

Dépistage et prise en charge du diabète de type 1 préclinique, stade 1-2. Prise de position d'experts français[☆]

Roberto Mallone^{1,2,3}, Elise Bismuth⁴, Charles Thivolet⁵, Pierre-Yves Benhamou⁶, Nadine Hoffmeister⁷, François Collet⁸, Marc Nicolino⁹, Rachel Reynaud¹⁰, Jacques Beltrand^{1,11}, au nom de la Société francophone du diabète (SFD), de la Société française d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique (SFEDP), et de l'Aide aux jeunes diabétiques (AJD), Composition du groupe de travail « Dépistage et prise en charge du diabète de type 1 préclinique stade 1-2 » de la SFD, Jacques Beltrand¹², Pierre-Yves Benhamou¹³, Elise Bismuth¹², Marie Blanquet¹⁴, François Collet¹⁵, Marc Hanauer¹², Nadine Hoffmeister¹², Roberto Mallone¹², Charline Mourgues¹⁴, Marc Nicolino¹⁶, Rachel Reynaud¹⁷, Charles Thivolet¹⁶, Coordination de la rédaction, Roberto Mallone, Jacques Beltrand, Composition du groupe de relecture, Inès Aaron-Popelier¹⁸, Marie-Alexandra Alyanakian¹⁸, Pascal Barat¹⁹, Frédéric Batteux¹⁸, Jacques Bringer²⁰, Regis Coutant²¹, Marc De Kerdanet²², Bruno Fève¹⁸, Jean-François Gautier¹⁸, Samy Hadjadj²³, Emmanuelle Lecornet-Sokol¹⁸, Chantal Mathieu²⁴, Alfred Penfornis²⁵, Sylvie Picard²⁶, Eric Renard²⁰, Jean-Pierre Riveline¹⁸, Igor Tauveron²⁷, Jean-François Thébaut¹⁸, Anne Vamberger²⁸

Accepté le 11 juin 2024
Disponible sur internet le :

1. Université Paris Cité, institut Cochin, CNRS, Inserm, Paris, France
2. Université Paris Cité, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Cochin, service de diabétologie et immunologie clinique, Paris, France
3. Indiana Biosciences Research Institute, Indianapolis, IN, États-Unis
4. Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Paris Cité, Service d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris, France
5. Université de Lyon, hospices civils de Lyon, centre du diabète DIAB-eCARE, Lyon, France
6. Université Grenoble-Alpes, Inserm U1055, CHU de Grenoble-Alpes, LBFA, endocrinologie, Grenoble, France
7. Aide aux jeunes diabétiques (AJD), Paris, France
8. CHU de Lille, psychiatrie de liaison et psycho-oncologie, Lille, France
9. Université de Lyon, hospices civils de Lyon, service d'Endocrinologie et diabétologie pédiatrique, Lyon, France
10. Université Aix-Marseille, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, hôpital de la Timone, service de pédiatrie multidisciplinaire, Marseille, France
11. Université Paris Cité, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Necker Hospital, service d'endocrinologie, gynécologie et diabétologie pédiatrique, Paris, France
12. Paris, France
13. Grenoble, France
14. Clermont-Ferrand, France
15. Lille, France
16. Lyon, France
17. Marseille, France
18. Paris, France
19. Bordeaux, France

[☆] Cette prise de position a été également validée par la SFD Paramédical, la Fédération française des diabétiques (FFD), la Société française d'endocrinologie (SFE), la Fédération française des endocrino-diabétologues (FENAREDIAM), le Conseil national professionnel endocrinologie diabétologie nutrition (CNP-EDN), le Collège des diabétologues et endocrinologues des hôpitaux généraux (CODEHG), la Société française d'immunologie (SFI) et la Société française de biologie clinique (SFBC).

20. Montpellier, France
21. Angers, France
22. Rennes, France
23. Nantes, France
24. Louvain, France
25. Corbeil-Essonnes, France
26. Dijon, France
27. Clermont-Ferrand, France
28. Lille, France

Correspondance :

Roberto Mallone, Groupe hospitalier Cochin-Port Royal, institut Cochin, Inserm U1016, bâtiment Cassini, 123, boulevard de Port Royal, 75014 Paris, France.
roberto.mallone@inserm.fr

Mots clés

Acidocétose
Auto-anticorps
Complications
Dépistage
Insulinosécrétion
Stades

■ Résumé

Le diabète de type 1 (DT1) commence par deux stades précliniques bien caractérisés : stade 1, avec une auto-immunité sans retentissement sur l'insulinosécrétion (code diagnostique ICD-10 : E10.A1) ; et stade 2, avec une auto-immunité et des altérations débutantes de l'insulinosécrétion (code diagnostique ICD-10 : E10.A2). Ce continuum se poursuit par un stade 3 clinique, correspondant à la prise en charge actuelle. La possibilité de dépister le DT1 aux stades précliniques par un dosage des auto-anticorps permet désormais une prise en charge anticipée, notamment chez les apparentés des personnes vivant avec un DT1 (PaDT1) qui présentent un risque génétique supérieur à celui de la population générale. Dépister permet d'ores et déjà de prévenir l'acidocétose inaugurale, les hospitalisations prolongées, la dégradation rapide de l'insulinosécrétion résiduelle responsable d'instabilité glycémique et d'un risque supérieur de complications à long terme. De plus, une prise en charge précoce peut permettre d'anticiper les difficultés d'adaptation à la maladie et de corriger les facteurs de risque modifiables (obésité, sédentarité). De nouveaux traitements en cours d'essai ou de déploiement clinique offrent également la possibilité de retarder la progression vers le stade 3 clinique. L'ensemble de ces arguments plaide pour proposer dès à présent un parcours de dépistage et prise en charge au niveau national pour les apparentés de PaDT1. Ce parcours représente pour les professionnels de santé en charge des PaDT1 un nouveau champ de compétences à acquérir. En adaptant les recommandations internationales aux spécificités françaises, cette prise de position a pour objectif de décrire les étapes du parcours de dépistage et de prise en charge dans le cadre des soins courants.

Keywords

Ketoacidosis
Autoantibodies
Complications
Screening
Insulin secretion
Stages

■ Summary

Screening and care of preclinical stage 1-2 type 1 diabetes. French expert position statement

Type 1 diabetes (T1D) begins with two well-characterized preclinical stages: stage 1, with an active autoimmunity not impacting insulin secretion (ICD-10 diagnostic code: E10.A1); and stage 2, with autoimmunity and early alterations in insulin secretion (ICD-10 diagnostic code: E10.A2). This continuum is followed by a clinical stage 3, corresponding to the current time of first referral. The possibility of detecting T1D at its preclinical stages by measuring autoantibodies now allows for an earlier initiation of care, particularly for relatives of people living with T1D (PwT1D), who present a higher genetic risk than the general population. Screening now makes it possible to prevent inaugural ketoacidosis, prolonged hospitalizations and rapid deterioration of residual insulin secretion, all of which are responsible for glycemic instability and a higher risk of long-term complications. In addition, early management can anticipate difficulties in adapting to the disease and can correct modifiable risk factors (obesity, sedentary lifestyle). New treatments currently undergoing trials or under clinical deployment also offer the possibility of delaying progression to clinical stage 3. All these arguments argue in favor of proposing a national

screening and care pathway for relatives of PwT1D without delay. For healthcare professionals in charge of PwT1D, this pathway represents a new field of expertise to acquire. By adapting international recommendations to the French specificities, this position statement aims to describe the steps of this screening and care pathway in the routine care setting.

Abréviations

aAc	auto-anticorps
ACD	acidocétose diabétique
ADA	American Diabetes Association
ADAP	antibody detection by agglutination-PCR
ALD	affection de longue durée
ASG	autosurveillance glycémique
DT1	diabète de type 1
ECL	électroluminescence
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
GAD	glutamate decarboxylase
GRS	genetic risk score
HGPO	hyperglycémie provoquée par voie orale
HLA	human leukocyte antigen
HR	hazard ratio
IAA	auto-anticorps anti-insuline
IA-2	tyrosine phosphatase
IASP	Islet Autoantibody Standardization Program
IC	interval de confiance
ICA	islet cell antibodies
ICD-10	International Classification of Diseases 10
IDE	infirmier(e) diplômé(e) d'État
IMC	index de masse corporelle
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
JDRF	Juvenile Diabetes Research Foundation
LIPS	luciferase immunoprecipitation system
MCG	mesure continue du glucose
OMS	Organisation mondiale de la santé
PaDT1	personne vivant avec un diabète de type 1
RBA	radiobinding assay
ROC	receiver operating characteristic
TATR	time above tight range
TITR	time in tight range
ZnT8	transporteur de zinc 8

Pourquoi une prise de position

En 2021, environ 8,4 millions de personnes dans le monde, dont 651 700 enfants de moins de 14 ans, vivent avec un diabète de type 1 (DT1) [1]. La hausse d'incidence annuelle (+2,8 % dans le monde, +3,4 % en Europe) [2,3] pourrait doubler la prévalence d'ici 2040. En France, le taux d'incidence évalué par Santé publique France était de 17,2/100 000 entre 2015 et 2017. S'il s'agit d'une incidence intermédiaire à l'échelle mondiale [2], la hausse annuelle est évaluée à 4 % [4,5].

Le DT1 est associé à une surmortalité significative par rapport à la population générale européenne [6,7]. En France, 58 % des cas de décès de personnes vivant avec un DT1 (PaDT1) âgées entre 1 et 14 ans sont en lien avec l'acidocétose (ACD) [8] ; 70 % de ces décès par ACD concerne des enfants de 1 à 4 ans, soit une surmortalité de 5,4 par rapport à la population non diabétique de même âge. De plus, l'ACD inaugurale est associée à un moins bon contrôle métabolique dans les années suivant le diagnostic [9,10] et donc à la morbidité de la maladie. Le contrôle

métabolique initial est en effet un enjeu majeur, car il prédit le contrôle ultérieur, notamment à l'âge adulte [11].

Les campagnes de sensibilisation aux signes d'appel de l'hyperglycémie ne suffisent pas à anticiper le diagnostic : elles ont permis de diminuer l'incidence de l'ACD à la découverte clinique dans certains cas [12,13] mais pas dans d'autres [14,15]. En France, une campagne nationale a permis une réduction de l'ACD très modeste (réduction de 44 à 41 %), qui ne persistait pas dans le temps [16]. De même, le risque d'ACD à la découverte clinique n'est pas réduit chez les apparentés au premier degré d'une PaDT1 [17]. La connaissance de la maladie ne permet donc pas à elle seule d'anticiper le diagnostic.

L'impact sur l'espérance de vie et les comorbidités de l'âge à la découverte du DT1 [18] et de la préservation d'une insulinosécrétion endogène (voir section « L'enjeu de préservation de l'insulinosécrétion endogène ») plaide aussi pour un dépistage et une prise en charge précoce de la maladie. Le registre national suédois du diabète a en effet montré un risque de maladie coronarienne et d'infarctus 30 fois supérieur pour les patients ayant déclaré un DT1 avant l'âge de 10 ans. Ce risque était cinq fois plus élevé pour les patients diagnostiqués entre 0 et 10 ans par rapport à ceux diagnostiqués entre 25 et 30 ans. Cela correspond à une réduction de l'espérance de vie de 17,7 ans pour les femmes et 14,2 ans pour les hommes pour un diagnostic entre 0 et 10 ans, et de 10,1 ans pour les femmes et 9,4 ans pour les hommes pour un diagnostic entre 25 et 30 ans [18]. Même si les nouvelles technologies de délivrance de l'insuline devraient améliorer le pronostic, les enjeux médicaux restent importants.

Ces données incitent à promouvoir un diagnostic précoce de la maladie, à un stade encore préclinique, afin d'en limiter l'impact métabolique à la découverte et au cours des premières années, voire d'en retarder l'apparition clinique par de nouveaux traitements en cours de développement. Le dépistage et le suivi du DT1 préclinique ont été jusqu'ici limités au domaine de la recherche clinique chez les apparentés de PaDT1 au vu de leur surrisque de DT1 par rapport à la population générale. En France, le Plan national priorité prévention définit le cadre d'une politique de prévention du diabète, mais ne prend pas en considération le dépistage du DT1 [19]. Le passage en soins courants nécessite de développer un parcours de dépistage et de prise en charge du DT1 préclinique. Il s'agit aussi pour les soignants d'acquies des nouvelles compétences pour proposer une démarche logique, éclairée et facilitante, pour savoir dialoguer à propos de ses avantages/inconvénients et pour organiser le suivi.

L'objectif de cette prise de position est de fournir à la communauté des soignants français en diabétologie un référentiel pour le dépistage et le suivi du DT1 préclinique dans le cadre du soin courant, hors protocole de recherche.

L'histoire naturelle du DT1 : stade 1, 2, 3

Il est aujourd'hui reconnu que le DT1 est une maladie auto-immune dont le diagnostic peut être fait avant le stade clinique de l'hyperglycémie permanente et de l'insulinopénie profonde, par un dosage des auto-anticorps (aAc). Les 4 aAc recherchés sont dirigés contre les antigènes β -cellulaire : insuline (aussi appelés IAA), GAD, IA-2 et ZnT8. La maladie se développe par étapes [20,21] (figure 1), dont les stades asymptomatiques précoces (stades 1 et 2) débutent des mois ou des années avant les manifestations cliniques du stade 3. Le stade 1 est caractérisé par la présence d'une auto-immunité anti-îlot, définie par la détection d'au moins 2 aAc, qui témoignent du processus de destruction actif des cellules β . Ce stade 1 peut être précédé d'un pré-stade 1 caractérisé par la présence d'un seul aAc. Au pré-stade 1, le risque de progression est globalement faible, mais très variable en fonction de l'apparition successive ou non d'autre aAc [22,23]. Le stade 2, encore asymptomatique, se définit par l'apparition d'altérations biologiques de l'insulinosécrétion associées aux marqueurs d'auto-immunité. Ce stade se caractérise par la perte de la première phase d'insulinosécrétion (figure 2A), qui se traduit par des hyperglycémies transitoires détectables aux temps précoces (typiquement 1 heure) d'un

test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO ; figure 2B).

Même si ce stade 2 peut être marqué par des périodes intermittentes d'amélioration et d'aggravation, l'évolution à court ou moyen terme vers un DT1 stade 3 (clinique) est, à ce moment, inéluctable. Le tableau 1 illustre le risque d'évolution vers un stade 3 aux stades 1 et 2.

Enfin, le stade 3 est celui de l'insulinopénie profonde et de l'hyperglycémie à jeun et postprandiale. Classiquement symptomatique (stade 3b), le début peut néanmoins passer par une phase sans symptôme clinique (stade 3a) [26].

Les marqueurs biologiques utilisés pour diagnostiquer les différents stades du DT1 (figure 1) seront donc :

- au stade 1 : des marqueurs immunologiques – les aAc ;
- aux stades 2 et 3 : des marqueurs métaboliques – l'HGPO, la glycémie et l'HbA1c.

La détection d'au moins 2 aAc marque donc l'entrée dans la maladie, même si encore infraclinique. Il est donc plus correct de parler de diagnostic précoce plutôt que de dépistage d'un risque. Seules les personnes présentant un risque génétique (sur la base d'antécédents familiaux) sans aAc ou ceux n'ayant qu'un seul aAc positif (pré-stade 1) peuvent être qualifiées comme individus « à risque », tandis que les personnes avec plusieurs aAc positifs présentent déjà un DT1 préclinique. Cette classification en stades, fondée sur la réalité physiopathologique de la maladie, invite à revoir les politiques de santé, en classant la situation des personnes aux stades 1 et 2 non plus comme celle

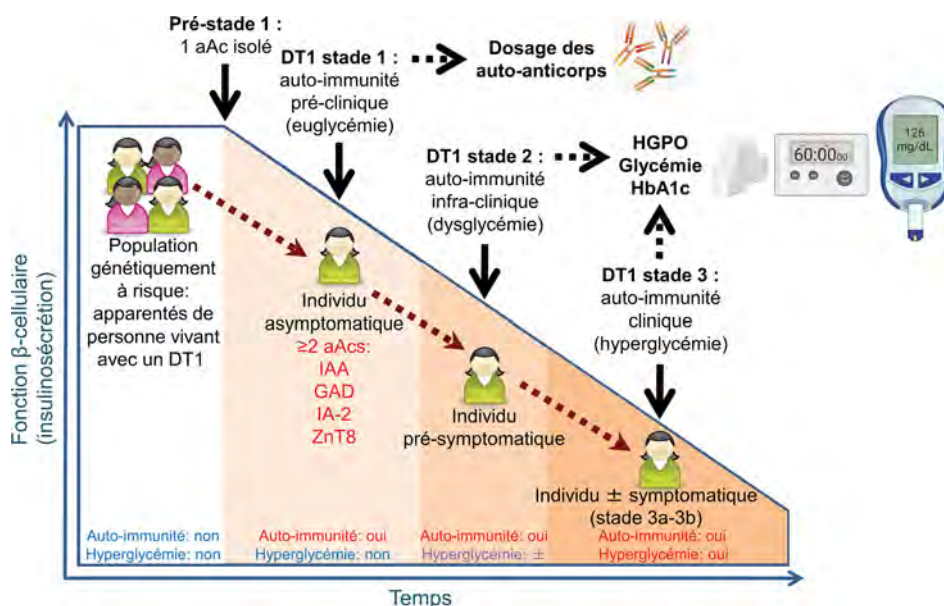


FIGURE 1

L'histoire naturelle du DT1 et les tests diagnostiques utilisés pour la définition des stades 1, 2 et 3 de la maladie. À noter que le déclin de l'insulinosécrétion n'est pas forcément linéaire dans le temps. Il peut évoluer à des rythmes différents et par des phases de destruction des cellules β plus ou moins actives, avec une probable accélération à la transition entre stades

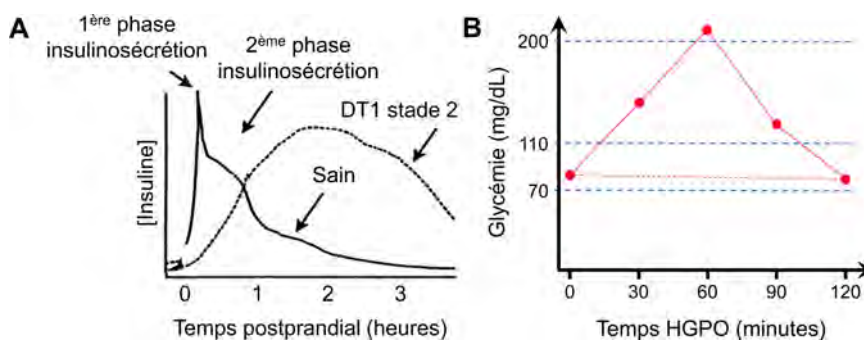


FIGURE 2

Physiopathologie du stade 2 du DT1. A. Ce stade est caractérisé par la perte de la première phase (rapide) d'insulinosécrétion par les cellules β (ici représentée en réponse à une charge intraveineuse de glucose), témoignant d'une atteinte fonctionnelle débutante. B. Cela se traduit par une insulinosécrétion retardée, identifiable par des pics transitoires d'hyperglycémie (≥ 200 mg/dL) aux temps précoces de l'HGPO. Des hypoglycémies postprandiales peuvent parfois être observées. Elles reflètent la désynchronisation entre la montée glycémique et la réponse insulinique

TABLEAU I

Risque d'évolution vers un DT1 stade 3 en fonction du stade.

