

DEPISTAGE, PREDICTION ET PREVENTION DU DIABETE DE TYPE 1 ROLE DU REGISTRE BELGE DU DIABETE

SCREENING, PREDICTION AND PREVENTION OF TYPE 1 DIABETES ROLE OF BELGIAN DIABETES REGISTRY

H. Dorchy

Clinique de Diabétologie, H.U.D.E.R.F., U.L.B.

RESUME

Depuis 1989, sont enregistrés dans le Registre Belge du Diabète (RBD), les nouveaux patients diabétiques de type 1 et leurs apparentés au premier degré âgés de moins de 40 ans. L'incidence du diabète de type 1 est de 11,8 pour 100.000 avant l'âge de 15 ans et de 8,9 entre 15 et 40 ans. Avant l'âge de 15 ans, le diabète touche également les garçons et les filles, mais ensuite le rapport hommes/femmes s'élève à 1,7. La durée médiane des symptômes avant le diagnostic est de 3 semaines chez les patients de moins de 15 ans, contre 8 semaines entre 15 et 40 ans. Les données du RBD tendent à montrer une plus grande « agressivité » du diabète chez les enfants que chez les adultes.

Des auto-anticorps précèdent et accompagnent les manifestations cliniques de la maladie. Plus de 90 % des patients diabétiques de type 1 présentent au moins 1 type d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes des cellules β . Cependant, la nature des marqueurs biologiques a tendance à varier avec l'âge. La présence d'auto-anticorps chez les apparentés au premier degré de patients connus permet de détecter la maladie au stade préclinique et d'étudier l'efficacité d'interventions préventives chez les sujets à risque. Plusieurs études internationales ont déjà été lancées.

Rev Méd Brux 1999 ; 1 : 15-20

ABSTRACT

Since 1989, all incident cases of type 1 diabetes mellitus and their first-degree relatives younger than 40 years are entered in the Belgian Diabetes Registry (BDR). The incidence of type 1 diabetes is 11.8/100.000 in subjects younger than 15 years and 8.9/100.000 in subjects aged 15 to 40 years. Before 15 years of age, the cases are evenly divided between males and females, whereas in the older group the male-to-female ratio is 1.7. The median duration of symptoms at diagnosis is 3 weeks in patients younger than 15 years versus 8 weeks in those aged 15 to 40 years. The data of the BDR suggest that type 1 diabetes may be more « aggressive » in children than in adults.

Autoantibodies are detectable before and during the clinical onset of type 1 diabetes. Over 90 % of patients with type 1 diabetes have at least one type of autoantibody directed to β -cell antigens. However, the nature of biological markers present at clinical onset tends to vary with age. Detection of autoantibodies in first-degree relatives of patients allows to diagnose the disease at a preclinical stage and to evaluate relatively safe preventive interventions in high-risk subjects. Several international studies in this area have been started.

Rev Méd Brux 1999 ; 1 : 15-20

Key words : type 1 diabetes mellitus, epidemiology, incidence, prediction, auto-antibodies, prevention

Depuis 1989, nous disposons, en Belgique, d'un registre (Registre Belge du Diabète (RBD)) des nouveaux patients diabétiques et de leurs apparentés au premier degré de moins de 40 ans qui sont à plus haut risque de diabète de type 1^{1,2}. Le RBD permet d'effectuer des **études épidémiologiques** (incidence du diabète de type 1), **cliniques** (manifestations inaugurales) et **biologiques** (marqueurs génétiques et immunologiques). Dans un proche avenir, il pourrait participer à des études de prévention du diabète. Le but de cet article est de montrer, dans ces domaines, quelques apports importants du RBD, en les situant dans l'histoire naturelle de l'évolution du prédiabète vers le diabète.

Sur le plan pratique¹, le RBD donne à tous les médecins la possibilité de :

- 1) s'assurer que leurs patients (surtout au-delà de 30 ans) ont réellement un diabète de type 1 ;
- 2) définir, par un suivi annuel jusqu'à l'âge de 40 ans, le risque de diabète chez les apparentés au premier degré des sujets ayant un diabète de type 1 ;
- 3) suivre la phase de « prédiabète » pour identifier les individus susceptibles à l'avenir de bénéficier d'une intervention préventive visant à freiner ou arrêter l'évolution vers le diabète. Le RBD est gratuit pour les patients et leur famille proche. Il suffit au médecin traitant de contacter le RBD par téléphone (02/477 45 46) ou par télécopie (02/477 45 63) pour s'informer des possibilités et des moyens d'acheminement des prélèvements sanguins.

