Endocrinologie
Conférences scientifiques MD

Mars 2007
Volume 7, numéro 2

Compte rendu des Conférences scientifiques de la Division d'endocrinologie et du métabolisme, Hôpital St. Michael

www.endocrinologieconferences.ca

Interventions dans le processus de destruction des cellules bêta dans le diabète de type 1

Par Natasha Razack, MPH et Diane Wherrett, M.D., FRCPC

Les progrès importants réalisés dans la compréhension de la pathogenèse du diabète de type 1 (DT1) ont mené à la découverte d'une multitude de possibilités d'intervention. Plus précisément, nous comprenons mieux les possibilités au niveau des mesures de prévention primaire à prendre et des stratégies de préservation des cellules bêta à élaborer lors du diagnostic. TrialNet est un groupe d'étude collaboratif international multicentrique composé de chercheurs qui se sont consacrés à l'étude de la prévention du DT1 et de la préservation des cellules bêta lors du diagnostic. Plusieurs études commanditées par TrialNet recrutent actuellement des sujets nouvellement diagnostiqués, ainsi que des parents proches de sujets atteints de DT1, pour qu'ils participent à des études cliniques et à des études de l'histoire naturelle du DT1 visant à approfondir nos connaissances sur la pathogenèse de la maladie et sur l'efficacité des interventions. Bien que les connaissances sur la pathogenèse de la maladie et la prédiction du risque se soient considérablement améliorées, la complexité du DT1 pose encore un défi pour les chercheurs et les cliniciens.

La phase asymptomatique du DT1 est une période très propice aux interventions thérapeutiques[1]. La pathogenèse du DT1 implique la destruction auto-immune des cellules bêta par le biais d'un processus induit par les lymphocytes T et la production d'anticorps spécifiques contre les cellules bêta[2]. La présence de ces anticorps permet de prédire le DT1, mais n'en est pas la cause[3]. Le risque de DT1 peut être prédit sur la base des anticorps, d'autres marqueurs immunologiques et des tests de la fonction des cellules bêta[3-5]. Les parents proches de sujets atteints du DT1 possédant ces anticorps présentent un risque plus élevé de développer le DT1[6]. La recherche sur le DT1 a ciblé ce groupe pour prévenir ou stopper la maladie. Les stratégies visant à prévenir le DT1 comprennent 3 niveaux de prévention :

- Primaire (prévenir l'initiation de la destruction auto-immune des cellules bêta)
- Secondaire (arrêter l'auto-immunité contre les cellules bêta)
- Tertiaire (arrêter la réaction auto-immune qui entraîne la destruction des cellules bêta chez les sujets nouvellement diagnostiqués)

La pathogenèse du diabète de type 1

Le DT1 est causé par un processus auto-immun qui détruit les cellules bêta des îlots de Langerhans insulino-sécrétrices[7]. Le tableau clinique du DT1 cliniquement manifeste marque la fin d'une destruction longue et progressive des cellules bêta, appelée le « prédiabète »[8,9]. Dans le modèle proposé de l'histoire naturelle du DT1, une interaction entre la sensibilité génétique et des facteurs environnementaux cause le prédiabète, généralement identifiable par la présence d'anticorps dirigés contre des composantes des cellules bêta[1,9]. L'apparition clinique de la maladie a lieu lorsque la destruction des cellules bêta a atteint le stade où la production d'insuline est inadéquate. Cependant, certaines cellules bêta subsistent et récupèrent leur fonction durant une période de « rémission »[9]. La figure 1 illustre le modèle actuel de l'histoire naturelle du DT1.

