

Recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD pour la pratique clinique

Stades du diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent

Les stades du diabète de type 1 (DT1) constituent un socle commun d'efforts globaux mis en œuvre pour prévenir la survenue d'une acidocétose diabétique (ACD) et retarder la progression de la maladie chez l'enfant et l'adolescent : recommandation de consensus de l'ISPAD.

Rachel E J Besser*¹ | Kirstine J Bell*² | Jenny J Couper^{3,4} | Anette-G Ziegler⁵ |
Diane K Wherrett⁶ | Mikael Knip⁷ | Cate Speake⁸ | Kristina Casteels^{9,10} |
Kimberly A. Driscoll^{11,12} | Laura Jacobsen¹² | Maria E Craig¹³⁻¹⁵ | Michael J Haller^{12@}

*Co-auteurs principaux ayant contribué à parts égales à ces recommandations

@Auteur correspondant

¹Wellcome Centre for Human Genetics, NIHR Biomedical Research Centre, University of Oxford

²Charles Perkins Centre and Faculty Medicine and Health, University of Sydney, Australia

³Womens and Childrens Hospital, South Australia.

⁴Robinson Research Institute, University of Adelaide, Australia

⁵Institute of Diabetes Research, Helmholtz Zentrum München, and Forschergruppe Diabetes, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Germany

⁶Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canada

⁷Children's Hospital, University of Helsinki, Finland

⁸Center for Interventional Immunology, Benaroya Research Institute at Virginia Mason, USA

⁹Department of Pediatrics, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

¹⁰Department of Development and Regeneration, KU Leuven, Leuven, Belgium

¹¹Department of Clinical and Health Psychology, University of Florida, USA

¹²Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, University of Florida, USA

¹³The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia

¹⁴Discipline of Pediatrics and Child Health, University of Sydney, Australia

¹⁵School of Women's and Children's Health, University of New South Wales

Conflits d'intérêts : les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts.

1. INTRODUCTION

Ces recommandations actualisent et remplacent les recommandations de consensus de l'ISPAD 2018 sur les stades du diabète de type 1 (DT1). Nous proposons ici, sur la base de données probantes, un résumé des recommandations de dépistage pour l'évaluation du risque de DT1 chez l'enfant et présentons les opportunités potentielles en matière d'essais cliniques visant à retarder la progression de la maladie vers un DT1 de stade 3 et à préserver la fonction des cellules β dans le stade 3. Nous utilisons

cette fois encore la classification des niveaux de preuve de A à E émise par l'*American Diabetes Association*. Nous avons conscience que les pays à faible revenu, qui n'ont pas nécessairement les mêmes priorités, peuvent ne pas être en mesure de proposer le dépistage.

2. NOUVEAUTÉS

- Les stades 1, 2, 3 et 4 du DT1 sont utilisés dans les contextes clinique, de recherche et réglementaire.

- Les programmes de dépistage visant à déterminer le risque de DT1 dans la population générale sont en pleine expansion.
- Les réseaux collaboratifs sur le DT1 testant les interventions qui visent à retarder le processus pathologique à tous les stades de la maladie se développent également.
- Les outils de prédiction du DT1 et de la réponse aux interventions s'améliorent.
- L'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-CD3 (teplizumab) pour retarder la progression du DT1 du stade 2 au stade 3 est en cours d'évaluation par la FDA (*Food and Drug Administration*) américaine.