	Risque de DT1 stade 3			Références
	À 5 ans	À 15 ans	Au cours de la vie	
Pré-stade 1	7 %	~15-40 % ^a	ND	[22,23]
Stade 1	44 %	85-92 % ^b	100 %	[24,25]
Stade 2	75 %	100 %	100 %	[24]

Pour les pré-stades 1 et stade 1, des données sont disponibles uniquement chez l'enfant. ND : non disponible.

^aRisque estimé, très variable selon l'apparition successive ou non d'autres aAcS.

^b85 % ou 92 % en présence de 2 ou 3 aAcS, respectivement.

de sujets sains à risque, mais comme celle d'individus déjà atteints d'une maladie auto-immune chronique active [20]. L'International Classification of Diseases (ICD)-10 a récemment intégré cette nouvelle classification en introduisant les codes diagnostiques E10.A0 (DT1 préclinique, sans précision), E10.A1 (DT1 préclinique, stade 1) et E10.A2 (DT1 préclinique, stade 2). Ces changements installent le parcours de dépistage comme le maillon essentiel d'un diagnostic précoce, justifiant une prise en charge par le système de santé. Ils devraient aussi favoriser le développement d'une médecine personnalisée de prévention du stade 3, fondée sur une stratification immunologique et métabolique.

Rationnel du dépistage du DT1 préclinique

Généralités

Le DT1 présente plusieurs des critères de recommandations de dépistage exposés par la HAS [27]. La maladie peut être détectée précocement et classée selon des stades précliniques définis [20,21]. Des examens de dépistage avec les prérequis de

sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive et négative existent. Le teplizumab offre une première option thérapeutique capable de retarder la progression clinique [28]. Il est déjà sur le marché américain et en cours d'accès en Europe ; plusieurs autres traitements sont en cours d'essai. Une entrée progressive dans la maladie clinique et la préservation le plus longtemps possible d'une masse résiduelle de cellules β , sont des déterminants majeurs de la morbidité à long terme et donc probablement de la mortalité [29,30]. Le dépistage des stades précoces permet d'éviter le diagnostic à un stade 3 plus avancé, notamment avec la complication aiguë sévère et parfois mortelle qu'est l'ACD [31]. Chez l'enfant, l'ACD accompagne près de la moitié des diagnostics. Elle entraîne un retentissement neurocognitif à court et moyen terme [32-34] et participe au long terme à un risque plus élevé de déséquilibre glycémique et de complications [10,35,36]. Les cohortes européennes et américaines ont bien montré l'impact positif du dépistage sur l'histoire naturelle du DT1 en dehors de toute thérapeutique [31]. Si le dépistage en population générale est un enjeu sur lequel des

stratégies européennes et nationales de politique de santé sont engagées [37], le dépistage chez les apparentés des PaDT1 est non seulement déjà médicalement possible, mais indiscutablement très utile afin de changer l'histoire de la maladie dans ce groupe à haut risque.

Les principaux programmes de dépistage en cours

Dépistage chez les apparentés. Les consortiums INNODIA en Europe et TrialNet aux US ont des programmes actifs de dépistage chez les apparentés de PaDT1 ou des personnes à risque identifiées dans la population générale afin d'optimiser l'efficacité du recrutement dans des essais cliniques. La prévalence des apparentés avec au moins un aAc positif est de 5 %, dont environ la moitié en stade 1 ou 2. Les IAA et anti-GAD sont les aAcs les plus fréquemment retrouvés.

Dépistage dans la population générale. Cinq cohortes néonatales (TEDDY, DIPP/DIPP Novum, GPPAD, CASCADE et PLEDGE) identifient initialement les individus à risque, à partir des allèles HLA de classe II prédisposant au DT1, afin d'enrichir la population à risque avant une deuxième étape de dépistage ciblé des aAcs. Cinq programmes offrent un dépistage des enfants et/ou adolescents dans la population générale, en utilisant des dosages simplifiés et moins coûteux des aAcs : Fr1da, ASK, ELSA, EDENT1FI et T1Detect. Une sixième étude, T1DRA, s'adresse spécifiquement à la population générale adulte.

Les principaux programmes de dépistage en cours sont résumés en [tableau II](#). Il apparaît clairement que la recherche élargit désormais le dépistage à la population générale, qui pourrait être intégré aux politiques nationales de santé dans les années à venir. En Italie, la loi 130/2023 récemment votée prévoit déjà

TABLEAU II

Principaux programmes de dépistage en cours.

Population cible	Cohorte	Stratégie	Effectifs	Référence
Apparentés : 1-45 ans	INNODIA (UE)	aAcs	> 4400	www.innodia.org
Apparentés : 3-45 ans	TrialNet (États-Unis)	aAcs	> 220 000	www.trialnet.org
Population générale : nouveau-nés	TEDDY (États-Unis, UE)	HLA, puis aAcs ; identification de facteurs environnementaux	> 8000	www.teddy.epi.usf.edu
Population générale : nouveau-nés	DIPP/DIPP Novum (Finlande)	HLA (sang cordon), puis aAcs	> 250 000	www.dipp.fi
Population générale : nouveau-nés	GPPAD (UE)	Score de risque génétique (papier buvard), puis aAcs ; essais de prévention primaire	> 470 000	www.gppad.org
Population générale : 0-8 mois, 4-8 ans	CASCADE (États-Unis)	Score de risque génétique (papier buvard), puis aAcs	> 7500	www.cascadekids.org
Population générale : 0-5 ans, 9-16 ans	PLEDGE (États-Unis)	Score de risque génétique (papier buvard), puis aAcs	ND	www.research.sanfordhealth.org/fields-of-research/diabetes/pledge
Population générale : 2-10 ans	Fr1da (Allemagne)	aAcs	> 200 000	https://www.typ1diabetes-frueherkennung.de/info-in-english.html
Population générale : à partir de 1 an	ASK (États-Unis)	aAcs (DT1 et maladie cœliaque)	> 35 000	www.askhealth.org
Population générale : 3-13 ans	ELSA (Royaume-Uni)	aAcs	> 16 500	www.elsadiabetes.nhs.uk
Population générale : 1-17 ans	EDENT1FI (UE)	aAcs	ND	www.edent1fi.eu
Population générale : tous âges	T1Detect (États-Unis)	aAcs (dosage ADAP)	ND	www.jdrf.org/t1d-resources/t1detect
Population générale : 18-70 ans	T1DRA (Royaume-Uni)	aAcs	> 6000	www.t1dra.bristol.ac.uk

Tous les programmes recrutent des personnes avec un DT1 préclinique (stade 1-2) dans des essais cliniques de prévention. Le programme GPPAD recrute spécifiquement dans des essais de prévention primaire (enfant à risque génétique, sans aAcs). ND : non disponible.

un dépistage du DT1 et de la maladie cœliaque dans la population générale âgée entre 1 et 17 ans [37].

Dépistage chez les enfants et chez les adultes

Nos connaissances de l'histoire naturelle du DT1 dérivent en large partie d'études prospectives pédiatriques. L'histoire naturelle chez les adultes est moins connue, car nous connaissons la prévalence des aAcs mais pas leur incidence (l'âge d'apparition). L'étude ASK a rapporté une prévalence similaire des aAcs dans la population générale adulte et pédiatrique, respectivement de 3,9 % (dont 0,6 % avec ≥ 2 aAcs) et 3,2 % (dont 0,4 % avec ≥ 2 aAcs) [38]. Il est probable que les aAcs puissent apparaître à tout âge, mais la progression clinique suite à une séroconversion tardive n'est pas connue. Il est possible qu'une bonne partie des aAcs retrouvés à l'âge adulte soit présente de longue date et donc représentative d'une maladie moins agressive [39]. En effet, l'hétérogénéité du DT1 est en grande partie liée à l'âge, avec une auto-immunité plus agressive chez les enfants [40]. Ce concept est illustré par le déclin de l'insulinosécrétion au stade 3 du DT1 : la probabilité de garder un peptide C détectable à 4 ans du diagnostic clinique est de 11 % chez les enfants (âge < 12 ans), de 17 % chez les adolescents (entre 12 et 17 ans d'âge) et de 23 % chez les adultes [41]. Les études histopathologiques sur des pancréas de patients montrent des résultats concordants avec ces données cliniques : les infiltrats immunitaires (insulite) sont plus importants et le nombre de cellules β résiduelles est plus faible chez les enfants [42]. Le dépistage chez l'enfant est donc particulièrement justifié, car seul un diagnostic précoce peut permettre une préservation de l'insulinosécrétion résiduelle.

Chez l'adulte, ce dépistage est aussi justifié. En effet, bien que l'incidence de la maladie soit supérieure dans l'enfance, les cas incidents chez l'adulte s'étendent sur une plage d'âge plus large [43,44]. En conséquence, la proportion estimée de nouveaux cas de DT1 est de 62 % chez les adultes et de 38 % chez les enfants, avec un âge médian de 39 ans [5]. Dans certains cas adultes, il peut s'agir d'un diabète non insulino-dépendant à la découverte clinique (aussi appelé DT1 « lent », anciennement LADA). Le risque d'un diagnostic erroné est aussi plus important [45], avec environ 40 % des cas étiquetés et traités initialement comme un diabète de type 2. Bien que l'incidence d'ACD à la découverte clinique soit dans l'ensemble plus faible à l'âge adulte [46], ces diagnostics erronés y contribuent significativement.

Les projections épidémiologiques du DT1 stade 3 justifient donc un dépistage aussi bien chez les enfants que chez les adultes. La limite supérieure d'âge n'est cependant pas consensuelle : des cohortes comme INNODIA proposent un dépistage jusqu'à l'âge de 45 ans, alors que certaines études épidémiologiques suggèrent une incidence de DT1 stade 3 supérieure après cet âge [47]. D'autre part, la cinétique d'évolution plus lente, avec un risque

de progression à 5 ans du stade 1 au stade 3 moindre par rapport aux enfants (15 vs 35 % pour un âge < 12 ans et 22 % pour un âge entre 12 et 17 ans) [48], semble justifier un suivi moins intensif à l'âge adulte.

Limites et avantages du dépistage

La mise en place du dépistage d'une maladie chronique suppose que cette démarche de médecine préventive apportera plus de bénéfices que d'inconvénients à la personne dépistée. Nous avons exposé dans la section 1 les bénéfices de santé pour la personne dépistée. Cependant, la perception du poids relatif des bénéfices et des inconvénients varie largement d'un individu à l'autre. Il est donc important de savoir présenter le dépistage de façon éclairée.

Limites. La limite principale du dépistage est qu'il s'agit d'un diagnostic d'une maladie préclinique dont la vitesse de progression est très variable d'un individu à l'autre. Alors que le dosage des aAcs fournit une estimation précise du risque, ce risque est étalé sur plusieurs années dans le cas d'un DT1 stade 1, ou sur plusieurs mois dans le cas d'une maladie préclinique plus avancée (stade 2). Un dépistage positif impose donc un suivi longitudinal, plus ou moins espacé selon les cas. Cette situation d'incertitude peut engendrer une anxiété chronique chez la personne dépistée et/ou sa famille et avoir un impact sur la dynamique familiale mais aussi sur le développement psychique du futur adulte dépisté dans l'enfance. Ces aspects éthiques et psychologiques du dépistage sont développés dans la section « Aspects éthiques et psychologiques ».

Avantages. Tout d'abord, un résultat négatif du dépistage est l'issue la plus fréquente (environ 95 % des cas). Même s'il n'élimine pas complètement la possibilité d'une positivité ultérieure, notamment chez les enfants, le dépistage permettra donc le plus souvent de rassurer les personnes concernées et leur entourage.

Ensuite, dans l'hypothèse d'un résultat positif, les avantages attendus du dépistage sont multiples, car ils peuvent donner lieu à des mesures préventives et à une simplification du parcours de soin par :

- la prévention de l'ACD : le diagnostic anticipé d'un DT1 par la voie du dépistage est associé à une incidence d'ACD moindre (environ 4 %) à la découverte clinique [49-52] ;
- la prise en charge des facteurs de risque métabolique modifiables, telles l'obésité et la sédentarité qui accélèrent la progression vers le stade 3 [53,54] et/ou raccourcissent les périodes de rémission [55] ;
- la possibilité d'une prise en charge thérapeutique précoce et ambulatoire du stade 3, en dehors de l'urgence.

Si ces avantages justifient déjà la mise en place d'un parcours de dépistage, ils sont renforcés par la possibilité de traitements spécifiques (présentés dans la section « Perspectives thérapeutiques ») susceptibles d'enrayer la progression clinique via la préservation de l'insulinosécrétion endogène.

L'enjeu de préservation de l'insulinosécrétion endogène

La préservation d'une insulinosécrétion endogène résiduelle est un enjeu majeur dans le traitement de toute forme et tout stade de diabète. Le dépistage facilite cette préservation en conduisant au diagnostic du stade 3 avec une présentation clinique plus favorable : absence de perte de poids, niveaux d'HbA1c et de glycémie plus bas, présence d'une insulinosécrétion (peptide C) résiduelle significative dans la quasi-totalité des cas [26,49,51,52]. Cela se traduit aussi, dans environ 28 % des cas, par une absence de besoin immédiat d'insuline exogène [26] qui facilite la prise en charge et le vécu du diagnostic par le patient. L'étude DCCT a bien illustré l'association entre le contrôle glycémique obtenu par le traitement intensif du DT1, la préservation d'une insulinosécrétion endogène reflétée par un taux de peptide C stimulé oralement $\geq 0,2$ nmol/L (0,60 ng/mL) et un risque réduit de progression d'une rétinopathie, d'apparition d'une microalbuminurie et de survenue d'épisodes d'hypoglycémie sévère [56]. De plus, l'étude prospective EDIC a évalué les effets sur les complications à long terme du contrôle glycémique optimal obtenu pendant les premiers 6,5 ans de suivi de l'étude DCCT. Elle a ainsi pu décrire, comme pour le diabète de type 2, un effet de « mémoire métabolique » (aussi appelé « legacy effect »), avec des bénéfices qui perdurent dans le temps à contrôle glycémique équivalent par la suite [57]. La présence d'un peptide C stimulé 50 % plus élevé (tels que de 0,10 à 0,15 nmol/L, soit de 0,30 à 0,45 ng/mL) sur les 5 premières années de maladie clinique se traduit en une réduction du risque d'hypoglycémie sévère de 11 %, et de la progression de 3 stades ou plus de la rétinopathie de 27 % [58,59]. Les bénéfices d'un contrôle glycémique précoce optimal ont aussi été décrits pour les complications cardiovasculaires et microangiopathiques rénales. Une HbA1c précoce inférieure de 10 % (par exemple, 7,2 versus 8 %) se traduit en un hazard ratio (HR) d'événements cardiovasculaires de 0,72 (intervalle de confiance IC 95 %, 0,63–0,81) à 30 ans de distance [60,61], et en un risque de microalbuminurie et albuminurie à 4 ans réduit de 53 et 86 %, respectivement [57,62]. Une modélisation récente [29] conduite sur une large cohorte de plus de 6 000 PaDT1 suivie sur une moyenne de 5 ans, ajustée sur l'âge au diagnostic et la durée du diabète, a démontré qu'un peptide C $\geq 0,2$ nmol/L (0,60 ng/mL) a un impact : (a) sur la dose d'insuline (27 % plus faible) ; (b) sur l'HbA1c au cours du suivi (plus basse de 2,6 %) ; (c) sur un HR d'hospitalisation pour ACD de 0,44 ; (d) sur un odds ratio de rétinopathie incidente de 0,51. Le risque d'hypoglycémie sévère semble influencé par des niveaux encore plus faibles de peptide C, avec un odds ratio de 0,56 pour des taux entre 0,03 et 0,2 nmol/L (0,09–0,45 ng/mL) vs $< 0,005$ nmol/L (0,015 ng/mL).

La préservation d'une insulinosécrétion même minime a donc des impacts cliniques et métaboliques significatifs à court et moyen terme.

Aspects éthiques et psychologiques

Aspects éthiques à intégrer dans le parcours de dépistage

Depuis le décret 2000-570 du 23 juin 2000, le protocole en vigueur dans la plupart des cadres de médecine prédictive met en avant les deux principes essentiels de la pluridisciplinarité et de la temporalité, afin de garantir une décision libre et une meilleure anticipation des conséquences. Même si la situation du DT1 préclinique est différente, il est utile de rappeler les six principes de bonnes pratiques énoncés pour les tests génétiques (arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales) :

- droit de ne pas savoir ;
- respect de l'autonomie : la personne doit décider elle-même ;
- consentement « éclairé » : la personne doit avoir compris les enjeux du test ;
- bénéfique du test : s'il n'y a pas de bénéfice médical direct, il faut que la personne trouve un bénéfice d'autre nature ;
- confidentialité : comment ces tests vont-ils être utilisés ?
- égalité d'accès aux soins.

Droit de ne pas savoir, respect de l'autonomie de décision et consentement « éclairé ». Il s'agira d'une part de transmettre une information factuelle sur l'existence du dépistage et sur ses enjeux, sans que cette information ne soit pour autant incitative. Une proposition de dépistage peut en effet établir implicitement qu'il serait préférable de savoir, en rendant ainsi le droit de ne pas savoir difficile à garantir. D'autre part, l'information même de l'existence d'un dépistage peut être anxiogène, dans la mesure où cela implique la nécessité d'un choix, qui est plus complexe lorsqu'il doit se faire dans un couple parental. Les professionnels de santé ne devront donc pas se détourner de l'accompagnement du processus de décision. Ils aideront l'apparenté et/ou sa famille à hiérarchiser ce qui compte le plus pour eux dans cette décision [63], tout en respectant leur choix et la possibilité d'y revenir au cours du suivi. La forme de l'annonce est aussi essentielle, en veillant au temps de disponibilité exclusive, au choix d'un débit de parole et de mots intelligibles, à l'écoute attentive du ressenti exprimé, afin de percevoir les attentes prioritaires de la personne et/ou des parents. Ceci permettra aux personnes concernées de choisir le dépistage pour ceux qui le souhaitent, en limitant le risque de se sentir influencés ou contraints par les autres.

Le droit de ne pas savoir et le respect de l'autonomie deviennent problématiques chez l'enfant. Si les parents décident pour l'enfant, en cas de dépistage positif celui-ci risque de recevoir une information non souhaitée pour une maladie qui ne se déclarera peut-être qu'après plusieurs années. Il est donc nécessaire d'intégrer cette dimension dès l'information sur le dépistage mais aussi dans l'accompagnement de l'enfant dépisté et de sa famille.

