

## Nouveaux avancements dans le diabète de type 1 : Espoirs pour l'avenir

MINNA WOO, M.D., FRCPC, PH.D.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune polygénique chronique qui agit sélectivement contre les cellules  $\beta$  du pancréas produisant de l'insuline. Malgré sa nature chronique, il existe peu de signes cliniques apparents avant que la maladie atteigne le stade terminal et que les cellules  $\beta$  soient presque entièrement éliminées. Les progrès dans le domaine de l'immunologie et la recherche clinique nous ont permis de mieux comprendre le diabète de type 1. Depuis que l'on a pris conscience de l'intolérance du système immunitaire à l'égard des cellules  $\beta$ , la mission de trouver le ou les antigènes contre lesquels le système immunitaire se retourne est devenue difficile.

Historiquement, des autoantigènes, principalement l'acide glutamique-décarboxylase (AGD) et l'insuline<sup>1,2</sup>, ont été découverts par le biais de leurs autoanticorps respectifs. Bien que les autoanticorps servent dans une certaine mesure de marqueurs prédictifs de la maladie, on ne pense pas que ces antigènes soient directement responsables de l'apparition de la maladie<sup>3</sup>. On pense maintenant que les lymphocytes T sont largement responsables de son apparition et de son évolution<sup>4</sup>. Il a été démontré que la mort cellulaire programmée ou « apoptose » est le mode de mort cellulaire durant la phase destructive du diabète. Des données récentes indiquent que la mort des cellules  $\beta$  est une conséquence de l'activation du système immunitaire et qu'elle entraîne également l'activation des lymphocytes T. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons une nouvelle technologie pour détecter la présence des lymphocytes T spécifiques dans le sang périphérique et présentons les nouveaux progrès qui ont permis d'arrêter l'évolution du diabète de type 1.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune chronique dans laquelle les cellules bêta des îlots de Langerhans sont sélectivement détruites<sup>5</sup>. Des facteurs environnementaux et une prédisposition génétique contribuent à l'apparition de la maladie. Dans environ 40 % des cas, le diabète de type 1 apparaît avant l'âge de 20 ans. La maladie varie en fonction de la localisation géographique, de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique et de la période. Dans certaines régions du monde, en particulier dans les pays scandinaves, on a noté une forte augmentation de l'incidence du diabète de type 1 chez l'enfant (Figure 1)<sup>6</sup>. Dans l'ensemble, le risque de développer le diabète de type 1 avant l'âge de 20 ans est de 1 sur 300. Il existe une augmentation mondiale de l'incidence du diabète de 2,5 à 3 % par année<sup>7</sup>.

Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans l'incidence de la maladie<sup>5</sup>. Un jumeau monozygote d'un proposant présente un risque de 33 % de développer le diabète. Plus de 20 loci de susceptibilité ont été identifiés jusqu'à présent. Ces produits géniques interagissent avec des facteurs environnementaux importants qui accélèrent ou ralentissent le processus morbide. Parmi les nombreux gènes de susceptibilité, le gène le plus dominant responsable de la susceptibilité à la maladie sont les allèles du CMH de classe II qui codent pour DQ8 et DQ2.

### Histoire naturelle

On pense que le diabète de type 1 se manifeste en deux phases distinctes<sup>8</sup>. Tout d'abord, les lymphocytes T spécifiques des cellules  $\beta$  sont activés et infiltrent les îlots de Langerhans et deuxièmement, les lymphocytes activés, conjointement à d'autres leucocytes, détruisent les îlots de Langerhans, entraînant le diabète clinique. Des modèles expérimentaux montrent que



Leading with Innovation  
Serving with Compassion

**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**  
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



### Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

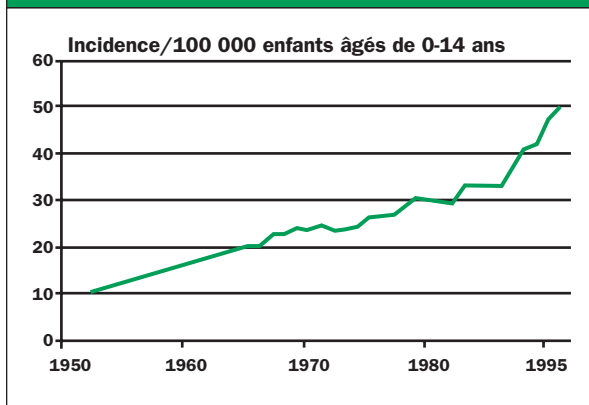
LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)  
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE  
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES*

