

LE DIABETE DE TYPE 1 : de la prédisposition génétique à un contexte environnemental hypothétique

J-C. PHILIPS (1), R.P. RADERMECKER (1, 2)

RESUME : Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune aboutissant à la destruction progressive des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Même si le processus auto-immun, indiscutable, est de mieux en mieux connu, il reste des incertitudes, notamment concernant les facteurs déclenchant ce processus. L'hypothèse de facteurs environnementaux servant de «déclencheur» du processus autoimmunitaire chez des sujets à risque a été évoquée. La mise en évidence de marqueurs HLA de prédisposition génétique à la survenue du diabète de type 1 a été un progrès majeur dans la compréhension de cette pathologie complexe. Cependant, toute personne présentant les marqueurs génétiques de prédisposition ne développera pas nécessairement la maladie. Par ailleurs, l'augmentation importante de la prévalence du diabète de type 1, dans certains pays, ne peut s'expliquer par la génétique. Dès lors, des facteurs environnementaux ont été évoqués comme certaines infections virales, certaines toxines alimentaires, l'allaitement artificiel des nouveau-nés ou encore une carence en vitamine D. Cet article a pour but de décrire brièvement le rôle de la génétique dans l'émergence du diabète de type 1 et celui des facteurs environnementaux potentiellement incriminés. Nous terminerons en décrivant les principaux essais de prévention de cette maladie complexe, ciblant soit la réaction auto-immunitaire proprement dite, soit certains facteurs environnementaux.

MOTS-CLÉS : Autoimmunité - Diabète de type 1 - Environnement - Génétique - HLA - Virus

TYPE 1 DIABETES : FROM GENETIC PREDISPOSITION TO HYPOTHETICAL ENVIRONMENTAL TRIGGERS

SUMMARY : Type 1 diabetes is an autoimmune disease that results in a progressive (complete in most cases) destruction of insulin-secreting beta cells from Langerhans islets. Even if the autoimmune process becomes to be well known, no one is yet sure what specifically prompts the autoimmune response that destroys the body's ability to produce insulin. Etiology of this complex disease combines a genetic predisposition and still (almost) unknown environmental factors that trigger autoimmunity specifically targeting beta cells. Genetic HLA predispositions are clearly identified. However, only few people with apparent genetic predisposition to type 1 diabetes actually end up getting the disease. Moreover, the remarkable increase of type 1 diabetes prevalence observed in numerous countries can not be explained by genetics. Because genetic factors can't predict alone the development of type 1 diabetes, environmental factors must be involved such as viral infections, toxins from food, cow milk during childhood (instead of breast feeding) or vitamin D deficiency. This paper aims at describing the role of the genetic predisposition and the environmental hypothesis which can be involved in the development of type 1 diabetes. We will conclude by briefly describing clinical trials targeting either the immune response or the potentially toxic environment.

KEYWORDS : Autoimmunity - Genetics - Environment - HLA - Type 1 diabetes - Virus

INTRODUCTION

Le diabète de type 1 (DT1) est classiquement défini comme une maladie auto-immunitaire aboutissant à la destruction, le plus souvent complète, des cellules bêta des îlots de Langerhans (1). L'apport d'insuline exogène à l'aide d'injections sous-cutanées est alors nécessaire pour la survie des patients. Outre le fait qu'il existe un processus auto-immun clairement incriminé dans la pathogénie du DT1, il est aussi établi qu'une prédisposition génétique expose certains patients à cette maladie (2). Ce terrain de prédisposition génétique ne peut, à lui seul, expliquer la pathogénie du DT1. Ceci est démontré par l'étude de jumeaux monozygotes chez qui, dans la moitié des cas environ, 1 des 2 individus est diabétique de type 1 et l'autre pas

(3). Par ailleurs, certaines observations épidémiologiques laissent perplexes quant à la seule implication de ces marqueurs génétiques. Tout d'abord, l'incidence du DT1 a rapidement augmenté les 20 dernières années dans certains pays (croissance particulièrement impressionnante en Finlande) et ce, pour des raisons encore méconues (4). Ensuite, il existe un gradient nord-sud quant à la prévalence de la maladie : par exemple, un enfant finlandais a 7 à 8 fois plus de risque de développer un DT1 qu'un enfant belge. En outre, les cliniciens constatent que les nouveaux cas sont diagnostiqués souvent selon un mode saisonnier et peuvent suivre certaines épidémies virales. Ces observations ont amené les chercheurs à investiguer différentes hypothèses environnementales comme le rôle d'une infection virale, l'influence de certains facteurs alimentaires ou encore de la carence en vitamine D. Force est de constater que non seulement ces hypothèses font toujours partie du domaine de l'expérimentation, mais aussi que les tentatives

(1) Chef de Clinique, Docteur en Sciences Médicales, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège.