Son adresse est : Registre Belge du Diabète, avenue du Laarbeek, 101, 1090 Bruxelles.

INCIDENCE ET MANIFESTATIONS INAUGURALES DU DIABETE DE TYPE 1

D'après le RBD, l'incidence du diabète de type 1 en Belgique est de 11,8 pour 100.000 avant l'âge de 15 ans et de 8,9 entre 15 et 40 ans². Avant l'âge de 15 ans, le diabète touche également les garçons et les filles, mais ensuite le rapport hommes/femmes atteint 1,7³. Le Tableau 1 résume quelques aspects de la collecte systématique des données anamnestiques et biologiques chez 1466 sujets âgés de moins de 40 ans au moment du diagnostic³. La durée médiane des symptômes typiques (polyurie, polydipsie, amaigrissement, asthénie) qui précèdent le diagnostic de diabète est de 3 semaines chez les patients de moins de 15 ans, contre 8 semaines entre 15 et 40 ans. La perte de poids, l'asthénie, la cétonurie et l'épuisement des cellules β, mesuré par le **peptide C**, sont plus importants chez les sujets plus jeunes. Le sous-groupe des enfants de moins de 8 ans au moment du diagnostic, se caractérise, en comparaison avec les enfants de 8 à 14 ans, par une hémoglobine glyquée et un peptide C plus bas.

Tableau 1 : Données cliniques et biologiques au moment du diagnostic de diabète de type 1 chez des patients âgés de moins de 40 ans, inclus dans le Registre Belge du Diabète³.

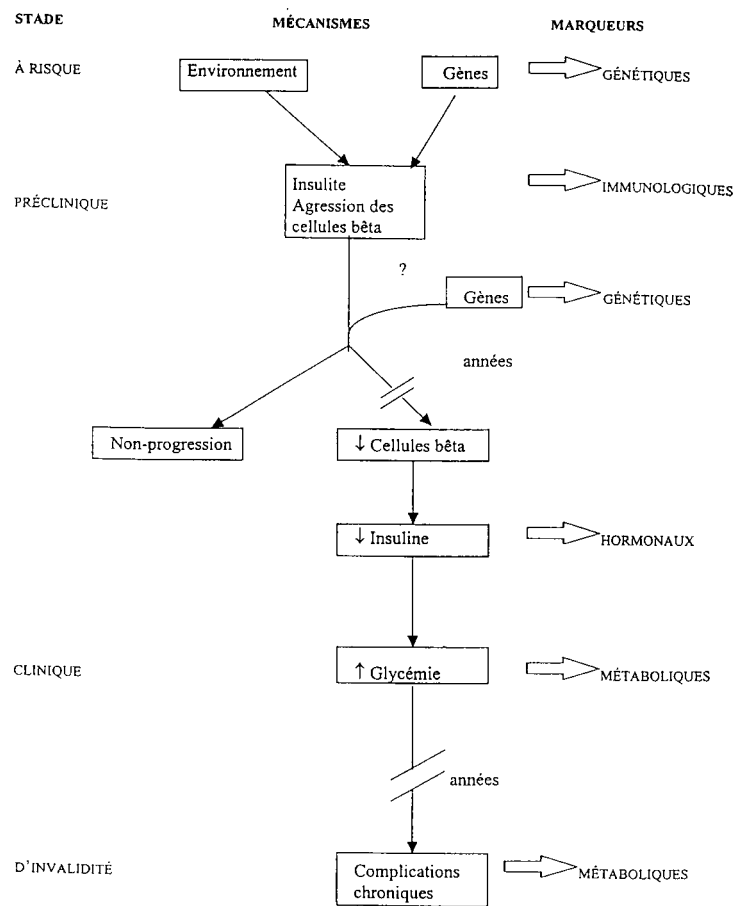
Paramètres (unités)	0-14 ans*	15-39 ans*	p
Nombre de sujets	581	885	
Homme/Femme (rapport)	289/292 (1,0)	552/333 (1,7)	<0,001*
Polyurie, polydipsie (%)	92	92	>0,05*
Amaigrissement (%)	82	88	<0,05*
Fatigue (%)	61	69	<0,05*
Au moins 1 symptôme (%)	95	96	>0,05*
Durée des symptômes (semaines)			
• valeur médiane	3	8	<0,001**
• écart interquartile (P ₂₅ -P ₇₅)	1-8	2-11	
Cétonurie (%)	86	76	<0,001*
HbA1c initiales (% des valeurs locales de référence)			
• valeur médiane	204	214	>0,05**
• écart interquartile (P ₂₅ -P ₇₅)	176-249	175-260	
C-peptide « au hasard » (% des valeurs locales de référence)			
• valeur médiane	32	47	<0,001**
• écart interquartile (P ₂₅ -P ₇₅)	19-51	29-83	
Dose d'insuline (U/kg/jour)			
• valeur médiane	0,75	0,44	<0,001**
• écart interquartile (P ₂₅ -P ₇₅)	0,52-0,96	0,30-0,64	