Déclencheurs environnementaux

L'étiologie du DT1 est inconnue, mais des facteurs environnementaux pourraient jouer un rôle[10]. Les facteurs environnementaux évalués comme des déclencheurs éventuels du DT1 incluent les infections virales, l'alimentation des nourrissons et les toxines[11-13]. Des études en

Leading with Innovation
Serving with Compassion
St. Michael's Hospital
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto
University of Toronto

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

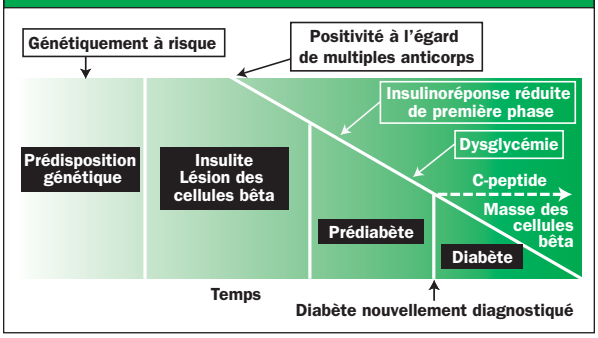
Lawrence Leiter, MD (Chef)
Rédacteur, *Endocrinologie Conférences scientifiques*

Gillian Booth, MD
Alice Cheng, MD
Philip Connelly, PhD
Christine Derzko, MD
Richard Gilbert, MD
Jeannette Goguen, MD
Loren Grossman, MD
Amir Hanna, MD
Sophie Jamal, MD
David Jenkins, MD, PhD
Robert Josse, MD
Maria Kraw, MD
Tim Murray, MD
Dominic Ng, PhD, MD
Joel Ray, MD
William Singer, MD
Vlad Vuksan, PhD
Qinghua Wang, MD, PhD
Tom Wolever, MD, PhD
Minna Woo, MD, PhD

Hôpital St. Michael
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, 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 : Choix potentiel du moment des études d'intervention



Finlande ont démontré que l'exposition aux préparations pour nourrissons à base de lait de vache avant l'âge de 4 mois est un facteur de risque indépendant de DT1[2,14]. Cependant, d'autres études n'ont pas démontré l'association entre l'exposition précoce au lait de vache et l'apparition du DT1[15-17]. Les corrélations possibles avec d'autres déclencheurs environnementaux tels que les infections entérovirales ou le moment de la vaccination n'ont pas été démontrées jusqu'à présent[15-17]. En réponse aux données contradictoires sur les déclencheurs environnementaux du DT1, le groupe d'étude TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) a mené la première étude prospective visant à identifier les agents environnementaux, y compris les facteurs psychosociaux, pouvant causer le DT1 chez les nouveau-nés qui ont un génotype HLA associé à un risque élevé de DT1 dans la population générale et dans des familles ayant des antécédents de DT1[18].

La génétique du DT1

Il est 15 fois plus probable que les frères et sœurs de personnes atteintes de DT1 soient atteints de cette maladie. Ainsi, le risque de développer le DT1 dans la population générale est d'environ 0,4 %, alors que pour les frères et sœurs de sujets atteints, le risque est d'environ 6 %[6]. Les gènes situés dans la région HLA (antigène des leucocytes humains) de classe II sur le chromosome 6p21 (IDDM1) représentent environ 50 % du risque génétique de DT1[1,5]. Les haplotypes à haut risque associés au DT1 incluent : les allèles HLA DQA1*0301-DQB1*0302 avec HLA DRB1*0401, *0402 ou *0405 avec HLA DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201[6]. Le locus du gène de l'insuline (INS) est également responsable d'environ 10 % de la sensibilité génétique au DT1[19]. D'autres allèles HLA –DQA1*0102 et DQB1*0602 – confèrent une protection contre le DT1[20]. Étant donné que le locus HLA et le locus INS représentent ensemble environ 60 % du risque génétique de DT1, d'autres gènes de sensibilité sont actuellement à l'étude.