GILLIAN BOOTH, MD  
ALICE CHENG, MD  
PHILIP CONNELLY, PHD  
CHRISTINE DERZKO, MD  
JEANNETTE GOGUEN, MD  
AMIR HANNA, MD  
SOPHIE JAMAL, MD  
DAVID JENKINS, MD, PHD  
ROBERT JOSSE, MD  
TIM MURRAY, MD  
DOMINIC NG, PHD, MD  
ROBERT PATTEN, MD  
LETICIA RAO, PHD  
WILLIAM SINGER, MD  
ROBERT VOLPE, MD  
VLAD VUKSAN, PHD  
QINGHUA WANG, MD, PHD  
TOM WOLEVER, MD, PHD  
MINNA WOO, MD, PHD  
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's  
6121-61, rue Queen  
Toronto (Ontario) M5C 2T2  
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael's, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

**Figure 1 : Augmentation de l'incidence du diabète en Finlande<sup>6</sup>**



des événements moléculaires distincts sont nécessaires pour que le diabète de type 1 évolue d'un stade à un autre<sup>9</sup>. Étant donné que la phase préclinique est prolongée et que l'on a difficilement accès aux tissus pancréatiques chez les êtres humains, des modèles de rongeurs ont été utilisés pour étudier la pathogenèse du diabète. En particulier, des souris diabétiques non obèses ont contribué à la compréhension de la pathogenèse du diabète de type 1 chez les êtres humains, étant donné qu'elles ont en commun de nombreux gènes de susceptibilité et que chez elles, la maladie a la même nature multigénique et évolutive que chez l'être humain<sup>10</sup>.

### **Insulite lymphocytaire : Phase 1**

Les événements qui entraînent l'invasion des îlots de Langerhans par les lymphocytes T spécifiques des cellules  $\beta$  font l'objet de recherches intensives. Pendant le développement des lymphocytes T, la plupart des lymphocytes T auto-réactifs sont éliminés dans le thymus, un processus appelé « sélection négative »<sup>11</sup>. Cependant, certains échappent à la suppression thymique et migrent à la périphérie. Normalement, ces lymphocytes T auto-réactifs (dans ce cas, les lymphocytes T spécifiques des cellules  $\beta$ ) ne sont pas capables d'envahir les îlots de Langerhans. Ces lymphocytes T doivent tout d'abord être « activés » pour être capables d'envahir les îlots de Langerhans<sup>12</sup>. Quand et où les lymphocytes T sont-ils activés ? De plus en plus de données démontrent la présence d'événements au sein des îlots de Langerhans qui initient l'activation des lymphocytes T. Les îlots de Langerhans doivent tout d'abord « excréter » l'antigène dans le ganglion lymphatique pancréatique sécrétant la lymphe localement. C'est un site où les lymphocytes T peuvent tout d'abord entrer en contact avec l'antigène correspondant<sup>8</sup>.

Comment les antigènes des cellules  $\beta$  sont-ils excrétés initialement ? De plus en plus de données révèlent que les cellules des îlots de Langerhans sont dynamiques et se renouvellent à un rythme lent pendant la vie<sup>13</sup>. On notera que durant la période néonatale, le renouvellement des cellules des îlots de Langerhans est accru, de même que la

mort physiologique des îlots de Langerhans ou l'apoptose. On pense que durant cette période de mort physiologique des îlots de Langerhans, certains sujets excrètent l'antigène des cellules  $\beta$  qui peut rencontrer les lymphocytes T spécifiques des cellules  $\beta$ . Dans des conditions particulières, probablement dictées par la constitution génétique et la susceptibilité d'un sujet, les lymphocytes T spécifiques des cellules  $\beta$  peuvent être activés. Lorsque les lymphocytes T sont activés, ils ont la capacité d'envahir les îlots de Langerhans<sup>14,15</sup>.