* valeurs manquantes pour différents paramètres ; * test du chi carré ; ** test de Mann-Whitney ; différence significative si p <0,05/10 soit p <0,005 (correction pour les comparaisons multiples : Bonferroni).

Ces données tendent à montrer une plus grande « agressivité » du diabète chez les enfants et adolescents que chez les adultes³.

Si la déclaration clinique du diabète de type 1 est plus ou moins brutale, on sait maintenant que c'est l'aboutissement d'un **long processus auto-immun** sous-jacent qui a été mis en route à bas bruit parfois des années auparavant, sauf chez les jeunes enfants où il est plus rapide^{2,3}. Des facteurs de l'environnement, dont certains seraient actifs dès la période pré- ou périnatale (virus, notamment le coxsackie B, facteurs nutritionnels dont le lait de vache absorbé pendant les premiers mois de vie, les nitrates, nitrites et nitrosamines, etc.) provoquent le déclenchement d'une **attaque auto-immune** ciblée sur les cellules β qui produisent l'insuline au sein des îlots de Langerhans disséminés dans le pancréas, de préférence chez des personnes ayant une **prédisposition génétique**⁴ (Figure 1). Près de 95 % des sujets « prédiabétiques » présentent à ce moment-là un ou plusieurs anticorps dirigés contre des antigènes des cellules β : ICA (islet cell antibodies); IAA (insulin autoantibodies) ; GAD-A (glutamic acid decarboxylase antibodies) ; IA-2-A (insulinoma-associated protein 2 ou tyrosine phosphatase-like protein antibodies). Des facteurs

Figure 1 : Stades, mécanismes, marqueurs et conséquences du diabète de type 1⁴.



immunologiques, hormonaux, métaboliques) peuvent être détectés et sont utilisés comme prédicteurs de l'évolution de la maladie et de ses complications⁴ (Figure 1).

MARQUEURS GÉNÉTIQUES DU DIABÈTE DE TYPE 1

Parmi les gènes impliqués dans la prédisposition au diabète de type 1, plusieurs d'entre eux sont situés au niveau du complexe HLA (human leucocyte antigens) sur le **chromosome 6** et déterminent environ 50 % du risque génétique global. Un ou plusieurs gènes se trouvent près du locus HLA DQ. En raison du polymorphisme important des gènes HLA DQA1 et DQB1, plus de 80 génotypes DQA1-DQB1 différents sont dénombrés. Le plus haut risque est conféré par le génotype hétérozygote DQA1*0301-DQB1*0302/DQA1*0501-DQB1*0201 (plus ou moins équivalent à DR4/DR3) qui est retrouvé chez près de 34 % des patients diabétiques de type 1 de moins de 15 ans (risque relatif ≈27) qu'ils soient d'origine caucasienne belge ou maghrébine⁵ et chez 22% (risque relatif ≈15) de ceux qui sont plus âgés, mais seulement chez 1 à 2 % des sujets non-diabétiques^{2,4}. Ce génotype semble donc prédisposer à une manifestation

clinique précoce du diabète. Les génotypes homozygotes constitués des 2 haplotypes HLA DQA1*0301-DQB1*0302 (≈DR4) et DQA1*0501-DQB1*0201 (≈DR3) entraînent un risque relatif d'environ 10 pour le premier et 5 pour le second. En revanche, certains gènes sont protecteurs, comme DQB1*0602.

