

PLAIDOYER POUR UN DIAGNOSTIC PRÉCOCE DES PERSONNES À RISQUE DE DÉVELOPPER UN DIABÈTE DE TYPE 1 SYMPTOMATIQUE

SCHÉEN AJ (1), WERA M (1), PHILIPS JC (1), FUDVOYE J (2), LEBRETHON MC (2), PAQUOT N (1)

RÉSUMÉ : Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune chronique qui aboutit à la destruction des cellules B du pancréas et nécessite donc une insulinothérapie à vie. Les contraintes et les événements indésirables associés sont bien connus de même que le risque de complications à long terme liées à l'hyperglycémie chronique. Le DT1 au stade clinique est précédé d'une période pré-clinique asymptomatique, caractérisée soit par la présence d'au moins deux auto-anticorps contre les cellules B sans encore d'anomalies de la glycémie (stade 1), soit par la présence, en plus des biomarqueurs immunologiques, d'une légère dysglycémie, témoin d'un déficit de la phase précoce d'insulinosécrétion (stade 2). Les nouveaux objectifs dans la prise en charge de cette maladie sont de détecter les personnes porteuses d'auto-anticorps de façon à proposer une prise en charge précoce spécifique pour retarder le passage au stade clinique (stade 3) et en limiter la sévérité. Le dépistage concerne, dans un premier temps, les apparentés d'une personne atteinte d'un DT1 et les sujets présentant d'autres maladies auto-immunes, mais pourrait être étendu à la population générale (en particulier chez les individus jeunes) avec l'amélioration des techniques de dosage des auto-anticorps. Le téplizumab, un anticorps monoclonal anti-CD3, ralentit le déclin de l'insulinosécrétion par la cellule B, à la fois au stade 2 et au stade 3 débutant. Ce médicament, qui est capable de modifier l'histoire naturelle du DT1, a été approuvé en novembre 2022 par la Food and Drug Administration (FDA) américaine et est actuellement en cours d'évaluation par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

MOTS-CLÉS : *Auto-anticorps - Biomarqueurs - Dépistage - Diabète de type 1 - Diagnostic - Prévention - Téplizumab*

PLEA FOR AN EARLY DIAGNOSIS OF PEOPLE AT RISK OF DEVELOPING SYMPTOMATIC TYPE 1 DIABETES

SUMMARY : Type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune chronic disease that leads to the destruction of pancreatic beta cells and thus requires lifelong insulin therapy. Constraints and adverse events associated to insulin therapy are well known as well as the risk of long-term complications linked to chronic hyperglycaemia. Symptomatic T1D is preceded by a preclinical asymptomatic period, which is characterized by the presence of at least two auto-antibodies against beta cell without disturbances of blood glucose control (stage 1) or, in addition to immunological biomarkers, by the presence of mild dysglycaemia reflecting a defect of early insulin secretion (stage 2). Recent objectives for the management of this disease are to detect people with auto-antibodies in order to propose an early specific management to delay the shift to clinical stage (stage 3) and to limit its severity as well. The screening concerns as first step relatives of patients living with T1D and individuals presenting other auto-immune diseases, but may be extended to the general population (especially in young people) with the improvement of techniques of auto-antibody assays. Teplizumab, an anti-CD3 monoclonal antibody, slows down the decline of insulin secretion by beta cells, both in people at stage 2 and early stage 3. This medication, which may be considered as a disease-modifying agent of T1D, was approved in November 2022 by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and is currently evaluated by the European Medicines Agency (EMA).

KEYWORDS : *Antibodies - Biomarkers - Diagnosis - Prevention - Screening - Teplizumab - Type 1 diabetes*

INTRODUCTION

Le diabète sucré est une maladie hautement prévalente dans la population générale. Elle se caractérise, cependant, par une grande diversité. Les deux catégories les plus fréquemment rencontrées en clinique sont le diabète de type 2 (le plus commun, quasi 90 % des cas) et le diabète de type 1 (DT1) (moins de 10 % des cas) (1). Si le DT1 est beaucoup moins fréquent relativement au diabète de type 2, sa prévalence et son incidence sont en augmentation dans quasi toutes les régions du monde

(2). Selon des statistiques récentes, la prévalence du DT1 a augmenté de 13 % entre 2021 et 2025 et son incidence a progressé de 2,4 % au cours de la dernière année, pour des raisons encore mal connues (3). Le DT1 est associé à un risque accru de décès prématuré dus à un retard dans le diagnostic (décès par acidocétose diabétique) et l'instauration d'un traitement approprié au moment des premiers symptômes et signes cliniques évocateurs (3). Ces observations renforcent l'intérêt d'un dépistage précoce des personnes à risque de développer un DT1.