(2) Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

thérapeutiques visant à retarder le processus auto-immun sont encore décevantes dans une perspective d'éviction, voire de guérison, de la maladie.

Cet article abordera brièvement le rôle de la génétique dans le DT1, ensuite les hypothèses environnementales seront discutées puis, enfin, d'éventuelles perspectives thérapeutiques seront envisagées. Afin d'éviter la complexité des propos, nous n'aborderons pas les données animales.

RÔLE DE LA GÉNÉTIQUE

Chez l'homme, le DT1 est une affection dont l'expression clinique est hétérogène. Ceci concerne la grande variabilité de l'âge de survenue, son association éventuelle à d'autres affections auto-immunes et son caractère familial ou, beaucoup plus souvent, sporadique (90 % des cas). Les facteurs qui déterminent cette hétérogénéité ne sont pas connus.

DONNÉES FAMILIALES

Plusieurs études ont montré qu'il existait une prédisposition génétique au DT1. En effet, le fait d'appartenir à la famille d'un patient diabétique de type 1 induit une prédisposition génétique pour développer un DT1. Ainsi, 6 à 10 % des malades ont des antécédents familiaux de diabète au premier degré, soit une prévalence environ vingt fois supérieure à celle de la population générale où la prévalence est de l'ordre de 0,3% (2). De plus, les jumeaux homozygotes ont un taux de concordance pour le DT1 d'environ 50%, soit plus de 100 fois supérieur à la prévalence observée dans la population générale, ce qui démontre un impact majeur de la génétique (3).

INFLUENCE DU SYSTÈME HLA

La principale région génomique contrôlant cette prédisposition familiale est celle du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui code pour les glycoprotéines HLA de classes I et II. Cette partie du génome, localisée sur le bras court du chromosome 6, joue un rôle central dans les réactions immunes (5). Les molécules HLA sont, en effet, indispensables à la présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T et conditionnent la réponse immunitaire de type cellulaire. On estime, généralement, que le CMH intervient pour 40 à 50 % dans la prédisposition génétique du DT1 (2).

Les premières associations rapportées concernaient les antigènes HLA de classe I (positives

avec HLA8 et négatives avec HLA-B7) mais, ultérieurement, ce sont les antigènes de classe II, HLA DR3 et DR4, qui ont été incriminés : plus de 90 % des sujets développant un DT1, contre moins de 50 % dans la population générale sont, en effet, HLA-DR3 et/ou DR4 positifs. Les hétérozygotes DR3-DR4 ont un risque particulièrement élevé (risque relatif multiplié par 30 à 40) de développer un DT1, ce qui suggère un effet synergique de ces 2 allèles. Plus récemment, les données obtenues grâce aux méthodes de typage moléculaire du système HLA indiquent que les allèles de classe II codés au locus DQ sont impliqués dans la prédisposition au DT1. Les allèles HLA-DQ à risque sont composés d'une chaîne b (codée par l'allèle DQ BI*0302) et d'une chaîne a (codée par DQ AI*0301).

Enfin, l'acide aminé en position 57 de la chaîne b DQ jouerait un rôle déterminant dans l'affinité du récepteur des lymphocytes T pour l'antigène. Les molécules DQ b portant un acide aspartique à cette position (ASP 57+) ont un effet neutre ou protecteur sur le risque de DT1 alors que celles qui portent un acide aminé autre que l'acide aspartique (ASP 57-) prédisposent à la maladie. Cette molécule, qui occupe un rôle stratégique au niveau de la liaison du peptide à la molécule HLA de classe II, favoriserait ainsi la présentation de l'auto-antigène aux lymphocytes T. D'autres loci de susceptibilité, non-HLA, pour le DT1 (gènes IDDM2, 3, 4, 5 et 7) ont été décrits, mais leur rôle est moins explicite.