Les polymorphismes du gène lié au MHC-IA (MIC-A), plus particulièrement de l'allèle 5 et de l'allèle 5.1, sont associés au DT1[20]. On suppose qu'un autre polymorphisme du gène PTPN22 régule négativement la signalisation du récepteur des lymphocytes T et contribue au développement du DT1[21,22]. Le gène PTPN22 est également connu pour jouer un rôle dans la sensibilité à d'autres maladies auto-immunes, incluant la polyarthrite rhumatoïde et le lupus[20]. Les polymorphismes observés du gène associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) ont également été associés au développement du DT1 et en synergie avec les allèles HLA, à la maladie d'Addison[23,24]. Le DT1 est une maladie hétérogène et polygénique qui implique probablement des gènes de la région HLA et des loci non-HLA[25]. Les études sur la génétique du DT1 ont une puissance limitée en raison de la petite taille des échantillons. Le Consortium de génétique du diabète de type 1 est un groupe d'étude international formé pour recueillir des données sur un grand nombre de familles ayant 2 frères ou soeurs atteints du DT1 pour approfondir les connaissances sur les gènes associés au diabète et leur implication dans la pathogenèse du DT1.

Prédiction

Les autoanticorps dans la prédiction du DT1 : La présence d'autoanticorps est observée des années avant l'apparition du diabète et ceux-ci continuent d'être produits après le diagnostic. Les anticorps produits durant le processus auto-immun incluent les anticorps dirigés contre les cellules des îlots de Langerhans (ICA), les antoanticorps anti-insuline (IAA), l'acide glutamique décarboxylase (GAD) et la tyrosine phosphatase (IA-2)[26]. Des études ont indiqué qu'il est possible de déterminer le stade du DT1 préclinique sur la base du nombre d'autoanticorps détectables[27].

On a observé que les autoanticorps apparaissaient de façon séquentielle[20]. Une étude prospective observationnelle importante a révélé que les IAA étaient les premiers ou parmi les premiers autoanticorps à apparaître chez 96 % des enfants qui développaient de multiples anticorps, et la moitié des sujets chez qui de multiples anticorps apparaissaient à l'âge de 2 ans développait le diabète à l'âge de 5 ans[27]. Des taux plus élevés de chacun des autoanticorps biochimiques sont également associés à la persistance des autoanticorps et à la progression vers le DT1[3]. Une étude a montré que les parents proches qui présentaient ≥ 1 anticorps étaient exposés à un risque de 25 % de développer le DT1 dans un délai de 5 ans, ceux qui présentaient ≥ 2 anticorps étaient exposés à un risque de 39 % de développer le DT1 dans un délai de 3 ans et ceux qui présentaient ≥ 3 anticorps étaient exposés à un risque de 75 % de développer le DT1 dans un délai de 5 ans[26,28].

Prédiction sur la base des anomalies métaboliques : Des données provenant de l'étude DPT-1 (Diabetes Prevention Trial) indiquent que la progression métabolique vers le DT1 suit des schémas prédictifs[4,29,30]. Plus précisément, pendant une période de deux ans avant l'apparition du DT1, la tolérance au glucose se détériore progressivement à mesure que le taux de peptide C stimulé baisse lentement[4]. Parmi les parents proches ICA-positifs de sujets atteints de DT1 dans l'étude DPT-1, les résultats du test de tolérance au glucose par voie orale (TTGO) ont révélé la présence d'anomalies métaboliques subtiles plusieurs années avant le diagnostic de DT1[29]. Chez plus de 50 % des enfants exprimant de multiples autoanticorps, on a noté une insulinoréponse réduite de première phase lors de la première évaluation[31]. Dans l'étude DPT-1, le suivi du TTGO tous les 6 mois chez les sujets à risque a révélé que

60 % d'entre eux ont fait l'objet d'un diagnostic de DT1 uniquement sur la base de l'élévation de la glycémie 2 heures post-charge[32].

Prédiction sur la base de facteurs génétiques : Plus précisément, les génotypes HLA semblent contribuer de façon significative à la prédiction du risque de DT1[33]. Les sujets qui expriment le génotype HLA associé au risque le plus élevé (DR3-DQ2, DR4-DQ8) présentent un risque de 5 % de développer le DT1 à l'âge de 15 ans[34]. La présence d'un génotype associé à un faible risque n'exclut pas la progression vers le DT1 et la présence d'un génotype à risque élevé n'entraîne pas obligatoirement le développement du DT1. Un génotype à risque élevé/modéré est associé à la présence de multiples autoanticorps chez les frères et sœurs de parents proches atteints.