Le DT1 est une maladie auto-immune qui détruit spécifiquement les cellules B des îlots de Langerhans du pancréas. Malgré des recherches intenses, le déterminisme de cette maladie reste encore en grande partie énigmatique, avec l'intervention de facteurs environnementaux mal connus sur un terrain génétique de prédisposition (4, 5). Cette maladie aboutit rapidement à la nécessité d'un traitement par insuline pour assurer la survie (d'où le nom utilisé

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Pédiatrie, Endocrinologie et Diabétologie, CHU Liège, Belgique.

antérieurement de «diabète insulino-dépendant») (1). Elle atteint généralement des personnes jeunes (18 % avant l'âge de 20 ans, 64 % entre 20 et 59 ans), mais pas exclusivement (6). Ces personnes doivent s'astreindre toute leur vie à un traitement rigoureux et une autosurveillance intensive pour limiter les risques de complications à court et à long terme (7). L'émergence de nouvelles technologies a permis des progrès importants dans la gestion au quotidien du DT1 (7). Cependant, un objectif plus ambitieux consisterait à détecter les personnes à risque de développer la maladie et de prévenir, ou au moins retarder, l'évolution vers l'insulinodépendance (8). Cet objectif est recherché depuis longtemps déjà, avec des succès très mitigés jusqu'à présent (9), mais des progrès récents laissent maintenant entrevoir de belles perspectives (10, 11).

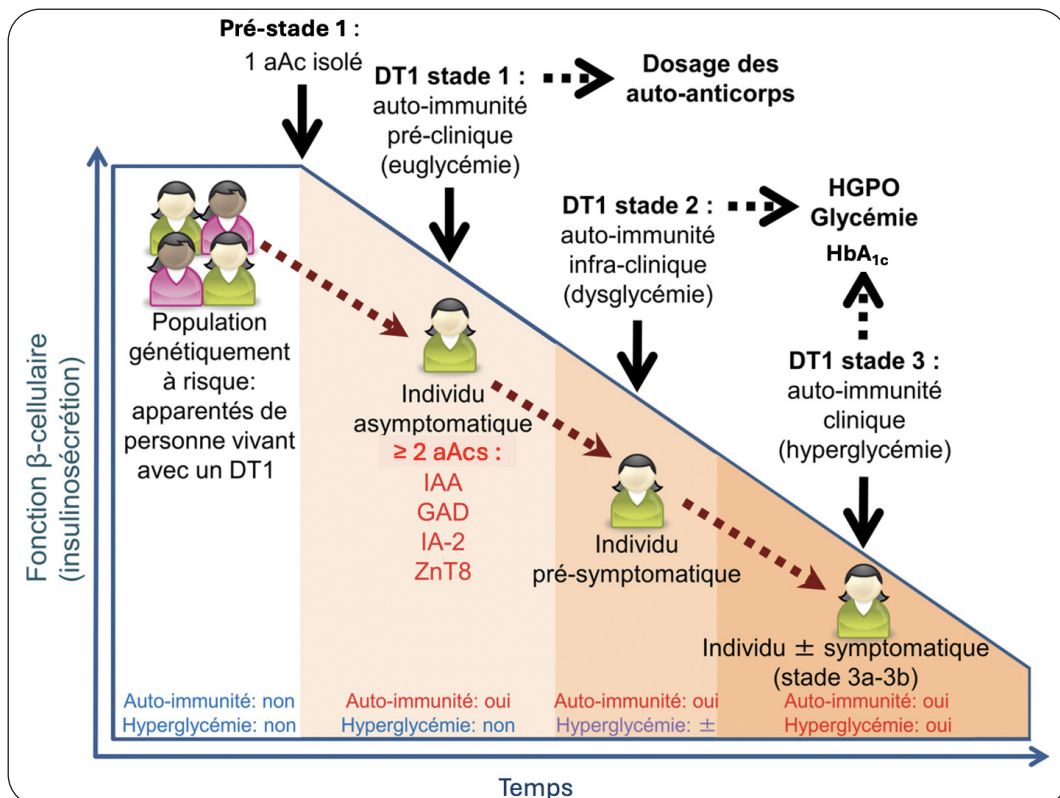
Le but de cet article est de faire le point sur les moyens de détection actuels des personnes à risque de présenter un DT1 et sur les stratégies développées pour enrayer la progression de la maladie à un stade pré-clinique en discutant les bénéfices escomptés d'une telle intervention précoce et les défis à surmonter.

