

DIAGNOSTIC PRÉCOCE ET PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 1 : Rôle du Registre Belge du Diabète

I. WEETS (1), I. TRUYEN (1), J-C. PHILIPS (2), F. GORUS (1)

RÉSUMÉ : Le processus pathologique du diabète de type 1 est amorcé des années avant le diagnostic clinique et est souvent associé à des auto-anticorps circulants dirigés contre les antigènes des cellules des îlots. Une fois le diagnostic posé, le traitement de substitution insulinaire ne permet pas d'éviter totalement les complications chroniques consécutives à l'hyperglycémie. Une prévention efficace a pour but d'empêcher l'apparition de ces complications chroniques. Toutes les personnes porteuses d'anticorps ne développent pas nécessairement un diabète de type 1 et, en cas de progression, la cinétique de destruction des cellules β varie fortement d'un individu à l'autre. C'est pourquoi, il est important de caractériser et de suivre cliniquement de grands groupes représentatifs de patients et de personnes à risque (par exemple, les apparentés au premier degré de patients diabétiques de type 1) afin de définir des critères pour la sélection de sujets présentant un risque homogène de diabète (et donc de complications) en vue d'une stratégie de prévention. En Belgique, le Registre Belge du Diabète (Belgian Diabetes Registry - BDR) a déjà réuni des données épidémiologiques, cliniques et biologiques de plus de 4000 patients et de plus de 7000 apparentés. La recherche de marqueurs auto-immuns, génétiques et hormonaux permet de détecter les personnes à haut risque de destruction rapide des cellules β en vue de leur inclusion dans des études de prévention.

MOTS-CLÉS : Diabète - Prédiction - Prévention - Auto-anticorps - Gènes HLA - Marqueurs hormonaux

DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU DIABÈTE DE TYPE 1: INTÉRÊT

En Occident, le risque de développer un diabète avoisine les 10%. La plupart des patients développent la maladie tardivement, habituellement sous la forme d'un diabète de type 2. Bien que les diabétiques de type 1 ne représentent qu'à peine 10% de tous les patients diabétiques, cette minorité génère un nombre disproportionné de complications chroniques de la maladie (environ 50%). Cette forme de la maladie donne, en effet, habituellement lieu à un dérèglement glycémique plus marqué. En plus, elle représente la forme prédominante chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte (1,2). A l'échelle mondiale, on observe en outre une augmentation du nombre de cas de diabète de type 1 chez l'enfant (surtout en dessous de 5 ans) (3). Cette tendance s'observe également en Belgique : nous avons vu une augmentation de l'incidence chez les enfants en dessous de 15 ans, en parallèle avec une diminution relative chez les jeunes adultes (figure 1) (4). On constate donc qu'il ne s'agit pas d'une augmenta-

EARLY DIAGNOSIS AND PREVENTION OF TYPE 1 DIABETES : ROLE OF THE BELGIAN DIABETES REGISTRY

SUMMARY : The pathological process of type 1 diabetes starts many years prior to clinical diagnosis and is often accompanied by the appearance of circulating autoantibodies directed against islet cell antigens. Once diagnosed, insulin substitution therapy cannot totally prevent the development of chronic complications of hyperglycaemia. Efficient intervention aims at preventing the development of chronic complications. All antibody-positive subjects do not necessarily develop type 1 diabetes and, in case of progression, the destruction kinetics of β cells may vary from one individual to another. Therefore, it is important to characterise and follow large representative groups of patients and subjects at risk (e.g. first degree relatives of patients with type 1 diabetes) to define selection criteria for subjects with an homogeneous risk of diabetes (and thus of complications) and consider a prevention strategy. The Belgian Diabetes Registry (BDR) has collected epidemiological, clinical and biological data from more than 4000 patients and more than 7000 first degree relatives. The detection of immune, genetic and hormonal markers allows to identify subjects at risk of rapid destruction of residual β cells in view of their participation in prevention trials.