Un deuxième marqueur génétique du diabète de type 1, qui contribue au risque de diabète de type 1 pour près de 10 %, est situé sur le **chromosome 11** dans la région 5' du gène de l'insuline (5'INS). D'autres loci sur près de 10 chromosomes sont également impliqués dans le risque de diabète insulino-dépendant, ce qui reflète la **complexité** et l'**hétérogénéité** génétique de cette maladie et la difficulté de la prédire sur la base de la seule analyse génétique.

MARQUEURS IMMUNOLOGIQUES DU DIABÈTE DE TYPE 1

Si l'on identifie chez plus de 95 % des nouveaux patients diabétiques de type 1 inclus dans le RBD, un ou plusieurs **auto-anticorps** dirigés contre les cellules β (ICA, IAA, GAD, IA-2)^{2,4,6}, la présence de ces anticorps est rare dans la population générale (1 à 2 % pour chaque type d'anticorps; environ 0,2% pour 2 anticorps simultanément). La fréquence des différents types d'anticorps change avec l'âge. En dessous de 15 ans, les IAA, IA-2 et ICA sont plus

génétiques pourraient aussi freiner ou accélérer l'évolution des lésions provoquées. Lorsque près de 80 % des cellules β sont détruites et que le stade de diabète clinique est proche, on peut mettre en évidence le premier trouble fonctionnel caractérisé par une **diminution de la riposte insulinique rapide** à 1 et 3 minutes (insulinémie à 1+3 min < 25 μU/ml) après injection de glucose par voie intraveineuse (0,5 g/kg), alors que le triangle d'hyperglycémie per os ne permet pas de déceler de façon fiable des anomalies discrètes de l'insulinopénie. Dans la suite de l'évolution, la glycémie s'élève en dehors des normes, une glycosurie s'enclenche, et les signes cliniques inauguraux classiques apparaissent. La vitesse de destruction totale des cellules β est très variable d'un sujet à l'autre, mais chez la plupart des jeunes diabétiques, après 5 ans de maladie, il n'y a plus de sécrétion résiduelle d'insuline endogène détectable par la mesure du peptide C³. Chez les adultes de plus de 40 ans, on peut dépister une forme lente de diabète de type 1 (LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults) parfois étiquetée erronément « diabète de type 2 devenant insulino-requérant »⁴. En l'absence d'un traitement adéquat, la persistance d'une hyperglycémie pendant des années est responsable des complications dégénératives (cardiovasculaires, rénales, neurologiques, etc.).

A tous les stades du diabète, préclinique et clinique, des marqueurs biologiques (génétiques,

souvent retrouvés, alors que la prévalence des GAD augmente à l'âge adulte. Les enfants sont fréquemment positifs pour plusieurs anticorps. Il existe aussi des associations préférentielles entre marqueurs génétiques et immunologiques dont la nature varie parfois aussi avec l'âge. Par exemple, l'haplotype à risque HLA DQA1*0301-DQB1*0302 est associé aux IA-2 à tout âge, aux IAA surtout chez les enfants, aux GAD principalement chez les adultes^{6,7}. L'âge des sujets doit donc être pris en compte dans la stratégie de prédiction biologique du diabète.

L'apparition clinique d'un diabète de type 1 peut également être accompagnée de changements humoraux moins spécifiques. Ainsi, une minorité significative de patients présentent des taux sanguins anormaux d'**immunoglobulines**⁸. Chez 15 % des enfants diabétiques de moins de 10 ans, on observe au début du diabète une élévation des IgA associée au génotype à haut risque, alors que chez les patients adultes (20-39 ans), on note une élévation des IgM et un abaissement des IgG, indépendamment des marqueurs génétiques ou immunologiques.

Parmi les apparentés au premier degré de patients diabétiques, âgés de moins de 40 ans, enrôlés dans le RBD, on détecte chez 10 % d'entre-eux des IAA, chez 7 % des IA-2, chez 6 % des ICA et des GAD². Cinq pour-cent des apparentés ont au moins 2 auto-anticorps. Pendant le suivi de ces proches parents (durée médiane : 41 mois), la valeur prédictive ($=\frac{\text{vrais résultats positifs}}{\text{vrais+faux positifs}} \times 100$) des marqueurs immunologiques pour le développement d'un diabète de type 1, est 8 % pour les IAA, 16 % pour les GAD, 18 % pour les ICA, 33 % pour les IA-2^{2,4}. La présence des IA-2 semble donc indiquer une évolution accélérée vers le diabète. La détection de plusieurs auto-anticorps confère une valeur prédictive de 30 à 50 %. Ces chiffres sont donnés à titre indicatif à cause du nombre relativement restreint de sujets prédiabétiques et de la période limitée du suivi. Ils sont périodiquement actualisés. Au sein du RBD sont également testés de nouveaux marqueurs et est coordonnée une vaste étude (subsidiée par la Flandre et appelée « Levenslijn ») incluant plusieurs milliers de proches parents pendant au moins 4 ans dans le but de rendre plus précis nos moyens de prédiction du diabète de type 1.