HISTOIRE NATURELLE DU DIABÈTE DE TYPE 1

La survenue d'un DT1 a longtemps été considérée comme un coup de tonnerre dans un ciel bleu, en particulier chez les enfants et adolescents. On sait, depuis la publication de Eisenbarth en 1986 dans le *New England Journal of Medicine* (12), que le diabète au stade clinique est précédé d'une longue période pré-symptomatique (13).

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. Les quatre anticorps recherchés sont dirigés contre les antigènes de la cellule B : insuline (aussi appelés IAA), GAD, IA-2 et ZnT8. La maladie se développe par étapes (Figure 1). Il est à présent bien établi que les stades asymptomatiques précoces (stades 1 et 2) débent des mois, voire des années, avant les manifestations cliniques du stade 3 (14).

Figure 1. Définition des stades 1, 2 et 3 de l'histoire naturelle du diabète de type 1 (DT1) avec les tests diagnostiques correspondants proposés. Adapté de la référence (30)



HGPO : hyperglycémie provoquée orale. HbA_{1c} : hémoglobine glyquée.

Le stade 1 est caractérisé par la présence d'une auto-immunité anti-îlot, définie par la détection d'au moins deux anticorps, qui témoignent du processus de destruction actif des cellules B. Ce stade 1 peut être précédé d'un pré-stade 1 caractérisé par la présence d'un seul anticorps. Au pré-stade 1, le risque de progression est globalement faible, mais très variable en fonction de l'apparition successive ou non d'autres auto-anticorps.

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, qui se traduit par des hyperglycémies transitoires détectables aux temps précoces (typiquement 1 heure) d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). 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 comme en témoigne les données du **Tableau I**.

Enfin, le stade 3 est celui de l'insulinopénie profonde et de l'hyperglycémie à jeun et postprandiale. Le début peut passer par une phase sans symptôme clinique (stade 3a), mais le diagnostic est le plus habituellement posé avec l'apparition de symptômes (polyuro-polydipsie, amaigrissement, reprise d'une énurésie chez l'enfant, et même acidocétose) (stade 3b).

Les marqueurs biologiques utilisés pour diagnostiquer les différents stades du DT1 (**Figure 1**) seront donc : au stade 1 : des marqueurs immunologiques, soit les auto-anticorps; aux

stades 2 et 3 : des marqueurs métaboliques – l'HGPO, la glycémie à jeun et postprandiale, l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et/ou des glycémies anormalement élevées lors d'un monitoring continu du glucose (CGM) (15). La détection d'au moins deux auto-anticorps marque donc l'entrée dans la maladie, même si encore à un stade infraclinique. Il est donc plus correct de parler de diagnostic précoce de la maladie plutôt que du simple dépistage d'un risque. Seules les personnes présentant un risque génétique (sur la base d'antécédents familiaux) sans auto-anticorps ou ceux n'ayant qu'un seul anticorps positif (pré-stade 1) peuvent être qualifiées comme individus «à risque», tandis que les personnes avec au moins deux auto-anticorps positifs présentent déjà un DT1 préclinique qui va évoluer de façon quasi inéluctable (**Tableau I**) (16).

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). Au vu de ces changements, le dépistage des personnes à risque s'avère être un maillon essentiel pour un diagnostic précoce de la maladie, qui devrait favoriser le développement d'une médecine personnalisée de prévention du stade 3, fondée sur une stratification immunologique et métabolique.

