie, UZ Gasthuisberg, KU Leuven.

(4) Professeur, Chef de Service, Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU Liège.

met pas d'éviter les complications tardives, tout en exposant à un risque non négligeable d'hypoglycémies, parfois graves (5). Au vu de ce dilemme, il apparaît évident que toute tentative qui pourrait prévenir le diabète de type 1, ou au moins préserver le capital résiduel de cellules bêta encore présentes au moment du diagnostic, mérite d'être explorée (6). Compte tenu de l'étiopathogénie du diabète de type 1, on peut faire l'hypothèse qu'une immunothérapie, au sens large, devrait, sans doute, apporter un jour la solution (7-9).

Des essais, initiés dans les années 80, ont été tentés avec divers immunomodulateurs, dont les plus célèbres concernaient la ciclosporine avec plusieurs essais cliniques réalisés surtout en France (10). Bien que les résultats fussent prometteurs et, en tout cas, en faveur du concept, les essais ont été abandonnés pour plusieurs raisons. D'abord l'efficacité était relativement limitée, en amplitude et en durée, et le recours à ce médicament imposait une administration au long cours, probablement à vie dans le cas particulier du diabète de type 1. Ensuite, la ciclosporine n'est pas dénuée d'effets indésirables, dont une néphrotoxicité qui pourrait être particulièrement dommageable chez le patient avec un diabète de type 1 (11). Enfin, des expérimentations chez des rats et des souris indiquent que cet immunosuppresseur de la famille des calcineurines pourrait exercer un effet délétère sur le fonctionnement même des cellules bêta, ce qui, évidemment, est contre-productif dans le cas particulier de la prévention ou du ralentissement de la progression d'un diabète de type 1. L'intérêt pour l'immunothérapie a été réactivé par le développement des anticorps (Ac) monoclonaux et la meilleure connaissance des processus immunologiques conduisant à la survenue d'un diabète de type 1 (7-9).

L'échec de la tolérance au soi, qui sanctionne *in fine* les cellules bêta du pancréas, est un phénomène complexe impliquant de multiples mécanismes (1). Des facteurs à la fois environnementaux et génétiques se conjuguent probablement pour aboutir à cette auto-immunité touchant spécifiquement les cellules bêta. Plusieurs lignées cellulaires paraissent impliquées dans la pathogénie : les cellules bêta elles-mêmes, les lymphocytes T (CD4 et CD8 en particulier), les lymphocytes B (dont une des fonctions essentielles est de présenter l'antigène aux lymphocytes T), les cellules dendritiques, les macrophages et les cellules NK («natural killer») sont tous impliqués, à des degrés divers, dans l'apparition du diabète de type 1 (7). Les tentatives ciblant l'antigène principal de la cellule bêta, à savoir

l'insuline, se sont avérées être, jusqu'à présent, un échec chez l'homme (7). Par contre, l'immunothérapie basée sur les Ac monoclonaux a fait récemment des progrès remarquables, en ciblant soit les lymphocytes T (Ac monoclonaux anti-CD3) (12), soit les lymphocytes B (Ac monoclonaux anti-CD20) (13).

Le but de cet article est de présenter un état de la question concernant l'utilisation des Ac monoclonaux dans le diabète de type 1. Ces Ac monoclonaux ont été testés dans deux grandes indications : 1) d'une part, dans l'optique de prévenir la perte des cellules bêta encore présentes au diagnostic du diabète de type 1, à un moment où persiste encore une certaine insulinosécrétion résiduelle, avec l'administration ponctuelle soit d'Ac anti-CD3, soit d'Ac anti-CD20; 2) d'autre part, dans la préservation du capital cellulaire après une greffe d'îlots de Langerhans ou de cellules bêta chez des personnes diabétiques ayant déjà une maladie évoluée et compliquée (notamment d'instabilité glycémique majeure, de néphropathie avancée et/ou de rétinopathie menaçante pour la vision), avec actuellement surtout l'administration d'Ac monoclonaux ciblant l'interleukine-2. Nous terminerons par quelques perspectives, avec notamment l'espoir de pouvoir intervenir un jour encore plus tôt dans le décours de la maladie, chez les personnes à très haut risque de la développer, mais non encore franchement hyperglycémiques, sujets qui gardent encore un capital de cellules bêta important qu'il conviendrait alors de conserver à tout prix.