Il est à noter que pour être fiable, le dosage des marqueurs immunologiques ne peut pas se faire dans n'importe quel laboratoire médical. Par les méthodes de dosage en cours au RBD, les seuils de positivité pour les marqueurs immunologiques sont : ICA ≥ 12 U JDF (Juvenile Diabetes Foundation) ; IAA $\geq 0,6$ % (de traceur lié) ; GAD $\geq 2,6$ % ; IA-2 $\geq 0,4$ %.

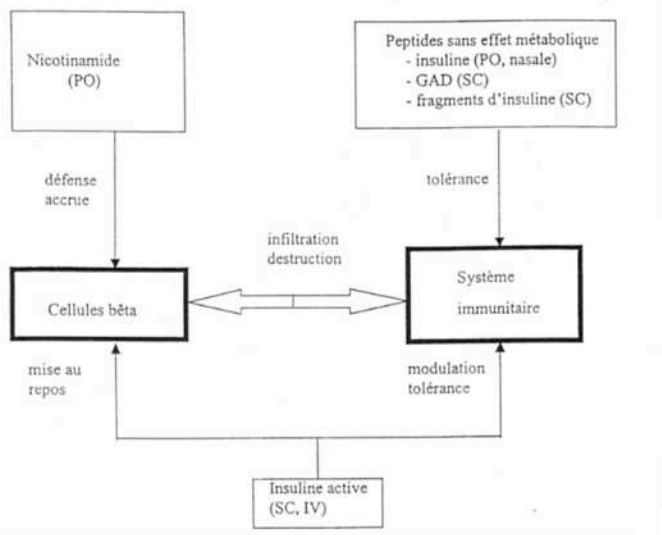
STRATEGIES PREVENTIVES, TERTIAIRE, SECONDAIRE ET PRIMAIRE

Dès les premières manifestations cliniques du diabète de type 1, le diagnostic est confirmé très rapidement et simplement grâce à 2 bandelettes, l'une

sanguine et l'autre urinaire, qui prouvent l'**hyperglycémie** et la **glycosurie**. Le patient doit alors être rapidement transféré vers un centre de diabétologie pédiatrique ou pour adultes, reconnu par l'INAMI, afin de commencer une insulinothérapie et une éducation à l'autosurveillance et à l'autotraitement les plus précoces et les plus efficaces possible visant à se rapprocher de la normoglycémie, ce qui tend à prolonger la survie des quelques 10 % de cellules β résiduelles éventuellement encore présentes lors du diagnostic. Les régimes pauvres en glucides et les hypoglycémisants oraux sont contre-indiqués. Ainsi, on peut espérer favoriser ou prolonger une rémission partielle, voire totale, appelée « lune de miel du diabétique ». Seule l'implantation d'un nombre suffisant de cellules β fonctionnelles pourrait être en mesure de restaurer de façon prolongée les mécanismes régulateurs de la glycémie, ce qui nécessite encore quelques années de recherche⁴. Eviter l'hyperglycémie chronique (prévention tertiaire) et maintenir constamment des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) en-dessous de 7 % (si la limite normale supérieure est environ 6 %) est le seul moyen d'éviter les complications dégénératives dues à l'hyperglycémie chronique. Ceci doit se faire dès le début du diabète, même dans l'enfance avant la puberté, période dont l'innocuité par rapport aux complications n'est pas prouvée. Une vaste étude prospective américaine a démontré, chez des adultes diabétiques de type 1, que **maintenir une HbA1c à 7 %** au lieu de 9 %, pendant une durée moyenne de 7 ans, réduisait le risque de complications de plus de 50 %⁹. Obtenir une HbA1c inférieure à 7 %, si la limite supérieure normale est 6 %, est possible chez les enfants et adolescents diabétiques, à 2 comme à 4 injections quotidiennes d'insuline, sans augmenter dangereusement le risque d'hypoglycémies sévères, à condition de leur donner une éducation intensive à l'autosurveillance et à l'autotraitement^{10,11}.