### **Destruction des cellules $\beta$ : Phase 2**

Les lymphocytes T activés se différencient en cellules hautement spécialisées dotées de caractéristiques distinctes. Les cellules CD8+, appelées également les lymphocytes T cytotoxiques, ont la capacité de tuer les cellules  $\beta$  par un contact direct via des récepteurs spéciaux (p. ex. les récepteurs *Fas* ou du facteur de nécrose tumorale [TNF]). En revanche, les cellules CD8+ ont la capacité de sécréter des médiateurs solubles appelés cytokines (p. ex. l'interféron [IFN]  $\gamma$ , l'interleukine [IL] 1 $\beta$  ou IL6) qui sont à l'origine de la suppression directe des cellules  $\beta$  ou fournissent des signaux pour que davantage de leucocytes (p. ex. davantage de lymphocytes T, des cellules  $\beta$ , de monocytes et de macrophages) migrent dans les îlots de Langerhans, créant une inflammation locale massive. Les cellules CD4+ ont également la capacité de sécréter d'autres types de cytokines (p. ex. l'IL4 ou l'IL10) qui entraînent principalement l'immunosuppression. Les effets cumulatifs de ces forces opposées déterminent finalement le sort des îlots de Langerhans<sup>8,10</sup>.

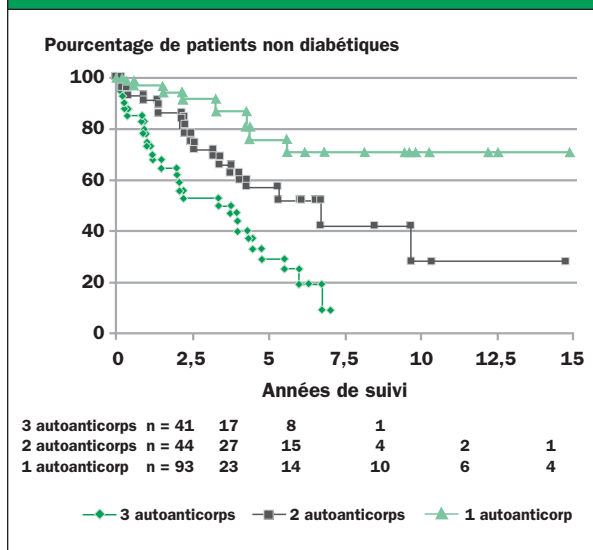
### **Prédiction de la maladie pendant la phase préclinique**

Les autoanticorps dirigés contre divers antigènes des cellules  $\beta$  sont utiles pour prédire la maladie chez les parents de sujets atteints de diabète de type 1 et dans la population générale. Il a été très difficile de standardiser un dosage initial des anticorps contre les cellules des îlots de Langerhans au moyen de l'immunofluorescence et de tissus pancréatiques et on a remplacé cette méthode par la détection d'une association d'anticorps des cellules  $\beta$  spécifiques contre l'insuline (IAA), l'acide glutamique-décarboxylase (AGD) et la tyrosine phosphatase (ICA512 (IA-2)). Des tests standardisés récents montrent une sensibilité moyenne à l'AGD de 84 %, à l'IA-2 de 58 % et à l'IAA de 36 %<sup>16</sup>.

Les sujets possédant des autoanticorps présentent des signes subcliniques de déficit des cellules  $\beta$ , tels que :

- Une diminution précoce de la sécrétion pulsatile d'insuline
- Une réduction progressive de la réponse aiguë de l'insuline à une charge en glucose IV
- Une diminution de la réponse à d'autres sécrétologues des cellules  $\beta$
- Une diminution de la tolérance au glucose oral
- Une hyperglycémie à jeun<sup>17</sup>.

**Figure 2 : Évolution du diabète avec un nombre croissant d'autoanticorps<sup>33</sup>**



La durée de la phase préclinique varie et celle-ci peut précéder le diagnostic de diabète de type 1 d'une période aussi longue que 13 ans<sup>18,19</sup>. Chez les parents présentant de multiples anticorps et/ou une faible sécrétion d'insuline de première phase, le risque de développer la maladie au cours des 3 à 5 ans suivants est  $\leq 50\%$ <sup>20</sup>.