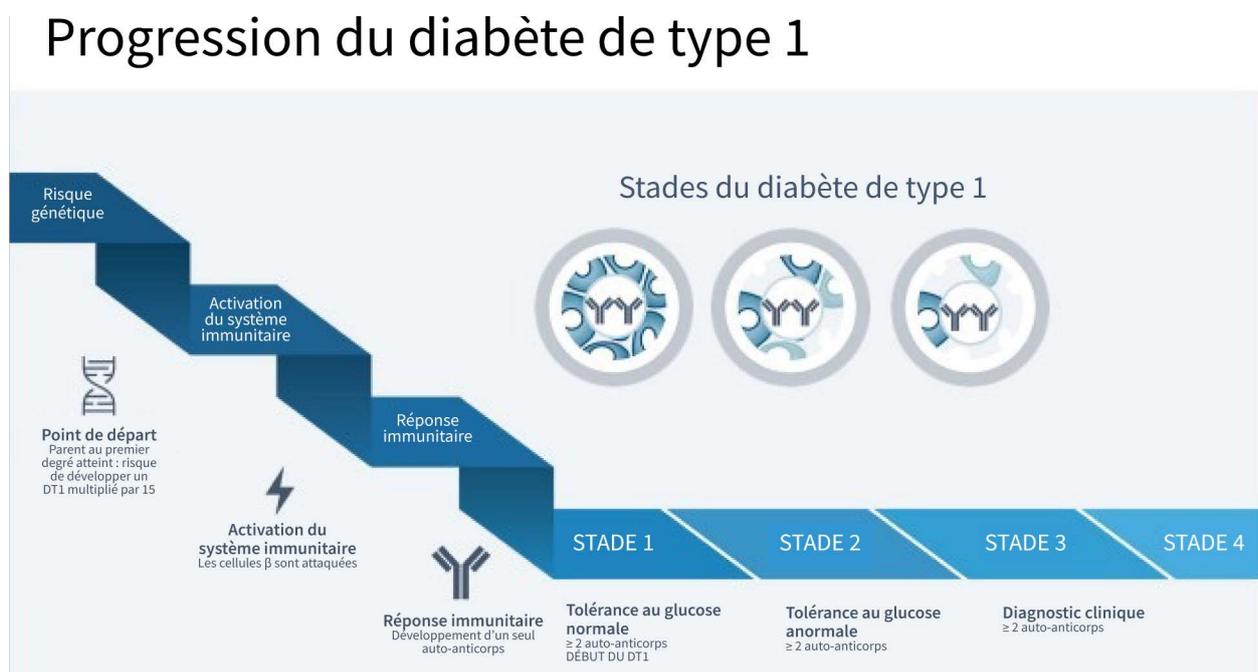
3. RÉSUMÉ : RECOMMANDATIONS ET PRINCIPES

- Les individus dont un parent au premier degré est atteint de DT1 voient leur risque relatif de développer un DT1 multiplié par 15 environ. **A**
- Les individus qui présentent au moins deux auto-anticorps anti-îlots et une glycémie normale sont atteints de DT1 de stade 1. **A**
- La grande majorité (80 à > 90 %) des jeunes présentant plusieurs auto-anticorps anti-îlots évoluent vers le stade 3 sur une période de 15 ans, contre seulement 15 % environ des patients présentant un seul de ces auto-anticorps. **A**
- Les taux de progression chez les individus ayant des antécédents familiaux de DT1 et dans la population générale sont similaires. **A**
- Les activités de dépistage ciblé et de suivi identifient les individus présentant un diabète de stade 1, 2, et de stade 3 présymptomatique, réduisent l'incidence de l'ACD, réduisent les taux d'hospitalisation et orientent les patients vers des études cherchant à retarder ou prévenir la perte continue de cellules β . **A**
- Des programmes de dépistage menés dans la population générale

avec des combinaisons de tests génétiques et de recherche d'auto-anticorps peuvent permettre d'identifier des enfants à risque élevé. **A**

- Les tests de dépistage, qu'ils soient ciblés ou dans la population générale, doivent être couplés à des programmes d'éducation thérapeutique et de surveillance métabolique en cas de présence d'auto-anticorps. **B**
- Les instances réglementaires ayant approuvé des immunothérapies capables de retarder la progression et les aspects économiques du dépistage étant optimisés, la recherche d'auto-anticorps anti-îlots dans la population pédiatrique générale devrait être mise en œuvre dans de nombreuses régions. **E**
- Les individus chez lesquels des marqueurs génétiques ou immunologiques du DT1 sont identifiés dans le cadre de la recherche ou de programmes de dépistages au sein de la collectivité devraient recevoir une information sur les études de prévention disponibles. **E**
- L'HGPO est recommandée pour classifier le stade de la maladie chez les personnes présentant au moins deux auto-anticorps anti-îlots avant leur inclusion dans des essais de prévention. Elle peut également être utilisée dans le cadre du conseil lié au risque de progression. **E**
- L'autosurveillance glycémique par piqûre du doigt, l'HbA1c et la surveillance du glucose en continu (SGC) peuvent donner des indications sur la progression de la maladie et être envisagées lorsque l'HGPO n'est pas possible ou pas disponible. **E**
- Les tests de glycémie par piqûre du doigt ou la SGC sont des méthodes simples qui peuvent être enseignées et mises à la disposition des familles pour recueillir des informations en temps réel afin de prévenir l'ACD. **E**
- Avec le développement des programmes de dépistage, les individus qui présentent un diabète de stade 2 « précoce » ou « tardif » et un