AC MONOCLONAUX AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DU DIABÈTE DE TYPE 1

AC ANTI-CD3 CIBLANT LES LYMPHOCYTES T

Des études menées chez la souris ont rapidement montré l'intérêt potentiel d'utiliser des Ac dirigés contre les lymphocytes CD3. Une administration de courte durée de ces Ac monoclonaux avait permis d'observer une rémission du diabète chez les souris NOD («Non Obese Diabetic») *via* l'induction d'une tolérance immunitaire médiée par diverses lignées de lymphocytes T (6, 14). Le mécanisme d'action précis de ces Ac monoclonaux anti-CD3 reste, cependant, encore imparfaitement connu (12). Un des mécanismes principaux semble être l'induction de cellules régulatrices. Il a également été démontré que la production d'interféron-gamma par les cellules T est significativement diminuée après administration de ce type d'Ac monoclonal (6). La fabrication d'Ac monoclo-

naux anti-CD3 humanisés (téplizumab, otélixizumab, ...), qui ont l'avantage de libérer moins de cytokines et, donc, d'être mieux tolérés, a permis d'entreprendre des études expérimentales chez l'homme (12, 15).

Une première étude de phase 1, publiée en 2002 dans le *New England Journal of Medicine*, permet d'observer une première avancée clinique importante dans ce domaine (16). Un Ac monoclonal anti-CD3 administré en perfusion intraveineuse chez 12 patients avec un diagnostic récent de diabète de type 1 a permis de préserver une meilleure capacité sécrétoire d'insuline endogène à 1 an. Ces patients, traités transitoirement par cet Ac, avaient des besoins en insuline significativement moindres qu'une population contrôle qui n'avait pas bénéficié de ce type de traitement.

Trois ans plus tard, une équipe internationale, mais emmenée par l'un d'entre nous - B. Keymeulen de la Vrije Universiteit Brussel (VUB) -, publiait, également dans le *New England Journal of Medicine*, les résultats d'une étude de phase 2 avec l'utilisation d'un autre Ac anti-CD3 (17). Cette étude était de plus grande envergure. L'Ac anti-CD3 fut administré chez 40 patients chez lesquels un diabète de type 1 venait d'être diagnostiqué (moins de 4 semaines de traitement par insuline). Ces patients présentaient des stigmates évidents d'auto-immunité (présence d'auto-anticorps typiques - ICA et anti-GAD-du diabète de type 1), mais gardaient néanmoins une valeur de peptide-C positive, témoignant ainsi d'une réserve endogène d'insuline potentiellement mobilisable, à préserver dans toute la mesure du possible. Dans cette étude prospective contrôlée, les 40 patients ayant bénéficié de perfusions de l'Ac anti-CD3 durant six jours ont été comparés à 40 autres patients recevant un placebo (témoins), selon une distribution aléatoire. Les résultats, après un suivi de 18 mois, démontrent que la capacité sécrétoire résiduelle des cellules bêta, évaluée par les concentrations plasmatiques de peptide-C à l'état basal et après stimulation par le glucagon, était meilleure chez les patients traités par l'Ac monoclonal anti-CD3 que chez les témoins ayant reçu le placebo (Tableau I). Cette différence retentit positivement sur les besoins en insuline qui augmentent dans le groupe contrôle, mais restent stables chez ceux bénéficiant de l'Ac. La valeur d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) tend à être meilleure dans le groupe traité. Cependant, cette dernière différence n'est pas significative sur le plan statistique et tend à s'amenuiser au fil du temps, en raison des ajustements insuliniqes réalisés dans le groupe témoin pour obtenir un bon équilibre

TABLEAU I. PRINCIPAUX RÉSULTATS RAPPORTÉS AVEC L'AC MONOCLONAL ANTI-CD3 ADMINISTRÉ AU STADE INITIAL DU DIABÈTE DE TYPE 1 CHEZ 40 PATIENTS. LES RÉSULTATS APRÈS UN SUIVI DE 18 MOIS SONT RAPPORTÉS PAR COMPARAISON À CEUX DES 40 SUJETS DIABÉTIQUES NON TRAITÉS PAR CET AC ET SERVANT DE TÉMOINS. IC 95 % : INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 %. ADAPTÉ DE LA RÉFÉRENCE 17.