KEYWORDS : Prediction - Prevention - Diabetes - Autoantibodies - HLA-genes - Hormonal markers

tion globale du nombre de cas chez les moins de 40 ans, mais plutôt d'une apparition plus précoce de la maladie (4). Chez un nombre croissant de patients, divers tissus sont donc exposés de plus en plus tôt à des taux élevés de glucose, ce qui fait craindre une augmentation des complications chroniques du diabète au cours des prochaines décennies. Le traitement symptomatique actuel du diabète de type 1 ne permet pas de guérir la maladie, ni d'éviter totalement ses complications chroniques.

Dans la majorité des cas, le diabète de type 1 est causé par une attaque auto-immune du pancréas endocrine, caractérisée par une infiltration des îlots de Langerhans par des cellules mononucléaires et des lymphocytes ("insulite") se soldant par la destruction de la plupart des cellules β productrices d'insuline (5). Ce processus pathologique sous-jacent peut démarrer de nombreuses années avant la manifestation clinique, par le biais d'une interaction de facteurs environnementaux et de facteurs génétiques prédisposants (entre autres, certains polymorphismes du gène HLA-DQ). Il est, en général, associé à l'apparition d'auto-anticorps circulants dirigés contre des antigènes des cellules β (par exemple, des composantes non identifiées du cytoplasme des cellules des îlots de Langerhans [ICA], ou des cibles spécifiques telles la glutamate décar-

(1) Registre Belge du Diabète, Avenue du Laerbeek 101, 1090 Bruxelles

(2) Résident spécialiste, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques (Pr. A.J. Scheen), CHU Sart Tilman, 4000 Liège

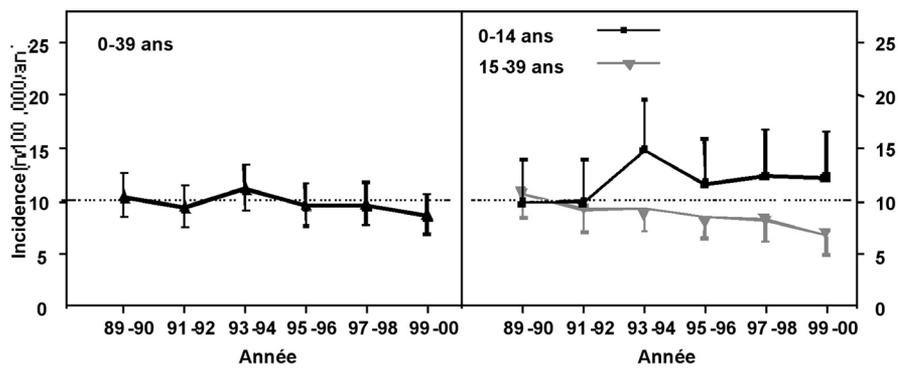


Figure 1: Evolution de l'incidence du diabète de type 1 en Belgique (1989-2000)

boxylase [GADA], la tyrosine phosphatase IA-2 [IA-2A] et l'insuline [IAA]) (6). Toutes les personnes porteuses de ces anticorps n'évolueront pas nécessairement vers le diabète clinique, notamment en raison de divers facteurs génétiques qui accélèrent ou ralentissent le processus. La phase préclinique peut, en outre, avoir une durée très variable et évoluer par poussées, voire entrer spontanément en rémission (2,5,7). En cas de progression, une augmentation de la sollicitation métabolique d'une masse réduite de cellules β induira d'abord des modifications hormonales subtiles, telle une diminution du pic précoce d'insuline au cours d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (HGPIV) et une augmentation relative des taux de pro-insuline. Plus tard, lorsque la masse résiduelle de cellules β "surmenées" ne sera plus capable de satisfaire les besoins en insuline, l'hyperglycémie et les symptômes associés déboucheront sur le diagnostic clinique de diabète. Au cours des années suivantes, la destruction progressive des cellules β induira une accentuation des variations de la glycémie et donc du risque de complications chroniques (figure 1). Ici aussi, la destruction de la masse résiduelle de cellules β peut se faire à différentes vitesses et des marqueurs biologiques (entre autres, des auto-anticorps) peuvent contribuer à identifier les patients à haut risque d'évoluer rapidement vers un diabète de type 1 (5,7).