Cette classification est évidemment schématique (17). Ainsi, contrairement à ce que pourrait le laisser penser la **Figure 1**, le déclin de l'insulinosécrétion n'est pas forcément linéaire dans le

Tableau I. Risque d'évolution vers un diabète de type 1 (DT1) au stade clinique (stade 3) en fonction du stade préalable. Adapté de la référence (30)

Stades	Risque de DT1 symptomatique (stade 3)		
	Suivi à 5 ans	Suivi à 15 ans	Au cours de la vie
Pré-stade 1	7 %	≈ 15-40 % (a)	ND
Stade 1	44 %	85-92 % ^b (b)	100 %
Stade 2	75 %	100 %	100 %

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

ND : non disponible.

(a) Risque estimé, très variable selon l'apparition successive ou non d'autres auto-anticorps.

(b) 85 % ou 92 % en présence de 2 ou 3 auto-anticorps, respectivement.

temps. Il peut évoluer à des rythmes différents, avec des phases de destruction des cellules B plus ou moins actives. Par ailleurs, le DT1 est loin d'être une maladie univoque et il existe en fait une grande hétérogénéité, comme souligné récemment dans un document rédigé par un forum d'experts (18). Enfin, cette classification pourrait encore être raffinée en incorporant d'autres paramètres (17), en particulier l'âge d'apparition du DT1 paraît jouer un rôle important dans l'évolution à court terme de la maladie (19, 20). Une amélioration de la classification du DT1 devrait conduire à une approche plus personnalisée de la maladie (17). Par ailleurs, un diagnostic précoce du DT1, à un stade pré-clinique, devrait permettre de développer une médecine de précision (21).

DÉPISTAGE POUR UN DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE LA MALADIE DT1

Le DT1 présente plusieurs des critères de recommandations de dépistage tels que ceux définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (22). 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. 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'acidocétose diabétique, hélas encore très présente (presqu'une fois sur deux) au moment du diagnostic chez les enfants (23). Il devrait également permettre d'implémenter précocement des stratégies permettant de ralentir le déclin fonctionnel des cellules B et, idéalement, de maintenir une insulinosécrétion résiduelle aussi longtemps que possible. Il a, en effet, été démontré que, dans ces conditions, le DT1 est plus stable et beaucoup plus facile à équilibrer avec, notamment, un risque d'hypoglycémie grave nettement réduit (24).

Le dépistage chez les apparentés des personnes atteintes d'un DT1 est non seulement déjà médicalement possible, mais indiscutablement très utile afin de changer l'histoire de la maladie dans ce groupe à haut risque. Par ailleurs, le dépistage en population générale est un enjeu sur lequel des stratégies européennes et nationales de politique de santé sont engagées, même si le défi est d'une toute autre ampleur.

Compte tenu de l'histoire naturelle du DT1 décrite dans la **Figure 1**, le dépistage des personnes à risque de développer un DT1 repose sur trois types de biomarqueurs (13) :

génétiques (25), immunologiques (20, 26) et hormono-métaboliques (27).

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 (28, 29). Cependant, en présence de ≥ 2 auto-anticorps, le risque de DT1 stade 3 chez les enfants sans ou avec une personne avec un DT1 parmi les apparentés est le même, avec un risque cumulé de 100 % (**Tableau 1**). Dans la population belge et 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/soeur ou la mère, de 8 % si l'apparenté atteint est le père et beaucoup plus haut en cas de jumeau mono-zygote d'un cas index. Il est à noter, cependant, que la plupart des nouveaux diagnostics sont posés chez des individus non apparentés. Ce constat pourrait justifier l'élargissement du dépistage à d'autres populations cibles (personnes avec d'autres maladies auto-immunes, voire éventuellement un dépistage de masse) (28, 29).

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. Cependant, l'absence d'auto-anticorps après l'âge de 4 ans ne permet pas d'arrêter le dépistage, qui devra être répété au cours de l'enfance. Le risque de DT1 préclinique (stade 1 ou 2) est plus élevé chez les enfants en situation de surpoids ou d'obésité et le risque relatif de progression vers le stade clinique est également plus élevé chez ces enfants (30). Le risque de progression vers un stade 3 augmente avec le nombre d'auto-anticorps positifs, qui est le déterminant le plus important pour une telle évolution. Une primo-conversion pour des IAA (retrouvés plus souvent chez les enfants, en particulier chez les plus jeunes) marque un risque plus élevé de progression par rapport aux anti-GAD, alors que la hiérarchie décroissante de risque pour le deuxième auto-anticorps est la suivante : anti-IA-2 > anti-ZnT8 > IAA > anti-GAD. En présence d'anticorps positifs, le risque peut être davantage stratifié avec un génotypage HLA de classe II (gène HLA-DRB1, -DQB1), même si l'exercice n'est pas toujours aisé (28).