### Nouveaux outils cliniques pour la prédiction du diabète : immunologie des lymphocytes T

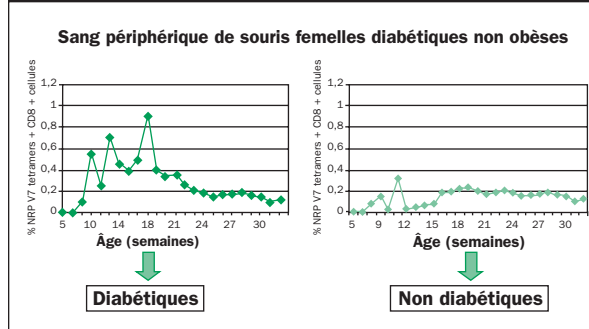
Les lymphocytes T jouent un rôle essentiel dans l'apparition et l'évolution de la maladie. Cependant, leurs cibles antigéniques spécifiques sont largement inconnues. Jusqu'à présent, la plupart des autoantigènes ont été découverts par leurs autoanticorps plutôt que par la reconnaissance des lymphocytes T. Bien que les autoanticorps anti-îlots de Langerhans servent de marqueurs de l'évolution de la maladie, ni ces autoanticorps ni les antigènes des îlots de Langerhans correspondant jouent un rôle important dans le développement ou l'évolution de la maladie.

Récemment, on a découvert un ligand naturel qui réagit contre un lymphocyte T diabétogène important (lymphocytes T 8.3-like) chez une souris diabétique non obèse. Le ligand est une protéine liée à la sous-unité catalytique du glucose-6-phosphatase spécifique des îlots de Langerhans (IGRP)<sup>21</sup>. Bien que le rôle physiologique de l'IGRP ne soit pas encore connu, la découverte d'un ligand naturel qui est spécifique aux cellules  $\beta$  est intéressante, étant donné qu'elle permet d'effectuer des recherches plus approfondies sur la mise au point d'outils utiles sur le plan clinique pour l'immunomodulation.

### Nouveaux outils potentiels pour prédire le diabète de type 1

Malgré les nombreuses données à l'appui de la théorie selon laquelle les lymphocytes T sont à l'origine du diabète

**Figure 3 : Mesure des lymphocytes T diabétogènes dans le sang périphérique au moyen de tétramères<sup>3</sup>**



de type 1, la prédiction de la maladie est fondée principalement sur les autoanticorps circulants (Figure 2). Étant donné que l'augmentation de la population des lymphocytes T autoréactifs indiquant l'évolution de la maladie a lieu principalement dans les ganglions lymphatiques drainant la lymphe localement, il est difficile d'élaborer des outils cliniques non invasifs pour prédire la maladie. Bien que la circulation périphérique de lymphocytes T pertinente soit probable, peu d'outils pour détecter les types de lymphocyte T de faible fréquence ont été utilisés dans un contexte clinique. Expérimentalement, la manipulation *in vitro* (p. ex. l'augmentation artificielle de la population des lymphocytes T) est nécessaire pour la détection. Par conséquent, on sait peu de choses sur l'évolution des populations de lymphocytes T autoréactifs durant l'histoire naturelle du diabète de type 1.

### Tétramères CMH-peptide

L'avènement des tétramères CMH-peptide a révolutionné la capacité à détecter de faibles quantités des populations de lymphocytes T en question. Un tétramère CMH-peptide, comme le nom d'indique, est un groupe de 4 molécules comprenant une partie de la molécule du CMH et le peptide qui est reconnu par les lymphocytes T. Étant donné que les lymphocytes T se lient à un ligand donné de façon beaucoup plus efficace lorsque le peptide est présenté dans le contexte du CMH, le tétramère permet une interaction beaucoup plus stable entre les lymphocytes T et le ligand respectif, améliorant ainsi la sensibilité de la détection des lymphocytes T pertinents. Bien que cette méthodologie ait permis la détection des lymphocytes dirigés contre des antigènes viraux, la détection des lymphocytes T contre des ligands naturels (p. ex. des autoantigènes des cellules  $\beta$ ) qui ont une faible avidité pour les récepteurs de lymphocytes T, constitue encore un défi.

Afin de surmonter ces limites, le groupe de Santamaria à l'Université de Calgary a élaboré un tétramère CMH-peptide ayant une avidité élevée pour un clone de lymphocyte T diabétogène connu chez des souris diabétiques non obèses. En utilisant cette technologie, ils ont pu déterminer la relation temporelle entre l'apparition des lymphocytes T

autoréactifs dans le sang périphérique, dans les organes lymphoïdes secondaires et dans les îlots pancréatiques, et le développement du diabète (Figure 3)<sup>3</sup>. Pour la première fois, on a utilisé cette technologie pour prédire le développement du diabète sur la base de la présence de lymphocytes T spécifiques de l'antigène dans le sang périphérique.