Figure 1. Stades du DT1 (DiabetesTrialNet.org).



diabète de stade 3 « asymptomatique » ou « symptomatique » sont plus couramment identifiés et des sous-classifications ou stades complémentaires seront probablement adoptés (p. ex. stade 3a [asymptomatique] ou 3b [symptomatique]). **E**

3.1 Stades du DT1

Le DT1 est caractérisé par quatre stades présentés à la figure 1.

Stade 1 Multiples auto-anticorps anti-îlots, glycémie normale, présymptomatique

Stade 2 Multiples auto-anticorps anti-îlots, intolérance au glucose, généralement présymptomatique

Stade 3 Glycémie supérieure aux seuils de diagnostic de l'ADA (p. ex. « DT1 récent »)

Stade 4 DT1 ancien

Un certain nombre d'individus ayant un risque génétique accru de DT1 évolue, à un rythme variable, vers l'activation du système immunitaire et le développement d'une auto-immunité des îlots. L'apparition d'au moins deux auto-anticorps anti-îlots (stade 1), en particulier chez l'enfant, est suivie d'une dysglycémie (stade 2), un stade qui n'est pas systématiquement identifié si la progression est rapide. Le DT1 de stade 3 peut être asymptomatique ou symptomatique. Enfin, le stade 4 correspond à un DT1 établi.

3.2 Risques de DT1

Les individus ayant un parent au premier degré atteint de DT1 ont un risque relatif à vie environ 15 fois plus important que la population générale de développer un DT1, et la prévalence du DT1 à l'âge de 20 ans chez ces personnes est d'environ 5 %, contre environ 0,3 % dans la population générale.¹⁻³ À noter cependant que quelque 85 % d'enfants diagnostiqués n'ont pas d'antécédents familiaux de DT1.^{4,5}

Les différents stades donnent des indications sur le risque de progression. Les enfants présentant un seul auto-anticorps anti-îlots ont un risque d'environ 15 % de développer un DT1 de stade 3 dans les 10 ans.⁶ Par comparaison, les enfants qui présentent un DT1 de stade 1 ont un risque de progression vers le stade 3 de 44 % à 5 ans et de 80 à > 90 % à 15 ans, tandis que le risque de progression vers le stade 3 chez les enfants présentant un DT1 de stade 2 est de 75 % à 5 ans et de 100 % à vie.⁶⁻⁹

3.2.1 Risque génétique

Plus de 70 variantes génétiques de DT1 ont été identifiées dans des études d'association pangénomiques.¹⁰ Les loci HLA DR et HLA DQ confèrent environ 50 % du risque génétique de DT1.¹¹⁻¹³ Les haplotypes HLA ayant le risque le plus élevé sont DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 (également exprimés sous la forme DR3-DQ2) et DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (également exprimés sous la forme DR4-DQ8). Dans la population générale, les enfants qui présentent le génotype HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 ont un risque d'auto-immunité des îlots et de DT1 d'environ 5 %.¹⁴⁻¹⁶ Les parents au premier degré porteurs du génotype HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 présentent un risque encore plus élevé, d'environ 20 %.^{15,17} Le risque supplémentaire conféré par les gènes à risque non-HLA est équivalent à celui conféré par l'haplotype HLA DR-DQ seul.¹⁶ La plus importante contribution génétique non-HLA provient

des gènes *INS* et *PTPN22*.¹⁸ Ces derniers, avec les autres régions de risque, sont inclus dans des scores de risque polygéniques combinant des gènes HLA et non-HLA, ce qui améliore considérablement les estimations du risque d'auto-immunité des îlots et de DT1, notamment dans la population générale.^{16,19,20} À noter que le risque d'auto-immunité des îlots diminue de façon exponentielle avec l'âge chez les personnes jeunes, de même que l'influence des facteurs génétiques, mais il existe peu de données chez l'adulte.²¹⁻²³ Par ailleurs, lorsqu'une personne jeune développe plusieurs auto-anticorps anti-îlots, les scores de risque HLA et polygéniques n'ont qu'une valeur prédictive limitée pour la stratification du taux de progression vers le diabète.^{3,24-26}