Bénéfice du test. Sur un plan éthique, ce qui est faisable n'est pas forcément toujours souhaitable. Puisque le dépistage est porteur d'espérance et non de certitude, il conviendra de conduire la réflexion autour de la bienfaisance-pertinence et de la non-nuisance du dépistage. La bienfaisance dépend en effet de la pertinence de l'indication au dépistage, de son accompagnement, de la qualité de l'éducation thérapeutique dispensée. La prévention de nuisances requiert de s'assurer de la bonne compréhension des informations transmises, de l'accessibilité aux équipes afin de parer aux problèmes de coordination, d'attentes excessives, de déplacements imposés ou de contraintes réitérées impactant la vie de personnes asymptomatiques avec d'autres priorités de vie. Dans certaines situations où l'on hésite à engager l'apparenté dans le processus de dépistage, la démarche éthique consistera à évaluer les conséquences potentielles d'un dépistage positif afin de personnaliser les informations, les décisions et l'accompagnement. Cette personnalisation tient le plus grand compte du stade du DT1, mais aussi du profil de l'apparenté et/ou de sa famille, relatif aux traits psychologiques, au mode de vie (conditionnements, environnement socio-éducatif), aux événements vécus et à la position et aux hésitations exprimées par les personnes informées. Tous ces facteurs peuvent aussi influencer l'observance à long terme.

Confidentialité. Comme pour toutes les données médicales, les résultats du dépistage et de son suivi devront rester confidentiels. Cela implique aussi le droit de l'apparenté de ne pas déclarer un dépistage positif, par exemple dans le cas de souscription d'une assurance ou d'un emprunt (loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé).

Égalité d'accès aux soins. Il importe aussi de s'assurer de l'équité de la démarche de dépistage, dont les informations et la compréhension s'attachent à une diffusion large, répartie sur l'ensemble du territoire national, indépendamment de la condition socio-éducative des personnes.

Impact psychologique d'un dépistage positif : les données de la littérature

Un dépistage positif sans trouble glycémique et l'incertitude qui en résulte peuvent être à l'origine d'anxiété chez la personne dépistée et/ou sa famille. D'une part, l'individu dépisté va entamer un suivi médical de durée variable conduisant potentiellement à une insulino-dépendance. D'autre part, l'annonce diagnostique peut entraîner des modifications du mode de vie et notamment des restrictions alimentaires pouvant impacter le développement ou le comportement de l'enfant.

Cette problématique du stress a été analysée dans plusieurs cohortes prospectives. Dans la cohorte allemande Fr1da de dépistage dans la population générale, il a été montré que le stress maternel de l'annonce d'un résultat de dépistage positif de l'enfant équivalait au niveau de stress engendré par la

découverte clinique d'un DT1 [53]. Toutefois, ce stress se normalisait rapidement dans les 12 mois suivants. Une autre cohorte d'enfants à haut risque génétique de DT1 a rapporté une meilleure adaptation psychologique familiale : les parents déclaraient une meilleure qualité de vie liée au DT1 pour leur enfant et un stress parental moins important au cours de la première année après la découverte clinique par rapport aux témoins avec DT1 diagnostiqué au stade clinique sans dépistage préalable [64,65]. Ces résultats nous apportent deux messages-clés. D'une part, le stress de l'annonce est inévitable lorsqu'on essaie d'anticiper une prise en charge. De l'autre, sa normalisation rapide dans les mois suivants suggère que l'incertitude de la situation est au moins en partie compensée par un sentiment de sécurité associé à cette prise en charge. Ce sentiment peut aussi dériver des meilleures conditions d'annonce d'un dépistage positif par rapport à celles d'urgence d'une découverte clinique, qui peuvent impliquer plusieurs intervenants et des messages discordants.

Aspects psychologiques à intégrer dans le parcours de dépistage

Les tests présymptomatiques ont des conséquences qui dépassent largement l'aspect médical. Ils mettent en jeu des facteurs subjectifs, notamment les liens familiaux, la construction de l'enfant par rapport aux risques et aux conséquences encourus, et les conséquences sociales et psychiques pour l'adulte en devenir. Cela doit être anticipé.

Au-delà du stress parental au moment de l'annonce, le dépistage présymptomatique du DT1 pose des questions psychologiques pour l'ensemble de la famille tout au long du processus. En premier lieu, il s'agit rarement d'un simple dépistage de risque. Il s'agit le plus souvent d'un vrai diagnostic précoce, car c'est un événement certain qui est annoncé même si avec une incertitude temporelle. En revanche, on peut considérer qu'il ne s'agit pas d'une démarche de prévention au sens strict, car il n'est pas à ce jour possible d'éviter la progression clinique par un traitement (voir section « Perspectives thérapeutiques »), mais on peut prévenir les complications d'un diagnostic tardif (notamment l'ACD), sous réserve d'un suivi régulier. Ce dépistage a donc pour conséquence d'annoncer à une personne et/ou à sa famille que celle-ci est atteinte d'une maladie chronique, donc incurable, même si elle est asymptomatique pour une durée indéterminée.

Perturbation de la relation parents-enfant. Communiquer aux parents que leur enfant a un risque très significatif de déclarer un DT1 clinique engendre le risque d'un changement de regard sur leur enfant, en le considérant déjà malade sans savoir quand les symptômes cliniques se déclareront, d'autant plus qu'une surveillance médicale régulière sera nécessaire. Un test négatif peut d'ailleurs engendrer la même problématique, dans la mesure où celui-ci ne l'est pas toujours de manière définitive. Le résultat du dépistage peut également perturber les relations

R. Mallone, E. Bismuth, C. Thivolet, P-Y Benhamou, N. Hoffmeister, F. Collet, et al.

à l'intérieur d'une fratrie ou la relation des parents avec chacun des enfants, selon qu'ils soient dépistés positifs ou non. Il est ainsi important de considérer la configuration de la famille dépistée. Faire un dépistage à la suite d'un DT1 dans la fratrie n'aura pas les mêmes conséquences qu'un dépistage d'un enfant dont un parent a un DT1. Selon l'âge de l'enfant dépisté, sa représentation et sa compréhension de la maladie seront également à prendre en considération. Les conflits avec un parent/frère/sœur et le mécanisme psychique de la « pensée magique » peuvent en effet entraîner, en cas de dépistage positif, le sentiment d'être responsable, coupable ou de subir une punition.

Biomarqueurs précliniques et vécu corporel. Les biomarqueurs précliniques ont une primauté sur le vécu corporel, ce qui peut entraver le processus d'appropriation de la maladie. Cela peut entraîner non seulement un rapport de méfiance vis-à-vis de son propre corps, mais aussi un sentiment d'effraction liée à la surveillance intrusive de la part des parents et/ou des équipes médicales. La nécessité de surveiller la glycémie en cas de dépistage positif signifie s'adapter à un dispositif intrusif (lecteur de glycémie capillaire ou capteur de glucose) pour une maladie dont la personne ne ressent pas encore les symptômes. Ce processus d'adaptation aux dispositifs en plus de celui de devoir s'approprier la maladie est souvent difficile chez les enfants et les adolescents ayant un DT1 clinique, et peut l'être davantage en l'absence de symptômes.

Le savoir prédictif induit par le dépistage peut aussi induire une défiance voire un sentiment d'insécurité par rapport à l'avenir et influencer le rapport à l'incertitude existentielle nécessaire dans la construction psychique. En effet, une des principales conséquences psychologiques du dépistage est qu'il change le rapport à la temporalité. Plusieurs années peuvent s'écouler entre un dépistage positif et le DT1 symptomatique. En conséquence, il s'agira pour la personne et pour son entourage de vivre avec ce savoir anticipé d'une maladie qui n'est pas encore déclarée, sans savoir quand les symptômes vont apparaître. La « prédiction » induite par le dépistage positif inverse en quelque sorte la temporalité parce qu'elle rend actuelle une donnée de l'avenir et peut provoquer une sidération de la pensée. C'est ainsi que M. Gargiulo parle d'une psychopathologie de la temporalité engendrée par la médecine prédictive [66-68]. Une prise en charge pluridisciplinaire du dépistage est donc indispensable afin d'anticiper et accompagner les éventuels risques psychopathologiques. Il s'agit d'accompagner le cheminement de chaque individu lui permettant d'être considéré au-delà de ses déterminants et de pouvoir toujours se considérer comme l'auteur et l'acteur de sa destinée.

Synthèse

Il paraît indispensable d'adopter une posture informative annonçant une possibilité de dépistage et non une proposition, et de prévoir un temps de réflexion et un accompagnement

pluridisciplinaire pré- et post-dépistage. Il sera utile de mettre à disposition des apparentés éligibles une information, sous la forme d'un petit guide pratique, dont le contenu présente les limites et les avantages de la démarche, le suivi proposé et l'attention portée au respect des principes éthiques.

Concernant l'annonce d'un dépistage positif, la littérature ne rapporte pas de données permettant d'étayer qu'elle induirait un stress psychologique plus important ou plus durable que celui de l'annonce du DT1 clinique. La vigilance des soignants et un accompagnement psychologique personnalisé permettront de repérer et limiter un éventuel impact sur :

- les relations parents/enfant et au sein de la famille : anxiété et inquiétude des parents quant à la santé de leur enfant ; sentiments d'incertitude quant à l'évolution (effet « épée de Damoclès »), qui peut engendrer un stress, un sentiment d'impuissance, des difficultés dans la planification familiale, et des mécanismes de défense et surprotection ;
- l'enfant dépisté et sa vie future d'adulte : difficulté pour un enfant d'exprimer son consentement ; remaniements psychiques dans la construction identitaire en tant que personne malade aux yeux de la médecine, des parents, de la société avant même d'en déclarer les symptômes ; difficulté de s'approprier la maladie avant d'en ressentir les symptômes et de s'adapter à celle-ci et aux dispositifs de traitement.

Critères diagnostiques et de stratification pronostique d'un DT1 préclinique

DT1 stade 1 (≥ 2 aAcs) : stratification pronostique

Risque de DT1 selon les apparentés. Le dépistage du DT1 préclinique se concentre aujourd'hui sur les apparentés, car leur risque de DT1 est 10 à 20 fois plus élevé que dans la population générale [69]. Cependant, en présence de ≥ 2 aAcs, le risque de DT1 stade 3 chez les enfants sans ou avec une PaDT1 parmi les apparentés est le même, avec un risque cumulé de 100 % (tableau I) [53]. Dans la population française, le risque a priori de DT1 avant l'âge de 20 ans peut être estimé à 0,4 % en absence d'antécédents familiaux, alors qu'il est de 4 % si l'apparenté atteint est un frère/sœur ou la mère, de 8 % si l'apparenté atteint est le père [70,71]. En cas de jumeau monozygote d'un cas index, le risque est de 18 % à 20 ans et de 65 % à 60 ans [72].

Âge de l'apparenté dépisté. Le risque de progression vers un stade 1 puis 2 est fortement modulé par l'âge de séroconversion et est particulièrement élevé chez les enfants avec une séroconversion à un âge ≤ 3 ans. L'absence d'aAcs après l'âge de 4 ans ne permet pas d'arrêter le dépistage, qui devra être répété au cours de l'enfance. Cependant, moins de 20 % des individus ayant eu une primo-conversion à partir de l'âge de 10 ans vont ensuite développer un DT1 clinique, avec une progression clinique souvent plus lente (> 10 ans après la primo-conversion) [73].

IMC. Le risque de DT1 préclinique (stade 1 ou 2) est plus élevé chez les enfants en situation d'obésité (risque relatif 1,77, IC 95 % 1,08-2,71). Le risque relatif de progression clinique est également plus élevé chez ces enfants (1,48 ; 0,63-3,47), et même en situation de surpoids (1,48 ; 0,73-3,03) [53].

Stratification pronostique selon le nombre d'aAcs positifs. Le risque de progression vers un stade 3 augmente avec le nombre d'aAcs positifs, qui en est le déterminant le plus important. La présence d'un seul aAc ne suffit pas pour diagnostiquer un DT1 stade 1, car le risque de progression est globalement faible (15 % à 10 ans) [22]. Toutefois, il peut évoluer au fil du temps avec l'apparition d'autres aAcs. La présence de 2 aAcs signe l'entrée dans le DT1 préclinique, avec un risque de 85 % à 15 ans, qui augmente davantage avec 3 aAcs (92 % à 15 ans) [24,25]. Il est important de noter que ces estimations se fondent sur des études prospectives et non sur un dosage unique à un temps donné. Le deuxième aAc apparaît après une durée médiane de 2 ans, avec une variabilité interindividuelle modulée par le risque génétique, l'âge d'apparition et la spécificité du premier aAc [74]. Dans les cohortes d'apparentés, la majorité des sujets au pré-stade 1 ne développe pas un deuxième aAc. La minorité de sujets qui progressent vers un stade 1 voient le deuxième aAc apparaître dans les 3 ans suivant la primo-conversion lorsque le premier aAc est un IAA, et dans les 4 ans lorsque le premier aAc est un anti-GAD.

Stratification pronostique selon la spécificité des aAcs. Une primo-conversion pour des IAA marque un risque plus élevé de progression par rapport aux anti-GAD [75], alors que la hiérarchie décroissante de risque pour le deuxième aAc est : anti-IA-2 > anti-ZnT8 > IAA > anti-GAD [48].

IAA. Les IAA sont retrouvés plus souvent chez les enfants, en particulier chez les plus jeunes, et sont alors associés au risque de progression le plus élevé [76-78]. Cette séroconversion précoce est souvent associée à l'haplotype génétique de prédisposition DR4/DQ8 [70]. À l'inverse, les IAA ne confèrent pas un risque indépendant chez les enfants plus âgés et chez l'adulte [79]. En effet, le développement d'IAA comme premier aAc avant l'âge de 4 ans confère un risque cumulé de 73 % de développer de multiples aAcs dans les 5 ans qui suivent, alors que ce risque n'est que de 11 % après l'âge de 4 ans [79-81]. Cette notion souligne l'importance du facteur âge. La découverte d'une positivité isolée aux IAA chez le petit enfant peut justifier une surveillance plus rapprochée. À noter que le dosage des IAA n'est pas informatif chez les personnes traitées auparavant par insuline (par exemple à l'occasion d'un diabète étiqueté comme gestationnel).

Anti-GAD. Les anti-GAD sont souvent les premiers aAcs à apparaître chez les enfants de plus de 3 ans et chez les adultes [43]. Cette séroconversion plus tardive est souvent associée à l'haplotype génétique de prédisposition DR3/DQ2 [70] et s'associe à une progression plus lente [74,82]. Le titre des anti-GAD peut avoir tendance à diminuer voire disparaître au cours de l'histoire

naturelle [83]. En présence d'une positivité anti-GAD isolée, cette séro-réversion diminue le risque de progression clinique [84]. Une primo-conversion pour des anti-GAD isolés peut donc justifier un nouveau dosage moins rapproché qu'en cas de primo-conversion par les IAA. Avec l'âge, le risque de progression pour chaque sous-type d'aAcs change [79], avec un effet accru pour les anti-GAD et un effet réduit pour l'IAA [85].

Anti-IA-2. Ces sont rarement les premiers aAcs à apparaître ; ils suivent plus souvent la séroconversion d'autres aAcs [82], avec en conséquence un pic d'incidence plus tardif. Leur présence, rarement réversible [84], est cependant associée à un risque de progression rapide aussi bien chez les enfants que les adultes [86,87].

Anti-ZnT8. Tout comme les anti-IA-2, les anti-ZnT8 ont tendance à apparaître à la suite d'autres aAcs et sont prédictifs d'une progression plus rapide [88,89], notamment chez les individus de plus de 10 ans (et particulièrement chez les plus de 20 ans) et/ou à faible risque génétique, surtout en absence d'anti-IA-2 [90].

Stratification pronostique selon le titre des aAcs positifs. Même si le pronostic est dicté principalement par le nombre d'aAcs et non par leur titre, des exceptions existent en présence de hauts titres d'aAcs anti-IA-2 et, en moindre mesure, IAA [86,91,92]. En revanche, des titres élevés d'aAcs anti-GAD marquent, paradoxalement, un risque plus faible [93]. Ces titres peuvent aussi avoir tendance à augmenter au fil du temps chez les individus porteurs de plusieurs aAcs et évoluant vers un DT1 [81]. Une précaution particulière doit être portée aux aAcs faiblement positifs (à titre indicatif, < 3 fois le seuil de positivité), surtout en cas d'un seul aAc positif isolé, car il s'agit de positivités fausses ou transitoires dans environ deux tiers des cas [94].

Stratification pronostique en sous-stades 1a-1b selon le profil immuno-métabolique. Il est également possible de séparer deux sous-groupes d'individus avec un stade 1a (risque faible) et 1b (risque fort) à l'aide d'un score basé sur les valeurs d'HbA1c, de la glycémie à 90 minutes de l'HGPO et sur la présence et le titre des aAcs anti-IA-2 [91]. Alors que le risque de progression vers un stade 3 à 30 mois est de 8 % pour le stade 1 dans son ensemble, il est de 4 % pour le stade 1a et de 46 % pour le stade 1b, ce qui est similaire au risque de progression du stade 2 (48 %).

Stratification pronostique selon le génotypage HLA. En présence d'aAcs positifs, le risque peut être davantage stratifié avec un génotypage HLA de classe II (gène *HLA-DRB1*, -DQB1). Le grand polymorphisme de la région, le déséquilibre de liaison facilitant l'héritage combiné de certains allèles (DR4/DQ8, DR3/DQ2, DR15/DQ6) et l'évolution de la nomenclature rendent compliquée la lecture des résultats pour le clinicien. Même s'il y a plusieurs nuances à considérer [95,96], il faut retenir que la présence d'un seul allèle de prédisposition au DT1 (DQ2, en particulier DQB1*02:01 ; DQ8, en particulier DQB1*03:02) marque un risque génétique modéré, alors que la présence

R. Mallone, E. Bismuth, C. Thivolet, P-Y Benhamou, N. Hoffmeister, F. Collet, et al.

de deux allèles (DQ2 et DQ8) marque un risque génétique élevé. En revanche, la présence de l'allèle de protection DQ6 (DQB1*06:02) marque un risque globalement faible, même en présence d'aAcs positifs. De plus, il s'agit d'une protection dominante en présence d'un allèle de prédisposition DQ2 ou DQ8. Le dépistage de première intention des individus à risque par le biais de l'HLA n'est pas adapté aux soins courants, compte tenu de son coût plus élevé et de la fréquence élevée des allèles de prédisposition dans la population générale sans risque accru de DT1. Le génotypage HLA peut être utilisé en deuxième intention, en présence d'aAcs positifs, pour une stratification pronostique additionnelle. D'autres allèles de prédisposition sur des loci hors HLA [70] sont utilisés pour élaborer des scores de risque génétique (*genetic risk score* [GRS]) [97]. Bien que très prometteurs, ces GRS ne sont actuellement pas encore utilisables en clinique.

L'ensemble de ces critères d'orientation pronostique au stade 1 du DT1 est résumé en [tableau III](#).