État de la recherche visant à prévenir la perte des cellules bêta

De nombreuses stratégies sont utilisées pour prévenir le développement du DT1 ou pour prévenir une perte plus importante de cellules bêta après le diagnostic. Chaque stratégie cible un niveau spécifique dans la pathogenèse du DT1 : avant la détection de l'auto-immunité (prévention primaire), après la détection de l'auto-immunité (prévention secondaire) et pour maintenir la période de rémission (prévention tertiaire).

TRIALNET

Diverses études de prévention du diabète et réseaux de collaboration examinent actuellement différentes stratégies dans ce domaine de recherche. L'un de ces réseaux est le groupe d'étude TrialNet, un réseau de collaboration multicentrique international important financé par les National Institutes of Health (NIH) et la Fondation de la recherche sur le diabète juvénile et dédié à l'étude de la prévention du DT1 et de la préservation de la masse des cellules bêta lors du diagnostic. Le réseau TrialNet comprend 13 centres cliniques aux États-Unis, un au Canada (situé au Hospital for Sick Children à Toronto) et 4 dans d'autres régions du monde (en Italie, Angleterre, Allemagne et Finlande). Au Canada, il existe des centres TrialNet affiliés dans le pays. TrialNet mène également une importante étude sur l'histoire naturelle du diabète, afin d'améliorer les modèles de prédiction, de mieux comprendre la pathogenèse de la maladie et d'identifier les sujets à risque. Le tableau 1 énumère les centres canadiens TrialNet et le nom et le numéro de téléphone des chercheurs principaux.

Tableau 1 : Groupe d'étude TrialNet : Centre cliniques et réseau canadien

Centre	Chercheur principal/ Téléphone
Vancouver, Colombie-Britannique	Dr Dina Pangiatopolous 604-875-2345 poste 6658
Winnipeg, Manitoba	Dr Shane Taback 204-480-1304
Edmonton, Alberta	Dr Robert Couch 780-407-6888
Calgary, Alberta	Dr Carol Huang 403-210-3977
Toronto, Ontario	Dr Diane Wherrett 416-813-5858
London, Ontario	Dr Jeffery Mahon 519-646-6000 poste 65996
Hamilton, Ontario	Dr Karen McAssey 905-521-2659 poste 73967
Montréal, Québec	Dr Constantin Polychronakos 514-412-4400 poste 22521
Saint John, Nouveau-Brunswick	Dr Susan Sanderson 506-648-7751
St. John's, Terre-Neuve	Dr LeighAnne Newhook 709-777-4972
Halifax, Nouvelle-Écosse	Dr Elizabeth Cummings 902-470-6489

Stratégies de prévention dans la recherche sur le DT1

Mesures de prévention primaire

Les études de prévention primaire visent à prévenir l'initiation de l'activité auto-immune contre les cellules bêta et se concentrent sur les facteurs environnementaux. L'étude TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk) est une étude de prévention primaire visant à évaluer si le fait d'éviter les protéines de lait de vache au moins pendant les 6 à 8 premiers mois après la naissance permet de prévenir le développement du DT1 chez les nouveau-nés ayant des parents au premier degré porteurs de génotypes HLA à haut risque[35]. Cette étude qui a récemment terminé le recrutement des participants est maintenant en cours et prévoit une période de suivi de 10 ans. Le groupe d'étude TrialNet a initié une autre étude pilote de prévention primaire centrée sur la nutrition aux États-Unis. À l'instar de l'étude TRIGR, le protocole Nutritional Intervention to Prevent Type 1 Diabetes (NIP) examinera si les suppléments nutritionnels à base d'acide gras omega-3, l'acide docosahexaénoïque (DHA) – administrés pendant la grossesse et/ou la première enfance – préviennent le développement de l'auto-immunité anti-îlots de Langerhans chez les enfants ayant des parents au premier degré atteints de DT1.