COMPLEXITÉ DU TERRAIN DE PRÉDISPOSITION POLYGÉNIQUE

En définitive, bien que l'influence du système HLA soit prépondérante, le terrain de prédisposition au DT1 apparaît de nature polygénique; la susceptibilité au DT1 serait, ainsi, liée à l'effet conjoint de plusieurs gènes du CMH et d'autres n'appartenant pas à ce système (6). Le tableau I reprend les principaux allèles et haplotypes du système HLA qui prédisposent au DT1. En Belgique, le Registre Belge du Diabète entreprend, depuis une vingtaine d'années, des études au sein de la population belge diabétique de type 1 (7). Grâce à des analyses génétiques réalisées systématiquement chez les nouveaux cas de DT1 de moins de 40 ans, un calcul de risque sur base des génotypes HLA dans la population belge a pu être établi (8). Le tableau II résume des données belges récentes.

Les études familiales prospectives ont établi le caractère prédictif puissant de la présence, chez les apparentés du premier degré de patients atteints de DT1, des auto-anticorps anti-cellules

TABLEAU I. PRINCIPAUX ALLÈLES ET HAPLOTYPES DU SYSTÈME HLA DE CLASSE II PRÉDISPOSANT AU DIABÈTE DE TYPE 1

HLA-DR	HLA-DQ (chaîne a)	HLA-DQ (chaîne b)
DR3	DQA1 0301	DQB1 Asp 57 négative
DR4	DQA1 0501	DQB1 0201 DQB1 0302

TABLEAU II. RISQUES RELATIF ET ABSOLU DES GÉNOTYPES HLA CALCULÉS SUR BASE DE LA PRÉVALENCE DE CES GÉNOTYPES CHEZ LES PATIENTS AVEC UN DIABÈTE DE TYPE 1 (DT1) ET DES PERSONNES CONTRÔLES DANS LA POPULATION BELGE (0-39 ANS), DONNÉES ACTUALISÉES DU REGISTRE BELGE DU DIABÈTE (8)

Génotype HLA de susceptibilité	Patients DT1 (n=2318)	Contrôles (n=750) %	Risque relatif	Risque absolu * %
A3-B3.2/A4-B2	26	2	18,6	5,3
A3-B3.2/A3-B3.2	5	1	8,1	3,0
A4-B2/A4-B2	9	2	5,1	1,9
A3-B3.2/Y	16	5	4,1	1,4

Y = A1-B1 ou A1-B2 ou A3-B2 ou A3-B3.1 ou A3-B3.3 ou A3-B4 ou A4-B4 ou A4-B3.2 ou A3-B1.1 ou A4-B3.3 ou A4-B1.1 ou A4.23-B2

*Risque absolu de développer le DT1 avant l'âge de 40 ans, calculé comme valeur prédictive positive corrigée pour la prévalence

d'îlot (ICA), anti-GAD (décarboxylase de l'acide glutamique), anti-IA-2 (tyrosine phosphatase), anti-insuline (IAA) et ZnT8, les sujets porteurs d'anticorps multiples étant à risque particulièrement élevé (7). Cependant, chez ces sujets, il n'est pas possible de déterminer la vitesse d'évolution vers le DT1 sur la base des marqueurs immunologiques ou génétiques actuellement disponibles. Des facteurs d'environnement pourraient donc moduler cette évolution chez des sujets génétiquement prédisposés à présenter un DT1. La figure 1 résume les influences génétiques et environnementales aux différents stades du DT1.

RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT

RÔLE DES INFECTIONS VIRALES

La ou les causes du DT1 ne sont pas encore parfaitement comprises. Certains pensent que le facteur responsable du déclenchement pourrait être une réaction auto-immunitaire en réponse à une infection virale (5). En effet, les cellules infectées entraîneraient la production d'anticorps avec des homologies épitopiques permettant de réagir contre certains constituants des cellules bêta du pancréas endocrine. Ces observations sont d'autant plus interpellantes que certains auto-anticorps spécifiques de la maladie, comme

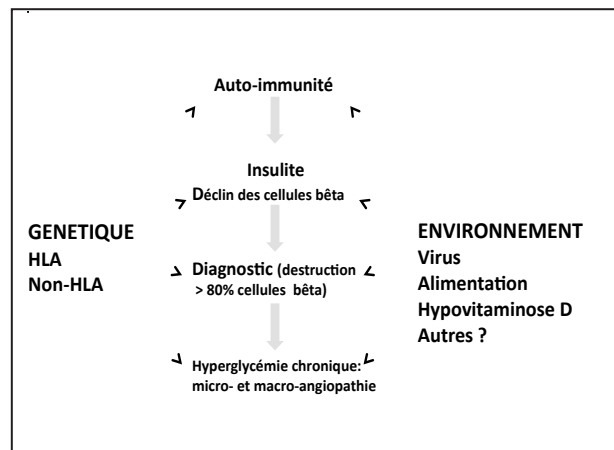


Figure 1. Effets combinés de la prédisposition génétique et des facteurs environnementaux aboutissant à la destruction auto-immunitaire des cellules B des îlots de Langerhans et au diabète de type 1 (DT1).