DT1 stade 2

En présence d'un dépistage positif pour ≥ 2 aAcs, l'étape suivante sera de définir si cette auto-immunité s'associe à une atteinte de l'insulinosécrétion (stade 2). Le test recommandé en première intention est l'HGPO, car la présence d'une

glycémie ≥ 200 mg/dL aux temps intermédiaires du test (typiquement à 60 min) est le critère diagnostique le plus sensible. Même s'il n'est pas inclus dans les critères préconisés à ce jour par l'ADA [21] et l'ISPAD [98], il fait partie des critères préconisés par une position d'experts [99] et par le consensus JDRF [100]. Ces hyperglycémies précoces et transitoires reflètent la perte de la première phase (rapide) d'insulinosécrétion ([figure 2](#)) [101], avec un étalement de la phase tardive pouvant parfois conduire à des hypoglycémies postprandiales [102]. Cette HGPO sera mesurée après une charge orale équivalente à 1,75 g/kg de glucose jusqu'à un maximum de 75 g, avec prélèvements toutes les 30 minutes pendant 2 heures. Le diagnostic peut aussi reposer sur des critères moins sensibles : une hyperglycémie modérée à jeun comprise entre 100 et 125 mg/dL (5,6–6,9 mmol/L), ou glycémie aléatoire entre 140 et 199 mg/dL (7,7–11 mmol/L) ; des valeurs d'HbA1c intermédiaires, entre 5,7 et 6,4 % (39–46 mmol/mol) ou montrant une hausse ≥ 10 % [103,104] ; ou une glycémie à 2 heures de l'HGPO entre 140 et 199 mg/dL (7,7–11 mmol/L). Le consensus JDRF rajoute un critère additionnel fondé sur la mesure en continu du glucose (MCG), qu'on retiendra également ici. Une étude a évalué sa valeur prédictive de transition vers le stade 3 [105]. Une valeur > 10 % de temps au-dessus de la cible stricte (*time above tight range* [TATR] ; > 140 mg/dL ou 7,7 mmol/L) était associée à un risque de 80 %

TABLEAU III

Critères d'orientation pronostique au stade 1 du DT1.

Critère	Stratification pronostique	Commentaires
Apparenté DT1	Aucun : 0,4 % Mère ou frère/sœur : 4 % Père : 8 % Jumeau monozygote : 18 %	Risque a priori (avant dépistage) de DT1 jusqu'à l'âge de 20 ans Ce risque augmente davantage en cas de famille multiplex et avec un âge plus jeune du cas index
Âge	Risque de progression plus élevé aux âges plus jeunes de séroconversion	En particulier pour les enfants d'âge ≤ 3 ans
IMC	Risque plus élevé avec obésité associée	Risque de stade 1-2 et de progression vers le stade 3
Nombre d'aAcs	3 aAcs > 2 aAcs	Peu de différence entre la présence de 3 ou 4 aAcs
Spécificité des aAcs	1 ^{er} aAc : IAA > GAD (selon l'âge) 2 ^e aAc : IA-2 > ZnT8 > IAA > GAD	Pas de différence de risque entre une séroconversion séquentielle (par exemple, IAA puis GAD) et simultanée (IAA et GAD d'emblée)
Titre d'aAcs	IA-2 à fort titre : risque plus élevé GAD à fort titre : risque plus faible	Pas de différence pour le titre des autres aAcs
Score de probabilité de progression	Basé sur HbA1c, glycémie aux 90 min de l'HGPO, titre des aAcs anti-IA-2	$\text{Exp}[(\text{HbA1c}-5,233) \times 1,125 + (\text{HGPO}_{90}-107,6) \times 0,0195 + (\text{IA-2}_{\text{cat}}-1,27) \times 0,662]$ HbA1c en % ; HGPO ₉₀ en mg/dL ; IA-2 _{cat} en tertile (0, 1, 2, 3) Stade 1a (score ≤ 4 , $\leq 90^{\text{e}}$ percentile) : risque 4 % à 30 mois Stade 1b (score > 4 , $> 90^{\text{e}}$ percentile) : risque 46 % à 30 mois
HLA classe II (risque génétique)	DQ2 et DQ8 : risque élevé DQ2 ou DQ8 : risque modéré DQ6 : risque faible Autres allèles : risque neutre	DQ2 = DQB1*02:01 ; DQ8 = DQB1*03:02 ; DQ6 = DQB1*06:02. Un génotypage à quatre chiffres est nécessaire pour une interprétation correcte des résultats

de progression vers un stade 3 dans l'année (sensibilité 88 %, spécificité 91 %). Pour le diagnostic de stade 2, le seuil fixé est un TATR ≥ 10 % et < 20 % sur une MCG d'au moins 10 jours [106] ; ce diagnostic doit dans tous les cas être confirmé par au moins un autre critère. Alors que, selon les préconisations ADA et ISPAD, un seul critère suffit pour poser le diagnostic, le consensus JDRF reconnaît la possibilité d'une réversibilité du stade 2 et préconise donc un diagnostic fondé sur la présence simultanée d'au moins 2 critères, ou d'un seul critère à 2 occasions différentes dans l'espace de 12 mois. On retiendra la définition plus restrictive du consensus JDRF.

L'insulinosécrétion ne va s'altérer significativement que dans les 6 à 12 mois précédant la progression au stade 3 clinique [107], le plus souvent avec des glycémies > 200 mg/dL (11 mmol/L) aux 2 heures de l'HGPO [108]. Le stade 3 correspond au DT1 clinique. Il n'existe toutefois pas de critères cliniques ou biologiques définissant le moment recommandé pour initier l'insuline. Elle sera évidemment introduite dès l'apparition de symptômes d'hyperglycémie (un syndrome polyuropolydipsique, un état de fatigue, une perte de poids), mais de préférence plus tôt, en fonction du profil glycémique.

Les critères diagnostiques pour un DT1 stade 1, 2 ou 3 sont résumés en [tableau IV](#).

Référentiel pour le dépistage d'un DT1 préclinique chez les apparentés

Apparentés concernés

Sont concernés par le dépistage les apparentés au premier degré d'une PaDT1 : enfants, parents, frères/sœurs, demi-frères/sœurs.

Âge du premier dépistage

Chez les enfants qui progressent vers un DT1 stade 3, la primo-conversion se fait le plus souvent avant l'âge de 3 ans [81,109] et très rarement avant l'âge de 6 mois. Par ailleurs, un dosage

d'aAcs avant l'âge de 12 mois est susceptible de détecter des anticorps transmis par la mère, notamment en cas d'allaitement maternel. Il peut s'agir d'aAcs (si PaDT1 ou porteuse d'une auto-immunité méconnue) ou d'anticorps contre l'insuline exogène (si la mère est porteuse d'un DT1 ou d'un diabète gestationnel traité à l'insuline). Il est à noter que cette transmission ne prédispose pas au DT1 et serait, au contraire, partiellement protectrice [110]. Un premier dépistage sera donc proposé idéalement entre l'âge de 2 et 4 ans. Il y a par contre une incertitude quant à la limite supérieure d'âge optimal pour un dépistage. Compte tenu de la prévalence de DT1 par tranche d'âge [5,44], ce dépistage pourra être proposé jusqu'à l'âge de 45 ans.

Dépistage réitératif en cas de premier dépistage négatif

Une méta-analyse de quatre cohortes prospectives (24 662 enfants au total) a rapporté qu'un dépistage par dosage des IAA, anti-GAD et anti-IA-2 à l'âge de 2 puis de 6 ans permettait d'atteindre une sensibilité (c.-à-d., la probabilité de trouver au moins 1 aAc positif) de 82 % et une valeur prédictive positive (c.-à-d., la probabilité de progression au stade 3) de 79 % avant l'âge de 15 ans [111]. Une analyse complémentaire sur les mêmes cohortes [112] a par ailleurs montré qu'un dépistage à l'âge de 10 ans permettait d'atteindre une sensibilité de 90 % et une valeur prédictive positive de 66 % avant l'âge de 18 ans.

Chez les enfants dépistés négatifs entre l'âge de 2 et 4 ans, un nouveau dépistage pourra donc être proposé entre l'âge de 6 et 8 ans puis entre l'âge de 10 et 12 ans. Plus généralement, un nouveau dépistage sera proposé à 4 ans d'un premier dépistage négatif jusqu'à l'âge de 12 ans. Au-delà de cet âge, un seul dépistage est probablement suffisant pour détecter la grande majorité des individus avec au moins un aAc positif : il n'y a donc

TABLEAU IV

Critères diagnostiques du DT1 stade 1, 2 et 3 en présence d'au moins 2 aAcs positifs.

	DT1 stade 1	DT1 stade 2	DT1 stade 3
Glycémie à jeun	< 100 mg/dL	100-125 mg/dL	≥ 126 mg/dL
HbA1c	$< 5,7$ %	5,7-6,4 % ou hausse ≥ 10 %	$\geq 6,5$ %
HGPO	a) 120 min < 140 mg/dL ; et b) 30, 60 ou 90 min < 200 mg/dL	a) 120 min 140-199 mg/dL ; ou b) 30, 60 ou 90 min ≥ 200 mg/dL	120 min ≥ 200 mg/dL
Glycémie aléatoire	-	140-199 mg/dL	≥ 200 mg/dL ^a
MCG	-	TATR 10-20 % ^{**}	TATR ≥ 20 % ^b

Le diagnostic de stade 2 est retenu devant la présence simultanée de 2 des 5 critères listés (glycémie à jeun, HbA1c, HGPO à 120 min ou aux temps intermédiaires, MCG), ou devant la présence d'un seul critère à 2 occasions différentes dans l'espace de 12 mois.

^aValeur retrouvée à 2 occasions, ou à une seule occasion en présence de symptômes d'hyperglycémie.

^bCe diagnostic doit dans tous les cas être confirmé par au moins un autre critère.

pas d'indication à un nouveau dépistage en cas de premier dépistage négatif après l'âge de 12 ans.

Où effectuer un dépistage ?

Prescription. Le dépistage n'a pas vocation à être limité aux centres hospitaliers et doit être accessible à toutes les personnes intéressées. Après une information éclairée et l'organisation d'un parcours de rendu des résultats, un dépistage pourra être prescrit par les centres hospitaliers, les diabétologues/endocrinologues libéraux, et des médecins/pédiatres généralistes en lien étroit avec des spécialistes. Il sera utile de prévoir une formation spécifique pour les médecins prescripteurs. L'appui d'un centre hospitalier expert régional organisé en amont de toute prescription est indispensable afin de répondre aux questions des apparentés concernés et des médecins souhaitant prescrire un dépistage. Cette activité se prête à des modalités de télé-consultation et télé-expertise. Comme pour d'autres programmes de dépistage, une campagne d'information adaptée et un lien étroit avec la médecine de ville sont fondamentaux.

Prélèvement. Le prélèvement pourra être effectué auprès des soignants, dans les laboratoires d'analyse médicale ou au domicile (à l'aide d'un kit d'auto-prélèvement capillaire).

Quels dosages d'aAcs et dans quels laboratoires ?

Les dosages d'aAcs disponibles. La qualité des techniques de dosage des aAcs est très hétérogène. Différents tests sont disponibles : avec radioligand (*radiobinding assay* [RBA]) ou sans traceur radioactif [92], qui utilisent l'immunoprécipitation (*luciferase immuno precipitation system* [LIPS]) [113], ou des techniques « bridging » comme l'électroluminescence (ECL) [114] ou l'ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) [115,116]. Les aAcs *Islet Cell Antibodies* (ICA), anciennement dosés par immunofluorescence indirecte sur des coupes de pancréas humain [117] avant la définition des cibles antigéniques, sont aujourd'hui peu utilisés et n'ont pas de place dans les stratégies de dépistage.

Il existe également des tests d'aAcs simplifiés, développés spécifiquement pour le dépistage. Ceux validés à ce jour et déjà utilisés dans des études de dépistage sont :

- les tests 2Screen ou 3Screen de RSR [53,118] : ils dosent respectivement les aAcs GAD/IA-2 ou GAD/IA-2/ZnT8 de façon combinée, c'est-à-dire sans préciser l'aAc concerné en cas de positivité. Ces tests, qui ne dosent pas les IAA, sont cependant un compromis acceptable pour l'identification initiale des personnes en stade 1 (≥ 2 aAcs) et pour limiter les coûts. Ils nécessitent de faibles volumes de sérum et peuvent être effectués sur du sang capillaire ;
- le test *antibody detection by agglutination-PCR* (ADAP) d'Enable Biosciences [119-121] : ce test exploite la multivalence des aAcs pour agréger des conjugués antigène-ADN à proximité. L'ADN n'est amplifiée par PCR que lorsque les aAcs se lient à leurs antigènes. Cette technique peut doser les

4 aAcs simultanément (y compris les IAA), de même que les aAcs anti-transglutaminase pour le dépistage de la maladie cœliaque. Elle permet le rendu d'un résultat individuel pour chaque aAc. Ce dosage peut être effectué sur des gouttes de sang récoltées sur papier buvard, ce qui le rend également attractif pour du dépistage [121]. Les inconvénients sont son coût plus élevé et la nécessité d'un équipement spécifique.

Les options de dosage d'aAcs pour dépistage. Le dépistage devra comprendre le dosage d'au moins 2 aAcs parmi IAA, anti-GAD et anti-IA-2. Les IAA et anti-GAD étant les aAcs les plus souvent retrouvés à la séroconversion [70], ils seront les deux dosages préférentiellement prescrits. Cependant, le dosage des IAA étant le plus difficile à mettre en place, un dosage des anti-GAD et des anti-IA-2 pourra être réalisé en première intention. Seule une éventuelle positivité isolée aux IAA ne sera ainsi pas détectée. Bien que la positivité IAA isolée revête un intérêt pronostique chez les jeunes enfants [76,77], cette approche a déjà été utilisée avec succès dans l'étude Fr1da sur une population pédiatrique générale [53]. Le dosage des anti-ZnT8 en première intention n'est pas indispensable, car ce sont rarement les premiers aAcs à apparaître. Pour le dépistage, les dosages simplifiés (ELISA 2Screen ou 3Screen, ADAP IAA/anti-GAD ou IAA/anti-GAD/IA-2) compatibles avec un prélèvement sur sang capillaire sont particulièrement adaptés au vu de leur coût moindre et de leur simplicité. Ils se prêtent aussi à une stratégie d'auto-prélèvement au domicile, avec acheminement postal d'un kit et retour de l'échantillon vers un laboratoire référent. Quel que soit le dosage choisi, une éventuelle positivité devra être confirmée par un deuxième dosage distinct dans les 3 mois suivant le dépistage positif et précisée, à cette occasion, par un dosage individuel de tous les 4 aAcs (IAA/anti-GAD/IA-2/ZnT8). Ce test de confirmation sera fait, dans tous les cas, sur un prélèvement veineux, qui est moins exposé aux interférences introduites par l'hémolyse, et dans un centre expert. Un test de confirmation négatif équivaut à un résultat de dépistage négatif. Afin d'obtenir des informations complémentaires utiles à la stratification en stade 1, 2 ou 3, ce prélèvement veineux de confirmation sera également utilisé pour doser une glycémie post-prandiale (2 heures après un repas contenant des glucides) et l'HbA1c.

Le prérequis d'un laboratoire de dépistage. Ces dosages pourront être effectués par des laboratoires répondants à trois critères de qualité :

- l'utilisation d'un dosage validé par les workshops internationaux *Islet Autoantibody Standardization Program* (IASP) [122] ;
- la validation par le IASP de la performance du laboratoire avec le dosage et le seuil de positivité choisis. Des workshops internationaux sont organisés régulièrement à cet effet [122,123]. L'IASP distribue aux laboratoires intéressés des sérums codés issus de PaDT1 de découverte récente, de personnes avec des multiples aAcs positifs et de donneurs de sang

non diabétiques. Après le rendu des résultats du laboratoire participant, le centre coordonnateur renvoie la sensibilité, la spécificité, l'aire sous courbe de l'analyse *receiver operating characteristic* (ROC) et une comparaison entre différents tests et laboratoires ;

- l'utilisation d'un seuil de positivité spécifique à chaque population et tranche d'âge (pédiatrique et adulte), défini comme le 98^e-99^e percentile (selon les aAcS) des valeurs mesurées sur une population non diabétique d'âge comparable. Ces valeurs sont très rarement définies par les laboratoires, car elles demandent un travail préalable sur au moins une centaine de sérums issus d'une population de contrôle saine dont l'accès peut être problématique. Pour les anti-GAD et anti-IA-2, il est également possible d'exprimer les résultats en unités internationales OMS en référence à un sérum positif standard distribué par le IASP. Le corollaire de ce critère est que, par définition, 1 à 2 % des résultats seront de faux positifs, notamment pour des valeurs faibles. Le seuil de positivité utilisé pourra en conséquence être différent selon l'application envisagée (diagnostic ou dépistage).

L'information à donner avant le dépistage et après un dépistage négatif

L'information sur la possibilité de dépistage et l'accompagnement à la prise de décision pourront être faits à tout moment, en évitant, sauf en cas de demande explicite, les situations qui comportent déjà un niveau de stress significatif (découverte d'un DT1 stade 3 chez le cas index, grossesse dans une famille de PaDT1). Il n'est pas justifié de refuser un dépistage à une famille demandeuse.

Il est indispensable de prévoir la mise en place d'une campagne d'information adaptée (posters, brochures, sites web) visant les professionnels de santé et les familles de PaDT1, coordonnée par les sociétés savantes et les associations professionnels et de patients concernés. Elle informera sur les modalités, avantages et limites du dépistage ainsi que sur les modalités de suivi. Elle devra aussi rappeler les signes d'appel d'hyperglycémie et d'ACD et les valeurs seuils de glycémie devant amener à un avis spécialisé. L'identification de centres hospitaliers régionaux experts pouvant répondre aux questions des apparentés souhaitant se faire dépister et de leurs médecins référents est également à prévoir avant la mise en place d'un parcours de dépistage sur un territoire. Le matériel utilisé pour la campagne d'information devra comprendre les coordonnées du centre expert, qui pourra proposer une consultation ou une télé-consultation/télé-expertise le cas échéant.

Le retour du résultat d'un dépistage négatif (environ 95 % des cas) du laboratoire vers le prescripteur pourra se faire par courrier électronique ou postal. Le prescripteur en informera ensuite l'apparenté/famille, expliquant l'interprétation du résultat et le suivi proposé (utilité ou pas d'un nouveau dépistage). Une fiche d'information adaptée avec les coordonnées

des centres experts régionaux à contacter devra être mise en place. Ces dépistages négatifs devront également être répertoriés dans un registre de recensement des cas de DT1 préclinique (voir section « Définition d'un centre expert de suivi du DT1 préclinique »).

Le référentiel de dépistage est résumé en [figure 3](#).

Référentiel pour la prise en charge d'un DT1 préclinique chez les apparentés

Définition d'un centre expert de suivi du DT1 préclinique

Alors que le dépistage peut être effectué dans un centre hospitalier ou en médecine de ville avec l'appui d'un centre expert et d'un laboratoire accrédité, le suivi du stade 1, et plus particulièrement du stade 2, demande une expertise spécifique couvrant l'ensemble du parcours : information, interprétation d'un résultat positif et organisation du suivi pour la stratification pronostique. Les centres experts devront être clairement identifiés au sein de leur territoire afin de permettre un adressage fluide des apparentés dépistés positifs. Le centre expert pourra être commun ou distinct du centre prenant en charge la/les PaDT1 apparentée(s), mais sera dans tous les cas en lien avec le centre de diabétologie d'adultes et/ou pédiatrique suivant le/les cas index de la famille.