3.2.2 Expositions environnementales

L'incidence croissante du DT1, globalement associée à une diminution de la proportion de porteurs des haplotypes HLA à risque très élevé qui développent effectivement un DT1, met en lumière le rôle considérable des expositions environnementales dans la pathogenèse du DT1.²⁷ Il est probable que différents facteurs environnementaux interagissent avec de multiples gènes à risque pour conduire à l'apparition d'une auto-immunité des îlots et à la progression vers le DT1 de stade 3. Ces expositions varient vraisemblablement entre les personnes et en association avec différentes interactions gène-environnement et environnement-environnement. Les effets de la nutrition, de la croissance et des infections, et des interactions de ces facteurs, avec les systèmes biologiques « omiques » ont été explorés dans des études épidémiologiques et des cohortes à risque, dès la naissance et, plus récemment, pendant la grossesse.²⁸ L'apparition d'une auto-immunité des îlots dans la petite enfance implique des expositions très précoces chez certains enfants.²⁸

3.3 Dépistage du DT1 présymptomatique

Le dépistage pour l'évaluation du risque de DT1 s'accélère à l'échelle internationale. Encore essentiellement pratiqué dans le cadre d'essais de recherche, y compris d'études scientifiques de mise en œuvre, le dépistage pourrait devenir un acte de routine inscrit dans les systèmes de santé locaux.

Les modèles optimaux de dépistage et de classification du DT1 doivent encore être clarifiés et dépendront, à terme, de plusieurs facteurs : objectif du dépistage, structure du système de santé local et ressources disponibles.

3.3.1 Objectifs du dépistage

La vision à long terme des programmes de dépistage du DT1 consiste à identifier les personnes à risque ou présentant un DT1 débutant pour leur proposer des interventions destinées à retarder, et en définitive à prévenir, la maladie. Les recommandations actuelles de dépistage reposent cependant sur d'autres bénéfices cliniques importants et actuellement atteignables, à savoir :

1. prévenir l'ACD et la morbidité et la mortalité à court et long terme associées ;
2. préparer les enfants et leur famille à une transition en douceur vers l'insulinothérapie ; et
3. faire progresser les thérapies préventives par le biais de la participation à des essais cliniques.

Les programmes de dépistage font fortement diminuer les taux d'ACD, généralement en dessous de 5 %, ainsi que les hospitalisations lorsqu'ils sont associés à un suivi au long cours.^{3,29-32} Les taux d'ACD au moment du diagnostic varient de 15 à 80 % à l'échelle mondiale,³³⁻³⁸ et la prévention de l'ACD lors du diagnostic présente des bénéfices potentiels à vie, dont l'élimination de la morbidité aiguë (œdème cérébral, choc), des troubles neurocognitifs et de la mortalité.^{39,40} Des associations non causales ont également été identifiées entre la présence d'une ACD à l'apparition de la maladie et le risque ultérieur d'ACD,^{37,41} une hypoglycémie sévère⁴¹ et un contrôle glycémique à long terme insuffisant,⁴²⁻⁴⁴ susceptible d'accroître le risque de complications ultérieures graves liées au diabète.⁴⁵ Par ailleurs, l'anxiété parentale au moment du diagnostic est réduite de moitié lorsque les enfants sont inclus dans un programme de dépistage, par comparaison avec la communauté générale.³ Le temps supplémentaire consacré au conseil, à la préparation à l'insulinothérapie et à l'éducation, au sein de la collectivité ou en centre de consultations externes, peut aider à atténuer l'anxiété des parents et à faciliter la transition vers un DT1 symptomatique et la nécessité de l'insulinothérapie.^{3,46}

Le dépistage permet aussi d'identifier les enfants qui pourraient être inclus dans des essais cliniques de prévention intégrant des plateformes de dépistage, notamment T1D TrialNet, Type1Screen, INNODIA et GPPAD (*Global Platform for the Prevention of Diabetes*).