Des lymphocytes T diabétogènes ont été détectés de façon séquentielle, tout d'abord dans les îlots de Langerhans à l'âge de 3 semaines environ, puis dans le sang périphérique à l'âge de 9 semaines environ. Étant donné que l'insulite lymphocytaire commence à l'âge de 3 semaines environ<sup>22</sup>, ce délai indique qu'environ 6 semaines sont nécessaires pour que le taux des lymphocytes T activés ou amorcés dans les ganglions lymphatiques augmente suffisamment et que ceux-ci deviennent visibles dans le sang périphérique. On notera que chez les souris destinées à devenir diabétiques, la population de lymphocytes T réactifs au tétratémère était beaucoup plus importante dans le sang périphérique avant l'apparition du diabète. De plus, la population de lymphocytes T est apparue en cycles distincts avant le début de l'hyperglycémie et a été suivie d'une baisse, probablement due à l'absence d'antigène en raison de la destruction des cellules  $\beta$ .

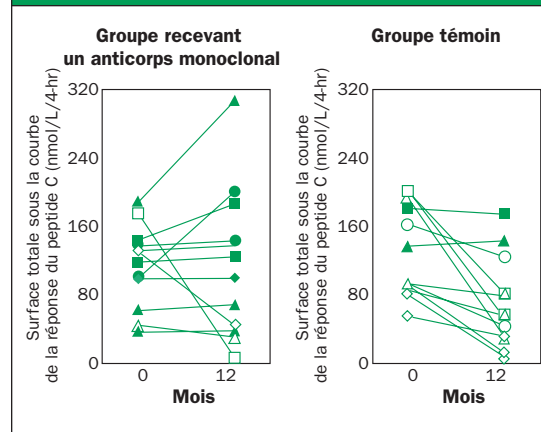
### Essais cliniques pour la prévention du diabète de type 1

La reconnaissance que le diabète de type 1 est une maladie immunologique a conduit aux premiers essais contrôlés d'interventions au moyen de traitements immunosuppresseurs chez des sujets ayant déjà reçu un diagnostic de diabète. Jusqu'à présent, la plupart des agents immunosuppresseurs préviennent la réponse des lymphocytes T par la déplétion ou l'inactivation de ceux-ci. Par exemple, les glucocorticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine (p. ex. la cyclosporine A et FK-506) bloquent la transcription du gène de la cytokine, empêchant la production des facteurs de croissance des lymphocytes T, alors que d'autres agents (p. ex. Campath 1H) entraînent la déplétion prolongée des lymphocytes T<sup>23,24</sup>.

Bien que ces approches aient été très efficaces à court terme, les effets n'étaient pas spécifiques de l'antigène et n'ont pas persisté après l'arrêt du médicament. Ces médicaments non spécifiques retardent l'évolution de la maladie, mais on estime qu'ils ne sont pas sûrs. Le retrait des médicaments a entraîné la reprise de l'évolution de la maladie. Cependant, ces essais initiaux ont souligné l'importance de la modulation immunitaire pour modifier l'évolution de la maladie.

Une autre méthodologie utilisant le nicotinamide a conféré une protection potentielle contre les effets toxiques sur les cellules  $\beta$  par le biais de mécanismes qui n'ont pas été totalement élucidés. On a suggéré qu'en inhibant la poly(ADP-ribose) synthase, le

**Figure 4 : Modification de la réponse du peptide C à l'épreuve de tolérance au glucose (repas mixte) à 0 et 12 mois après un traitement avec un anticorps monoclonal hOKT3<sup>30</sup>**



nicotinamide agit comme un antiradicalaire<sup>25</sup>. De plus, on a démontré qu'il modulait l'immunotoxicité en inhibant l'activation des macrophages<sup>26</sup>. Un certain nombre d'études ont évalué le nicotinamide chez des patients atteints de diabète d'apparition nouvelle<sup>27</sup>. Cependant, dans des études bien contrôlées, on n'a noté aucun effet<sup>28</sup>.