Prérequis. Les 6 prérequis identifiés sont :

- la présence d'un personnel médical et paramédical ayant une expertise en diabétologie pédiatrique ou d'adultes (en fonction de l'âge des populations suivies) et formé au suivi du DT1 préclinique. Des modules d'enseignement sur le dépistage et le suivi du DT1 préclinique devront être intégrés dans le programme de différents diplômes universitaires de formation avancée en diabétologie d'adultes et pédiatrique. Une formation pratique ne peut être acquise que par l'expérience et pourra dans un premier temps être recherchée auprès des services de diabétologie déjà engagés dans des programmes de dépistage et suivi ;
- la présence d'une équipe pluridisciplinaire regroupant *a minima* un médecin (et éventuellement un(e) infirmier(e) (IDE) de pratique avancée référent), un(e) IDE d'éducation thérapeutique, un(e) diététicien(ne), un(e) assistant(e) social(e) et, idéalement, une infrastructure de recherche clinique. Compte tenu de l'impact psychologique du dépistage, il est important que les apparentés puissent avoir accès à un accompagnement par un psychologue du centre ou travaillant en lien avec le centre en cas de besoin ou demande. Un accompagnement diététique est également primordial afin d'intervenir sur les facteurs de risque modifiables pouvant favoriser la progression (alimentation non équilibrée, sédentarité) et d'éviter les mesures trop drastiques. La présence d'une infrastructure de recherche clinique peut faciliter l'accès à des essais cliniques. Certains moyens pourront être mutualisés avec l'équipe de diabétologie suivant les patients en

Qui, quand ?	Où ?	Comment ?
<p><u>Apparentés</u> Enfants, parents, (demi-)frères/sœurs d'une PaDT1</p> <p><u>Premier dépistage</u> De 2 ans à 45 ans</p> <p><u>Dépistages réitératifs si aAcs négatifs</u> 2-4 ans 6-8 ans 10-12 ans A 4 ans d'un premier dépistage Arrêt à 12 ans</p>	<p><u>Prescription/prélèvement</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Centres hospitaliers Diabéto-/Endocrinologues libéraux Médecins/Pédiatres généralistes Laboratoire d'analyse médicale Domicile (auto-prélèvement capillaire) <p><u>Acheminement</u> Laboratoire de dépistage accrédité :</p> <ul style="list-style-type: none"> Dosage validé IASP Laboratoire validé IASP Définition seuil de positivité local 	<p><u>Echantillon</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sang capillaire (dosages simplifiés) Sang veineux (dosages individuels) <p><u>Dosages</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Simplifiés : ELISA (GAD/IA-2 ±ZnT8 combinés) ADAP IAA/GAD ±IA-2 Individuels : ≥2 aAcs parmi IAA/GAD/IA-2 <p><u>Dosage de confirmation si positif (~5%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Echantillon veineux distinct Dans les 3 mois suivant Dosages individuels IAA/GAD/IA-2/ZnT8 Avec glycémie post-prandiale et HbA1c
<p>Modalités d'information</p> <ul style="list-style-type: none"> Posters, brochures, sites web couvrant : liste des laboratoires de dépistage et des centres experts ; limites/avantages du dépistage ; modalités du dépistage et suivi ; signes d'appel d'hyperglycémie/ACD ; valeurs de glycémie nécessitant un avis. Centres hospitaliers régionaux experts : réponse aux questions des apparentés et des médecins référents (mail, télé-consultation, télé-expertise). 		

FIGURE 3

Référentiel pour le dépistage des apparentés

- stade 3, uniquement si celle-ci est suffisamment dimensionnée ;
- un laboratoire permettant le dosage des aAcs et respectant les critères de qualité énoncée en section « Quels dosages d'aAcs et dans quels laboratoires ? ». Il est préférable que ce laboratoire soit à proximité afin de faciliter les échanges entre les praticiens et les biologistes. En absence d'un laboratoire local adapté, les prélèvements pourront être adressés à un autre laboratoire.
- un lien local étroit entre services de diabétologie pédiatrique et d'adultes. D'une part, car la majorité des demandes de dépistage est formulée par des parents PaDT1 souhaitant dépister leurs enfants. De l'autre, afin que le suivi ne soit pas interrompu à la majorité de l'apparenté ;
- un échange régulier avec les autres acteurs du parcours du dépistage et suivi, notamment avec le médecin référent qui sera tenu informé du statut immuno-métabolique de son patient et du suivi proposé ;
- l'intégration du centre dans un registre national de recensement pseudonymisé des cas de DT1 préclinique, en lien avec le registre européen (www.pre-t1d-registry.eu). La possibilité d'être inclus dans ce registre devra faire l'objet d'une non-opposition de la personne dépistée ou de ses responsables légaux, qui pourront également demander d'en être retirés à tout moment. Ce registre permettra une évaluation régulière des pratiques par le recueil d'indicateurs de suivi des personnes au (pré-)stade 1 et stade 2 du DT1 et facilitera

l'inclusion dans des essais cliniques de prévention nationaux et internationaux. Il comprendra également les personnes avec dépistage négatif. Il est important qu'il puisse proposer des fonctions et alertes automatisées, par exemple avec des rappels automatiques pour les visites de suivi ou les dépistages réitératifs, en limitant ainsi les perdus de vue. Ce registre devra être en conformité avec la CNIL et la réglementation RGPD.

Ces prérequis sont recommandés par les co-signataires de cette prise de position sans faire l'objet d'une labélisation et sont résumés en [tableau V](#).

Moyens humains. Pour la prise en charge de 100 PaDT1 stade 3, l'ISPAD recommande la disponibilité de 1 équivalent temps plein (ETP) de médecin, 1 ETP d'IDE d'éducation, 0,5 ETP de diététicien (ne), 0,3 ETP de psychologue, 0,3 ETP d'assistant(e) social(e) et 0,5 ETP de secrétaire [124]. Pour la prise en charge de 100 PaDT1 stade 1 ou 2, les besoins peuvent être estimés à environ la moitié, avec des besoins équivalents en ETP de psychologue, soit :

- 0,5 ETP de médecin ;
- 0,5 ETP d'IDE d'éducation ;
- 0,25 ETP de diététicien(ne) ;
- 0,3 ETP de psychologue ;
- 0,15 ETP d'assistant(e) social(e) ;
- 0,25 ETP de secrétaire.

La disponibilité d'un enseignant en activité physique adaptée est aussi utile.

TABLEAU V

Résumé des prérequis d'un centre expert de suivi du DT1 préclinique.

Prérequis	Description
1) Expertise et formation	Personnel médical et paramédical avec une expertise en diabétologie pédiatrique ou d'adultes et formé au suivi du DT1 préclinique
2) Équipe pluridisciplinaire	Médecin ± IPA, IDE d'éducation thérapeutique, psychologue, diététicien(ne), assistant(e) sociale ; ± infrastructure de recherche clinique
3) Laboratoire associé	Laboratoire, à proximité ou à distance, compétent pour le dosage des aAcS et respectant les critères de qualité
4) Lien local pédiatrie-adultes	Afin d'assurer l'adressage entre services selon l'âge et la continuité du suivi à la majorité
5) Échange avec les acteurs du parcours	Médecin référent et autres professionnels de santé
6) Intégration dans un registre national	Registre de recensement pseudonymisé des cas de DT1 préclinique ayant comme objectif d'évaluer régulièrement les pratiques et faciliter l'inclusion dans des essais cliniques de prévention

IPA : infirmier(e) de pratique avancée ; IDE : infirmier(e) diplômé(e) d'État.

Volumes d'activité attendus. Le pourcentage de dépistages positifs sur une population d'apparentés étant d'environ 5 %, le nombre attendu d'apparentés qui relèveront d'un suivi par un centre expert est limité. À titre d'exemple spécifique de la population française, 679 apparentés (dont 55 % d'âge < 18 ans) ont bénéficié d'un premier dépistage dans le cadre de l'étude INNODIA déployée sur la région parisienne. Parmi eux, 632 (93,1 %) ont eu un dépistage négatif, 39 (5,7 %) ont été positifs pour un seul aAc (pré-stade 1) et 8 (1,2 %) ont été positifs pour ≥ 2 aAcS.

L'annonce diagnostique d'un dépistage positif

L'annonce diagnostique sera faite, ou reprise (si déjà faite par le médecin prescripteur du dépistage ou le médecin référent du cas index), par le médecin du centre expert qui assurera le suivi ultérieur. Même si le médecin sera à même de réserver un temps d'écoute et de dialogue autour de la situation émotionnelle, une rencontre avec un(e) psychologue de l'équipe sera proposée dans le même temps ou secondairement. Ce temps est à considérer comme aussi important que l'annonce d'un stade 3. Il doit être réalisé par un professionnel expérimenté et à l'écoute pour instaurer un rapport de confiance, d'autant plus qu'il s'agira, dans certains cas, d'un premier contact (cas index pas suivi(s) dans le même centre). Pour les apparentés pédiatriques, cette annonce sera faite en présence de l'enfant, avec des explications adaptées à son âge.

Après un premier temps d'échange sur la compréhension, les ressentis et les représentations de la situation par l'apparenté et/ou ses parents et son entourage, l'annonce diagnostique intégrera des actions d'éducation thérapeutique couvrant :

- des rappels sur le DT1 et la notion de stades de la maladie ;
- la gradation du risque actuel de progression clinique selon le profil des aAcS retrouvés, l'âge et les apparentés (tableau III) ;

- la nécessité d'affiner la stratification pronostique par la réalisation d'une HGPO ;
- les modalités de suivi selon le stade et le mode d'organisation du centre ;
- les signes d'appel d'hyperglycémie (syndrome polyuropolydipsique, fatigue, perte de poids) et d'ACD (nausées, douleurs abdominales, vomissements, odeur acétonique de l'haleine) ;
- les valeurs seuils de glycémie capillaire devant amener à contacter le centre ;
- l'utilisation d'un lecteur de glycémie ;
- les règles hygiéno-diététiques spécifiques à mettre en place ;
- les coordonnées de contact du centre expert.

Ces notions seront révisées périodiquement tout au long du suivi. Ces démarches d'éducation thérapeutique et de support (disponibilité d'un point de contact) sont fondamentales afin de gérer le stress de l'annonce et de limiter le risque de déséquilibre glycémique, d'ACD et d'hospitalisation prolongée, et peuvent éviter l'instauration des symptômes d'hyperglycémie (stade 3b) [26]. Pour les enfants, le diabétologue de l'apparenté DT1 sera informé de l'entrée dans le suivi de l'enfant dépisté.

Suivi des apparentés au pré-stade 1 (un seul aAc positif)

Le pré-stade 1 est défini par la présence d'un seul aAc, retrouvée sur deux dosages sur deux prélèvements séparés [125], dont le deuxième dosage sera fait pour les 4 aAcS dosés individuellement sur un prélèvement veineux dans les 3 mois suivants. Ce deuxième dosage est d'autant plus important qu'environ un tiers des positivités pour un seul aAc sont des faux positifs (surtout en cas de titres faibles), un tiers sont des positivités transitoires et un autre tiers sont des positivités persistantes [94].

R. Mallone, E. Bismuth, C. Thivolet, P-Y Benhamou, N. Hoffmeister, F. Collet, et al.

Au pré-stade 1, le risque de progression est globalement faible (15 % à 10 ans), toutefois très variable car d'autres aAcs peuvent apparaître par la suite [22,23]. Cette séroconversion séquentielle confère le même risque de progression d'une séroconversion initiale pour plusieurs aAcs [23]. Le suivi se fera par dosage des 4 aAcs, associé si possible au dosage d'une glycémie post-prandiale et de l'HbA1c [22,23,25,126,127] afin d'obtenir un maximum d'information avec un seul prélèvement, notamment chez l'enfant. Ce suivi ne nécessite pas de prise en charge par un centre expert. S'il le souhaite, le médecin référent ayant prescrit le dépistage initial pourra continuer à assurer le suivi. Dans ce cas, l'appui d'un centre expert pour une aide éventuelle dans l'interprétation des résultats devra être mis en place.

Enfants. Le risque de progression est plus élevé à court terme (10 % à 2 ans et 15 % à 10 ans) [22,23,25,126,127]. Il est particulièrement élevé avant l'âge de 3 ans, et diminue avec l'âge [128].

Chez l'enfant âgé de ≥ 3 ans avec un aAc positif, un suivi annuel pendant 3 ans sera proposé. En l'absence de progression (persistance d'un seul aAc positif ou séro-réversion), le suivi pourra ensuite se faire selon le référentiel des apparentés sans aAcs (dépistage des aAcs tous les 4 ans jusqu'à l'âge de 12 ans). Un suivi tous les 2 ans pourra être considéré en présence d'une positivité isolée persistante et d'autres critères de risque de progression rapide (tableau III), en particulier dans la situation rare d'un aAc anti-IA-2 isolé [22] ou en présence d'autres maladies auto-immunes.

Chez l'enfant âgé de ≤ 3 ans avec un aAc positif, le suivi sera plus rapproché et prolongé (semestriel pendant 3 ans, puis annuel pour 3 ans additionnels). En cas de séro-réversion au bout de ce suivi, le suivi ultérieur pourra se faire selon le référentiel des apparentés sans aAcs (dépistage des aAcs tous les 4 ans jusqu'à l'âge de 12 ans). En cas de persistance d'un aAc positif, un suivi ultérieur tous les 2 ans jusqu'à l'âge de 12 ans pourra être proposé.

Adolescents et adultes. Les adolescents (âge > 12 ans) et les adultes avec un aAc isolé présentent un risque de progression plus faible que les enfants [39], risque qui continue de diminuer avec l'âge. Le suivi sera une fois tous les 3 ans, ou annuel en présence d'autres facteurs de risque de progression clinique : obésité, génotypes HLA de classe II de prédisposition si recherchés (DQ2 et DQ8 en association) ou des antécédents d'hyperglycémie de stress [129] ou d'autres maladies auto-immunes. Il n'y a pas d'indication à un suivi ultérieur en l'absence de progression au bout de 6 ans.

Suivi des apparentés au stade 1 (à partir de 2 aAcs positifs)

Le stade 1 est défini par la présence d'au moins 2 aAcs, retrouvée sur deux dosages sur deux prélèvements séparés (« règle des deux ») [125]. Le deuxième dosage recherchera les 4 aAcs

dosés individuellement sur un prélèvement veineux dans les 3 mois suivant le premier dépistage. Il marque l'entrée dans la maladie, même si elle est encore asymptomatique. À partir du stade 1, le suivi sera réalisé par des centres experts dans la mesure du possible (proximité géographique). Si cela n'est pas possible ou n'est pas souhaité, le suivi pourra être assuré par le médecin référent ou par un diabétologue/pédiatre d'un centre de proximité, avec le support à distance d'un centre expert. Stratification métabolique initiale (enfants et adultes). Cette première évaluation permet de situer le patient au stade 1 ou 2 et conditionne les modalités de suivi ultérieur. Elle doit être réalisée dans les semaines suivant la confirmation d'un dépistage positif, afin d'éviter les attentes anxiogènes. Elle comprendra une HGPO (charge orale équivalente à 1,75 g/kg de glucose jusqu'à un maximum de 75 g) avec prélèvement d'une glycémie veineuse aux temps 0, 30, 60, 90 et 120 minutes ainsi qu'un dosage de l'HbA1c sur sang veineux, en l'absence de maladie intercurrente. Les critères diagnostiques de stade 1 et 2 sont détaillés en tableau IV. Le dosage concomitant du peptide C au cours de l'HGPO n'a pas à ce jour de valeur ajoutée en soins courants, ni au stade 1 ni au stade 2.

Le suivi ultérieur au stade 1. Pour les patients en stade 1, le suivi ultérieur (avec une périodicité différente selon l'âge, voir plus bas) comprendra HGPO (ou glycémies postprandiales, voir « Considérations pratiques »), HbA1c [103], un contrôle annuel des aAcs pour dépister une éventuelle séroconversion complémentaire ou une séro-réversion, et une autosurveillance glycémique capillaire (ASG). À noter qu'une séro-réversion de certains aAcs au cours du suivi (avec persistance d'au moins un aAc positif) n'est pas associée à une progression plus lente ; au contraire, la disparition d'un aAc en présence initiale de 3 aAcs positifs est associée à une progression plus rapide [125]. Le suivi devra donc se poursuivre avec les mêmes modalités, car le risque de progression persiste même en cas de séro-réversion complète [130], ce qui explique probablement une partie de découvertes cliniques de DT1 stade 3 sans aAcs [131]. Une hausse ≥ 10 % du taux précédent d'HbA1c, même dans l'intervalle normal < 5,7 %, prédit une progression au stade 3 dans un délai médian de 12 mois [103,104].

Un génotypage HLA-DR/DQ peut être proposé afin d'affiner la stratification du risque de progression. Le suivi pourra être plus rapproché en présence d'autres critères de risque de progression rapide (tableau III).

Le patient et/ou sa famille pourront bénéficier, selon les besoins, d'une consultation diététique, d'un suivi psychologique et d'un entretien de formation sur les moyens d'ASG et les traitements actuels du DT1 préclinique et clinique avec l'IDE d'éducation du centre, afin d'acquérir l'autonomie nécessaire, de promouvoir des règles hygiéno-diététiques, de gérer les effets psychologiques du dépistage, et de pouvoir se projeter en cas d'évolution ultérieure vers le stade 2 et 3.

Enfants. Le suivi comprendra :

- au domicile : ASG pré- et postprandiale après un repas contenant des glucides, 1 fois par mois et en cas de signes d'appel ou maladies intercurrentes ;
- à l'hôpital : au stade 1, le jeune âge à la séroconversion est aussi associé à une progression plus rapide vers le stade 3 [22,111]. Le suivi sera donc plus ou moins rapproché selon l'âge [111] :
 - ≤ 3 ans d'âge : HbA1c et glycémie postprandiale après un repas contenant des glucides tous les 3 mois ; et HGPO et HbA1c tous les 6 mois,
 - entre 3 et 8 ans d'âge : HGPO et HbA1c tous les 6 mois,
 - ≥ 9 ans d'âge : HGPO et HbA1c tous les 12 mois,
 - avec un contrôle annuel des aAcs quelques soit l'âge.

Adolescents et adultes. Le suivi comprendra :

- au domicile : ASG pré- et postprandiale après un repas contenant des glucides, seulement en cas de signes d'appel ou maladies intercurrentes. Aucune autre ASG systématique n'est préconisée ;
- à l'hôpital : HGPO et HbA1c tous les 12 mois pendant 5 ans, puis tous les 2 ans ; avec un contrôle annuel des aAcs. La périodicité pourra être adaptée sur la base du risque individuel de progression (tableau III), des paramètres glycémiques [132] ou en présence d'autres maladies auto-immunes.

Considérations pratiques. Bien que l'HGPO sur sang veineux pratiquée à l'hôpital soit plus sensible pour dépister une progression clinique [133], un tel suivi intensif peut rencontrer des difficultés (jeune âge, difficulté d'accès veineux, acceptation de l'apparenté et/ou des familles, possibilités de suivi rapproché du centre expert. . .). Dans ce cas, l'HGPO (et la mesure concomitante de l'HbA1c) pourront être remplacées ou alternées avec des mesures capillaires de glycémie (postprandiales à 1 heure ou sur HGPO) au domicile, en réservant par exemple l'HGPO à l'occasion du prélèvement veineux pour le contrôle annuel des aAcs. Les mesures capillaires devront toutefois être considérées comme un test de suivi, mais pas de diagnostic. Si positives, elles nécessiteront une confirmation sur prélèvement veineux.