les anticorps anti-GAD présentent des paratopes à la fois dirigés contre la cellule bêta des îlots de Langerhans, mais aussi contre des constituants viraux, en particulier ceux de la famille des virus Coxsackie (9). Les mécanismes pathogènes mis en jeu impliqueraient donc un mimétisme moléculaire entre séquences virales et auto-antigènes des cellules bêta pancréatiques. Il peut également exister une infection virale persistante des îlots de Langerhans, induisant une libération des antigènes et une activation de voisinage de cellules T auto-réactives. En outre, certaines recherches portent sur le thymus puisque cet organe, qui joue un rôle prépondérant dans le système immunitaire et, en particulier, la tolérance du soi, exprime des antigènes spécifiques de tissus périphériques (10). D'autres arguments plaident pour l'hypothèse virale (11). En effet, le DT1 est en constante augmentation dans le monde, particulièrement chez les enfants de moins de cinq ans. Le taux de survenue du DT1 chez les moins de 5 ans doublerait tous les 15 ans (4, 12). Le rôle des entérovirus comme éventuel facteur déclenchant chez l'enfant a été évoqué (3). Des auteurs australiens ont publié une méta-analyse dans laquelle ils ont revu 26 études incluant 4.448 participants et comportant des tests à la recherche des traces génétiques (ARN et protéines) de ces virus dans des prélèvements de sang et de matières fécales. L'analyse a porté sur des patients diabétiques, pré-diabétiques et non atteints. Les auteurs ont trouvé une «forte association entre l'infection par entérovirus et le DT1» chez les enfants (13).

RÔLE DE L'ALIMENTATION PRÉCOCE

Une autre interrogation est celle concernant le rôle de l'alimentation dans la pathogénie du DT1. En effet, dans les modèles animaux, diverses interventions diététiques peuvent moduler

l'histoire naturelle de la maladie. Chez l'homme, les premiers travaux suggérant l'influence de facteurs nutritionnels sur l'incidence du DT1 ont montré un lien avec la consommation d'aliments riches en nitrosamines (composés toxiques pour les cellules bêta), nitrites ou nitrates contenus dans l'eau de boisson (14). La toxicité des nitrosamines a été fortement suspectée car il a été observé, en Islande, que les enfants dont les mères ont consommé de la viande fumée (contenant des nitrosamines) au cours de leur grossesse présentent plus souvent un DT1.

Le lait de vache a ensuite attiré l'attention du monde scientifique. En effet, sur la base d'une corrélation positive entre consommation de lait de vache et prévalence du DT1, un intérêt particulier a été porté au lien potentiel entre modalités d'allaitement dans la petite enfance et survenue d'un DT1. Cette association a conduit à deux conclusions, encore à l'état d'hypothèses : d'une part, un allaitement maternel suffisamment long (3 à 18 mois) pourrait protéger contre la survenue ultérieure d'un DT1; d'autre part, l'introduction précoce de protéines du lait de vache, chez des sujets à risque génétique, pourrait constituer un facteur de risque. Une méta-analyse d'études rétrospectives a confirmé une augmentation modeste (risque relatif de 1,5) du risque de DT1 chez les enfants non allaités par leur mère ou seulement durant une courte période (15). Dans cette population, le risque serait plus élevé chez les sujets porteurs des haplotypes HLA de susceptibilité au DT1. Le mécanisme n'est pas entièrement compris mais, à l'instar de ce qui pourrait se passer après une infection virale, il a été noté la présence, au diagnostic, d'anticorps anti-albumine bovine. Certaines protéines du lait de vache pourraient donc jouer un rôle dans le DT1 car une partie de la molécule d'albumine bovine présenterait des analogies de structure avec certaines protéines des cellules bêta et pourrait ainsi s'avérer immunogène (théorie du mimétisme moléculaire, précédemment évoquée).