	Différence moyenne	IC 95%	p
Peptide-C de base (nmol/l/min)	+0,20	+0 - +0,38	0,02
Peptide-C après glucagon (nmol/l/min)	+0,43	+0,13 - +0,73	0,006
Dose d'insuline (UI/kg/jour)	-0,18	-0,35 - -0,02	0,03
HbA _{1c} (%)	-0,07	-0,77 - +0,63	0,21

glycémique. Même si des injections d'insuline se révèlent être indispensables chez les sujets traités par l'Ac monoclonal, le fait de protéger une partie des cellules sécrétrices d'insuline permet d'équilibrer plus facilement le diabète, avec des besoins insuliniqes moindres, en réduisant le risque hypoglycémique ainsi que les variations de glycémie, tout en améliorant la qualité de vie du patient.

Avec les premières doses utilisées, des manifestations indésirables telles que l'apparition d'un syndrome grippal ainsi que des manifestations identiques à la survenue de la mononucléose (fièvre, douleur à la gorge, voire adénopathies cervicales) furent rapportées dans le groupe traité par l'Ac monoclonal, ce qui a amené à une réduction secondaire de la dose administrée (17).

De nouveaux essais cliniques sont actuellement en cours ou en phase de préparation avec des doses moins élevées de téplizumab et de otélixizumab. Des études de phase 1 avec d'autres monoclonaux anti-CD3 sont aussi en cours de réalisation (15, 18).

AC ANTI-CD20 CIBLANT LES LYMPHOCYTES B

Une approche alternative faisant appel à l'immunothérapie est de moduler l'action des lymphocytes B (7). S'il est établi que l'auto-immunité observée dans le diabète de type 1 est principalement médiée par les lymphocytes T, il apparaît que les lymphocytes B pourraient également jouer un rôle dans le développement de la maladie. Un argument, parmi d'autres, est la présence de ces lymphocytes B dans les îlots de Langerhans, notamment dans les infiltrats inflammatoires («insulite»), au stade initial de

la maladie. Le rôle de ces lymphocytes dans la physiopathologie du diabète de type 1 n'est pas encore bien établi, mais diverses hypothèses ont été émises. On peut postuler que les lymphocytes B «auto-réactifs» jouent un rôle *via* la production d'auto-anticorps, mais il semble bien que ceux-ci sont davantage des marqueurs d'auto-immunité que des facteurs cytotoxiques proprement dits. Plus probablement, les lymphocytes B interviendraient davantage en présentant les antigènes aux cellules T et seraient ainsi un maillon essentiel dans le processus conduisant à la réaction auto-immune (13).

Le rituximab (MabThera®) est un Ac monoclonal anti-CD20 qui se lie à la surface des lymphocytes B exprimant cet antigène. Cette molécule serait capable d'induire une certaine déplétion de ces lymphocytes B; ce phénomène permet alors de réduire le nombre de cellules capables de présenter les auto-antigènes aux cellules T réactives. Une influence favorable sur les phénomènes d'auto-immunité peut ainsi être étudiée et divers résultats encourageants ont été décrits dans d'autres pathologies telles que les lymphomes (à cellules B), la thrombocytopénie idiopathique, la granulomatose de Wegener, l'anémie hémolytique auto-immune, le lupus, ou encore la polyarthrite rhumatoïde (13, 19). L'utilisation du rituximab en hématologie a été rapportée de façon explicite dans un autre article de ce numéro (20).

Dans le diabète de type 1, il a été montré chez la souris NOD (transgénique dans cette étude pour exprimer l'antigène CD20 humain sur les lymphocytes B) qu'un traitement par un Ac monoclonal anti-CD20, à un stade précoce de la maladie, induisait une déplétion des lymphocytes B capable d'offrir une protection contre l'apparition d'un diabète auto-immun (21). Cet article mentionne, pour la première fois, l'opportunité de recourir à ce type d'immunothérapie dans le diabète de type 1. Une étude clinique de phase 2 chez l'Homme est actuellement en cours afin de confirmer les espoirs placés dans ce type de molécule (18).