En présence d'un dépistage positif pour ≥ 2 auto-anticorps, l'étape suivante sera de définir si cette auto-immunité s'associe à une atteinte de l'insulinosécrétion qui caractérise alors la progression vers le stade 2. Le test recommandé en première intention est l'HGPO. La présence d'une glycémie ≥ 200 mg/dL aux

temps intermédiaires du test (typiquement à 60 min) est le critère diagnostique le plus sensible car il reflète la perte de la première phase (rapide) d'insulinosécrétion (28, 29). Le consensus d'experts ADA/EASD, recommande cependant d'utiliser le critère diagnostique de 140-199 mg/dL au temps 120 min de l'HGPO (15). Le diagnostic peut aussi reposer sur d'autres critères, mais ceux-ci sont moins sensibles comme une hyperglycémie modérée à jeun ou à un moment aléatoire ou des valeurs d'HbA_{1c} intermédiaires ou encore en hausse par rapport à une valeur précédente.

Des conseils détaillés pour le suivi, respectivement, des sujets aux différents stades 1, 2 et 3 sortent du cadre de cet article et peuvent être consultés dans la position d'experts français (endocrinologues adultes et pédiatres) extrêmement bien détaillée (28, 29).

LIMITES ET AVANTAGES DU DÉPISTAGE

Outre sa mise en place pratique et son coût, la limite principale du dépistage est qu'il s'agit d'un diagnostic d'une maladie préclinique dont la vitesse de progression peut être très variable d'un individu à l'autre (18). Alors que le dosage des auto-anticorps fournit une estimation précise du risque, celui-ci 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), d'autant plus rapide que le sujet est jeune. 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. Une étude réalisée en Allemagne avec un dépistage organisé chez des très jeunes enfants (entre 2 et 5 ans) a montré que le stress psychologique est significativement plus élevé au moment du diagnostic chez les mères d'enfants avec auto-anticorps positifs plaidant pour un DT1 pré-symptomatique par rapport aux mères d'enfants sans auto-anticorps anti-îlots pancréatiques, mais que ce stress diminue après 12 mois de suivi (31). Une formation adéquate des soignants (médecin, infirmier(e), psychologue) sera nécessaire de façon à bien préparer les modalités de l'annonce d'un stade pré-clinique positif, avec tout ce que cela implique par la suite pour l'enfant/adolescent et sa famille. Il existe donc des aspects éthiques et psychologiques à prendre en compte, comme discuté en détail dans la prise de position d'experts français publiée récemment (28, 29).

Les avantages potentiels du dépistage sont multiples. Tout d'abord, si le test est négatif

(environ 95 % des cas), la personne peut généralement être rassurée. Néanmoins, un premier test négatif n'exclut pas une séroconversion ultérieure, d'où la nécessité de refaire des dépistages, en particulier chez les enfants. Dans le cadre du Registre Belge du Diabète (décrit plus loin), chez les personnes avec anticorps négatifs, il est proposé de les reconstrôler une fois par an pendant 4 ans et si les anticorps restent négatifs, on estime que le risque revient à celui de la population générale. Ensuite, dans l'hypothèse d'un résultat positif, les avantages attendus du dépistage sont nombreux : le diagnostic anticipé d'un DT1 par la voie du dépistage est associé à une incidence d'acidocétose diabétique nettement moindre à la découverte clinique (23); une meilleure prise en charge des facteurs de risque métabolique modifiables, tels que l'obésité et la sédentarité, qui accélèrent la progression vers le stade 3 et/ou raccourcissent les périodes de rémission (30); au stade 3, la possibilité de débiter une insulinothérapie dès qu'il existe une hyperglycémie encore modérée et en ambulatoire, en dehors de tout contexte d'urgence; enfin, la possibilité éventuelle de proposer un traitement spécifique visant à enrayer la progression clinique via la préservation de l'insulinosécrétion endogène, comme discuté plus loin.