3.3.2 Population cible pour le dépistage

Face à l'impossibilité actuelle d'intervenir dans le processus pathologique du DT1, le débat international se poursuit pour déterminer si le dépistage devrait se faire à l'échelle de la population ou se limiter aux parents au premier degré. À noter que les éléments disponibles suggèrent que le taux de progression de la maladie à compter de la confirmation du DT1 ne présente pas de différence statistiquement significative entre les individus ayant un parent au premier degré atteint et la population générale.^{6,47} Il a été proposé de faire du dépistage des membres de la famille dans le cadre de la prise en charge clinique une étape intermédiaire avant le dépistage de la population générale.⁴⁸ Toutefois, les taux d'ACD étant plus faibles chez les individus ayant un parent au premier degré atteint de DT1 que chez ceux qui n'en ont pas^{41,49} et comme la grande majorité (85 %) des personnes qui développent un DT1 n'ont pas d'antécédents familiaux de la maladie, la prévention de l'ACD, pour être pertinente, nécessitera forcément un dépistage à l'échelle de la population générale.^{1,2,50}

3.3.3 Modalités de dépistage

Il existe actuellement deux stratégies principales pour le dépistage du DT1.

1. Recherche des auto-anticorps anti-îlots à l'échelle de la population
2. Recherche des auto-anticorps anti-îlots chez des personnes stratifiées par risque génétique

La recherche d'auto-anticorps anti-îlots vise à identifier les individus de la population cible qui présentent un diabète présymptomatique, un diabète de stade 1 ou 2 ou un DT1. Les progrès réalisés dans le dosage des auto-anticorps anti-îlots permettent d'utiliser de très

faibles quantités de sang, notamment de réaliser des tests sur des échantillons de sang capillaire ou des taches de sang séché, ce qui facilite le prélèvement mini-invasif à domicile ou dans des centres communautaires.^{51,52} Plusieurs équipes ont tenté de déterminer un âge optimal pour la recherche d'auto-anticorps. Les données modélisées issues d'études longitudinales internationales suggèrent que la sensibilité d'une recherche ponctuelle d'auto-anticorps chez les enfants âgés de trois à cinq ans, d'environ 35 %, peut être améliorée pour atteindre environ 50 % en répétant le test entre deux et trois ans et entre cinq et sept ans.²¹ À noter que les tests réalisés à partir de deux ans ne permettent pas d'identifier tous les enfants qui développeront un DT1 et que le petit – mais non négligeable – sous-groupe d'enfants chez lesquels un DT1 se développera rapidement dans les deux premières années de vie et qui ont les taux les plus élevés d'ACD et le risque le plus important de comorbidités n'est pas détecté.^{35,36,53,54} Des études et analyses complémentaires sont nécessaires pour harmoniser la sensibilité, la spécificité, les priorités de santé publique, les coûts et les ressources locales lors de l'élaboration de programmes de dépistage spécifiques.

Il est possible d'utiliser des facteurs de risque génétique pour identifier le sous-groupe d'enfants qui présentent un risque plus élevé de DT1 et pour lesquels un dépistage d'auto-anticorps anti-îlots serait bénéfique. Cette méthode a également été utilisée dans l'étude GPPAD pour identifier efficacement les enfants présentant le plus fort risque de développer un DT1 pour des essais de prévention (p. ex. l'essai *Primary Oral Insulin*).⁵⁵