AC MONOCLONALES APRÈS TRANSPLANTATION DE CELLULES BÊTA

La transplantation pancréatique *in toto* occupe une place limitée dans le traitement du diabète de type 1, en raison du manque de donneurs et des complications inhérentes à la sécrétion exocrine (22). La transplantation de cellules bêta du pancréas est un domaine de recherche qui a connu plusieurs avancées ces dernières années. Cette technique devrait être proposée de manière

croissante, à certains patients diabétiques bien sélectionnés, dans un futur proche. On peut résumer les principaux obstacles quant à une utilisation plus répandue de cette technique par différents éléments : le site d'implantation, la source de cellules bêta et l'immunosuppression (23).

Le foie comme site d'implantation se révèle assez bien efficace et est associé avec peu de manifestations indésirables dans les premières années après la transplantation lorsque cette dernière est réalisée par des équipes expérimentées. Il s'agit probablement du point le moins restrictif quant à l'utilisation de cette solution thérapeutique, sauf si on veut transplanter dans le futur des cellules porcines ou des cellules humaines provenant de cellules souches. La source des îlots de Langerhans comportant les cellules bêta capables de restaurer une sécrétion d'insuline endogène est, par contre, un élément limitatif important. Actuellement, seulement des cellules bêta obtenues de cadavres humains sont utilisées. Plusieurs autres origines peuvent être considérées dans le futur : des cellules bêta porcines (mais elles sont associées à une réaction xénogénique) ou des cellules souches humaines cultivées au laboratoire ou provenant du patient lui-même (24) ou encore des cellules ductales des canaux pancréatiques. *In fine*, quelle que soit l'origine cellulaire proposée, un traitement immunosuppresseur doit être instauré. En effet, cela est évident s'il s'agit d'une allogreffe de cellules provenant d'un pancréas de cadavre (quel que soit le niveau d'histocompatibilité), mais une immunosuppression devra aussi être proposée s'il s'agit de cellules propres à l'individu. En effet, comme déjà rappelé plus haut, la physiopathologie du diabète de type 1 implique la destruction sélective des cellules bêta, par un mécanisme auto-immun (1), et la mémoire immunologique entraîne inévitablement une réaction de rappel aboutissant à une récurrence de la destruction ciblée de toute nouvelle cellule bêta implantée, même des années après le diagnostic initial de la maladie.

Le meilleur choix concernant le schéma immunosuppresseur dans cette indication n'est actuellement pas connu (25). Il doit concilier efficacité et sécurité. Toutes les molécules utilisées dans les schémas classiques d'immunosuppression sont associées à des effets secondaires. Elles exposent à des risques accrus d'infections comme l'infection au cytomégalovirus et, à plus long terme, au cancer (26). En 2000, une équipe canadienne a décrit, dans le *New England Journal of Medicine*, un nouveau protocole d'immunosuppression qui consiste en une induction par des Ac monoclo-

naux anti-récepteurs à l'interleukine-2 (le daclizumab, Simulect®), une cytokine jouant un rôle clé dans le phénomène de rejet et de destruction cellulaire, associée à un traitement journalier avec le tacrolimus et le sirolimus (27). Ce protocole, baptisé le « protocole d'Edmonton », ne comporte pas de corticoïdes. Dans une étude internationale et prospective suivante (28), l'efficacité de ce protocole à plus long terme (voir ci-dessous) et les manifestations indésirables liées au sirolimus sont apparues plus clairement (29). Pour ces raisons, notre centre et d'autres ont remplacé le sirolimus par du mycophénolate mofétil (30).