Le but étant de ne pas manquer un diagnostic précoce de DT1 stade 2 (asymptomatique), ces mesures capillaires ne devront pas se limiter aux situations de présence de signes d'appel ou de maladies intercurrentes. Toutefois, en absence d'adhésion à un suivi intensif même à l'aide de glycémies capillaires, il sera indispensable d'insister sur la vigilance des signes d'appel et sur une parfaite connaissance du parcours de soin pour une prise en charge rapide en cas de progression clinique. Les avantages et inconvénients d'une stratégie de suivi par HGPO ou glycémies capillaires sont résumés en [tableau VI](#). Femmes enceintes. Il n'y a pas de données systématiques quant au risque de progression clinique pendant la grossesse, mais le stress additionnel imposé aux cellules β suggère un risque accru [134]. En considérant le risque de macrosomie et de complications obstétricales et néonatales en cas de DT1 clinique méconnu, une surveillance renforcée est préconisée, quel que soit le nombre d'aAcs positifs : en pré-stade 1, au stade 1 et, a fortiori, au stade 2. Cela comprendra une HGPO et un dosage d'HbA1c ou une MCG une fois la grossesse confirmée, avant 8 semaines d'aménorrhée [135], suivi de l'HGPO habituelle de dépistage d'un diabète gestationnel à 24-28 semaines. En cas de diabète au cours de la grossesse, l'état glycémique sera réévalué dans les jours suivant l'accouchement puis à 6 et 12 mois [134].

Suivi des apparentés au stade 2 (dysglycémie débutante asymptomatique)

Un suivi par HGPO (ou glycémies postprandiales, voir « Considérations pratiques »), HbA1c et MCG ou ASG sera proposé, avec une périodicité différente selon l'âge (voir plus bas). Le contrôle des aAcs ne revêt plus d'intérêt à ce stade. Le diabétologue et/ou le pédiatre rappelleront les signes d'appel d'hyperglycémie et d'ACD et les seuils de glycémie devant amener à contacter le centre. L'apparenté et/ou sa famille bénéficieront de la même prise en charge pluridisciplinaire précédemment décrite pour le stade 1.

TABLEAU VI

Avantages et inconvénients d'une stratégie de suivi du DT1 stade 1 et 2 par HGPO ou glycémies capillaires postprandiales.

	HGPO	Glycémies capillaires postprandiales
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Plus sensible - Standardisé - Plusieurs mesures sur 2 heures - Anticipation efficace du diagnostic 	<ul style="list-style-type: none"> - Au domicile - Procédure courte - Faible coût - Possibilités de suivi plus rapprochées
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - À l'hôpital - Procédure longue - Coût plus élevé - Possibilités de suivi plus espacées - Risque d'omission des rendez-vous 	<ul style="list-style-type: none"> - Moins sensibles - Non standardisées - Une seule mesure à 1 ou 2 heures - Anticipation moindre du diagnostic - Risque d'omission des mesures

R. Mallone, E. Bismuth, C. Thivolet, P-Y Benhamou, N. Hoffmeister, F. Collet, et al.

Le centre de prise en charge au stade 3, s'il est différent du centre expert, sera choisi avec l'apparenté et/ou sa famille et identifié clairement dès le début du suivi au stade 2, afin de ne pas retarder la transition si les deux centres sont différents. En pratique, le patient sera adressé au centre où est suivie la PaDT1 apparentée ou au centre pédiatrique/adultes de proximité, selon l'âge. La progression à court ou moyen terme vers un DT1 clinique stade 3 étant désormais certaine, un protocole de soins pour prise en charge en affection de longue durée (ALD) pourra être remis au patient.

Enfants, adolescents et adultes. Le suivi comprendra :

- au domicile : une MCG intermittente (10-14 jours tous les 3 mois), avec un objectif de *time in tight range* (TITR ; 70-140 mg/dL) > 90 % [106] ; ou une ASG pré- et postprandiale après un repas contenant des glucides, une fois par mois et en cas de signes d'appel ou maladies intercurrentes ;
- à l'hôpital : HGPO et HbA1c tous les 6 mois.

Considérations pratiques. La sensibilité de la MCG, et a fortiori des autres mesures de suivi, pour prédire la progression clinique est inférieure à celle de l'HGPO [133]. La MCG doit donc être considérée comme un complément de suivi utile mais ne doit pas remplacer l'HGPO. Un tel suivi intensif peut toutefois rencontrer les mêmes difficultés exposées pour le suivi au stade 1. Dans ce cas, l'HGPO (et la mesure concomitante de l'HbA1c) pourront être remplacées ou alternées avec des mesures capillaires de glycémie (postprandiales à 2 heures ou sur HGPO) au domicile. Les mesures capillaires devront toutefois être considérées comme un test de suivi, mais pas de diagnostic. Si positives, elles nécessiteront une confirmation sur prélèvement veineux. Le but étant de ne pas manquer un diagnostic précoce de DT1 stade 3 (stade 3a, asymptomatique), ces mesures capillaires ne devront pas se limiter aux situations de présence de signes d'appel ou de maladies intercurrentes. Toutefois, en absence d'adhésion à un suivi intensif même à l'aide de glycémies capillaires, il sera indispensable d'insister sur la vigilance des signes d'appel et sur une parfaite connaissance du parcours de soin pour une prise en charge rapide en cas de progression clinique.

L'entrée dans le stade 3 clinique

L'entrée dans le stade 3 sera définie par les critères détaillés en [tableau IV](#). On peut distinguer un stade 3a et 3b selon la présence ou pas de symptômes d'hyperglycémie. L'entrée en stade 3 par la voie du suivi préclinique se fait le plus souvent avec un stade 3a [26]. Bien qu'un aspect important du suivi soit d'identifier le moment de débiter l'insulinothérapie, il n'y a pas à ce jour un consensus sur ce point.

L'accompagnement psychologique dans le parcours de dépistage et suivi

L'accompagnement psychologique devra être présenté comme une partie intégrante du parcours, dès l'information donnée avant le dépistage. Cet accompagnement devra être

systématiquement proposé et intégré aux visites pluridisciplinaires de suivi. Il devra, dans la mesure du possible, être dispensé par des psychologues cliniciens ou des psychiatres ayant une expertise spécifique dans le domaine du diabète et de l'éducation thérapeutique. Le professionnel discutera avec la famille et/ou le patient de l'impact de l'annonce et du suivi pour s'assurer que les bénéfices attendus soient supérieurs à cet impact. En pédiatrie, un temps de parole distinct sera à prévoir avec les parents et les enfants. L'ajustement émotionnel au diagnostic pouvant changer au cours du temps [136], cet échange devra être régulier, tout en respectant les demandes/besoins du patient et de son entourage.

Le référentiel de suivi est résumé en [figure 4](#).

Perspectives thérapeutiques

La perspective d'interventions thérapeutiques susceptibles de préserver l'insulinosécrétion endogène et de retarder la progression clinique donne un rationnel additionnel au dépistage et à la prise en charge du DT1 préclinique.

Deux essais randomisés multicentriques [137,138] ont testé les bénéfices d'une insulinothérapie intensive par boucle fermée hybride chez des enfants et adolescents dès la découverte clinique de DT1. Malgré une augmentation du temps passé dans la cible 70-180 mg/dL, il n'y a pas eu d'impact significatif sur le peptide C. Il faut toutefois noter que la technologie actuelle n'atteint pas plus que 50 % de temps passé dans la cible stricte (TITR) de 70-140 mg/dL et ne permet donc pas une normoglycémie. Avec la notion de la persistance d'un surrisque significatif à long terme de mortalité, en particulier cardiovasculaire, même sous contrôle glycémique strict [139], ces données soulignent la pertinence d'une prise en charge dès les stades précliniques.

Le teplizumab a en revanche démontré un bénéfice sur le retard de la progression du DT1 stade 2 à son stade 3 préclinique [28], ce qui a conduit à une autorisation de mise sur le marché américain en octobre 2022. Bien que perfectible, il s'agit d'une première immunothérapie capable d'impacter l'histoire naturelle du DT1. Il nous offre donc un traitement de référence qui n'était pas disponible auparavant et qui va accélérer le développement d'autres molécules. Les options thérapeutiques disponibles en soins courants ou en essais cliniques pour les PaDT1 préclinique vont ainsi s'élargir dans les prochaines années.

Le teplizumab

Le teplizumab est un anticorps monoclonal anti-CD3 humanisé ne liant pas le récepteur Fc. Il induit une lymphopénie transitoire suivie de l'apparition d'autres lymphocytes T au potentiel auto-immun réduit, sans altérer les réponses immunitaires antivirales.

L'essai de phase 2 pivot, conduit au stade 2 du DT1 (âge médian 14 ans, dont 72 % mineurs) avec une cure unique de 14 jours, a

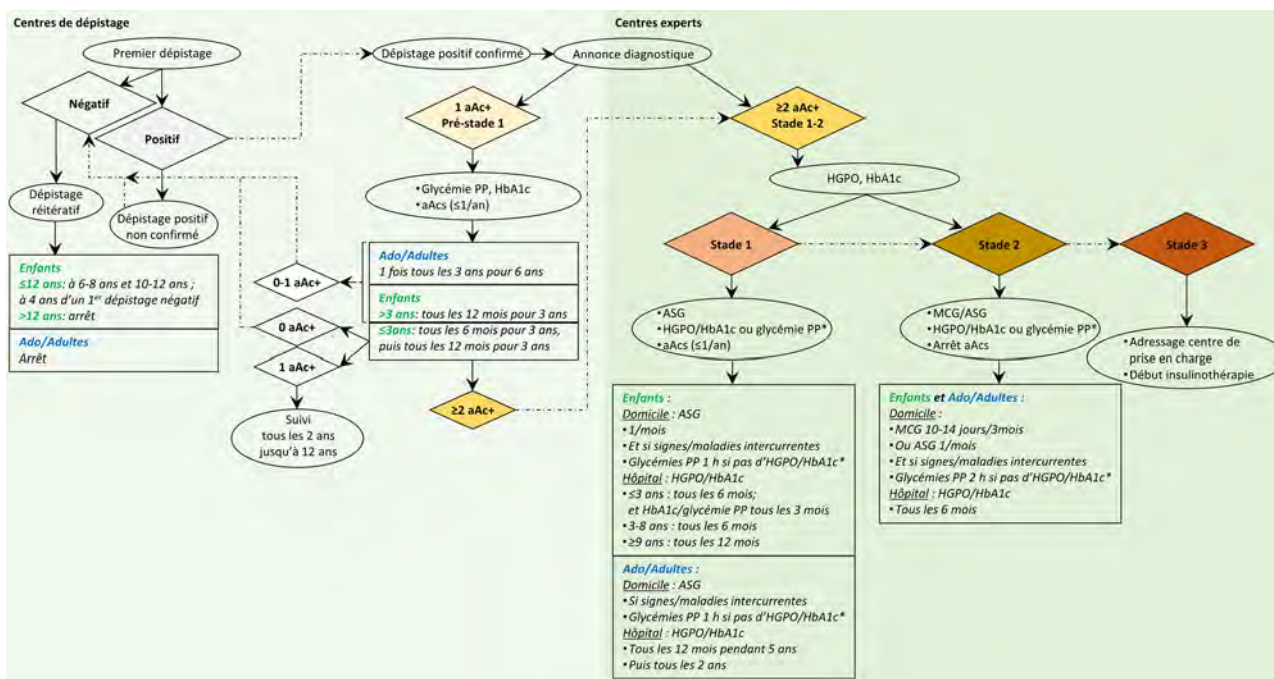


FIGURE 4

Référentiel pour le suivi des apparentés. ASG : autosurveillance glycémique ; MCG : mesure en continu du glucose ; PP : postprandiale. *Les glycémies capillaires PP au domicile peuvent être considérées comme une alternative à la mesure de l'HGPO et de l'HbA1c à l'hôpital (voir [tableau VI](#) pour les avantages et inconvénients des deux stratégies). À noter que ces glycémies seront mesurées à 1 heure du repas pour le suivi du DT1 stade 1 et à 2 heures pour le suivi du DT1 stade 2

rapporté un délai médian de progression au stade 3 clinique de 24 mois à 5 ans (48,4 mois dans le bras teplizumab versus 24,4 mois dans le bras placebo) [28] et de 32,5 mois à 6 ans (59,6 mois dans le bras teplizumab versus 27,1 mois dans le bras placebo) [140]. Le teplizumab a aussi fait l'objet de plusieurs essais randomisés au stade 3 chez l'adulte et l'enfant de plus de 7 ans. Une méta-analyse de cinq essais a confirmé son bénéfice sur l'insulinosécrétion résiduelle [141]. En résumé, une ou deux cures de teplizumab ont un effet significatif : (a) sur le peptide C stimulé (en moyenne, +0,08 et +0,12 nmol/L à 1 an et 2 ans, respectivement) ; et (b) sur les besoins en insuline exogène (-0,08 et -0,10 U/kg/j à 1 an et 2 ans, respectivement). Si on agrège les patients étudiés aux stade 2 et 3 (1500 patients-années au total) [28], le profil de sécurité a été considéré satisfaisant. Les effets indésirables principaux, généralement précoces et de résolution spontanée, sont des cytopénies (lymphopénie principalement), une élévation des ALAT ; un rash cutané et un syndrome pseudo-grippal modéré (fièvre, fatigue) dû à la libération cytokinique ; et, plus rarement, une réactivation du virus d'Epstein-Barr, habituellement asymptomatique. Le recul est encore insuffisant et l'impact à long terme inconnu, mais le caractère transitoire de la lymphopénie et la préservation des réponses antivirales n'indiquent pas de vigilance

particulière. Contrairement à d'autres immunothérapies, l'efficacité du teplizumab n'a pas montré de supériorité chez les enfants par rapport aux adultes [28].

Les agents en essai clinique

Plusieurs molécules ont déjà démontré un bénéfice sur la préservation du peptide C au stade 3 clinique du DT1 dans des essais de phase 2 randomisés en double aveugle contre placebo. Elles sont donc en train d'être considérées pour des essais aux stades précliniques du DT1 et sont ici mentionnées. On peut les classer en deux groupes selon leur cible thérapeutique : les immunomodulateurs et les traitements protecteurs de la cellule β.

Agents immunomodulateurs. Plusieurs immunomodulateurs ont démontré un bénéfice sur la préservation du peptide C au stade 3 du DT1 ([tableau VII](#)), avec des schémas de traitement souvent moins exigeants, et avec d'autres objectifs secondaires parfois atteints (HbA1c, doses d'insuline, événements hypoglycémiques) par rapport au teplizumab. Comme pour le teplizumab, il est donc possible que certaines de ces molécules puissent offrir un bénéfice accru lorsqu'elles seront testées aux stades précliniques. Il s'agit de l'abatacept (CTLA-4-Ig) [142], l'alefacept (LFA-3-Ig) [143], le baricitinib (inhibiteur JAK1/2) [144], le golimumab (anti-TNF-α) [145], le rituximab

TABLEAU VII

Les traitements avec un bénéfice démontré sur la préservation du peptide C à la découverte d'un DT1 stade 3.

Molécule	Âge	Schéma de traitement	Autres bénéfices	Référence
Teplizumab Anti-CD3	8-30 ans	IV, journalier sur 12 jours ; 2 cycles sur 1 an	Non	[148]
Abatacept CTLA-4-Ig	6-36 ans	IV, jours 1, 14, 28 ; puis mensuel sur 2 ans	HbA1c, doses d'insuline	[142]
Alefacept LFA-3-Ig	16-35 ans	IM, hebdomadaire sur 12 semaines ; 2 cycles sur 1 an	Doses d'insuline, hypoglycémies	[143]
Baricitinib Inhibiteur JAK1/2	10-30 ans	Per os, journalier sur 48 semaines	Non	[144]
Golimumab Anti-TNF- α	6-21 ans	SC, hebdomadaire sur 2 semaines ; puis bimensuel sur 1 an	Doses d'insuline	[145]
Rituximab Anti-CD20	8-40 ans	IV, hebdomadaire sur 4 semaines	HbA1c, doses d'insuline	[146]
Thymoglobuline à faible dose Ig anti-thymocytes	12-45 ans	IV, journalier sur 2 jours	HbA1c	[147]
Pleconaril + Ribavirine	6-15 ans	Per os, journalier sur 6 mois	Non	[149]
Vérapamil	7-17 ans	Per os, 1 an	Non	[150]
Anti-IL-21 + Liraglutide	18-45 ans	IV, toutes les 6 semaines ; et SC, journalier ; sur 1 an	Non	[151]

Comparaison avec le traitement de référence teplizumab pour le stade 2 de DT1. Toutes les données, y compris pour le teplizumab, font référence aux essais cliniques au stade 3 de DT1.

(anti-CD20) [146], et la thymoglobuline (Ig anti-thymocytes) à faible dose [147]. À noter que ces traitements sont, dans la quasi-totalité des cas, déjà disponibles dans d'autres indications, y compris sur le marché français. Ceci pourrait les rendre plus facilement disponibles pour le DT1 et rassurer quant à leur profil de sécurité.

L'abatacept (en administration mensuelle pendant 12 mois) a fait aussi l'objet d'un essai de phase 2 chez 212 participants au stade 1 [152]. Cette étude n'a pas montré d'impact sur le délai d'apparition du stade 2 ou 3, malgré une amélioration de la réponse du peptide C stimulé.

Sur la base de l'hypothèse d'un rôle pathogène des infections entérovirales de bas grade dans les îlots pancréatiques [153,154], un essai de phase 2 avec les antiviraux pleconaril et ribavirine administrés sur 6 mois a été conduit chez 96 enfants et adolescents âgés de 6 à 15 ans à la découverte clinique de DT1 [149]. Un effet sur la préservation du peptide C a été rapporté, sans bénéfice sur l'HbA1c, les besoins en insuline ou les événements hypoglycémiques.

Agents β -protecteurs. Il est désormais largement accepté que le DT1 est à la fois une maladie de l'auto-immunité et des cellules β [42,108,155-157]. Ce nouveau concept a abouti à des approches visant à renforcer les mécanismes de défense de la cellule β vis-à-vis de l'environnement inflammatoire lié à l'insulinite. Une première molécule qui a déjà démontré une préservation de

l'insulinosécrétion au début du stade 3 est le vérapamil, un antiarythmique oral bloquant les canaux calciques, ici utilisé pour son effet antioxydant et anti-apoptotique ciblant la thio-rédoxine. Son bénéfice a été rapporté dans un premier essai pilote sur 26 adultes [158], et confirmé ensuite dans un essai chez 88 enfants et adolescents [150], qui a montré un niveau de peptide C 30 % plus élevé à un an, sans effets secondaires significatifs.

Thérapies combinées. Le baricitinib est un agent oral inhibiteur de JAK1/2 qui agit sur la signalisation par les récepteurs des interférons. De ce fait, il s'agit d'une molécule à double action : β -protectrice, réduisant le stress inflammatoire de la cellule β ; et immunomodulatrice, car la même voie contribue également à l'activation des lymphocytes T et d'autres cellules immunitaires. Aucune diminution du peptide C résiduel chez les enfants et adultes en début de stade 3 n'a été observée au cours des 48 semaines de traitement par rapport au groupe placebo (augmentation médiane 48 %), avec des doses d'insuline et des taux d'HbA1c réduits même si non significativement [144]. Les effets indésirables ont été similaires dans les deux groupes de traitement, sans aucun effet indésirable grave.