Les marqueurs auto-immuns permettent donc de dépister le processus infraclinique et – éventuellement en association avec des marqueurs hormonaux et génétiques – de détecter les personnes à haut risque de diabète (et donc de complications ultérieures) afin de leur proposer de participer à des études de prévention.

LE DIABÈTE DE TYPE 1: UNE MALADIE HÉTÉROGÈNE

Le diabète de type 1 étant une maladie hétérogène du point de vue de l'épidémiologie (1), des lésions histopathologiques sous-jacentes (5), de la sévérité de la présentation clinique, de la vitesse de progression de la destruction des cellules β et des marqueurs biologiques associés (2), il est crucial que les études concernant la prédiction et la prévention du diabète aient lieu dans des populations représentatives. Les registres du diabète – qui, dans la mesure du possible, recrutent de nouveaux patients diabétiques avec leur famille dans une région déterminée et conduisent en parallèle des études épidémiologiques, biologiques et cliniques – sont un outil précieux. Ils constituent une source de données qui, à terme, permettra d'affiner l'évaluation du risque dans l'optique de la composition de groupes d'étude homogènes pour les interventions préventives et, éventuellement, de réduire le nombre de tests et de prélèvements sanguins requis.

Depuis 1989, le Registre Belge du Diabète (Belgian Diabetes Registry – BDR) recueille, en collaboration avec plus de 200 diabétologues, pédiatres et chercheurs de toutes les universités belges et de la plupart des centres de diabétologie conventionnés non-universitaires, les données (via un court questionnaire et une prise de sang) de patients récemment diagnostiqués (actuellement $n > 4000$) et de leurs apparentés au premier degré de moins de 40 ans (actuellement $n > 7000$). La limite d'âge plus élevée, l'enregistrement de tous les types de diabète dans cette tranche d'âge et l'approche multidisciplinaire distinguent le BDR de la plupart des autres registres du diabète de type 1 (habituellement limités aux enfants en dessous de 15 ans) et créent ainsi en Belgique un cadre d'étude pratiquement unique au monde.

PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 1 : STRATÉGIES

La prévention vise à éviter l'hyperglycémie et/ou des complications chroniques; elle peut intervenir à différentes phases du processus pathologique (figure 2). La *prévention primaire* – éviter d'exposer les personnes génétiquement prédisposées à des facteurs déclenchants externes connus – serait idéale mais, jusqu'à présent, elle s'est révélée inefficace en raison du manque de connaissance de ces facteurs (2,7,8).

La *prévention secondaire* tente, par le biais d'interventions pharmacologiques, de freiner le processus pathologique préclinique. Cela requiert le développement, d'une part, de critères objectifs pour l'identification et le suivi au stade infraclinique sur la base de marqueurs biologiques et, d'autre part, de stratégies pour en ralentir ou arrêter l'évolution. Des études chez des cobayes et des expériences pilotes chez l'être humain ont suggéré qu'il existait pour cela un certain nombre de molécules aux effets secondaires acceptables (9-11). Plusieurs études d'intervention internationales ont récemment été lancées chez des apparentés positifs pour les anticorps et certaines ont déjà permis de tirer des conclusions. Les stratégies de prévention secondaire comprennent, d'une part, la protection des cellules β résiduelles en favorisant leur résistance contre des agressions (par exemple via l'administration orale de mégadoses de nicotinamide). L'étude ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial) montre toutefois que des doses élevées de nicotinamide (niacine ou vitamine B3) n'auraient aucun effet sur la