Maintenant que la prédiction biologique du diabète de type 1 s'affine, il est possible de tester certaines interventions pharmacologiques relativement inoffensives dans le but de diminuer l'agression spécifique des cellules β par le système immunitaire; c'est la prévention secondaire. Plusieurs études randomisées, réalisées en double insu avec un placebo, sont organisées à l'échelle internationale^{4,12}. Les résultats définitifs ne seront pas connus avant 2002. Elles sont de trois types (Figure 2). La première, ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial), analyse l'effet de mégadoses de **nicotinamide**, dépourvues d'effets secondaires (vitamine B3 : 30 mg/kg). Le RBD y a inclus quelques patients. En présence de nicotinamide, les cellules β résistent mieux aux toxiques diabéto-gènes, à une attaque auto-immune et accroissent leur capacité de régénération¹². La nicotinamide, donnée dès que le diagnostic de diabète de type 1 est posé, pourrait préserver plus longtemps que ce que l'on observe dans l'évolution naturelle, une sécrétion résiduelle d'insuline endogène¹³ et donc favoriser les « rémissions ». La deuxième approche (premier volet de

Figure 2 : Stratégies pour la prévention secondaire du diabète de type 1 (PO : per os ; SC : sous-cutanée ; IV : intra-veineuse)⁴.



Les registres du diabète contribuent aussi à la connaissance des facteurs de l'environnement susceptibles de déclencher un diabète de type 1 chez ceux qui sont génétiquement prédisposés.

CONCLUSION

Le Registre Belge du Diabète est un **outil performant** usant des marqueurs génétiques et immunologiques de pointe. Le RBD est gratuit et est à la disposition des médecins pour leurs patients diabétiques afin de poser, avec certitude, le diagnostic de diabète de type 1, et pour leurs apparentés au premier degré de moins de 40 ans à plus haut risque de prédiabète, afin d'identifier les individus susceptibles, à l'avenir, de bénéficier d'une intervention préventive visant à freiner ou arrêter l'évolution vers le diabète. L'enregistrement des sujets diabétiques de type 1 est malheureusement inégal, complet à plus de 90 % dans l'arrondissement d'Anvers, mais pour la Belgique entière, il n'est que de 50 %¹⁷. Il faut donc que les diabétoles, pédiatres et internistes, qui en principe devraient idéalement suivre la grande majorité des patients diabétiques de type 1 via des Conventions spécifiques avec l'INAMI, participent plus activement au RBD, surtout en Communauté francophone¹.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dorchy H : Francophones, utilisez mieux les services offerts par le registre belge du diabète pour prédire le risque de diabète insulino-dépendant ! Rev Assoc Belg Diabète 1997 ; 40/4 : 12-7
2. Vandewalle C : Epidemiology, clinical aspects and early biological markers of new-onset IDDM patients (0-39 years): the importance of diabetes registries for preventive health care strategies. Thèse d'Agrégation, Vrije Universiteit Brussel, 1998
3. Dorchy H, Gorus F, Vandewalle C et al : Manifestations inaugurales du diabète de type 1 chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte de moins de 40 ans. Ann Pédiatr 1998 ; 45 : 543-8
4. Gorus F, Dorchy H, Keymeulen B et al : Le diabète de type 1 : une maladie auto-immune hétérogène, prédictible, évitable, guérissable ? Ann Pédiatr 1998 ; 45 : 530-42
5. Dorchy H, Vandewalle C, Decraene T, Nagy ZP, Schuit F, Gorus F : Genetic and immunological markers in European caucasians and Moghrabin caucasians with type 1 diabetes residing in Belgium. Pediatr Adolesc Endocrinol 1993 ; 23 : 71-5
6. Vandewalle C, Falorni A, Lernmark A et al : Association of autoantibodies against GAD₆₅- and IA-2-autoantibodies with genetic risk markers in recent-onset IDDM patients and their siblings. Diabetes Care 1997 ; 20 : 1547-52
7. Gorus FK, Vandewalle C, Dorchy H et al : Influence of age on the associations among insulin autoantibodies, islet cell antibodies and DQA1*0301-DQB1*0302 haplotype in siblings of patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 78 : 1172-8
8. Gorus FK, Vandewalle C, Winnock F et al : Increased prevalence of abnormal immunoglobulin M, G and A concentrations at clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus : a registry- based study. Pancreas 1998 ; 16 : 50-9
9. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993 ; 29 : 977-86