### Anticorps monoclonal contre CD3 $\epsilon$ : préservation des cellules $\beta$ après l'apparition du diabète

Des études sur des souris diabétiques non obèses ont montré initialement qu'un anticorps monoclonal modifié dirigé contre la molécule CD3 du récepteur des lymphocytes T était capable d'arrêter l'évolution de la maladie lorsqu'on l'administrerait dès son apparition. Cet anticorps monoclonal anti-CD3 a été modifié afin de prévenir sa liaison au récepteur Fc (anticorps monoclonal anti-CD3). Il peut être utilisé sans les effets toxiques (p. ex. forte fièvre et hypotension) qui sont typiquement associés à l'activation des lymphocytes T *in vivo*<sup>29</sup>.

Herold et coll. ont rapporté un essai de phase I utilisant l'anticorps monoclonal humanisé non activant anti-CD3, appelé hOKT3 $\gamma$ 1 (Ala-Ala)<sup>30</sup>. Dans ce rapport, le groupe de traitement a reçu un seul cycle de 14 jours d'anticorps monoclonal dans un délai de 6 semaines suivant l'apparition du diabète, alors que les témoins n'ont reçu aucun anticorps. Les groupes ont été suivis pendant un an. Neuf des 12 patients dans le groupe de traitement ont maintenu ou amélioré leur production d'insuline après un an, alors que 2 des 12 témoins ont présenté une réponse soutenue (Figure 4). Les taux d'A1C et les doses d'insuline ont été réduits dans le groupe recevant l'anticorps monoclonal. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la fièvre, les éruptions et l'anémie. Cependant, le médicament n'a

produit aucun effet secondaire grave. Le rapport entre les cellules CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> a été modifié dans le groupe de traitement et cela peut expliquer la protection clinique conférée contre l'évolution du diabète. Cependant, les mécanismes n'ont pas été totalement élucidés.

Une étude de suivi a caractérisé les effets immunitaires de l'anticorps monoclonal. On a observé que dans le groupe traité, les lymphocytes T sécrétaient davantage d'IL10 comparativement à l'IFN $\gamma$ <sup>31</sup>. Étant donné que certaines cytokines (p. ex. IFN $\gamma$  et IL1) produisent des effets cytotoxiques contre les cellules  $\beta$  cibles, alors que d'autres cytokines (p., ex. IL10 et IL15) confèrent une cytoprotection, on a pensé que l'anticorps monoclonal favorisait dans une certaine mesure la survie et l'action des lymphocytes T qui sécrètent des cytokines cytoprotectrices, plutôt que des cytokines cytotoxiques.

## Conclusion

La découverte de l'insuline a été une percée d'importance vitale pour tous les patients atteints de diabète de type 1. Depuis lors, des efforts ont été effectués pour imiter le mode physiologique de libération de l'insuline, la mesure ultime étant le remplacement des îlots de Langerhans par une transplantation. Des essais multicentriques sont en cours utilisant le protocole d'Edmonton<sup>32</sup>. Il existe des essais en cours sur la préservation des îlots par immunomodulation après l'apparition du diabète. Une meilleure compréhension des mécanismes de l'apparition et de l'évolution de la maladie permettra un jour de prévenir son apparition, bien avant sa manifestation clinique.

**Minna Woo, M.D., FRCPC, Ph.D.** est endocrinologue à l'Hôpital St Michael. Elle est clinicienne-chercheuse dans le domaine des mécanismes moléculaires de l'apoptose des îlots de Langerhans dans le diabète.