vitesse de progression vers le diabète chez les apparentés au premier degré ICA-positifs (12,13). D'autre part, on peut tenter de rendre le système immunitaire moins agressif, voire tolérant, envers les cellules β résiduelles par l'administration systémique (de fragments) d'auto-antigènes (par exemple, des fragments d'insuline ou de la heat shock protein 60 – hsp60) (14) ou de produits leucocytaires (IL-4, par exemple) (15), comme on l'a déjà fait avec succès chez des animaux de laboratoire. On peut également tenter d'agir simultanément sur les cellules β et le système immunitaire. L'administration prophylactique, par voie parentérale, d'insuline métaboliquement active – qui induirait à la fois une modulation du système immunitaire via l'administration d'un auto-antigène (insuline) ainsi qu'une mise au repos des cellules β avec diminution de l'expression de l'auto-antigène et donc de l'antigénicité des cellules β – en est un exemple. Dans les modèles animaux, l'apparition d'un diabète et d'une insulite peuvent ainsi être prévenues (16). Cette approche a été testée à grande échelle dans une étude randomisée américaine – le Diabetes Prevention Trial Type 1 (DPT-1) – qui a évalué l'effet d'injections prophylactiques d'insuline (à longue durée d'action) chez des apparentés au premier et au second degré ICA-positifs de sujets diabétiques de type 1 (17,18). Dans cette étude, l'administration parentérale d'insuline ne semble pas influencer favorablement la progression vers le diabète.

Depuis quelque temps, de plus en plus d'éléments – en partie recueillis en Belgique – sug-

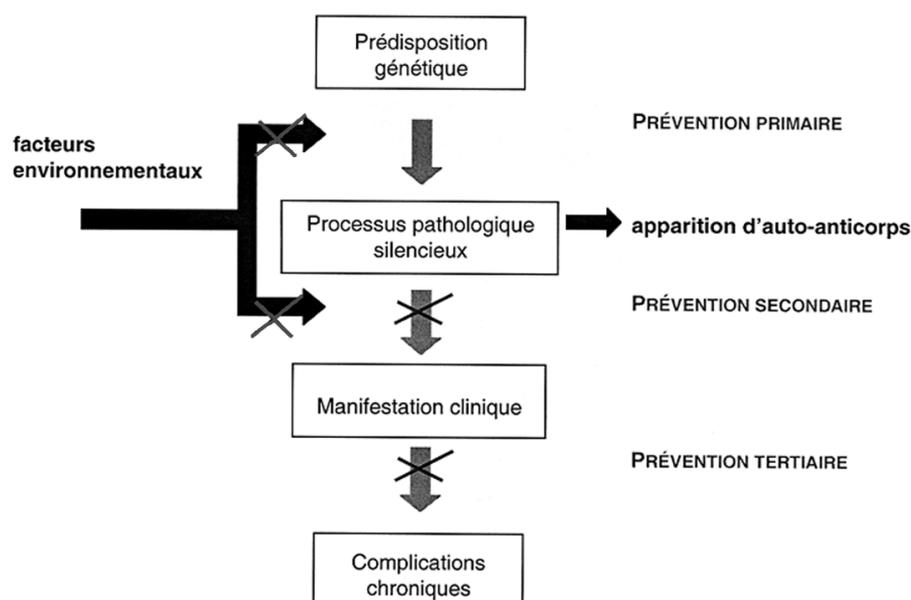


Figure 2: Différents stades du diabète de type 1 et stratégies envisagées afin de prévenir les complications chroniques.

gèrent un rôle possible de la résistance à l'insuline, de l'obésité et/ou d'une croissance rapide dans l'initiation ou la promotion du processus pathologique infraclinique du diabète de type 1. Si cela se confirme, il y aurait éventuellement là une raison de tester des interventions en matière de style de vie en guise de prévention primaire ou secondaire dans cette forme de la maladie (4,7,8,19-21).