Dans la première publication de 2000, le «protocole d'Edmonton» permit d'observer, chez les 7 premiers patients diabétiques de type 1 traités de la sorte, d'excellents résultats en termes d'équilibration diabétique et surtout d'insulino-indépendance après les transplantations d'îlots (27). Après un suivi médian de 11,9 mois, aucun patient n'avait dû reprendre de l'insuline exogène, les valeurs d'HbA_{1c} étaient normalisées chez tous les patients, les variations glycémiques étaient devenues mineures et aucun coma hypoglycémique n'avait été rapporté. Les résultats de cette étude pilote doivent cependant inciter à la prudence compte tenu du faible effectif de patients inclus et du recul relativement limité. De plus, ce travail mettait déjà en évidence quelques problèmes évidents dont le principal résidait dans le fait que tous les patients avaient eu recours à la transplantation d'îlots en provenance de deux donneurs (et même trois pour un patient). Cette exigence hypothèque toute utilisation à plus large échelle en raison du nombre limité de pancréas disponibles à partir de cadavres. Un article rapportant un suivi à 5 ans fut publié en 2005, avec des résultats hélas moins spectaculaires quant à l'insulino-indépendance (31). En résumé, 65 patients diabétiques de type 1 ont reçu des îlots avec le schéma immunosuppresseur d'Edmonton décrit ci-dessus, utilisant notamment le daclizumab, un Ac monoclonal ciblant spécifiquement l'interleukine-2. L'indication principale était la survenue de comas hypoglycémiques malgré un traitement dit «optimal» (suivi spécialisé intensif et schéma insulinique *via* une pompe à insuline ou de type basal-bolus). L'arrêt complet des injections sous-cutanées d'insuline pendant un certain laps de temps a pu être observé chez 44 patients, mais le recours à 2, voire 3 donneurs par patient transplanté, se révélait à nouveau indispensable pour bénéficier d'un capital suffisant de cellules bêta susceptible de conduire à l'insulino-indépendance au moins transitoire. A 5 ans de suivi, bien que des taux signifi-

cats de peptide-C soient retrouvés chez environ 80 % des sujets transplantés, seulement 10 % environ des patients n'ont pas dû avoir recours à l'insuline exogène. La durée moyenne de l'insulino-indépendance était de 15 mois. Cependant, les patients qui ont nécessité la reprise de l'insulinothérapie avaient un diabète beaucoup plus stable, avec un risque de coma hypoglycémique devenu quasi négligeable, en raison de la persistance d'une insulinosécrétion résiduelle, et donc bénéficiaient d'une qualité de vie nettement améliorée. De manière peu surprenante, la quantité d'îlots transplantés fonctionnels était en rapport avec l'amélioration de l'HbA_{1c}, la réduction des phénomènes hypoglycémiques ainsi que l'amélioration des indices de variabilité glycémique. Sur le plan technique, quinze hémorragies digestives et cinq thromboses partielles de la veine porte (voie anatomique utilisée pour l'injection des îlots) furent rapportées, la plupart en début d'étude.

Il ne fait aucun doute que les Ac monoclonaux occuperont une place de premier choix dans tout schéma immunosuppresseur utilisé à l'avenir, comme le laissent augurer les premiers résultats obtenus avec les Ac monoclonaux anti-interleukine 2 (daclizumab). Il est cependant probable que d'autres Ac monoclonaux pourront aussi être utilisés dans un futur proche, comme les Ac monoclonaux anti-CD20 ciblant les lymphocytes B déjà mentionnés ci-dessus (rituximab) (13). En effet, de manière intéressante, il a été démontré chez la souris qu'un traitement par des Ac monoclonaux anti-CD20 permettait de mieux protéger des îlots transplantés afin de guérir un diabète auto-immun (32). Ces premiers résultats déboucheront probablement aussi sur des études chez l'homme dans le cadre de la transplantation de cellules bêta du pancréas.

Grâce aux avancées apportées par le recours à de nouveaux schémas immunosuppresseurs faisant appel à des Ac monoclonaux, la greffe de cellules bêta ou d'îlots de Langerhans représente une nouvelle opportunité pour le traitement de certains patients diabétiques, en particulier ceux ayant déjà bénéficié d'une greffe de rein, ceux confrontés à un diabète particulièrement instable, rendant la qualité de vie médiocre en raison de comas hypoglycémiques à répétition ou, plus rarement, d'épisodes d'acidocétose, ou encore ceux exposés à des complications angiopathiques graves progressant rapidement en raison d'un déséquilibre glycémique persistant malgré un traitement insulinique intensif (33). Des progrès doivent cependant encore être réalisés sur le plan technique, mais aussi du point de vue du traitement immunosuppresseur avec l'éva-

luation clinique de nouveaux Ac monoclonaux et de nouvelles combinaisons thérapeutiques à visée immunomodulatrice.