Des thérapies combinées avec des agents immunomodulateurs et/ou β -protecteurs sont également testées afin d'obtenir des effets synergiques en ciblant des mécanismes pathogènes distincts. Ceci est similaire à ce qui a été obtenu dans le domaine de

l'oncologie, en combinant des immunothérapies pour renforcer les réponses immunitaires contre les cellules tumorales, et des chimiothérapies pour diminuer la masse tumorale et augmenter sa vulnérabilité. Un premier essai de ce type associant un anticorps bloquant anti-IL-21 à l'agoniste du récepteur GLP-1 liraglutide a permis d'obtenir une préservation supérieure du peptide C à un an par rapport au placebo [151]. Ce bénéfice était moindre en monothérapie, suggérant la pertinence de telles stratégies d'association.

Les questions ouvertes. À ce jour, l'abatacept (CTLA-4-Ig) est la seule molécule qui a obtenu un bénéfice sur le peptide C au stade 1, toutefois sans effet sur la progression vers le stade 2 et 3 [148]. Après le teplizumab, ce deuxième exemple d'anticipation aux stades précliniques d'un traitement avec un bénéfice démontré au stade 3 souligne les défis additionnels imposés par les essais de prévention par rapport à ceux d'intervention au stade clinique. Ces défis incluent l'hétérogénéité de progression, déjà généralement lente, du DT1 ; le choix de la fenêtre optimale de traitement au cours de l'histoire naturelle ; et l'évaluation à long terme des risques (effets indésirables tardifs) et des bénéfices (cours de la maladie suite à une déclaration clinique retardée). Il sera également nécessaire de développer des biomarqueurs abrégés pouvant fournir des critères d'évaluation complémentaires à ceux du délai de progression et de la préservation du peptide C [159]. Ces biomarqueurs pourraient nous renseigner plus précisément sur les altérations de l'insulinosécrétion, notamment en corrigeant pour l'insulinosensibilité individuelle, et ainsi permettre une sélection des individus plus à même de bénéficier du traitement et des essais avec des besoins plus limités en nombre de patients à recruter et en temps de suivi. Des réseaux de collaboration au niveau européen et international et des nouvelles modalités d'essai clinique seront également nécessaires afin de tester efficacement les options de traitement et leurs combinaisons [160,161].

Synthèse

Les données publiées à ce jour ont montré que le teplizumab permet de stabiliser le déclin de l'insulinosécrétion et de retarder d'environ 2,5 ans l'apparition d'un DT1 clinique. Cela a conduit la Food and Drug Administration aux États-Unis à autoriser l'utilisation du teplizumab à partir de l'âge de 8 ans, sans limite d'âge supérieur, au stade 2 du DT1, comme première immunothérapie au bénéfice prouvé.

D'autres traitements immunomodulateurs et β -protecteurs ont aussi fourni une preuve d'efficacité sur le peptide C et parfois sur d'autres mesures, mais cette preuve est pour l'instant limitée au stade 3 (tableau VII). Néanmoins, dès lors qu'un agent démontre un effet sur la préservation de l'insulinosécrétion au stade 3 même en l'absence d'impact clinique, il est légitime d'envisager d'en tester le bénéfice lors du stade 2, voire au stade 1. La disponibilité sur le marché de plusieurs agents autorisés dans d'autres indications et avec un profil de sécurité connu, y

compris chez la population pédiatrique, offre aussi un avantage significatif. Un essor d'essais cliniques multicentriques, coordonnés en Europe par le réseau INNODIA (www.innodia.org), est en cours de développement afin de tester ces molécules, en monothérapie ou en traitement combiné [161]. Ces essais vont élargir au-delà du teplizumab les options thérapeutiques pour les PaDT1 stade 1 ou 2.

Conclusions

Une attitude plus ou moins pro-active à l'égard du dépistage du DT1 préclinique est débattue aussi bien chez les apparentés d'une PaDT1 que chez les soignants. Un regain d'intérêt pour cette possibilité est toutefois en train de se développer du fait de la démonstration des bénéfices d'une prise en charge précoce, de l'accès plus facile aux dosages des aAcs, et du développement de nouvelles options de traitement. Après avoir informé que cette option existe, le recours au dépistage reste un choix personnel à accompagner et à respecter. Il s'agit d'un nouveau domaine de compétences à acquérir pour les soignants, qui doivent apprendre un mode de relation de soin particulier pour informer, écouter et répondre aux questionnements des PaDT1, de leurs parents et plus généralement des familles, pour annoncer et interpréter les résultats d'un dépistage positif, et pour adresser ou prendre directement en charge les PaDT1 stades 1-2.

Les points essentiels

- Le dépistage du DT1 préclinique réduit l'incidence de l'acidocétose diabétique inaugurale.
- Il permet une préservation plus durable de l'insulinosécrétion endogène, en améliorant ainsi le contrôle glycémique et en réduisant la morbidité à long terme.
- Les professionnels de santé prenant en charge des personnes vivant avec un DT1 doivent acquérir les compétences pour informer les patients et leur famille de la possibilité d'une démarche de dépistage chez les apparentés pédiatriques et adultes.
- La stratégie de dépistage proposée comporte la recherche d'au moins 2 auto-anticorps (parmi IAA, anti-GAD et anti-IA-2) pour les apparentés âgés entre 2 et 45 ans. Un dépistage négatif (environ 95 % des cas) sera répété tous les 4 ans jusqu'à l'âge de 12 ans.
- Un parcours de prise en charge est proposé pour les apparentés avec un dépistage positif (environ 5 % des cas), avec la définition de centres experts de suivi du DT1 préclinique.
- Ce suivi immuno-métabolique par dosage des auto-anticorps, HGPO, glycémie et/ou HbA1c sera plus ou moins intensif et rapproché selon le stade de DT1 préclinique et selon l'âge de l'apparenté.

- La perspective d'interventions thérapeutiques susceptibles de retarder la progression clinique donne un rationnel supplémentaire au dépistage du DT1 préclinique.

Déclaration de liens d'intérêts – groupe de rédaction : Roberto Mallone déclare avoir participé à des activités de conseil, recherche, conférence d'Immunocore, King's College London, Endotope Biosciences, Human Cell Design, Provention Bio, Novo Nordisk, Sanofi et Lilly. Les honoraires et financements correspondants ont été perçus par l'Inserm, l'AP-HP ou INNODIA iVZW.

Elise Bismuth déclare avoir reçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, participation à des groupes d'experts, conférences à des symposia de la part des laboratoires Abbott, Eli Lilly, NovoNordisk, Insulet, Medtronic et Sanofi.

Charles Thivolet déclare avoir reçu des honoraires pour des conférences d'Abbott Diabetes Care, Glooko, Lilly, Novo Nordisk, Medtronic et Sanofi et pour des activités de conseils d'Insulet et Medtronic.

Pierre-Yves Benhamou déclare une participation à des conseils d'experts pour Abbott, Insulet, Eli Lilly, Novo Nordisk, et est consultant médical pour Diabeloop.

Nadine Hoffmeister déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

François Collet déclare des activités de conférencier pour Dexcom et Ypsomed.

Marc Nicolino déclare avoir reçu des honoraires pour des activités de conseils, de conférencier, de recherche, de participation à des groupes d'experts pour Novo Nordisk, Merck, Ipsen, Pfizer, Sanofi et Rhythm.

Rachel Reynaud déclare des activités de conseils pour Medtronic et des activités de conférencier pour Lilly.

Jacques Beltrand déclare des activités de conférencier pour Lilly, Sanofi, Novo Nordisk, Medtronic, Ypsomed et Merck Serono et des activités de conseils pour Medtronic, Sanofi, Ypsomed et Lilly.

Déclaration de liens d'intérêts – groupe de relecture : Inès Aaron

Popelier déclare une activité de conférencière pour Sanofi.

Marie-Alexandra Alyanakian déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Pascal Barat déclare des activités de conférencier pour Dexcom, Lilly, Abbott, Sanofi, Sandoz, Novo Nordisk et des activités de conseils pour Novo Nordisk et Rythm.

Frédéric Batteux déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Jacques Bringer déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Regis Coutant déclare des activités de conférencier pour Lilly, Novo Nordisk, Medtronic, Ypsomed, Isis Diabète, ARAIR, et LVL Médical et des activités de conseil pour Medtronic, Insulet et Ypsomed.

Marc De Kerdanet déclare avoir reçu des honoraires de conférencier pour Insulet.

Bruno Fève déclare des activités de conférencier ou modérateur pour Lilly, Novo, Sanofi, Astra Zeneca ; des activités d'expertise pour Lilly, Bayer, Boehringer ; et des invitations en congrès pour Lilly, Novo, Sanofi, LVL, Astra Zeneca. Jean-François Gautier déclare avoir reçu des honoraires pour des conférences pour AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Gilead, Novo Nordisk, Pfizer, et Sanofi et a été consultant pour AstraZeneca, Novo Nordisk, Pfizer et Sanofi.

Samy Hadjadj déclare avoir reçu des soutiens financiers de Asdia, Asten, AstraZeneca, Homeperf, LVL, Nestlé Home Care, Pierre Fabre, VitalAire ; des honoraires d'expertise de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Valbiotis ; des honoraires de conférencier de Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Dinno Santé, Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Pierre Fabre, Sanofi, Servier, Valbiotis ; des invitations en congrès par AstraZeneca, Abbott, Dinno Santé, Lilly, Novo Nordisk.

Emmanuelle Lecornet-Sokol déclare avoir reçu des honoraires de conférencière, rédactrice et/ou consultante pour Abbott, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Insulet, Lifescan, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi.

Chantal Mathieu déclare participer ou avoir participé à des groupes d'experts pour Novo Nordisk, Sanofi, Lilly, Novartis, Boehringer Ingelheim, Roche, Medtronic, Imcysse, Insulet, Biomea Fusion et Vertex ; et à des activités de conférencière pour Novo Nordisk, Sanofi, Lilly, Medtronic et Boehringer Ingelheim ; les compensations financières correspondantes ont été perçues par KU Leuven. KU Leuven a reçu des financements de recherche pour C. Mathieu de la part de Medtronic, Imcysse, Novo Nordisk, Sanofi et ActoBio Therapeutics. C. Mathieu est présidente de l'EASD ; tous les financements externes de l'EASD sont disponibles sur le site www.easd.org.

Alfred Penfornis déclare des honoraires de conférencier et de consultant et des invitations en congrès de Abbott, Lilly, Lifescan, Medtronic, Novo Nordisk, Sanofi, et la participation à des conseils d'experts pour Abbott, Diabeloop, Insulet, Novo Nordisk et Sanofi.

Eric Renard déclare avoir reçu un soutien à la recherche de la part d'Abbott, Dexcom, Insulet, Roche, Tandem, et a été consultant pour Menarini Diagnostics, Abbott, Air Liquide, Becton-Dickinson, Cellnovo, Dexcom, Diabeloop, Lilly, Hillo, Insulet, Johnson & Johnson (Animas, LifeScan), Medtronic, Medirio, Novo Nordisk, Roche, Sanofi.

Sylvie Picard déclare avoir reçu des honoraires de conférencière, rédactrice et/ou consultante pour Abbott, Asdia, Dexcom, Insulet, Isis, Lifescan, Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Orkin, Roche Diabetes Care, Sanofi et VitalAire.

Jean-Pierre Riveline déclare être consultant, orateur et/ou partenaire scientifique pour Sanofi, MSD, Lilly, Novo Nordisk, Astra Zeneca, Abbott, Dexcom, Alphadiab, Insulet, Air Liquide, Medtronic, Medtrum et Boehringer-Ingelheim.

Igor Tauveron déclare des activités de conseil pour Astra Zeneca et Bayer et des invitations en congrès de Nestlé Home Care, Lilly et Sanofi.

Jean-François Thébaut déclare avoir participé à des interventions ou des expertises non rémunérées pour Sanofi-Aventis, Novo Nordisk, Bayer, Novartis et Lilly.

Anne Vambergue déclare avoir reçu des honoraires de conférencière et de consultante et des invitations en congrès de Boehringer Ingelheim, Lifescan, Timkl, Abbott, Isis Diabète, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Orkyn, Roche, Sanofi, Astra Zeneca et Dinno Santé.

Références

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels; 2021.
- [2] Diamond Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006;23:857-66.
- [3] Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia* 2019;62:408-17.
- [4] Piffaretti C, Mandereau Bruno L, Guilmin Crepon S, et al. Incidence du diabète de type 1 chez l'enfant en France en 2013-2015, à partir du système national des données de santé (SNDS). *Variations régionales. Bull Epidemiol Hebd (Paris)* 2017;27-28:571-8.
- [5] Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:741-60.
- [6] Matsushima M, LaPorte RE, Maruyama M, et al. Geographic variation in mortality among individuals with youth-onset diabetes mellitus across the world. *DERI Mortality Study Group. Diabetes Epidemiology Research International. Diabetologia* 1997;40:212-6.
- [7] Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CC, et al. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of diabetes in children and young adults. *Diabetes Care* 2008;31:922-6.
- [8] Donzeau A, Piffaretti C, Jossens A, et al. Time trend in excess mortality in children with type 1 diabetes from 1987 to 2016 in mainland France. *Pediatr Diabetes* 2022;23:38-44.
- [9] Fernandez Castaner M, Montana E, Camps I, et al. Ketoacidosis at diagnosis is predictive of lower residual beta-cell function and poor

- metabolic control in type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 1996;22:349-55.
- [10] Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes* 2019;20:172-9.
- [11] Samuelsson U, Steineck I, Gubbjornsdottir S. A high mean-HbA1c value 3-15 months after diagnosis of type 1 diabetes in childhood is related to metabolic control, macroalbuminuria, and retinopathy in early adulthood—a pilot study using two nation-wide population based quality registries. *Pediatr Diabetes* 2014;15:229-35.
- [12] Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, et al. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care* 1999;22:7-9.
- [13] Patwardhan R, Gorton S, Vangaveti VN, Yates J. Diabetic ketoacidosis incidence in children at first presentation of type 1 diabetes at an Australian regional hospital: the effect of health professional education. *Pediatr Diabetes* 2018;19:993-9.
- [14] Fritsch M, Schober E, Rami-Merhar B, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children: a population-based analysis, 1989-2011. *J Pediatr* 2013;163 [1484-1488.e1481].
- [15] Rabbone I, Maltoni G, Tinti D, et al. Diabetic ketoacidosis at the onset of disease during a national awareness campaign: a 2-year observational study in children aged 0-18 years. *Arch Dis Child* 2020;105:363-6.
- [16] Choleau C, Maitre J, Elie C, et al. Ketoacidosis at time of diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents: effect of a national prevention campaign. *Arch Pediatr* 2015;22:343-51.
- [17] Barker JM, Goehrig SH, Barriga K, et al. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care* 2004;27:1399-404.
- [18] Rawshani A, Sattar N, Franzen S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018;392:477-86.
- [19] Diabète [article online], 2023. Available from <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/diabete>. Accessed 08/03/2024.
- [20] Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1964-74.
- [21] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes - 2024. *Diabetes Care* 2023;47:520-42.
- [22] Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309:2473-9.
- [23] Bingley PJ, Boulware DC, Krischer JP. Type 1 diabetes TrialNet Study G. The implications of autoantibodies to a single islet antigen in relatives with normal glucose tolerance: development of other autoantibodies and progression to type 1 diabetes. *Diabetologia* 2016;59:542-9.
- [24] Sims EK, Besser REJ, Dayan C, et al. Screening for type 1 diabetes in the general population: a status report and perspective. *Diabetes* 2022;71:610-23.
- [25] Anand V, Li Y, Liu B, et al. Islet autoimmunity and HLA markers of presymptomatic and clinical type 1 diabetes: joint analyses of prospective cohort studies in Finland, Germany, Sweden, and the U.S. *Diabetes Care* 2021;44:2269-76.
- [26] Hummel S, Carl J, Friedl N, et al. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia* 2023;66:1633-42.
- [27] Dépistage : objectifs et condition [article online], 2016. Available from https://www.has-sante.fr/jcms/c_2632453/fr/depistage-objectif-et-conditions. Accessed 01/03/2024.
- [28] Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:603-13.
- [29] Jeyam A, Colhoun H, McGurnaghan S, et al. Clinical impact of residual C-peptide secretion in type 1 diabetes on glycemia and microvascular complications. *Diabetes Care* 2021;44:390-8.
- [30] Rickels MR, Evans-Molina C, Bahnsen HT, et al. High residual C-peptide likely contributes to glycemic control in type 1 diabetes. *J Clin Invest* 2020;130:1850-62.
- [31] Jacobsen LM, Vehik K, Veijola R, et al. Heterogeneity of DKA incidence and age-specific clinical characteristics in children diagnosed with type 1 diabetes in the TEDDY study. *Diabetes Care* 2022;45:624-33.
- [32] Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, et al. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in children with new-onset or previously diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:2768-75.
- [33] Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, et al. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in young children with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab* 2023;6:e412.
- [34] Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care* 2014;37:1554-62.
- [35] Fredheim S, Johannesen J, Johansen A, et al. Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes is associated with future HbA1c levels. *Diabetologia* 2013;56:995-1003.
- [36] Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-term glycemic control. *Diabetes Care* 2017;40:1249-55.
- [37] Bosi E, Catassi C. Screening type 1 diabetes and celiac disease by law. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:12-4.
- [38] Pauley ME, Geno Rasmussen C, Dong F, Simmons KM, Rewers M. 1294-P: prevalence of islet autoantibodies in adults from the general population. *Diabetes* 2023;72 [1294-P].
- [39] Wherrett DK, Chiang JL, Delamater AM, et al. Defining pathways for development of disease-modifying therapies in children with type 1 diabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 2015;38:1975-85.
- [40] Leete P, Mallone R, Richardson SJ, et al. The effect of age on the progression and severity of type 1 diabetes: potential effects on disease mechanisms. *Curr Diab Rep* 2018;18:115.
- [41] Hao W, Gitelman S, DiMeglio LA, Boulware D, Greenbaum CJ. Fall in C-peptide during first 4 years from diagnosis of type 1 diabetes: variable relation to age, HbA1c, and insulin dose. *Diabetes Care* 2016;39:1664-70.
- [42] Carré A, Richardson SJ, Llarger E, Mallone R. Presumption of guilt for T cells in type 1 diabetes: lead culprits or partners in crime depending on age of onset? *Diabetologia* 2021;64:15-25.
- [43] Leslie RD, Evans-Molina C, Freund-Brown J, et al. Adult-onset type 1 diabetes: current understanding and challenges. *Diabetes Care* 2021;44:2449-56.
- [44] Thomas NJ, Hill AV, Dayan CM, et al. Age of diagnosis does not alter the presentation or progression of robustly defined adult-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2023;46:1156-63.
- [45] Munoz C, Floren A, Garey C, et al. Misdiagnosis and diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: patient and caregiver perspectives. *Clin Diabetes* 2019;37:276-81.
- [46] Greenbaum CJ, Beam CA, Boulware D, et al. Fall in C-peptide during first 2 years from diagnosis: evidence of at least two distinct phases from composite type 1 diabetes TrialNet data. *Diabetes* 2012;61:2066-73.
- [47] Rogers MAM, Kim C, Banerjee T, Lee JM. Fluctuations in the incidence of type 1 diabetes in the United States from 2001 to 2015: a longitudinal study. *BMC Med* 2017;15:199.
- [48] Jacobsen LM, Bocchino L, Evans-Molina C, et al. The risk of progression to type 1 diabetes is highly variable in individuals with multiple autoantibodies following screening. *Diabetologia* 2020;63:588-96.
- [49] Triolo TM, Chase HP, Barker JM, Group DPTS. Diabetic subjects diagnosed through the Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1) are often asymptomatic with normal A1C at diabetes onset. *Diabetes Care* 2009;32:769-73.