Enfin, la *prévention tertiaire* tente de limiter les variations glycémiques et les complications chroniques après l'apparition clinique d'un diabète de type 1. Chez les patients récemment diagnostiqués ayant un nombre suffisant de cellules β fonctionnelles, on peut tenter, via une intervention immunologique (par exemple via l'administration d'anticorps monoclonaux dirigés contre les molécules activatrices des lymphocytes) (22), de prévenir la destruction ultérieure des cellules β , d'en préserver la masse résiduelle et donc d'induire une rémission de longue durée et/ou de limiter les variations glycémiques. Chez les patients diabétiques de type 1 qui ont déjà perdu toutes leurs cellules β après le diagnostic – et qui n'entrent donc plus en ligne de compte pour l'intervention immunologique dont il a été question ci-dessus – on peut tenter de rétablir l'homéostasie du glucose en induisant *in vivo* la production de cellules β ou en transplantant des cellules β exogènes (9,23,24).

Dans la prévention – qu'elle soit primaire, secondaire ou tertiaire –, il est important de sélectionner des groupes présentant un risque homogène de destruction (ultérieure) des cellules β afin de limiter le nombre de sujets nécessaires pour démontrer un effet significatif de l'intervention testée et augmenter l'efficacité de ces études.

Lorsqu'à terme, un traitement préventif efficace aura été trouvé chez les apparentés du premier degré, l'efficacité de la prédiction et de la prévention du diabète pourra être testée dans la population générale. Ce n'est que lorsque l'efficacité de la prédiction et la prévention du diabète aura été démontrée dans la population générale que l'on pourra espérer réduire l'incidence de la maladie puisque la plupart des patients diabétiques sont des cas sporadiques, sans patient diabétique connu dans la famille.

PRÉDICTION BIOLOGIQUE DU DIABÈTE DE TYPE 1 CHEZ LES APPARENTÉS AU PREMIER DEGRÉ

Depuis 1996, plus de 7000 apparentés au premier degré (frères/sœurs, descendants et parents) de patients diabétiques de type 1 ont été

recrutés par le BDR dans le cadre du programme de recherche «FWO-Levenslijn» sur la prédiction et la prévention du diabète de type 1. Ils font, pendant 4 ans au moins, l'objet d'un suivi clinique et biologique. Les apparentés subissent chaque année une prise de sang pour dosage de la glycémie et recherche des auto-anticorps (ICA, GADA, IA-2A, IAA), des marqueurs de risque génétique (génotypage HLA-DQ) et des marqueurs hormonaux (peptide C, pro-insuline). Plus de 60 apparentés ont déjà développé un diabète de type 1 pendant leur suivi. Cette étude a permis d'identifier un certain nombre de facteurs de risque de progression vers le diabète de type 1.

Le risque de progression vers le diabète augmente avec le nombre d'anticorps détectés (IAA, ICA, GADA et/ou IA-2A); elle varie toutefois aussi en fonction du type d'anticorps présents. Les apparentés au premier degré IA-2A-positifs évoluent plus rapidement vers le diabète (>50% dans les 5 ans) que les apparentés positifs pour les IAA, les ICA et/ou les GADA (25). Lorsque les apparentés positifs pour un même nombre d'anticorps moléculaires (par exemple 2 anticorps au choix parmi les IAA, les GADA et les IA-2A) sont classés en fonction de la présence ou de l'absence d'IA-2A, la progression vers le diabète est plus rapide en cas de positivité pour ce marqueur spécifique. Des données récentes montrent que l'évolution vers le diabète est encore plus rapide (environ 70% de progression dans les 5 ans) lorsque les apparentés IA-2A-positifs sont également porteurs du génotype à haut risque HLA-DQ2/DQ8 (26) ou lorsqu'on observe un rapport pro-insuline/peptide C élevé (rapport PI/C, déterminé sur des prélèvements de sang effectués "au hasard"); cette dernière combinaison est beaucoup plus sensible pour la détection du pré-diabète que la positivité combinée IA-2A et DQ2/DQ8. Le rapport PI/C déterminé "au hasard" est, en outre, un paramètre dynamique qui convient pour le dépistage à grande échelle et peut donc, en association avec les IA-2A, remplacer les marqueurs génétiques (I. Truyen et al, résultats soumis).