INITIATIVES DE DÉPISTAGE

De très nombreux programmes de dépistage sont en cours en Europe et aux-Etats-Unis (revue dans (28)). Ces programmes ciblent, dans un premier temps, les apparentés du premier degré, là où la rentabilité du dépistage est la plus importante. Cependant, des programmes destinés à la population générale ont été mis sur pied plus récemment, notamment dans la population pédiatrique (28).

REGISTRE BELGE DU DIABÈTE

Le Registre Belge du Diabète a fait office de pionnier dans le domaine. En effet, il fut créé, dès 1989, dans le but de collecter des données chez des patients développant un diabète avant l'âge de 40 ans, ou chez des personnes apparentées du premier degré d'un patient développant un DT1 susceptibles de présenter un tel risque. À cette fin, un réseau national de médecins diabétologues et de leurs collaborateurs a été développé pour bénéficier d'un recrutement à grande échelle (9, 32). À titre indicatif, l'utilisation de ce registre a permis de mener à bien le premier essai démontrant qu'un anticorps

monoclonal anti-CD3 permet de ralentir le déclin de l'insulinosécrétion chez des patients récemment diagnostiqués avec un DT1 clinique (33).

DIAGNOSTIC DU PRÉ-DT1 EN FRANCE

Dans la foulée de la prise de position d'experts français (28, 29), R. Mallone a proposé une vaste campagne de dépistage dans la population française considérée comme à risque. Les prélèvements se feront à domicile à l'aide de papiers buvards à renvoyer par voie postale, ce qui devrait faciliter un dépistage à une large échelle. La Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète (FFRD) a décidé de soutenir ce projet de recherche d'envergure innovant.

PROGRAMMES EUROPÉENS ET AMÉRICAINS

Les consortiums INNODIA en Europe et TrialNet aux Etats-Unis ont des programmes actifs de dépistage chez les apparentés du premier degré de personnes atteintes d'un DT1 ou même chez des personnes à risque identifiées dans la population générale. Dans un premier temps, le but était d'optimiser l'efficacité du recrutement dans des essais cliniques compte tenu qu'un nombre important de molécules sont en cours de développement (34, 35). Un autre projet européen est centré sur les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans dans la population générale (The European action for the Diagnosis of Early Non-clinical Type 1 diabetes For disease Interception, EDENT1FI) (36).

ESSAIS DE PRÉVENTION DU DT1 CHEZ LES PERSONNES À RISQUE

ÉTUDES ANCIENNES

Depuis que le DT1 a été reconnu comme une maladie auto-immune, de nombreuses stratégies d'immunothérapie au sens large ont été entreprises, pour freiner son évolution ou même pour empêcher son apparition (8, 34). Toutes se sont soldées par des échecs ou des bénéfices insuffisants par rapport aux contraintes imposées et/ou aux risques encourus (9).

ESSAIS RÉCENTS

Deux molécules ont bénéficié de résultats positifs dans des études contrôlées de phase 3 (35). Elles ont montré un ralentissement de la perte fonctionnelle de la cellule B, attestée par une moindre décroissance du peptide-C, chez

de jeunes patients avec un DT1 nouvellement diagnostiqué : il s'agit du téplizumab, un anticorps monoclonal anti-CD3 (37) et du baricitinib, un inhibiteur de la Janus Kinase (JAK 1/2) (38).

Le téplizumab 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 (28, 29). Dans les essais de phase 2 et de phase 3, ce médicament, injecté par voie intraveineuse, a été administré lors d'un séjour hospitalier en une ou deux cures de 14 jours. Le téplizumab a montré un ralentissement de la progression vers un DT1 clinique chez des personnes apparentées du premier degré et à haut risque de développer la maladie (39). Le téplizumab est donc reconnu comme un médicament modifiant le cours naturel du DT1 («disease-modifying therapy») en préservant la fonction de la cellule B (40). Actuellement, le téplizumab est le seul médicament approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine (Tzielid®), depuis novembre 2022, pour retarder le stade 3 du DT1 chez les adultes et les enfants de plus de 8 ans diagnostiqués avec un DT1 au stade 2 (41). Il est en cours d'évaluation par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

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 B; et immunomodulatrice, car la même voie contribue également à l'activation des lymphocytes T et d'autres cellules immunitaires (29, 30). Ce médicament est déjà utilisé pour le traitement de certains types d'arthrite, de dermatite atopique et de pelade. Les essais cliniques de validation dans le DT1 inaugural et dans le pré-DT1 sont en cours.