l'étude américaine DPT-1 : Diabetes Prevention Trial 1, dont il existe une version française appelée EPP-SCIT : European Pediatric Prediabetes Subcutaneous Insulin Trial) consiste à essayer de rendre les cellules β moins vulnérables, moins immunogènes par une moindre expression d'antigènes spécifiques, en les mettant métaboliquement au repos par un traitement parentéral prophylactique à l'insuline. La troisième voie (deuxième volet de l'étude DPT-1) consiste à essayer d'induire un état de tolérance vis-à-vis des auto-antigènes des cellules β , soit par l'injection de fragments immuno-dominants d'auto-antigènes (par exemple le peptide 9-23 de la chaîne B de l'insuline ou des peptides de la GAD), soit par administration orale ou nasale d'insuline intacte. Chez la souris NOD (Non Obese Diabetic), le diabète de type 1 peut être prévenu par l'administration d'un analogue non hypercalcémiant de la 1,25-dihydroxyvitamine D₃, en combinaison avec la cyclosporine A¹⁴. Il n'y a pas encore d'étude chez l'homme.

La prévention primaire du diabète de type 1 est basée sur des interventions nutritionnelles et des vaccinations. En vaccinant contre la rubéole, on a éradiqué la rubéole congénitale qui, dans 20 % des cas, induisait un diabète de type 1 des années après la contamination in utero. Hélas, on ne connaît pas de vaccin contre les virus Coxsackie. Peut-être faudrait-il s'efforcer de réduire les nitrates, nitrites et nitrosamines de l'eau de boisson et des aliments (les barbecues et les fumaisons produisent des nitrosamines), mais on ne dispose actuellement d'aucune preuve de l'efficacité de telles mesures. Il faut encourager un allaitement maternel exclusif pendant les premiers mois de vie, en tout cas certainement chez un enfant d'une mère diabétique, puisque certains composants protéiques du lait de vache (β -caséine, serum albumine) seraient capables d'activer les lymphocytes T auto-réactifs impliqués dans l'attaque auto-immune des cellules β ^{15,16}.

10. Dorchy H., Roggemans M.P., Willems D : Glycated hemoglobin and related factors in diabetic children and adolescents under 18 years of age : a Belgian experience. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 2-6
11. Dorchy H : Quel contrôle glycémique peut être obtenu chez des jeunes diabétiques sans sécrétion résiduelle d'insuline endogène ? Quelle est la fréquence des hypoglycémies sévères et des complications subcliniques ? *Arch Pédiatr* 1994; 1 : 970-81
12. Knip M : Prediction and prevention of type 1 diabetes. *Acta Pædiatr* 1998 ; suppl 425 : 54-62
13. Pozzili P, Browne PD, Kolb H, The Nicotinamide Trialists : Meta-analysis of nicotinamide treatment in patients with recent-onset IDDM. *Diabetes Care* 1996 ; 19 : 1357-63
14. Casteels KM, Mathieu C, Waer M et al : Prevention of type 1 diabetes in nonobese diabetic mice by late intervention with nonhypercalcemic analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in combination with a short induction course of cyclosporin A. *Endocrinology* 1998 ; 139 : 95-102
15. Gerstein HC : Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of clinical literature. *Diabetes Care* 1994 ; 17 : 13-9
16. Pozzili P : Cow's milk and type 1 diabetes : new evidence about β casein. *Pract Diabetes Int* 1998 ; 15 : 49-50
17. Vandewalle C, Coeckelberghs MI, De Leeuw IH et al : Epidemiology, clinical aspects and biology of IDDM patients under age 40 years : Comparison of data from Antwerp with complete ascertainment with those from Belgium with 40 % ascertainment. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1556-61

Correspondance et tirés à part :

H. DORCHY
Clinique de Diabétologie
H.U.D.E.R.F.
Avenue J.J. Crocq 15
1020 Bruxelles

Travail reçu le 26 août 1998 ; accepté dans sa version définitive le 9 novembre 1998.