Mesures de prévention secondaire

Les études de prévention secondaire sont axées sur l'arrêt de la réaction auto-immune anti-cellules bêta *avant* l'apparition des symptômes du DT1, mais *après* la détection d'autoanticorps. L'étude ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial) a utilisé le nicotinamide comme agent de prévention secondaire. Le nicotinamide a offert une protection efficace des cellules bêta dans des modèles animaux. Cependant, chez les êtres humains, son administration chez des parents proches ICA-positifs n'a pas retardé l'apparition du DT1[36].

Le principe de la tolérance immune a été utilisé dans l'étude DPT-1, utilisant l'insuline comme autoantigène (administrée par voie orale ou parentérale) dans le but de

Tableau 2 : Études en cours/recrutant actuellement et leurs critères d'admissibilité	
Groupe d'étude TrialNet – Étude sur l'histoire naturelle du DT1	– Âge de 1 à 45 ans et parent au 1er degré d'une personne atteinte du DT1 OU – Âge de 1 à 20 ans et parent au 2e degré d'une personne atteinte du DT1
Groupe d'étude TrialNet – Étude sur l'anti-CD20 (rituximab)	– Âge de 12 à 45 ans, DT1 nouvellement diagnostiqué (dans les 90 jours suivant le diagnostic)
Groupe d'étude TrialNet – Étude de prévention avec de l'insuline par voie orale	– Âge de 3 à 45 ans; positivité confirmée des autoanticorps anti-insuline
Groupe d'étude TrialNet – Étude sur l'intervention nutritionnelle pour prévenir le diabète de type 1 (étude pilote) aux É-.U. uniquement	– Les femmes enceintes au 3e trimestre de la grossesse (> 24 semaines) peuvent être recrutées si le bébé qu'elles attendent a un parent proche atteint du DT1 – Bébés jusqu'à 5 mois, s'ils ont un parent proche atteint du DT1
Consortium de génétique du diabète de type 1	– Familles ayant la composition suivante : 2 frères ou soeurs atteints (faux jumeaux), les deux parents biologiques et jusqu'à deux pleins-frères ou pleines-sœurs non atteints

développer une réaction immunologique de type immuno-suppressive ou tolérante vis-à-vis de l'insuline[8,37]. Les participants jugés à haut risque de développer le DT1 ont reçu de l'insuline par voie parentérale, et ceux présentant un risque modéré ont reçu de l'insuline par voie orale. Le risque de diabète a été évalué sur la base du statut des autoanticorps et du taux de sécrétion d'insuline. L'analyse primaire des deux groupes de l'étude DPT-1 n'a pas révélé un effet sur le développement du DT1. Cependant, une analyse ultérieure des données du groupe ayant reçu de l'insuline par voie orale dans l'étude DPT-1 indique un effet bénéfique potentiel dans un sous-groupe de sujets présentant un titre élevé d'autoanticorps anti-insuline[37].

Afin d'examiner ces données de façon plus approfondie, le groupe d'étude TrialNet a initié une étude de prévention internationale dans laquelle de l'insuline par voie orale sera administrée à des parents proches possédant des autoanticorps anti-insuline et un autre type d'autoanticorps[37]. Les participants à l'étude prendront 1 capsule par jour (soit de placebo soit du médicament à l'étude [insuline par voie orale 7,5 mg]) pendant la période de l'étude. Le recrutement a commencé aux États-Unis et le recrutement au Canada commencera au printemps 2007.