## Références

- Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 1990; 347(6289):151-156.
- Pontesilli O, Carotenuto P, Gazda LS, Pratt PF, Prowse SJ. Circulating lymphocyte populations and autoantibodies in non-obese diabetic (NOD) mice: a longitudinal study. *Clin Exp Immunol* 1987;70(1): 84-93.
- Trudeau JD, Kelly-Smith C, Verchere CB, et al. Prediction of spontaneous autoimmune diabetes in NOD mice by quantification of autoreactive T cells in peripheral blood. *J Clin Invest* 2003;111(2): 217-223.
- Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001;358 (9277):221-229.
- Ide A, Eisenbarth GS. Genetic susceptibility in type 1 diabetes and its associated autoimmune disorders. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4(3):243-253.
- Karvonen M, Pitkanieni J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. The Finnish Childhood Diabetes Registry Group. *Diabetes Care* 1999;22(7): 1066-1070.
- Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type 1 diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999;42(12):1395-1403.
- Mathis D, Vence L, Benoist C. beta-Cell death during progression to diabetes. *Nature* 2001;414(6865):792-798.
- Andre I, Gonzalez A, Wang B, Katz J, Benoist C, Mathis D. Checkpoints in the progression of autoimmune disease: lessons from diabetes models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(6):2260-2263.
- Delovitch TL, Singh B. The nonobese diabetic mouse as a model of autoimmune diabetes: immune dysregulation gets the NOD. *Immunity* 1997;7(6):727-738.
- Ohashi PS. T-cell signalling and autoimmunity: molecular mechanisms of disease. *Nat Rev Immunol* 2002;2(6):427-438.
- Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002;296(5566):301-305.
- Bonner-Weir S. beta-cell turnover: its assessment and implications. *Diabetes* 2001;50(Suppl 1):S20-S24.
- Turley S, Poirat L, Hattori M, Benoist C, Mathis D. Physiological [beta] cell death triggers priming of self-reactive T cells by dendritic cells in a type-1 diabetes model. *J Exp Med* 2003;198(10):1527-1537.
- Trudeau JD, Dutz JP, Arany E, Hill DJ, Fieldus WE, Finegood DT. Neonatal beta-cell apoptosis: a trigger for autoimmune diabetes? *Diabetes* 2000;49(1):1-7.
- Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes* 2003;52(5):1128-1136.
- McCulloch DK, Palmer JP. The appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes. *Diabet Med* 1991;8(9):800-804.
- Bonifacio E, Bingley PJ, Shattock M, et al. Quantification of islet-cell antibodies and prediction of insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1990;335(8682):147-149.
- Johnston C, Millward BA, Hoskins P, Leslie RD, Bottazzo GF, Pyke DA. Islet-cell antibodies as predictors of the later development of type 1 (insulin-dependent) diabetes. A study in identical twins. *Diabetologia* 1989;32(6):382-386.
- Ziegler AG, Ziegler R, Vardi P, Jackson RA, Soeldner JS, Eisenbarth GS. Life-table analysis of progression to diabetes of anti-insulin autoantibody-positive relatives of individuals with type 1 diabetes. *Diabetes* 1989;38(10):1320-1325.
- Lieberman SM, Evans AM, Han B, et al. Identification of the beta cell antigen targeted by a prevalent population of pathogenic CD8+ T cells in autoimmune diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100 (14):8384-8388.
- Hoglund P, Mintern J, Waltzinger C, Heath W, Benoist C, Mathis D. Initiation of autoimmune diabetes by developmentally regulated presentation of islet cell antigens in the pancreatic lymph nodes. *J Exp Med* 1999;189(2):331-339.
- Sigal NH, Dumont FJ. Cyclosporin A, FK-506, and rapamycin: pharmacologic probes of lymphocyte signal transduction. *Annu Rev Immunol* 1992;10:519-560.
- Pangalis GA, Dimopoulou MN, Angelopoulou MK, et al. Campath-1H (anti-CD52) monoclonal antibody therapy in lymphoproliferative disorders. *Med Oncol* 2001;18(2):99-107.
- Uchigata Y, Yamamoto H, Nagai H, Okamoto H. Effect of poly(ADP-ribose) synthetase inhibitor administration to rats before and after injection of alloxan and streptozotocin on islet proinsulin synthesis. *Diabetes* 1983;32(4):316-318.
- Yamada K, Miyajima E, Nonaka K. Inhibition of cytokine-induced MHC class II but not class I molecule expression on mouse islet cells by niacinamide and 3-aminobenzamide. *Diabetes* 1990;39(9):1125-1130.
- Visalli N, Cavallo MG, Signore A, et al. A multi-centre randomized trial of two different doses of nicotinamide in patients with recent-onset type 1 diabetes (the IMDIAB VI). *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15(3):181-185.
- Chase HP, Butler-Simon N, Garg S, McDuffie M, Hoops SL, O'Brien D. A trial of nicotinamide in newly diagnosed patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33(7):444-446.
- Herold KC, Bluestone JA, Montag AG, et al. Prevention of autoimmune diabetes with nonactivating anti-CD3 monoclonal antibody. *Diabetes* 1992;41(3):385-391.

30. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002;346(22):1692-1698.
31. Herold KC, Burton JB, Francois F, Poumian-Ruiz E, Glandt M, Bluestone JA. Activation of human T cells by FcR nonbinding anti-CD3 mAb, hOKT3gamma1(Ala-Ala). *J Clin Invest* 2003; 111(3):409-418.
32. Ryan EA, Lakey JR, Rajotte RV, et al. Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. *Diabetes* 2001;50(4):710-719.
33. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996;45(7):926-933.

## Résumé scientifique d'intérêt connexe

### L'anticorps monoclonal anti-CD3 dans le diabète de type 1 d'apparition nouvelle

HEROLD KC, HAGOPIAN W, AUGER JA, ET AL.  
NEW YORK, NY

**RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX :** Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune chronique causée par l'action pathogène des lymphocytes T sur les cellules bêta produisant de l'insuline. Des études cliniques antérieures ont montré que l'immunosuppression continue ralentit temporairement la diminution de la production d'insuline. Des études précliniques ont suggéré qu'un anticorps monoclonal contre les cellules CD3 pourrait inverser l'hyperglycémie lorsque le patient se présente chez le médecin et induire une tolérance à la maladie récurrente.

**MÉTHODOLOGIE :** Nous avons étudié les effets de l'anticorps monoclonal humanisé non activant contre CD3-Hokt3 gamma 1 (Ala-Ala) sur la réduction de la production d'insuline chez des patients atteints de diabète de type 1. Dans un délai de 6 semaines après le diagnostic, 24 patients ont été assignés au hasard à un seul cycle de 14 jours de traitement avec un anticorps monoclonal ou à aucun anticorps et ont été étudiés durant la première année de la maladie.

**RÉSULTATS :** Le traitement avec l'anticorps monoclonal a maintenu ou amélioré la production d'insuline après un an chez 9 des 12 patients dans le groupe de traitement, alors que seulement 2 des 12 témoins ont présenté une réponse soutenue ( $p = 0,01$ ). L'effet du traitement sur la réponse de l'insuline a duré au moins pendant 12 mois après le diagnostic. Les taux d'hémoglobine glycosylée et les doses d'insuline ont également été réduits dans le groupe ayant reçu l'anticorps monoclonal. Aucun effet indésirable grave ne s'est manifesté, et les effets secondaires les plus fréquents étaient la fièvre, les éruptions et l'anémie. Les réponses cliniques ont été associées à une modification du rapport entre les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> 30 et 90 jours après le traitement.

**CONCLUSIONS :** Le traitement avec hOKT3gamma1 (Ala-Ala) atténue la détérioration de la production d'insuline et améliore le contrôle métabolique pendant la première année suivant l'apparition du diabète de type 1 chez la majorité des patients. Le mécanisme d'action de l'anticorps monoclonal anti-CD3 peut impliquer des effets directs sur les lymphocytes T pathogènes, l'induction de populations de cellules régulatrices ou les deux.  
*N Engl J Med* 2002;346(22):1692-8.

## Réunions scientifiques à venir

14 mai 2004

### 15<sup>e</sup> Journée scientifique annuelle du Banting and Best Diabetes Centre

Vaughan Estate, The Estates of Sunnybrook  
2075 Bayview Avenue, Toronto

Renseignements : Tél. : 416-978-4656

Fax : 416-978-4108

Courriel : diabetes.bbdc@utoronto.ca

4 au 8 juin 2004

### 64<sup>e</sup> réunion scientifique de l'American Diabetes Association

Orlando, Floride

Renseignements : American Diabetes Association

Tél. : 703-549-1500, poste 2453

Courriel : meetings@diabetes.org

16 au 19 juin 2004

### 86<sup>e</sup> réunion annuelle de l'Endocrine Society

Nouvelle Orléans, Louisiane

Renseignements : Tél. : 301-941-0200

Fax : 301-941-0259

Courriel : endostaff@endo-society.org

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

*La version française a été révisée par le Dr Raphaël Bélanger, Montréal.*

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

# Aventis Pharma

© 2004 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. <sup>MC</sup>Endocrinologie – Conférences scientifiques est une marque de commerce de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.