Une série d'autres approches thérapeutiques, pour la plupart déjà reconnues pour le traitement d'autres pathologies avec une composante auto-immune, sont également à l'étude pour prévenir le DT1 (stades 1-2) ou ralentir le déclin du peptide-C (stade 3) (28, 29).

RECOMMANDATIONS

Des recommandations pour le dépistage et la détection précoce de personnes à risque de développer un DT1 ont été publiées récemment. Citons : le «Consensus Guidance for Monitoring Individuals With Islet Autoantibody-Positive

Pre-Stage 3 Type 1 Diabetes» (16) et les «Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes», document édité par l'ISPAD («International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes») (42) ou encore la «Prise de position d'experts français concernant le dépistage et la prise en charge du DT1 préclinique au stade 1-2» (28, 29).

CONCLUSION

La détection à un stade précoce préclinique du DT1, par la mise en évidence d'au moins deux auto-anticorps, est en train de changer la vision de la prise en charge de cette maladie chronique auto-immune. L'intérêt pour des procédures de dépistage chez des apparentés du premier degré d'un patient présentant un DT1 ou même dans la population générale, notamment chez les sujets jeunes, s'est magnifié récemment avec la publication de nombreuses recommandations internationales. Cette évolution s'explique par la démonstration qu'un anticorps monoclonal anti-CD3 (téplizumab) est capable de retarder la progression de la maladie lorsqu'il est administré à un stade précoce (stade 2 asymptomatique ou stade 3 symptomatique débutant) en ralentissant la perte progressive de la capacité insulinosécrétoire. Le téplizumab a reçu l'autorisation de mise sur le marché par la FDA pour le traitement du DT1 au stade 2 et son dossier est en cours d'évaluation par l'EMA.

BIBLIOGRAPHIE

- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;**48**:S27-S49.
- Bell KJ, Lain SJ. The changing epidemiology of type 1 diabetes: a global perspective. *Diabetes Obes Metab* 2025;**27** Suppl 6:3-14.
- Ogle GD, Wang F, Haynes A, et al. Global type 1 diabetes prevalence, incidence, and mortality estimates 2025: Results from the International diabetes Federation Atlas, 11th Edition, and the T1D Index Version 3.0. *Diabetes Res Clin Pract* 2025;**225**:112277.
- Philips JC, Radermecker RP. Le diabète de type 1 : de la prédisposition génétique à un contexte environnemental hypothétique. *Rev Med Liege* 2012;**67**:319-25.
- Michels AW, Brusko TM, Evans-Molina C, et al. Challenges and opportunities for understanding the pathogenesis of type 1 diabetes: an Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2025;**110**:2496-508.
- 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.
- Quattrin T, Mastrandrea LD, Walker LSK. Type 1 diabetes. *Lancet* 2023;**401**:2149-62.
- Cavalli E, Nicoletti GRP, Nicoletti F. A historical and epistemological review of type 1 diabetes mellitus. *J Clin Med* 2025;**14**:4923.
- Philips JC, Scheen AJ, et le Registre Belge du Diabète. Stratégies de prévention du diabète de type 1 : le point en 2003. *Rev Med Liege* 2003;**58**:211-9.
- Mallone R, Sims E, Achenbach P, et al. Emerging concepts and success stories in type 1 diabetes research: a road map for a bright future. *Diabetes* 2025;**74**:12-21.
- Henriques FL, Buckle I, Forbes JM. Type 1 diabetes mellitus prevention: present and future. *Nat Rev Endocrinol* 2025. doi: 10.1038/s41574-025-01128-6.
- Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986;**314**:1360-8.
- Bonifacio E, Ziegler AG. Type 1 diabetes risk factors, risk prediction and presymptomatic detection: Evidence and guidance for screening. *Diabetes Obes Metab* 2025; **27**(Suppl 6):28-39.
- Greenbaum CJ, Nepom GT, Wood-Heickman LK, et al. Evolving concepts in pathophysiology, screening, and prevention of type 1 diabetes: report of Diabetes Mellitus Interagency Coordinating Committee Workshop. *Diabetes* 2024;**73**:1780-90.
- Phillip M, Achenbach P, Addala A, et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetologia* 2024;**67**:1731-59.
- 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.
- Jacobsen LM, Atkinson MA, Sosenko JM, et al. Time to reframe the disease staging system for type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;**12**:924-33.
- Evans-Molina C, Dor Y, Lernmark A, et al. The heterogeneity of type 1 diabetes: implications for pathogenesis, prevention, and treatment-2024 Diabetes, Diabetes Care, and Diabetologia Expert Forum. *Diabetologia* 2025;**68**:1859-78.
- Parviainen A, Harkonen T, Ilonen J, et al. Heterogeneity of type 1 diabetes at diagnosis supports existence of age-related endotypes. *Diabetes Care* 2022;**45**:871-9.
- Templeman EL, Ferrat LA, Thomas N, et al. Contrasting adult and pediatric populations in a cohort of at-risk relatives in the T1D TrialNet pathway to prevention study. *Diabetes Care* 2025;**48**:1571-80.
- Glocker V, Klee P, Hauschild M, et al. Diagnostic précoce du diabète de type 1 : une avancée vers la médecine de précision. *Rev Med Suisse* 2025;**21**:306-13.
- World Health Organization. Regional office for Europe. Screening programmes: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm. 2020; <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/330829/9789289054782-eng.pdf> (dernier accès 01/09/2025).
- Schneider J, Gemulla G, Kiess W, et al. Presymptomatic type 1 diabetes and disease severity at onset. *Diabetologia* 2023;**66**:2387-8.
- Varkevisser RDM, Sas T, Aanstoot HJ, et al. Residual C-peptide is associated with new and persistent impaired awareness of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2024;**38**:108893.
- Steck AK, Parikh HM, Triolo TM, et al. Genetic risk and transition through preclinical stages of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2025;Jul 9:dgaf392. doi: 10.1210/clinem/dgaf392.
- Mathieu C, Lahesmaa R, Bonifacio E, et al. Immunological biomarkers for the development and progression of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018;**61**:2252-8.
- Galderisi A, Carr ALJ, Martino M, et al. Quantifying beta cell function in the preclinical stages of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2023;**66**:2189-99.