D'une manière générale, le risque génétique peut être extrapolé à partir des antécédents familiaux de DT1, comme l'a fait l'essai T1D TrialNet, ou évalué au moyen d'un score de risque polygénique dans la population générale. Certains programmes internationaux, notamment GPPAD, évaluent des scores de risque polygéniques à partir de sang séché recueilli dans le cadre du programme *Newborn Screening*, ce qui permet d'exploiter l'infrastructure existante et de réduire les interventions de dépistage supplémentaires. Les scores de risque polygéniques étant des échelles continues, les scores « à risque » définis peuvent être modifiés en fonction de l'objectif du dépistage. Par exemple, abaisser le seuil du score de risque des nourrissons du 99e centile au 90e centile réduit leur risque de DT1 de 10 à 2,4 % mais augmente le nombre de futurs cas, qui passe alors de 30 à 80 % environ.^{16,19} Un seuil élevé peut être considéré comme plus efficace si l'objectif principal est d'inclure les enfants dans des essais de prévention, tandis qu'un seuil plus bas peut être plus adapté aux efforts ciblant la prévention de l'ACD, puisqu'il permet d'identifier une plus grande proportion de futurs cas.^{35,37,53} Tous les scores de risque polygéniques qui existent actuellement pour le DT1 ont été élaborés en utilisant principalement des ensembles de données de personnes de type caucasien. Si l'incidence du DT1 est plus élevée dans cette population, un score de risque polygénique validé ou développé spécialement pour diverses origines ethniques sera nécessaire pour le dépistage de routine à l'échelle de la population.⁵⁶

3.3.4 Suivi des enfants à risque génétique élevé

La fréquence optimale de la recherche d'auto-anticorps anti-îlots chez les personnes à risque génétique élevé doit être clarifiée. Différentes

fréquences de recherche d'auto-anticorps chez des enfants à risque génétique élevé ont été utilisées dans des essais cliniques. Certaines équipes ont effectué des tests tous les trois mois jusqu'à l'âge de deux ans (TEDDY), d'autres ont recherché les anticorps une fois par an et d'autres encore, au moins une fois chez des enfants âgés d'un à cinq ans.^{55,57-59} Une surveillance plus fréquente peut être bénéfique chez les très jeunes enfants en raison de la progression rapide vers un DT1 de stade 3 et du risque accru d'ACD sévère dans cette population. Néanmoins, les répercussions économiques et psychologiques d'analyses répétées doivent toujours être prises en considération.^{3,6}

3.3.5 Surveillance glycémique chez les individus présentant une auto-immunité des îlots

Une classification et une surveillance en continu de la glycémie devraient être proposées aux individus jeunes présentant plusieurs auto-anticorps anti-îlots pour déterminer la progression de la maladie. L'intensité de tels efforts doit être fonction des objectifs de la famille ou de toute étude de recherche associée, et dépendra de la disponibilité des ressources. Lorsqu'une classification est nécessaire en vue d'une inclusion dans un essai de prévention, une HGPO est généralement requise (voir section suivante). En revanche, chez les enfants identifiés ou suivis en dehors de toute activité de recherche, des méthodes moins invasives peuvent être préférables. Dans ce cas, l'objectif serait d'éduquer les familles concernant le risque à venir de DT1 de stade 3, les options existantes pour la surveillance glycémique, la reconnaissance des signes et des symptômes de l'hyperglycémie, la préparation d'une transition en douceur vers l'insulinothérapie et la prévention de l'ACD.

3.3.6 Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)

En cas de présence de plusieurs auto-anticorps, l'épreuve standard HGPO à 2 heures suivant l'administration orale de 1,75 g/kg (75 g au

maximum) de glucose demeure la référence pour la classification de la maladie⁵⁸ (voir la section « Stades du DT1 » ci-dessus). De plus, les valeurs de glucose $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) obtenues 30, 60 et 90 minutes après l'administration du glucose ont été utilisées dans le cadre de la recherche pour clarifier le risque de progression.^{60,61}

Les catégories de glycémie à jeun (GAJ) sont définies comme suit :

- GAJ $< 5,6$ mmol/l (< 100 mg/dl) = stade 1 (glycémie à jeun normale)
- GAJ comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l (entre 100 et 125 mg/dl) = stade 2 (anomalie de la glycémie à jeun)
- GAJ $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) = DT1 de stade 3

Les catégories de glycémie deux heures après l'HGPO sont définies comme suit :

- Glycémie à 2 heures $< 7,8$ mmol/l (< 140 mg/dl) = stade 1 (tolérance au glucose normale)
- Glycémie à 2 heures comprise entre 7,8 et 11,1 mmol/l (entre 140 et 199 mg/dl) = stade 2 (intolérance au glucose)
- Glycémie à 2 heures $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) = DT1 de stade 3