Chez les apparentés qui restent IA-2A-négatifs, la présence d'autres anticorps (ICA, GADA et/ou IAA) est également associée à une progression significativement plus importante vers le diabète qu'en absence de ces marqueurs immunologiques; elle reste toutefois inférieure à 10% dans les 5 ans (26, I Truyen et al, résultats soumis). Via une détermination répétée de paramètres dynamiques (taux d'anticorps et taux hormonaux) (7, 27-29) et leur association à

d'autres données complémentaires (par exemple, des paramètres biologiques et anthropométriques associés à l'inflammation, l'adiposité centrale et la résistance à l'insuline) (7,19-21), on tentera, à l'avenir, d'améliorer encore la spécificité du dépistage, surtout chez les apparentés positifs pour les anticorps mais négatifs pour les IA-2A.

ETUDES DE PRÉDICTION ET DE PRÉVENTION EN BELGIQUE

Sur base de l'étude des marqueurs chez les apparentés au premier degré, une stratification provisoire du risque a été réalisée pour cette population (tableau I); à terme, elle pourra être encore affinée à l'aide des observations récentes (cf. supra) et permettra de mettre sur pied des études de prévention plus efficaces à l'intention des personnes à risque.

Les apparentés qui présentent des anticorps IA-2A lors d'au moins un prélèvement sanguin sont considérés comme des sujets à haut risque de développer un diabète de type 1 (>50% de progression dans les 5 ans). Ce groupe représente moins de 2% des apparentés. Si un certain nombre d'autres conditions sont remplies, les apparentés IA-2A positifs peuvent participer à une étude belge de prévention utilisant l'insuline. Cette étude de *prévention secondaire* lancée par le BDR évalue, chez les frères/soeurs ou descendants IA-2A positifs, l'effet de l'administration sous-cutanée d'insuline rapide sur la progression vers le diabète. Le protocole de cette étude belge diffère suffisamment de celui de l'étude américaine (notamment au niveau de la sélection des sujets et de la nature et du moment d'administration de l'insuline) pour justifier la

poursuite de l'expérience en dépit des résultats négatifs de l'étude DPT-1 (17,18).

Les apparentés IA-2A négatifs qui, au cours des 4 ans de suivi, présentent au moins une fois un ou plusieurs types d'anticorps ont un risque modéré mais cependant significatif de diabète dans les 4 ans (environ 1 chance sur 15) (tableau I). Ce groupe représente environ 7% des apparentés. Après 4 ans, ils sont informés de leur risque et se voient proposer un suivi annuel afin d'arriver à une identification plus précise de la minorité de personnes présentant un risque relativement élevé dans cette catégorie et du groupe plus important de personnes chez qui la progression est lente ou inexistante. Chez plus de 90% des apparentés, on ne détecte aucun anticorps pendant le suivi de 4 ans et il n'y a pas de risque accru de diabète. Après 4 ans, ils peuvent être rassurés quant à leur risque et sont invités à une réévaluation du risque 4 ans plus tard (30) (tableau I).

Dans le cadre de *la prévention tertiaire*, le BDR a soutenu le recrutement et le suivi de patients diabétiques de type 1 récemment diagnostiqués et possédant encore un nombre suffisant de cellules β fonctionnelles dans le cadre d'une grande étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo. Cet essai clinique étudie l'effet protecteur, sur ces cellules β , de l'administration intraveineuse d'anticorps anti-CD3 aglycosyl non-mitogènes humanisés. et est organisé par le Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) Center for Beta Cell Therapy in Europe (Bruxelles) dont le directeur est le Prof. D. Pipeleers, VUB (22). Les premiers résultats sont attendus d'ici peu.

Par le biais de la détermination de marqueurs biologiques de la destruction rapide des cellules β , le BDR contribue également à la sélection et

TABLEAU I: DÉTERMINATION DU RISQUE DE DIABÈTE DE TYPE 1 CHEZ LES APPARENTÉS AU PREMIER DEGRÉ.