RÔLE DE LA CARENCE EN VITAMINE D

Le rôle de la vitamine D dans le DT1 fait actuellement l'objet de nombreuses recherches. Les données épidémiologiques constituent le point de départ de ces investigations : une carence en vitamine D favoriserait l'apparition du DT1 (16, 17) et son taux serait corrélé aux marqueurs de l'inflammation observée dans le DT1 (18). Un effet protecteur de la vitamine D contre le DT1 (il en serait de même dans le diabète de type 2) (19) serait envisageable au vu des données expérimentales actuellement dis-

ponibles. En effet, la vitamine D joue un rôle dans la modulation du système immunitaire: elle intervient dans la différenciation de certains monocytes et macrophages et elle influencerait le comportement des lymphocytes T et B (5). De plus, elle aurait un effet direct (protecteur) sur la cellule bêta du pancréas, voire sur l'insulinosécrétion (20).

RÔLE ACCÉLÉRATEUR DE L'OBÉSITÉ

Enfin, l'obésité est malheureusement en expansion chez les enfants dans de nombreux pays dans le monde et la Belgique n'échappe pas à cette constatation inquiétante. Dans ce contexte, on peut évoquer l'environnement en étudiant l'influence de l'obésité sur la survenue du DT1. Il pourrait exister un lien entre l'obésité infantile grandissante et l'augmentation de l'incidence du DT1 et le fait que des enfants toujours plus jeunes seraient atteints par la maladie (21). L'hypothèse de «la surcharge» a été décrite dans la littérature : elle stipule que l'excès de poids induit une demande anormalement élevée quant à la production d'insuline par les cellules bêta, de façon à surmonter l'insulinorésistance. Cette hyperstimulation fragiliserait ces cellules et les rendrait plus à risque d'une destruction progressive liée à l'auto-immunité telle que celle observée dans le DT1 (22, 23). Par ailleurs, une croissance rapide, même sans notion d'obésité, pourrait également être un facteur de risque de développer un DT1. Des paramètres tels que la vitesse de croissance en taille dans les premières années de vie (tout comme l'augmentation de l'indice de masse corporelle) seraient associés au risque de présenter un DT1, toujours selon ces théories dites de la surcharge et de l'accélération (21, 24). Il n'existe pas encore d'études prospectives disponibles confirmant ces hypothèses, mais la récolte de données épidémiologiques élargies permettra peut-être d'identifier certains éléments environnementaux susceptibles d'être modifiés afin de réduire l'incidence du DT1.

IMPLICATIONS PRÉVENTIVES ET/OU THÉRAPEUTIQUES

Les arguments en faveur d'une atteinte auto-immunitaire comme étiologie principale du DT1 ne manquent pas (1). Les associations du DT1 avec d'autres maladies auto-immunitaires (thyroïdite de Hashimoto, maladie de Basedow, maladie d'Addison, maladie de Biermer, etc), la description histologique d'une insulite typique au sein du pancréas endocrine et les marqueurs immunologiques bien connus (ICA, anti-GAD, IA-2, IAA ou ZnT8) du DT1 ne laissent planer

aucun doute sur cette origine (auto) immunitaire de la maladie. Le fait d'identifier une prédisposition génétique chez certains individus permet la réalisation de travaux dont le but est de ralentir, voire empêcher, la destruction des îlots de Langerhans par les phénomènes auto-immuns, peut-être initiés ou aggravés par certains facteurs environnementaux. Par ailleurs, élaborer des hypothèses en relation avec certains de ces facteurs environnementaux dans l'étiologie du DT1 permettrait de cibler des interventions visant à empêcher ou ralentir la destruction progressive des cellules bêta. Depuis de nombreuses années, la physiopathologie complexe du DT1 a abouti à la mise en route de différentes études de prévention et de traitement précoce dont les résultats se sont montrés parfois encourageants mais, également, souvent décevants (25, 26). Ces échecs laissent transparaître les énormes difficultés à préciser le rôle des multiples intervenants potentiels dans le développement de cette maladie complexe qu'est le DT1.

IMMUNOSUPPRESSEURS OU IMMUNOMODULATEURS

Un article décrivant les études dont le but était de ralentir ou empêcher la survenue d'un DT1 fut déjà publié en 2003 dans la revue (25) et nous y renvoyons le lecteur pour une description plus détaillée des études disponibles à cette époque. Historiquement, les premiers essais pour ralentir la progression ou guérir le DT1 concernaient l'usage des immunosuppresseurs. Il fut rapidement démontré qu'il était possible d'induire des rémissions (y compris cliniques), partielles et/ou temporaires, du DT1 avec l'administration de la ciclosporine ou de l'azathioprine. Malheureusement, les manifestations indésirables, à court et surtout long terme, de ce type de molécules furent à l'origine du relatif abandon de cette piste (27).