28. Mallone R, Bismuth E, Thivolet C, et al. Dépistage et prise en charge du diabète de type 1 préclinique, stade 1–2. Prise de position d'experts français. *Med Metab* 2024;**10**:1016/j.mmm.2024.06.003.
29. Mallone R, Bismuth E, Thivolet C, et al. Screening and care for preclinical stage 1-2 type 1 diabetes in first-degree relatives: French expert position statement. *Diabetes Metab* 2025;**51**:101603.
30. Ferrara-Cook C, Geyer SM, Evans-Molina C, et al. Excess BMI accelerates islet autoimmunity in older children and adolescents. *Diabetes Care* 2020;**43**:580-7.
31. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA* 2020;**323**:339-51.
32. Weets I, Truyen I, Philips JC, et al. Diagnostic précoce et prévention du diabète de type 1 : rôle du Registre Belge du Diabète. *Rev Med Liege* 2005;**60**:306-12.
33. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, et al. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;**352**:2598-608.
34. Jeun R. Immunotherapies for prevention and treatment of type 1 diabetes. *Immunotherapy* 2025;**17**:201-10.
35. Foster TP, Bruggeman BS, Haller MJ. Emerging immunotherapies for disease modification of type 1 diabetes. *Drugs* 2025;**85**:457-73.
36. Hoffmann L, Kohls M, Arnolds S, et al. EDENT1FI Master Protocol for screening of presymptomatic early-stage type 1 diabetes in children and adolescents. *BMJ Open* 2025;**15**:e088522.
37. 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.
38. Waibel M, Wentworth JM, So M, et al. Baricitinib and beta-cell function in patients with new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2023;**389**:2140-50.
39. 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.
40. 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.
41. O'Donovan AJ, Gorelik S, Nally LM. Shifting the paradigm of type 1 diabetes: a narrative review of disease modifying therapies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;**15**:1477101.
42. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2024: screening, staging, and strategies to preserve beta-cell function in children and adolescents with type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr* 2024;**97**:529-45.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Scheen AJ, service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : Andre.Scheen@chuliege.be