Caractéristique	Risque élevé	Risque moyen	Risque faible
Période d'observation	une seule fois	4 ans	4 ans
Marqueur	IA-2A	≥ 1 type d'anticorps* (mais pas IA-2A)	aucun anticorps
Prévalence	1 à 2%	environ 7%	> 90%
Risque de diabète dans les 4 ans	> 1/2	environ 1/15	< 1/100
Proposition de suivi	participation à une étude de prévention† au moyen d'insuline	prise de sang annuelle‡	prise de sang tous les 4 ans

* IAA, GADA et/ou ICA ; † un certain nombre d'autres critères doivent être remplis ; ‡ d'autres études dans cette population tenteront de définir des critères pour l'identification d'un petit groupe d'apparentés chez qui le risque est supérieur à 1/15 et d'un groupe important chez qui le risque est moindre.

au suivi des patients diabétiques candidats à une *transplantation de cellules β* (23,24,31). Ce traitement a été lancé avec le soutien du JDRF. A l'heure actuelle, 70 patients ont déjà bénéficié d'une transplantation de cellules β . Des conditions ont été définies pour la survie du greffon avec probabilité élevée d'insulino-indépendance dans les 6 mois. On s'efforce actuellement de préserver aussi longtemps que possible la fonction du greffon, même après diminution progressive de l'immunosuppression chronique.

CONCLUSION

Le Registre Belge du Diabète est une initiative multicentrique et multidisciplinaire de longue durée qui se consacre à l'étude épidémiologique, biologique et clinique du diabète avant l'âge de 40 ans. Cette association a non seulement permis de cartographier l'ampleur du problème médical qu'est le diabète dans cette catégorie d'âge, mais a aussi contribué à développer une vision et des stratégies en matière de dépistage précoce et de prévention de la maladie et de ses complications invalidantes. L'objectif est d'arriver à long terme à une stratégie de prévention efficace des complications du diabète. Plus d'informations concernant le BDR et les études cliniques en cours peuvent être obtenues aux adresses suivantes:

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier tous les collaborateurs du BDR qui ont contribué à la collecte et le traitement d'informations et d'échantillons. Les activités du BDR sont soutenues financièrement par le FNRS, le FWO Vlaanderen et les Communautés française et flamande de Belgique.

RÉFÉRENCES

- Krolewski AS, Warram JH, Rand LI et al.— Epidemiologic approach to the etiology of type 1 diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med*, 1987, **317**, 1390-1398.
- Gorus FK, Belgian Diabetes Registry.— Diabetes registries and early biological markers of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*, 1997, **13**, 247-274.
- Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M et al.— Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes: the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*, 1999, **42**, 1395-1403.
- Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MV et al.— The incidence of type 1 diabetes in the age group 0-39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000: evidence for earlier disease manifestation. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 840-846.
- Pipeleers DG, Ling ZD.— Pancreatic β -cells in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Metab Rev*, 1992, **8**, 209-227.
- Gorsuch AN, Spencer KM, Lister J et al.— Evidence for a long prediabetic period in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Lancet*, 1981, **2**, 1363-1365.
- Gorus FK, Pipeleers DG, Belgian Diabetes Registry.— Prospects for predicting and stopping the development of type 1 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2001, **15**, 371-389.
- Philips JC, Scheen AJ, le Registre Belge du Diabète.— Stratégies de prévention du diabète de type 1 : le point en 2003. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 211-219.
- Slover RH, Eisenbarth GS.— Prevention of type 1 diabetes and recurrent beta cell destruction. *Endocr Rev*, 1997, **18**, 241-258.
- Gale EAM.— Nicotinamide: potential for prevention of type 1 diabetes? *Horm Metab Res*, 1996, **26**, 361-364.
- Keller RJ, Eisenbarth GS, Jackson RA.— Insulin prophylaxis in individuals at high risk of type 1 diabetes. *Lancet*, 1993, **341**, 927-928.
- European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group.— European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before onset of type 1 diabetes. *Lancet*, 2004, **363**, 925-931.
- Philips JC, Scheen A, le Registre belge du Diabète.— Essai de préservation du diabète de type 1 par le nicotinamide: leçons positives d'un essai clinique négatif (ENDIT). *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 672-675.
- Ramiya VK, Maclaren NK.— Immunotherapies in diabetes. *Trends Endocrinol Metab*, 1996, **7**, 252-257.
- Cameron MJ, Arreaza GA, Waldhauser L et al.— Immunotherapy of spontaneous type 1 diabetes in non obese diabetic mice by systematic interleukin-4 treatment employing adenovirus vector mediated gene transfer. *Gene Therapy*, 2000, **7**, 1840-1846.
- Atkinson MA, Maclaren NK, Luchetta R et al.— Insulinitis and insulin-dependent diabetes in NOD mice reduced by prophylactic insulin therapy. *Diabetes*, 1990, **39**, 933-937.
- Diabetes Prevention Trial – Type 1 Study Group.— Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 1685-1691.
- Philips JC, Scheen A, le Registre belge du Diabète.— Essais de préservation des cellules β à la phase initiale du diabète de type 1: résultats négatifs avec l'insuline retard, mais prometteurs avec un anticorps monoclonal anti-CD3. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 413-417.
- Hyppönen E, Virtanen SM, Kenward MG et al.— Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diabetes Care*, 2000, **23**, 1755-1760.
- Weets I, Van Autreve J, Van der Auwera B et al.— Male-to-female excess in diabetes diagnosed in early adulthood is not specific for the immune-mediated form nor is it HLA-DQ restricted: possible relation to increased body mass index. *Diabetologia*, 2001, **44**, 44-47.
- Wilkin TJ.— The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*, 2001, **44**, 914-922.