NICOTINAMIDE

L'étude ENDIT («European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial») s'intéressa à l'emploi du nicotinamide (vitamine B3) pour prévenir l'apparition d'un DT1 (28). Son rôle potentiellement favorable pour réduire le stress oxydatif de la cellule bêta (augmenté par la réaction auto-immunitaire et par l'inflammation secondaire) laissait, en effet, entrevoir des résultats prometteurs. Malheureusement, aucun rôle protecteur ou thérapeutique du nicotinamide ne fut démontré dans cette grande étude prospective multicentrique européenne. Néanmoins, ENDIT apporta, à l'époque, des renseignements précieux sur l'histoire naturelle de la maladie (29):

le concept selon lequel le risque de développer la maladie augmente avec le nombre d'anticorps présents se vérifie dans le suivi de ces patients. ENDIT a aussi démontré qu'il était possible de dépister les sujets à haut risque de développer un DT1.

INSULINE

La grande étude américaine DPPT-1 (Diabetes Prevention Trial-Type1) a comporté plus de 3.000 sujets apparentés du premier et du second degré de patients DT1 et porteurs d'auto-anticorps contre des antigènes de la cellule bêta. Ils furent répartis, de façon aléatoire, en deux groupes, l'un bénéficiant d'une petite dose d'insuline ultralente humaine injectée matin et soir (dans le but d'induire une tolérance immunitaire), l'autre servant de témoin. A nouveau, le résultat global fut décevant puisque le taux annuel de progression vers un DT1 avéré a été comparable dans les 2 groupes (30). Ensuite, il a été proposé d'utiliser de l'insuline administrée par voie orale. Les mêmes conclusions que pour l'étude DPPT-1 *princeps* furent de mise (31). Enfin, les résultats avec l'insuline nasale ne se sont guère montrés plus convaincants, même si des essais se poursuivent encore actuellement avec cette approche (32).

ANTICORPS MONOCLONAUX

Plus récemment, des résultats un peu plus encourageants furent obtenus avec l'usage d'anticorps monoclonaux (33). Un essai, coordonné par une équipe belge, permit à des patients avec un DT1 récemment diagnostiqué de recevoir un anticorps monoclonal anti-CD3. La théorie justifiant l'administration d'un anticorps monoclonal anti-CD3 repose sur le rôle établi des lymphocytes T cytotoxiques dans le mécanisme de destruction des cellules bêta. L'emploi d'un anticorps monoclonal anti-CD3 humanisé permet d'observer un meilleur fonctionnement des cellules bêta résiduelles chez les sujets traités avec l'anticorps monoclonal. Les besoins en insuline étaient moindres et les manifestations indésirables jugées acceptables (34). L'effet protecteur s'est maintenu avec un recul de 4 années et était d'autant plus évident que les sujets traités étaient jeunes et que la réserve insulinaire endogène au moment de l'instauration du traitement était importante (35). Même s'il faut reconnaître que le fait de protéger les cellules bêta résiduelles, encore présentes au diagnostic du DT1, est un objectif valable (équilibre plus aisée du diabète, fluctuations glycémiques moins amples et doses requises d'insuline moins

dres), il faut aussi reconnaître que l'arrêt de l'insulinothérapie, objectif «rêvé» par les cliniciens et les patients, n'est pas atteint tant qu'à présent avec cette stratégie. Le dernier grand essai à visée immunologique a utilisé des antigènes anti-GAD afin d'induire une tolérance immunologique : l'administration de ces auto-antigènes, chez des patients qui gardent une sécrétion d'insuline endogène (peptide-C positif) durant 15 mois en moyenne, n'a pas permis de mieux protéger la fonction des cellules bêta résiduelles (36).

ALLAITEMENT

En ce qui concerne le rôle éventuel de l'environnement, et plus particulièrement de l'allaitement, les résultats de l'étude TRIGR («Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk»), actuellement en cours, sont attendus avec intérêt. L'idée est de proposer à des enfants génétiquement à haut risque de développer un DT1 (risque estimé sur base des génotypes HLA-DQ) et nés de parents diabétiques de type 1 (mère ou/et père) un lait post-allaitement maternel dont les protéines ont été fortement hydrolysées (plus que les laits de substitution conventionnels). Après un allaitement naturel conseillé durant la plus longue période possible, 80% des sujets ont reçu cet hydrolysate de caséine. Plus de 2.000 enfants ont été recrutés dans cette étude et un suivi durant leurs 10 premières années est envisagé. Les premiers résultats devraient arriver dans 5 ans environ (37).