En présence de multiples auto-anticorps anti-îlots, l'ajout de critères tels que l'âge, le sexe, le peptide C, la présence d'auto-anticorps anti-IA2 (*insulinoma-associated-2*), l'HbA1c et l'IMC permet de calculer des scores qui fournissent des indications sur le risque de progression vers un DT1 de stade 3. Il s'agit notamment des scores DPTRS (*Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score*) à cinq points d'évaluation,^{62,63} DPTRS60 à deux points d'évaluation,⁶⁴ Index^{60,65} et du score M120 à un seul point d'évaluation.⁶⁶ Ces scores ont des niveaux de performance similaires et supérieurs à l'utilisation de l'intolérance au glucose seule.⁶⁴ Notons cependant qu'ils ont été élaborés en utilisant essentiellement des données issues de parents au premier degré suivis dans le cadre d'études d'histoire naturelle longitudinales.⁶²⁻⁶⁸ L'exception est le score

Tableau 1. Outils de surveillance métabolique chez les enfants présentant de multiples auto-anticorps anti-îlots.

Méthode	Avantages	Inconvénients	Informations obtenues
HGPO	Méthode de référence. Utilisée pour la classification de la maladie et la prédiction de sa progression.	Nécessite une charge de glucose et deux à cinq prises de sang sur deux heures.	Classification de la glycémie. Scores de risque de progression (DPTRS, DPTRS60, Index60, M120). ⁶²⁻⁶⁶
Glycémie aléatoire	Échantillon occasionnel unique. Faible coût.	Nécessite une prise de sang.	Similaire à la glycémie obtenue par une HGPO à deux heures. ⁶⁷
HbA1c	Hautement spécifique. Utilisation d'un échantillon capillaire possible.	Insensible, souvent normale chez des patients asymptomatiques ou présentant un diabète de stade 3 récent, peut être affectée par les stades de la maladie.*	Risque de progression vers une « maladie clinique » : HbA1c $> 5,7$ %, ou élévation de 10 % sur une période de 3 à 12 mois. ⁷⁰
SGC	À domicile.	Durée optimale et fréquence de port de l'appareil de SGC non encore déterminées. Coût, accès, nécessité du port continu.	Risque de progression vers une « maladie clinique » : 10 % $> 7,8$ mmol/l (> 140 mg/dl). ⁷¹ Surveillance en temps réel sur 24 heures.
Autosurveillance glycémique	Simple. À domicile.	Moment et fréquence optimaux non déterminés, résultat ponctuel.	Résultat immédiat.

* Voir le chapitre sur les cibles du contrôle glycémique et la surveillance glycémique pour plus de détails.

M120, qui utilise en outre des données provenant de la population pédiatrique générale.⁶⁶

L'épreuve HGPO est la méthode de classification recommandée chez les enfants et les individus jeunes, en particulier dans l'optique d'une inclusion dans des essais interventionnels, toutefois elle n'est pas toujours applicable ou acceptable.⁶⁹ Nous présentons des approches alternatives ci-dessus (**tableau 1**).

3.3.7 Hémoglobine glyquée (HbA1c)

L'HbA1c est un indicateur spécifique mais non sensible de diabète précoce.⁷² Le risque de progression augmente avec certains critères : 1) élévation de 10 % de l'HbA1c dans la plage non diabétique en deux occasions consécutives mesurées à 3 à 12 mois d'intervalle (délai médian avant « diagnostic clinique » 1,1 an, hazard ratio 5,7),⁷⁰ 2) deux valeurs d'HbA1c > 41 mmol/mol (5,9 %) (délai médian avant « diagnostic clinique » 0,9 an, hazard ratio 11,9), et 3) HbA1c > 39 mmol/mol (5,7 %), ce qui est un indicateur indépendant de progression.³ Il convient de faire preuve de vigilance si l'on s'appuie sur l'HbA1c avec de jeunes enfants chez lesquels la progression peut être rapide et passer inaperçue avant qu'une hausse de l'HbA1c soit observée ou en cas d'hémoglobinopathie non diagnostiquée ou d'autre affection modifiant le renouvellement de l'hémoglobine.⁷³