R. Mallone, E. Bismuth, C. Thivolet, P-Y Benhamou, N. Hoffmeister, F. Collet, et al.

- [50] Elding Larsson H, Vehik K, Gesualdo P, et al. Children followed in the TEDDY study are diagnosed with type 1 diabetes at an early stage of disease. *Pediatr Diabetes* 2014;15:118-26.
- [51] Lundgren M, Sahlin A, Svensson C, et al. Reduced morbidity at diagnosis and improved glycaemic control in children previously enrolled in DiPIS follow-up. *Pediatr Diabetes* 2014;15:494-501.
- [52] Steck AK, Larsson HE, Liu X, et al. Residual beta-cell function in diabetes children followed and diagnosed in the TEDDY study compared to community controls. *Pediatr Diabetes* 2017;18:794-802.
- [53] Ziegler A-G, Kick K, Bonifacio E, et al. Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA* 2020;323:339.
- [54] Kibirige M, Metcalf B, Renuka R, Wilkin TJ. Testing the accelerator hypothesis: the relationship between body mass and age at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2865-70.
- [55] Chetan MR, Charlton MH, Thompson C, et al. The type 1 diabetes "honeymoon" period is five times longer in men who exercise: a case-control study. *Diabet Med* 2019;36:127-8.
- [56] The DCCT Research Group. 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;128:517-23.
- [57] Lachin JM, Nathan DM, Group obotDER. Understanding metabolic memory: the prolonged influence of glycemia during the diabetes control and complications during the study of the epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC). *Diabetes Care* 2021;44:2216-24.
- [58] Lachin JM, McGee P, Palmer JP, Group ftDER. Impact of C-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 2014;63:739-48.
- [59] DCCT/EDIC Research Group, Aiello LP, Sun W, et al. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:1722-33.
- [60] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
- [61] DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study 30-year follow-up. *Diabetes Care* 2016;39:686-93.
- [62] DCCT/EDIC Research Group, et al. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-9.
- [63] Éléments pour élaborer une aide à la prise de décision partagée entre patient et professionnel de santé [article online], 2018. Available from https://www.has-sante.fr/jcms/c_2838959/fr/elements-pour-elaborer-une-aide-a-la-prise-de-decision-partagee-entre-patient-et-professionnel-de-sante. Accessed 09/05/2024.
- [64] Besser RE, Ng SM, Gregory JW, et al. General population screening for childhood type 1 diabetes: is it time for a UK strategy? *Arch Dis Child* 2022;107:790-5.
- [65] Smith LB, Liu X, Johnson SB, et al. Family adjustment to diabetes diagnosis in children: can participation in a study on type 1 diabetes genetic risk be helpful? *Pediatr Diabetes* 2018;19:1025-33.
- [66] Héron D, Gargiulo M. Tests génétiques et médecine prédictive : quels enjeux ?, 2009/3. Laennec; 2009p. 21-38.
- [67] Gargiulo M, Herson A. Le risque de la prédiction. *Contraste* 2007;2007/1:221-31.
- [68] Gargiulo M. « C'est arrivé demain ». La prédiction d'une maladie et d'un handicap. In: *Handicap et mort*. Ères; 2018p. 13-30.
- [69] Mathieu C, Lahesmaa R, Bonifacio E, Achenbach P, Tree T. Immunological biomarkers for the development and progression of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018;61:2252-8.
- [70] Pociot F, Lernmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016;387:2331-9.
- [71] Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19:346-53.
- [72] Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med* 2008;359:2849-50.
- [73] Hoffmann VS, Weiss A, Winkler C, et al. Landmark models to define the age-adjusted risk of developing stage 1 type 1 diabetes across childhood and adolescence. *BMC Med* 2019;17:125.
- [74] Vehik K, Bonifacio E, Lernmark A, et al. Hierarchical order of distinct autoantibody spreading and progression to type 1 diabetes in the TEDDY study. *Diabetes Care* 2020;43:2066-73.
- [75] Frohnert BI, Ide L, Dong F, et al. Late-onset islet autoimmunity in childhood: the diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *Diabetologia* 2017;60:998-1006.
- [76] Achenbach P, Koczwara K, Knopff A, et al. Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes. *J Clin Invest* 2004;114:589-97.
- [77] Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 2015;58:980-7.
- [78] Schlosser M, Koczwara K, Kenk H, et al. In insulin-autoantibody-positive children from the general population, antibody affinity identifies those at high and low risk. *Diabetologia* 2005;48:1830-2.
- [79] Bosi E, Boulware DC, Becker DJ, et al. Impact of age and antibody type on progression from single to multiple autoantibodies in type 1 diabetes relatives. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:2881-6.
- [80] Steck AK, Johnson K, Barriga KJ, et al. Age of islet autoantibody appearance and mean levels of insulin, but not GAD or IA-2 autoantibodies, predict age of diagnosis of type 1 diabetes: diabetes autoimmunity study in the young. *Diabetes Care* 2011;34:1397-9.
- [81] Parikka V, Nanto-Salonen K, Saarinen M, et al. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia* 2012;55:1926-36.
- [82] Ilonen J, Hammais A, Laine AP, et al. Patterns of beta-cell autoantibody appearance and genetic associations during the first years of life. *Diabetes* 2013;62:3636-40.
- [83] Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, et al. A longitudinal study of GAD65 and ICA512 autoantibodies during the progression to type 1 diabetes in diabetes prevention trial-type 1 (DPT-1) participants. *Diabetes Care* 2011;34:2435-7.
- [84] Vehik K, Lynch KF, Schatz DA, et al. Reversion of beta-cell autoimmunity changes risk of type 1 diabetes: TEDDY study. *Diabetes Care* 2016;39:1535-42.
- [85] So M, O'Rourke C, Ylescupidez A, et al. Characterising the age-dependent effects of risk factors on type 1 diabetes progression. *Diabetologia* 2022;65:684-94.
- [86] Achenbach P, Warncke K, Reiter J, et al. Stratification of type 1 diabetes risk on the basis of islet autoantibody characteristics. *Diabetes* 2004;53:384-92.
- [87] Decochez K, De Leeuw IH, Keymeulen B, et al. IA-2 autoantibodies predict impending type 1 diabetes in siblings of patients. *Diabetologia* 2002;45:1658-66.
- [88] Yu L, Boulware DC, Beam CA, et al. Zinc transporter-8 autoantibodies improve prediction of type 1 diabetes in relatives positive for the standard biochemical autoantibodies. *Diabetes Care* 2012;35:1213-8.
- [89] Achenbach P, Lampasona V, Landherr U, et al. Autoantibodies to zinc transporter 8 and SLC30A8 genotype stratify type 1 diabetes risk. *Diabetologia* 2009;52:1881-8.
- [90] Gorus FK, Balti EV, Vermeulen I, et al. Screening for insulinoma antigen 2 and zinc transporter 8 autoantibodies: a cost-effective and age-independent strategy to identify rapid progressors to clinical onset among relatives of type 1 diabetic patients. *Clin Exp Immunol* 2013;171:82-90.
- [91] Weiss A, Zapardiel-Gonzalo J, Voss F, et al. Progression likelihood score identifies sub-stages of presymptomatic type 1 diabetes

- in childhood public health screening. *Diabetologia* 2022;65:2121-31.
- [92] So M, Speake C, Steck AK, et al. Advances in type 1 diabetes prediction using islet autoantibodies: beyond a simple count. *Endocr Rev* 2021;42:584-604.
- [93] Ziegler AG, Bonifacio E. Why is the presence of autoantibodies against GAD associated with a relatively slow progression to clinical diabetes? *Diabetologia* 2020;63:1665-6.
- [94] 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;89:3896-902.
- [95] Erlich H, Valdes AM, Noble J, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes* 2008;57:1084-92.
- [96] Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Robertson CC, et al. Type 1 diabetes risk in african-ancestry participants and utility of an ancestry-specific genetic risk score. *Diabetes Care* 2019;42:406-15.
- [97] Luckett AM, Weedon MN, Hawkes G, et al. Utility of genetic risk scores in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2023;66:1589-600.
- [98] Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022;23:1175-87.
- [99] Hendriks AEJ, Marcovecchio ML, Besser REJ, et al. Clinical care advice for monitoring of islet autoantibody positive individuals with presymptomatic type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2024;40:e3777.
- [100] Phillip M, Achenbach P, Addala A, et al. Consensus guidance for monitoring persons with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetologia* 2024 [in press].
- [101] Sosenko JM, Skyler JS, Beam CA, et al. Acceleration of the loss of the first-phase insulin response during the progression to type 1 diabetes in diabetes prevention trial-type 1 participants. *Diabetes* 2013;62:4179-83.
- [102] Erot MD, Tchobroutsky G. Spontaneous Hypoglycemia in the Course of Confirmed or Potential Diabetic States. *Journées Annuelles de Diabetologie de l'Hotel-Dieu*; 1963p. 197-203.
- [103] Helminen O, Aspholm S, Pokka T, et al. HbA1c predicts time to diagnosis of type 1 diabetes in children at risk. *Diabetes* 2015;64:1719-27.
- [104] Vehik K, Boulware D, Killian M, et al. Rising hemoglobin A1c in the nondiabetic range predicts progression of type 1 diabetes as well as oral glucose tolerance tests. *Diabetes Care* 2022;45:2342-9.
- [105] Steck AK, Dong F, Geno Rasmussen C, et al. CGM metrics predict imminent progression to type 1 diabetes: autoimmunity screening for kids (ASK) study. *Diabetes Care* 2022;45:365-71.
- [106] Kontola H, Alanko I, Koskenniemi JJ, et al. Exploring minimally invasive approach to define stages of type 1 diabetes remotely. *Diabetes Technol Ther* 2022;24:655-65.
- [107] 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;29:643-9.
- [108] Ferrannini E, Mari A, Nofrate V, Sosenko JM, Skyler JS. Progression to diabetes in relatives of type 1 diabetic patients: mechanisms and mode of onset. *Diabetes* 2010;59:679-85.
- [109] Ziegler AG, Bonifacio E, Group B-BS. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:1937-43.
- [110] Koczwara K, Bonifacio E, Ziegler AG. Transmission of maternal islet antibodies and risk of autoimmune diabetes in offspring of mothers with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1-4.
- [111] Ghalwash M, Dunne JL, Lundgren M, et al. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:589-96.
- [112] Ghalwash M, Anand V, Lou O, et al. Islet autoantibody screening in at-risk adolescents to predict type 1 diabetes until young adulthood: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2023;7:261-8.
- [113] Liberati D, Wyatt RC, Brigatti C, et al. A novel LIPS assay for insulin autoantibodies. *Acta Diabetol* 2018;55:263-70.
- [114] Yu L, Miao D, Scrimgeour L, et al. Distinguishing persistent insulin autoantibodies with differential risk: nonradioactive bivalent proinsulin/insulin autoantibody assay. *Diabetes* 2012;61:179-86.
- [115] Brooking H, Ananieva-Jordanova R, Arnold C, et al. A sensitive non-isotopic assay for GAD65 autoantibodies. *Clin Chim Acta* 2003;331:55-9.
- [116] Dunseath G, Ananieva-Jordanova R, Coles R, et al. Bridging-type enzyme-linked immunoassay for zinc transporter 8 autoantibody measurements in adult patients with diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2015;447:90-5.
- [117] Bonifacio E, Bingley PJ, Shattock M, et al. Quantification of islet-cell antibodies and prediction of insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1990;335:147-9.
- [118] Ziegler AG, Haupt F, Scholz M, et al. 3 screen ELISA for high-throughput detection of beta cell autoantibodies in capillary blood. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:687-93.
- [119] Cortez FJ, Gebhart D, Robinson PV, et al. Sensitive detection of multiple islet autoantibodies in type 1 diabetes using small sample volumes by agglutination-PCR. *PLoS One* 2020;15:e0242049.
- [120] Lind A, de Jesus Cortez F, Ramelius A, et al. Multiplex agglutination-PCR (ADAP) autoantibody assays compared to radiobinding autoantibodies in type 1 diabetes and celiac disease. *J Immunol Methods* 2022;506:113265.
- [121] Lind A, Freyhult E, de Jesus Cortez F, et al. Childhood screening for type 1 diabetes comparing automated multiplex antibody detection by agglutination-PCR (ADAP) with single plex islet autoantibody radiobinding assays. *EBioMedicine* 2024;104:105144.
- [122] Marzinotto I, Pittman DL, Williams AJK, et al. Islet Autoantibody Standardization Program: interlaboratory comparison of insulin autoantibody assay performance in 2018 and 2020 workshops. *Diabetologia* 2023;66:897-912.
- [123] Lampasona V, Pittman DL, Williams AJ, et al. Islet Autoantibody Standardization Program 2018 Workshop: interlaboratory comparison of glutamic acid decarboxylase autoantibody assay performance. *Clin Chem* 2019;65:1141-52.
- [124] de Beaufort C, Vazeou A, Sumnik Z, et al. Harmonize care to optimize outcome in children and adolescents with diabetes mellitus: treatment recommendations in Europe. *Pediatr Diabetes* 2012;13(Suppl. 16):15-9.
- [125] Frohnert BI, Ghalwash M, Li Y, et al. Refining the definition of stage 1 type 1 diabetes: an ontology-driven analysis of the heterogeneity of multiple islet autoimmunity. *Diabetes Care* 2023.
- [126] Krischer JP, Liu X, Lernmark A, et al. Predictors of the initiation of islet autoimmunity and progression to multiple autoantibodies and clinical diabetes: the TEDDY study. *Diabetes Care* 2022;45:2271-81.
- [127] Chmiel R, Giannopoulou EZ, Winkler C, et al. Progression from single to multiple islet autoantibodies often occurs soon after seroconversion: implications for early screening. *Diabetologia* 2015;58:411-3.
- [128] Bonifacio E, Weiss A, Winkler C, et al. An age-related exponential decline in the risk of multiple islet autoantibody seroconversion during childhood. *Diabetes Care* 2021;44:2260-8.
- [129] American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:s11-4.
- [130] So M, O'Rourke C, Bahnson HT, Greenbaum CJ, Speake C. Autoantibody reversion: changing risk categories in multiple-autoantibody-positive individuals. *Diabetes Care* 2020;43:913-7.
- [131] Patel SK, Ma CS, Fourlanos S, Greenfield JR. Autoantibody-negative type 1 diabetes: a neglected subtype. *Trends Endocrinol Metab* 2021;32:295-305.
- [132] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 3. Prevention or delay of diabetes and associated comorbidities: standards of care in diabetes - 2024. *Diabetes Care* 2023;47:543-51.
- [133] Ylescupidez A, Speake C, Pietropaolo SL, et al. OGTT metrics surpass continuous

- glucose monitoring data for T1D prediction in multiple-autoantibody-positive individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;109:57-67.
- [134] Lobner K, Knopff A, Baumgarten A, et al. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2006;55:792-7.
- [135] Simmons D, Immanuel J, Hague WM, et al. Treatment of gestational diabetes mellitus diagnosed early in pregnancy. *N Engl J Med* 2023;388:2132-44.
- [136] Johnson SB, Lynch KF, Roth R, Schatz D, Group tTS. My child is islet autoantibody positive: impact on parental anxiety. *Diabetes Care* 2017;40:1167-72.
- [137] Boughton CK, Allen JM, Ware J, et al. Closed-loop therapy and preservation of C-peptide secretion in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2022;387:882-93.
- [138] McVean J, Forlenza GP, Beck RW, et al. Effect of tight glycemic control on pancreatic beta cell function in newly diagnosed pediatric type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;329:980-9.
- [139] Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1972-82.
- [140] Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med* 2021;13:eabc8980.
- [141] Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, et al. Teplizumab: a disease-modifying therapy for type 1 diabetes that preserves beta-cell function. *Diabetes Care* 2023;46:1848-56.
- [142] Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;378:412-9.
- [143] Rigby MR, DiMeglio LA, Rendell MS, et al. Targeting of memory T cells with alefacept in new-onset type 1 diabetes (T1DAL study): 12 month results of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:284-94.
- [144] Waibel M, Wentworth JM, So M, et al. Baricitinib and β -cell function in patients with new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2023;389:2140-50.
- [145] Quattrin T, Haller MJ, Steck AK, et al. Golumumab and beta-cell function in youth with new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2007-17.
- [146] Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, et al. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N Engl J Med* 2009;361:2143-52.
- [147] Haller MJ, Schatz DA, Skyler JS, et al. Low-dose anti-thymocyte globulin (ATG) preserves beta-cell function and improves HbA1c in new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:1917-25.
- [148] Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, et al. Teplizumab and beta-cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2023;389:2151-61.
- [149] Krogvold L, Mynarek IM, Ponzi E, et al. Pleconaril and ribavirin in new-onset type 1 diabetes: a phase 2 randomized trial. *Nat Med* 2023;29:2902-8.
- [150] Forlenza GP, McVean J, Beck RW, et al. Effect of verapamil on pancreatic beta cell function in newly diagnosed pediatric type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;329:990-9.
- [151] von Herrath M, Bain SC, Bode B, et al. Anti-interleukin-21 antibody and liraglutide for the preservation of beta-cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:212-24.
- [152] Russell WE, Bundy BN, Anderson MS, et al. Abatacept for delay of type 1 diabetes progression in stage 1 relatives at risk: a randomized, double-masked, controlled trial. *Diabetes Care* 2023;46:1005-13.
- [153] Carré A, Vecchio F, Flodstrom-Tullberg M, You S, Mallone R. Coxsackievirus and type 1 diabetes: diabetogenic mechanisms and implications for prevention. *Endocr Rev* 2023;44:737-51.
- [154] Vecchio F, Carre A, Korenkov D, et al. Coxsackievirus infection induces direct pancreatic beta cell killing but poor antiviral CD8(+) T cell responses. *Sci Adv* 2024;10:ead1122.
- [155] Mallone R, Eizirik DL. Presumption of innocence for beta cells: why are they vulnerable autoimmune targets in type 1 diabetes? *Diabetologia* 2020;63:1999-2006.
- [156] Mallone R, Halliez C, Rui J, Herold KC. The beta-cell in type 1 diabetes pathogenesis: a victim of circumstances or an instigator of tragic events? *Diabetes* 2022;71:1603-10.
- [157] Warncke K, Weiss A, Achenbach P, et al. Elevations in blood glucose before and after the appearance of islet autoantibodies in children. *J Clin Invest* 2022;132:e162123.
- [158] Ovalle F, Grimes T, Xu G, et al. Verapamil and beta cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes. *Nat Med* 2018;24:1108-12.
- [159] Galderisi A, Marks BE, DiMeglio LA, de Beaufort C. Endpoints for clinical trials in type 1 diabetes drug development. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:297-9.
- [160] Anderson RL, DiMeglio LA, Mander AP, et al. Innovative designs and logistical considerations for expedited clinical development of combination disease-modifying treatments for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2022;45:2189-201.
- [161] Mallone R, Sims EK, Achenbach P, et al. Emerging concepts and success stories in type 1 diabetes research: a roadmap for a bright future. *Diabetes* 2024 [in press].