22. Bolt S, Routledge E, Lloyd I et al.— The generation of a humanized, non-mitogenic CD3 monoclonal antibody which retains in vitro immunosuppressive properties. *Eur J Immunol*, 1993, **23**, 403-411.
23. Keymeulen B, Ling ZD, Gorus FK et al.— Implication of standardized β -cell grafts in a liver segment of IDDM patients: graft and recipient characteristics in two cases of insulin-independence under maintenance immunosuppression for prior kidney graft. *Diabetologia*, 1998, **41**, 452-459.
24. Philips JC, Radermecker R, Scheen A, le Registre belge du Diabète.— La transplantation d'îlots de langerhans ou de cellules β : un pas vers la guérison du diabète ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 83-87.
25. Decochez K, De Leeuw IH, Keymeulen B et al.— IA-2 autoantibodies predict impending Type 1 diabetes in siblings of patients. *Diabetologia*, 2002, **45**, 1658-1666.
26. Decochez K, Truyen I, Van der Auwera B et al.— Combined positivity for HLA DQ2/DQ8 and IA-2 antibodies defines populations at high risk of developing type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2005, in press.
27. Yu J, Yu L, Bugawan TL et al.— Transient antiislet autoantibodies: infrequent occurrence and lack of association with "genetic" risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85**, 2421-2428.
28. Savola K, Läärä E, Vähäsalo P et al.— Dynamic pattern of disease-associated autoantibodies in siblings of children with type 1 diabetes: a population based study. *Diabetes*, 2001, **50**, 2625-2632.
29. Gorus FK, Vandewalle CL, Dorchy H et al.— Influence of age on the associations among insulin autoantibodies, islet cell antibodies, and HLA DQA1*0301-DQB1*0302 in siblings of patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Belgian Diabetes Registry. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, **78**, 1172-1178.
30. Vandemeulebroucke E, Crenier L, Gorus F.— Le Registre belge du Diabète (RBD): un instrument pour réaliser des études cliniques portant sur la prévention et la guérison du diabète. Première partie: études chez les patients. *Journal de l'ABD*, 2003, **46**, 7-10
31. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA et al.— Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 230-238.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. Ilse Weets, Avenue du Laerbeek 101, 1090 Bruxelles
e-mail: contact@bdronline.be