PERSPECTIVE : AC MONOCLONAUX CHEZ LES SUJETS À RISQUE AVANT L'APPARITION DU DIABÈTE DE TYPE 1

Le Registre Belge du Diabète a développé un programme de recherche clinique à l'échelle nationale pour dépister précocement les sujets à risque et espérer proposer une stratégie de prévention, notamment basée sur l'utilisation d'Ac monoclonaux (3). La phase pré-clinique qui survient probablement plusieurs années avant que le diagnostic (moment où plus de 90 % des cellules bêta sont déjà détruites) ne soit posé est, plus que probablement, le moment idéal pour proposer une immunothérapie et ainsi espérer retarder, voire éviter, la survenue d'un diabète de type 1 franc. En effet, plus le diagnostic et l'intervention sont précoces, plus la masse critique de cellules bêta fonctionnelles reste importante (comme en témoigne la valeur relativement élevée de la concentration plasmatique de peptide-C) et plus une stratégie permettant de la conserver sera bénéfique en termes de qualité du contrôle métabolique ultérieur (30, 34). Peu de données sont cependant disponibles dans cette indication particulière. En effet, comme le diabète de type 1 est généralement une maladie sporadique, la difficulté principale actuelle est de pouvoir identifier les sujets à risque très élevé de développer la maladie dans une population tout-venant. Actuellement, les sujets à risque de développer un diabète de type 1 sont dépistés sur la base de critères génétiques, immunologiques et éventuellement hormono-métaboliques (3). Une fois ceux-ci dépistés, avec une sensibilité et une spécificité suffisantes, encore faudra-t-il pouvoir leur proposer un traitement préventif efficace avec un risque minimum de manifestations indésirables et une absence de toxicité à long terme (15).

CONCLUSION

L'utilisation d'Ac monoclonaux en diabéto- logie représente un domaine de recherche particulièrement prometteur. En effet, quel que soit le stade de la maladie (phase pré-clinique, moment du diagnostic ou stade de complications tardives), certaines molécules appartenant à la famille des Ac monoclonaux ouvrent de nouvelles perspectives. La particularité de ces Ac monoclonaux est qu'ils sont capables d'exercer un effet protecteur soutenu alors qu'ils ne sont administrés que pendant une période relative-

ment brève. Actuellement, les Ac monoclonaux les plus utilisés en recherche clinique sont les Ac anti-CD3 ciblant les lymphocytes T et les Ac anti-CD20 ciblant les lymphocytes B. Dans le domaine de la transplantation des îlots de Langerhans et de cellules bêta, les Ac monoclonaux ciblant l'interleukine-2 font déjà partie de l'arsenal thérapeutique. La prévention, le traitement ou la guérison du diabète de type 1 passeront, peut-être, par les Ac monoclonaux. L'avenir nous dira si ce rêve peut, un jour, devenir réalité...