VITAMINE D

L'influence favorable de la vitamine D sur le stress immunitaire, métabolique et oxydatif et sur les phénomènes inflammatoires dans le DT1 a été à l'origine des premiers essais interventionnels avec cette molécule (18). Ainsi, l'étude Eurodiab (38) et une étude finlandaise (39) ont laissé entrevoir des résultats prometteurs en indiquant un moindre risque de développer un DT1 chez les enfants ayant reçu des compléments de vitamine D. Néanmoins, des données complémentaires sont encore attendues avant d'entériner cette protection éventuelle de la vitamine D contre le DT1. Par ailleurs, la quantité idéale de vitamine D à administrer est également encore méconnue. Signalons, enfin, que les données actuelles suggèrent un rôle de la vitamine D plus dans la prévention que le traitement du DT1 (20).

CONCLUSION

Le DT1 est une maladie complexe à de multiples niveaux. Il existe une évidence quant au phénomène immunitaire qui engendre la destruction progressive des cellules bêta des îlots de Langerhans, mais les éléments déclencheurs restent, en grande partie, méconnus. La prédisposition génétique est également une notion bien reconnue. Cependant, il reste un travail important avant de pouvoir dépister les sujets à haut risque génétique avec une meilleure exactitude car le caractère polygénique de la maladie complique les recherches dans ce domaine. Les données épidémiologiques (gradient nord-sud, variabilité saisonnière du diagnostic, diabète sporadique sans notion d'antécédent familial chez la grande majorité des sujets...) laissent supposer que des facteurs environnementaux pourraient jouer un rôle important dans le déclenchement et la progression du processus auto-immunitaire. Ces facteurs ne sont pas parfaitement reconnus mais certaines pistes existent néanmoins : la recherche de certains virus, protéines étrangères ou toxiques alimentaires, pouvant être incriminés dans l'histoire naturelle du DT1, se poursuit, tout comme la précision du rôle éventuel de la carence en vitamine D.

Actuellement, les résultats des essais thérapeutiques dans le but de ralentir ou éradiquer les phénomènes auto-immunitaires ne sont guère spectaculaires. Néanmoins, l'avancement de ces travaux au cours des dernières années démontrent une volonté réelle du monde scientifique de s'attaquer aux mécanismes précoces incriminés dans le DT1. Une meilleure précision du risque génétique chez des individus encore indemnes autorisera à proposer différentes interventions (immunologiques, voire environnementales) afin de poursuivre cette quête vers la prévention du DT1, objectif tant attendu par les patients et les médecins devant faire face à cette maladie complexe.

BIBLIOGRAPHIE

1. Todd JA.— Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*, 2010, **32**, 457-467.
2. Barnett A, Eff C, Leslie R, Pyke D.— Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia*, 1981, **20**, 87-93.
3. Pociot F, McDermott MF.— Genetics of type 1 diabetes mellitus. *Genes Immun*, 2002, **3**, 235-249.
4. Patterson C, Dahlquist G, Gyürüs E, et al.— Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20 : a multicentre prospective registration study. *Lancet*, 2009, **373**, 2027-2033.