Mesures de prévention tertiaire

Les stratégies de prévention tertiaire du DT1 sont centrées sur l'arrêt de la destruction des cellules bêta après l'apparition de la maladie, ce qui contribue à préserver la production d'insuline endogène et à réduire la probabilité de complications liées à la maladie[38]. Plusieurs médicaments ont été évalués pour ce qui est de leur efficacité en tant qu'agents de prévention tertiaire, incluant la cyclosporine, l'azathioprine et la prednisone. Des études ont révélé certains résultats positifs. Cependant, la toxicité observée de ces agents a empêché leur utilisation dans des études cliniques pour la prévention du DT1[39-42]. Des données récentes indiquent qu'un seul cycle d'anticorps monoclonal (anti-CD3) entraîne une amélioration de la réponse du C-peptide, du taux d'HbA_{1c} et du besoin d'insuline pendant au moins deux ans chez des sujets atteints de DT1 nouvellement diagnostiqué[43,44].

Le groupe d'étude TrialNet participe activement à des études de prévention tertiaire chez des sujets atteints de DT1 nouvellement diagnostiqué. Une étude menée par le groupe TrialNet utilise le mofétil de mycophénolate (MMF) et le dacluzimab (DZB) pour arrêter la destruction des cellules bêta chez des sujets nouvellement diagnostiqués. Le MMF et le DZB se sont tous deux montrés efficaces dans les régimes thérapeutiques administrés dans les cas de transplantation et sont bien caractérisés et tolérés jusqu'à présent. Le recrutement dans cette étude s'est terminé en octobre 2006; 126 sujets ont été recrutés dans le monde et les résultats devraient être publiés dans deux ans. TrialNet évalue également l'utilisation de l'anticorps monoclonal anti-lymphocytes B, le rituximab, pour préserver la fonction des cellules bêta chez les sujets atteints de DT1 nouvellement diagnostiqué. Le rituximab est utilisé dans le traitement d'autres maladies auto-immunes, incluant le lupus et

la polyarthrite rhumatoïde. Ce médicament est utilisé extensivement chez les enfants et les adultes et a une action sur la fonction des lymphocytes B, connus pour jouer un rôle dans les maladies à médiation cellulaire telles que le DT1. Le recrutement international dans cette étude est effectué dans les centres cliniques TrialNet. D'autres agents envisagés par le Groupe d'étude TrialNet incluent l'anti-CD3 conjointement ou non avec l'exénatide, la thymoglobuline et l'IL-2 conjointement au sirolimus. Le tableau 2 énumère les études en cours et leurs critères d'admissibilité.

Défis auxquels la recherche sur le DT1 sera confrontée à l'avenir

La pathogenèse et l'histoire naturelle du DT1 révèlent clairement un « dilemme au niveau du traitement »[1]. Bien qu'une intervention précoce puisse être une méthode efficace de prévention du DT1, les sujets qui présentent une auto-immunité précoce peuvent ou non développer la maladie. Par conséquent, les interventions ne doivent pas porter atteinte à la santé de ces sujets qui peuvent ne pas développer la maladie. La prochaine étude sur l'insuline par voie orale menée par le groupe TrialNet est une intervention qui entraîne peu d'effets secondaires, sinon aucun, chez les participants à l'étude. Les sujets chez qui la maladie est apparue ou quasiment apparue devraient être évalués avec soin, afin que l'on détermine la masse résiduelle de cellules bêta conjointement à l'intervention thérapeutique proposée, étant donné que l'objectif de la prévention tertiaire est de préserver les cellules bêta pancréatiques et de prolonger la production d'insuline endogène.

Seulement 15 % des patients chez qui le DT1 a été nouvellement diagnostiqué ont des antécédents familiaux de DT1, ce qui rend essentiel l'adoption d'une approche de prévention dans la population générale. Malheureusement, d'après nos connaissances actuelles de la pathogenèse du DT1, il n'est pas possible de prendre des mesures de prévention dans la population générale.

