

Bloquer le processus auto-immun des diabétiques de type 1 ?

Un antihypertenseur très ancien, la methyldopa, capable de bloquer le processus auto-immun sur des modèles animaux de DT1 et chez des diabétiques DT1 porteurs de DQ8.

Cette étude a constitué un travail de titan passant par des étapes de recherche préclinique très complexes et sophistiquées, d'expérimentation *in vitro*, puis chez l'animal *in vivo* et *ex-vivo* pour aboutir à une étude menée chez des diabétiques de type 1 récemment diagnostiqués et ayant certaines caractéristiques, et surtout porteurs de l'allèle DQ8. Les résultats sont particulièrement prometteurs.

Introduction

En effet les molécules d'histocompatibilité majeure de classe II (MHC) sont fortement liées à plusieurs maladies auto-immunes. La narcolepsie ne se développe qu'avec la présence du HLA-DQ6 et la maladie cœliaque de façon très majoritaire parmi les porteurs de DQ2 et à moindre degré DQ8. Pour le diabète de type 1 (DT1) l'allèle HLA-DQ8 est très commun (DQA1*03 :01 -DQB1*03 :02), présent dans 50-60% de l'ensemble des patients, il confère un sur-risque significativement accru de développer la maladie OR de 6,5 à 11 et joue un rôle dans sa pathogénie. Alors que l'allèle DQ6 (DQB1*06 :02) confère une protection avec un OR 0.03. Ceci et d'autres découvertes récentes font du blocage de la présentation de l'antigène DQ8 une cible très prometteuse pouvant offrir un bénéfice thérapeutique en prévenant la reconnaissance des peptides par les cellules T. C'est l'hypothèse faite dans cette étude.

Recherche structurale

Une étude de la structure (cristalline) de DQ8 a permis de sélectionner parmi un répertoire de 140 000 petites « drug like » molécules celles susceptibles d'exprimer une capacité de liaison de complexes avec des poches structurales des MHC de classe II chez la souris NOD. Quelques petites molécules ont été sélectionnées sur leur capacité d'inhiber la présentation de l'antigène DQ8 *in vitro*, et une seule de prévenir la production d'anticorps et de retarder l'apparition du diabète dans des modèles animaux de diabète de type auto-immun spontané et en empêcher l'apparition autant de temps que le traitement était poursuivi en l'occurrence la methyldopa. Il s'avère qu'une drogue possède une structure similaire, justement cet antihypertenseur bien connu qu'est la methyldopa, utilisée depuis plus de 50 ans, approuvée par la FDA et utilisable chez l'enfant, une molécule capable de bloquer spécifiquement DQ8 et la réponse des cellules T dans des DT1 humains de révélation récente avec une réduction de l'inflammation médiée par les cellules-T contre l'insuline, ce qui peut bloquer les antigènes spécifiques de classe II et « traiter l'auto-immunité ».

Études animales et humaines

La methyldopa a été utilisée ainsi chez des DT1 de révélation récente porteurs du DQ8 et qui conservaient une insulinosécrétion résiduelle. Précédemment chez la souris transgénique DQ8 traitée par voie orale par methyldopa à des doses équivalentes à celles utilisées chez l'homme ou placebo, il a été montré, par cette équipe dans la même étude, que la methyldopa reste liée à DQ8 et inhibe la reconnaissance d'un complexe peptide/DQ8 *ex vivo*. Seule la methyldopa intacte peut interagir avec DQ8 et exercer ces effets et non ses métabolites hépatiques.

Ces études précliniques ont été transposées à des diabétiques de type 1. Il s'agit d'une étude ouverte (1 seul bras) portant sur 20 DT1, 13 hommes et 7 femmes, tous porteurs de l'allèle HLA-DQ8 (1 seul allèle DQ8 chez 16/20 et 2 allèles DQ8 chez les autres, 4/20) âgés de 18 à 46 ans (médiane 22 ans), durée de DT1 < 2 années (médiane 90 j), ayant une activité cellulaire B encore active. La methyldopa a été administrée avec une titration progressive sur 6 semaines pour s'assurer du blocage de la présentation de l'antigène et de l'absence d'effet secondaire tensionnel.

L'objectif principal était le changement de présentation de l'antigène DQ8 après 6 semaines de traitement. Cette inhibition a atteint 40% chez 17/20 des patients. Parmi les non-répondeurs 1 n'avait pas de methyldopa mesurable dans le sang et 2 étaient homozygotes pour DQ8. Parmi les effets on retient aussi que le contrôle glycémique des patients fut meilleur, HbA1c 6,5%, sans augmenter les doses d'insuline. Quoique cette étude soit trop courte pour apprécier la variation du C-peptide, celle-ci a été jugée favorable et les auteurs l'ont considérée comme extrapolable à 1 année laissant présager une protection de la sécrétion résiduelle d'insuline vs sujets non traités.

Conclusion

Cette étude très originale et très sophistiquée ouvre des perspectives à la fois d'intervention thérapeutique précoce et peut-être plus encore de prévention chez des sujets dépistés et considérés comme à très haut risque d'exprimer un DT1 auto-immun. Une avancée indéniablement très prometteuse on pourrait presque dire « pour la première fois » en mesure de bloquer le processus auto-immun et pourquoi pas, demain, le prévenir chez des sujets à haut risque de le

développer du moins tant que la methyldopa est administrée comme pour la souris NOD, vraiment très prometteur !

Auteur

Serge Halimi

Références

S. Karki, D. J. Muscatello, B. Liu International Journal of Obesity Mars 2018
Association between body mass index and laboratory-confirmed influenza in middle aged and older adults: a prospective cohort study

Lien vers l'article

<http://doi.org/10.1038/s41366-018-0029-x>