5. Moutschen M.— Génétique, environnement et déterminisme des maladies auto-immunitaires. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 263-272.
6. Lipponen K, Gombos Z, Kiviniemi M, et al.— Effect of HLA class I and class II alleles on progression from autoantibody positivity to overt type 1 diabetes in children with risk-associated class II genotypes. *Diabetes*, 2010, **59**, 3253-3256.
7. 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 Liège*, 2005, **60**, 306-312.
8. Van der Auwera BJ, Schuit FC, Weets I, et al.— Relative and absolute HLA-DQA1-DQB1 linked risk for developing type 1 diabetes before 40 years of age in the Belgian population : implications for future prevention studies. *Hum Immunol*, 2002, **63**, 40-50.
9. Radermecker R, Scheen AJ, Letiexhe MR, et al.— Implications virales dans l'étiopathogénie du diabète de type 1 : données actuelles. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 597-602.
10. Geenen V.— La voie du thymus dans la physiopathologie et la prévention du diabète de type 1. *Rev Med Suisse*, 2005, **30**, 1949-1953.
11. Boettler T, von Herrath M.— Protection against or triggering of Type 1 diabetes? Different roles for viral infections. *Expert Rev Clin Immunol*, 2011, **7**, 45-53.
12. Vehik K, Dabelea D.— The changing epidemiology of type 1 diabetes : why is it going through the roof ? *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, **27**, 3-13.
13. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME.— Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ*, 2011, **342**: d35. doi: 10.1136/bmj.d35
14. Dahlquist G.— The aetiology of type 1 diabetes : an epidemiological perspective. *Acta Paediatr*, 1998, **425**, 5-10.
15. Knip M, Akerblom HK.— Environmental factors in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1999, **107**, 93-100.
16. Pozzilli P, Manfrini S, Crino A, et al.— Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res*, 2005, **37**, 680-683.
17. Borkar VV, Devidayal, Verma S, Bhalla AK.— Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2010, **11**, 345-350.
18. Devaraj S, Yun JM, Duncan-Staley CR, et al.— Low vitamin D levels correlate with the proinflammatory state in type 1 diabetic subjects with and without microvascular complications. *Am J Clin Pathol*, 2011, **135**, 429-433.
19. Cavalier E, Delanaye P, Souberbielle JC, Radermecker RP.— Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: where do we stand? *Diabetes Metab*, 2011, **37**, 265-272.
20. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christensen H, et al.— Vitamin D and diabetes : its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, **347**, 106-120.
21. Franck M, Paquot N, Scheen AJ.— Influence du poids corporel sur l'histoire naturelle et sur les approches thérapeutiques du diabète de type 1. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, sous presse.
22. Wilkin TJ.— The convergence of type 1 and type 2 diabetes in childhood The accelerator hypothesis. *Pediatr Diabetes*, 2011. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00831
23. Dahlquist G.— Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. *Diabetologia*, 2006, **49**, 20-24.
24. Dabelea D, D'Agostino RB Jr, Mayer-Davis EJ, et al.— Testing the accelerator hypothesis : body size, beta-cell function, and age at onset of type 1 (autoimmune) diabetes. *Diabetes Care*, 2006, **29**, 290-294.
25. Philips JC, Scheen AJ, et le Registre Belge du Diabète. — Stratégies de prévention du diabète de type 1 : le point en 2003. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 211-219.
26. Mathieu C, Keymeulen B.— Prévention du diabète de type 1 : essais chez la souris et chez l'homme. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 303-305.
27. Mahon JL, Dupre J, Stiller CR.— Lessons learned from use of cyclosporin for insulin-dependent diabetes mellitus. The case for immunotherapy for insulin-dependent diabetics having residual insulin secretion. *Ann NY Acad Sci*, 1993, **696**, 351-363.
28. Gale E, Bingley P, Emmett C, et al.— European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) : a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet*, 2004, **363**, 925-931.
29. Philips JC, Scheen AJ, et le Registre Belge du Diabète. — Essai de prévention du diabète de type 1 par le nicotinamide : les leçons positives d'un essai clinique négatif (ENDIT). *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 672-675.
30. Diabetes Prevention Trial Type 1 Diabetes Study Group.— Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 1685-1691.
31. Skyler J, Krischer J, Wolfsdorf J, et al.— Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes : the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care*, 2005, **28**, 1068-1076.
32. Fourlanos S, Perry C, Gellert SA, et al.— Evidence that nasal insulin induces immune tolerance to insulin in adults with autoimmune diabetes. *Diabetes*, 2011, **60**, 1237-1245.
33. Philips JC, Keymeulen B, Mathieu C, Scheen AJ.— Anti-corps monoclonaux en diabétologie : jusqu'au bout du rêve? *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 327-333.
34. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler A, et al.— Insulin Needs after CD3-Antibody Therapy in New-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 2598-2608.
35. Keymeulen B, Walter M, Mathieu C, et al.— Four-year metabolic outcome of a randomised controlled CD3-antibody trial in recent-onset type 1 diabetic patients depends on their age and baseline residual beta cell mass. *Diabetologia*, 2010, **53**, 614-623.
36. Ludvigsson J, Krisky D, Casas R, et al.— GAD65 Antigen Therapy in Recently Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 2012, **366**, 433-442.
37. TRIGR study group, Akerblom H, Krischer J, et al.— The Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR) study : recruitment, intervention and follow-up. *Diabetologia*, 2011, **54**, 627-633.
38. EURODIAB Substudy 2 Study Group.— Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1999, **42**, 51-54.
39. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, et al.— Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes : a birth-cohort study. *Lancet*, 2001, **358**, 1500-1503.

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.
Email : jphilips@chu.ulg.ac.be