Malgré le dilemme posé par le traitement du DT1, nous avons fait d'importants progrès dans les connaissances de la pathogenèse du DT1 et la prédiction du risque. Nous connaissons davantage la complexité du processus pathogène de cette maladie et utilisons ces connaissances pour élaborer des stratégies innovatrices afin d'arrêter la destruction des cellules bêta chez les sujets nouvellement diagnostiqués ou de prévenir la maladie. Plus de 100 traitements se sont avérés prévenir le diabète dans des modèles animaux[45]. Cependant, la transposition des données provenant de ces modèles animaux à la recherche chez les êtres humains est une tâche difficile qui pose d'importants défis. Quoi qu'il en soit, plusieurs études extrêmement fondées et bien conçues sont en cours et visent à approfondir les connaissances sur la pathogenèse du DT1, les gènes associés à la maladie et les méthodes de prévention d'une plus grande destruction des cellules bêta et de la maladie en général. La recherche sur le DT1 est une phase intéressante et nous attendons de nombreux nouveaux résultats d'études.

Natasha Razack, MPH, *et* ***Diane Wherrett, M.D.,*** *FRCPC sont affiliées à la Division d'endocrinologie, Hospital for Sick Children, Université de Toronto, Toronto, Ontario.*

Références

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001;358(9277): 221-229.
2. Kaufman FR. Type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Rev* 2003;24(9): 291-300.
3. Barker JM, Barriga KJ, Yu L, et al. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3896-3902.
4. Sosenko JM, Palmer JP, Greenbaum CJ, et al. Patterns of metabolic progression to type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 2006;29(3):643-649.
5. Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler AG. Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54 Suppl 2:S25-31.
6. Redondo MJ, Eisenbarth GS. Genetic control of autoimmunity in Type I diabetes and associated disorders. *Diabetologia* 2002;45 (5):605-622.
7. Vlahos WD, Seemayer TA, Yale JF. Diabetes prevention in BB rats by inhibition of endogenous insulin secretion. *Metabolism* 1991;40(8):825-829.
8. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002;346(22):1685-1691.
9. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986;314(21):1360-1368.
10. Rich SS. Mapping genes in diabetes. Genetic epidemiological perspective. *Diabetes* 1990;39(11):1315-1319.
11. Ellis TM, Atkinson MA. Early infant diets and insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1996;347(9013):1464-1465.
12. Dahlquist GG. Viruses and other perinatal exposures as initiating events for beta-cell destruction. *Ann Med* 1997;29(5): 413-417.
13. Knip M, Akerblom HK. Environmental factors in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107 Suppl 3:S93-100.
14. Hypponen E, Kenward MG, Virtanen SM, et al. Infant feeding, early weight gain, and risk of type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care* 1999;22(12): 1961-1965.
15. Norris JM, Scott FW. A meta-analysis of infant diet and insulin-dependent diabetes mellitus: do biases play a role? *Epidemiology* 1996;7(1):87-92.
16. Graves PM, Barriga KJ, Norris JM, et al. Lack of association between early childhood immunizations and beta-cell autoimmunity. *Diabetes Care* 1999;22(10):1694-1697.
17. Hummel M, Fuchtenbusch M, Schenker M, Ziegler AG. No major association of breast-feeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB Study. *Diabetes Care* 2000;23(7):969-974.
18. Hagopian WA, Lernmark A, Rewers MJ, et al. TEDDY – The Environmental Determinants of Diabetes in the Young: an observational clinical trial. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1079:320-326.
19. Bottino R, Trucco M. Multifaceted therapeutic approaches for a multigenic disease. *Diabetes* 2005;54 Suppl 2:S79-86.
20. Barker JM. Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1210-1217.

21. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, et al. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes* 2004;53(11):3020-3023.
22. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet* 2004;36(4):337-338.
23. Ueda H, Howson JM, Esposito L, et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003;423(6939):506-511.
24. Einarsdottir E, Soderstrom I, Lofgren-Burstrom A, et al. The CTLA4 region as a general autoimmunity factor: an extended pedigree provides evidence for synergy with the HLA locus in the etiology of type 1 diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. *Eur J Hum Genet* 2003;11(1):81-84.
25. Faideau B, Larger E, Lepault F, Carel JC, Boitard C. Role of beta-cells in type 1 diabetes pathogenesis. *Diabetes* 2005;54 Suppl 2:S87-96.
26. Achenbach P, Warncke K, Reiter J, et al. Stratification of type 1 diabetes risk on the basis of islet autoantibody characteristics. *Diabetes* 2004;53(2):384-392.
27. Knip M. Natural course of preclinical type 1 diabetes. *Horm Res* 2002;57 Suppl 1:6-11.
28. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996;45(7): 926-933.
29. Sosenko JM, Palmer JP, Greenbaum CJ, et al. Increasing the accuracy of oral glucose tolerance testing and extending its application to individuals with normal glucose tolerance for the prediction of type 1 diabetes: the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 2007;30 (1):38-42.
30. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1998;128(7):517-523.
31. Keskinen P, Korhonen S, Kupila A, et al. First-phase insulin response in young healthy children at genetic and immunological risk for Type I diabetes. *Diabetologia* 2002;45(12):1639-1648.
32. Greenbaum CJ, Cuthbertson D, Krischer JP. Type I diabetes manifested solely by 2-h oral glucose tolerance test criteria. *Diabetes* 2001; 50(2):470-476.
33. Lambert AP, Gillespie KM, Bingley PJ, Gale EA, Pani MA, Van Autreve J, Van der Auwera BJ, Gorus FK, Badenhoop K (2002) Non-transmitted maternal HLA DQ2 or DQ8 alleles and risk of Type 1 diabetes in offspring: the importance of foetal or post partum exposure to diabetogenic molecules. *Diabetologia* 2003;46(4):590-591; author reply 591-592.
34. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):4037-4043.
35. Akerblom HK, Vaarala O, Hyoty H, Ilonen J, Knip M. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *Am J Med Genet* 2002; 115(1):18-29.
36. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004;363 (9413):925-931.
37. Skyler JS, Krischer JP, 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(5):1068-1076.
38. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.[see comment]. *Ann Intern Med* 1998; 128(7): 517-523.
39. Feutren G, Papoz L, Assan R, et al. Cyclosporin increases the rate and length of remissions in insulin-dependent diabetes of recent onset. Results of a multicentre double-blind trial. *Lancet* 1986;2(8499):119-124.
40. Cyclosporin-induced remission of IDDM after early intervention. Association of 1 yr of cyclosporin treatment with enhanced insulin secretion. The Canadian-European Randomized Control Trial Group. *Diabetes* 1988;37(11):1574-1582.
41. Silverstein J, Maclaren N, Riley W, Spillar R, Radjenovic D, Johnson S. Immunosuppression with azathioprine and prednisone in recent-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;319(10):599-604.
42. Harrison LC, Colman PG, Dean B, Baxter R, Martin FI. Increase in remission rate in newly diagnosed type I diabetic subjects treated with azathioprine. *Diabetes* 1985;34(12):1306-1308.
43. Herold KC, Gitelman SE, Masharani U, et al. A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3gamma1(Ala-Ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54(6):1763-1769.
44. 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(25):2598-2608.
45. Atkinson MA, Leiter EH. The NOD mouse model of type 1 diabetes: as good as it gets? *Nat Med* 1999;5(6):601-604.

Réunions scientifiques à venir

2 au 5 juin 2007
The Endocrine Society
89e réunion annuelle – ENDO 07
The Metro Center
Toronto, Ontario
Renseignements : www.endo-society.org

22 au 26 juin 2007
67e réunion scientifique de l'American Diabetes Association
Chicago, Illinois
Renseignements : scientificsessions.diabetes.org

10 au 13 juin 2007
76e réunion annuelle de la Société européenne d'athérosclérose
Helsinki, Finlande
Renseignements : Secrétariat du Congrès
Tél. : 41-229-080-488
Site Web : eas-society.org

Dr D. Wherrett et Natasha Razack, MPH, déclarent qu'elles n'ont aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cet publication.

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 correspondence. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

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

© 2007 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. MD*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée 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.

118-055F

SNELL