BIBLIOGRAPHIE

1. Geenen V, Brilot F, Louis C, et al.— Nouvelles données sur la pathogénie du diabète de type 1. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 291-296.
2. Weets I, De Leeuw I, Du Caju M, et al.— The incidence of type 1 diabetes in the age group 0-39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000: evidence for earlier disease manifestation. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 840-846.
3. Weets I, Truyen I, Philips JC, Gorus F.— Diagnostic précoce et prévention du diabète de type 1 : rôle du Registre Belge du Diabète. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 306-312.
4. Philips JC, Radermecker RP.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 1. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 322-328.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.— The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 977-986.
6. Mathieu C, Keymeulen B.— Prévention du diabète de type 1 : essais chez la souris et chez l'homme. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 303-305.
7. Li L, Yi Z, Tisch R, Wang B.— Immunotherapy of type 1 diabetes. *Arch Immunol Ther Exp*, 2008, **56**, 227-236.
8. Keymeulen B.— New therapies aimed at the preservation or restoration of beta cell function in type 1 diabetes. *Acta Clin Belg*, 2006, **61**, 275-285.
9. Cernea S, Pozzilli P.— New potential treatments for protection of pancreatic B-cell function in Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 2008, **25**, 1259-1267.
10. Assan R, Feutren G, Sirmaj J.— Cyclosporine trials in diabetes : updated results of the French experience. *Transplant Proc*, 1988, **20**, 178-183.
11. Parving HH, Tarnow L, Nielsen FS, et al.— Cyclosporin nephrotoxicity in type 1 diabetic patients. A 7-year follow-up study. *Diabetes Care*, 1999, **22**, 478-483.
12. Chatenoud L.— The use of CD3-specific antibodies in autoimmune diabetes : a step toward the induction of immune tolerance in the clinic. *Handb Exp Pharmacol*, 2008, **181**, 221-236.
13. Bour-Jordan H, Bluestone JA.— B cell depletion : a novel therapy for autoimmune diabetes ? *J Clin Invest*, 2007, **117**, 3642-3645.
14. Chatenoud L, Thervet E, Primo J, et al.— Anti-CD3 antibody induces long-term remission of overt autoimmunity in nonobese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**, 123-127.

15. Kaufman A, Herold KC.— Anti-CD3 mAbs for treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, **25**, 302-306.
16. Herold KC, Hagopian W, Auger J, et al.— Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 1692-1698.
17. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, et al.— Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 2598-2608.
18. Immune Tolerance Network.— Clinical trials for newly diagnosed type 1 diabetes. <http://www.newonsetdiabetes.org/trials.html>.
19. Liossis S-NC, Sfikakis PP.— Rituximab-induced B cell depletion in autoimmune diseases : potential effects on T cells. *Clin Immunol*, 2008, **127**, 280-285.
20. Bonnet C, Beguin Y, De Prijck B, et al.— Anticorps monoclonaux en hématologie en 2009. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 268-273.
21. Hu C, Rodriguez-Pinto D, Du W et al.— Treatment with CD20-specific antibody prevents and reverses autoimmune diabetes in mice. *J Clin Invest*, 2007, **117**, 3642-3645.
22. De Roover A, Detry O, Coimbra C, et al.— La place de la transplantation pancréatique dans le traitement du diabète. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 350-354.
23. Lee DD, Grossman E, Chong AS.— Cellular therapies for type 1 diabetes. *Horm Metab Res*, 2008, **40**, 147-154.
24. Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB, et al.— C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA*, 2009, **301**, 1573-1579.
25. Nanji S, Shapiro A.— Islet transplantation in patients with diabetes mellitus: choice of immunosuppression. *BioDrugs*, 2004, **5**, 315-328.
26. Bonvoisin C, Weekers L, Grosch S, Krzesinski JM.— Les anticorps monoclonaux en transplantation rénale. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 287-292.
27. Shapiro A, Lakey J, Ryan E et al.— Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 230-238.
28. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al.— International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 1318-1330.
29. Gillard P, Ling Z, Mathieu C, et al.— Comparison of sirolimus alone with sirolimus plus tacrolimus in type 1 diabetic recipients of cultured islet cell grafts. *Transplantation*, 2008, **85**, 256-263.
30. Keymeulen B, Gillard P, Mathieu C, et al.— Correlation between beta cell mass and glycemic control in type 1 diabetic recipients of islet cell graft. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, **103**, 17444-17449.
31. Ryan E, Paty B, Senior P et al.— Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes*, 2005, **54**, 2060-2069.
32. Hu C, Deng S, Wong FS, et al.— Anti-CD20 treatment prolongs syngeneic islet graft survival and delays the onset of recurrent autoimmune diabetes. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, **1150**, 217-219.
33. Fiorina P, Secchi A.— Pancreatic islet cell transplant for treatment of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2007, **36**, 999-1013.
34. Pozzilli P, Leslie RD.— New prospects for immunotherapy at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, **25**, 299-301.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr J.C. Philips, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.