3.3.8 Surveillance du glucose en continu (SGC)

Les données normatives obtenues chez des enfants, des jeunes et des adultes négatifs pour les auto-anticorps anti-îlots mettent en évidence une étroite marge de variabilité du glucose mesuré par SGC.⁷⁴ La SGC fournit des données en temps réel et peut s'avérer utile pour identifier les enfants présentant une variabilité accrue du glucose associée à une glycémie élevée.⁷⁵ Dans la plus vaste étude pédiatrique menée à ce jour pour évaluer la SGC comme outil de prédiction de progression, un seuil de 10 % du temps passé à > 7,8 mmol/l (> 140 mg/dl) était associé à un risque de 80 % de progression vers un DT1 de stade 3 sur un an (spécificité 91 %, VPN 97 %, sensibilité 88 %, VPP 67 %).⁷¹ Une validation complémentaire est cependant nécessaire, surtout chez les très jeunes enfants, et plus particulièrement pour apporter des éléments plus fiables afin de déterminer le moment et les modalités à adopter pour l'instauration de l'insulinothérapie.

3.3.9 Glycémie aléatoire et autosurveillance glycémique (ASG) par piqûre du doigt

Dans l'étude finlandaise DIPP, le délai médian avant diagnostic après obtention d'une glycémie aléatoire $\geq 7,8$ mmol/l (≥ 140 mg/dl) était de 1,0 an chez des enfants présentant un diabète de stade 1.⁶⁷ La glycémie aléatoire est une mesure simple et peu coûteuse offrant des caractéristiques prédictives comparables à celle de l'épreuve HGPO à 2 heures, mais ayant une sensibilité relativement faible de 21 % (IC 95 % 16-27 %), pour une spécificité de 94 % (IC 95 % 91-96 %).⁶⁷

Étonnamment, il existe peu de données sur la précision de l'ASG capillaire dans le DT1 présymptomatique de l'enfant, mais il s'agit d'une méthode simple qui peut être employée isolément ou combinée à d'autres indicateurs. Les données obtenues chez l'adulte suggèrent que la glycémie capillaire est un comparateur

fiable de la glycémie veineuse (précision 85 à > 90 % pour le diabète ou l'intolérance au glucose) lors de l'HGPO.^{76,77}

3.3.10 Recommandations pour la classification et le suivi

L'HGPO est la méthode de référence recommandée pour classer les enfants en vue de leur inclusion dans des essais cliniques. Lorsqu'elle n'est pas applicable, il existe des approches alternatives, comme le dosage mensuel de l'HbA1c pendant 6 à 12 mois et des tests de glycémie aléatoires ou deux heures après les repas, selon la stratification du risque. Une surveillance plus fréquente peut être proposée pour les enfants à risque élevé de progression (p. ex. en cas de séroconversion dans la petite enfance associée à un taux élevé d'anti-IA2 ou à la présence de trois ou quatre auto-anticorps anti-îlots).^{3,6} Si un système de SGC est disponible, il peut être ajouté lorsqu'une dysglycémie est identifiée. Les données de l'HbA1c et de la SGC peuvent apporter des informations sur les patients qui évoluent vers un besoin d'insuline dans un délai approximatif de 12 mois, ce qui permet de conseiller les patients ou les aidants, et de débiter un programme d'éducation en consultation externe. Les mesures de glucose par piqûre du doigt peuvent fournir aux familles des données en temps réel permettant la détection précoce d'une hyperglycémie et la prévention d'une ACD.

3.4 Fardeau psychologique

L'une des principales préoccupations concernant le dépistage réside dans l'anxiété qu'il génère et le fardeau que fait peser l'impératif de mettre en place une surveillance de la maladie avant que l'insulinothérapie ne devienne nécessaire, en particulier parce qu'il n'existe actuellement aucun traitement préventif approuvé. La majorité des enfants chez lesquels le dépistage fait apparaître un risque génétique plus important ne développeront jamais de DT1,^{16,19} et pour ceux qui présentent un DT1 débutant, la période de latence peut durer plusieurs années.⁶⁰ La positivité des résultats du dépistage génétique et de la recherche d'auto-anticorps anti-îlots est associée à une augmentation du stress des parents,^{3,46,78,79} en particulier des mères,^{3,79} qui diminue cependant rapidement en 3 à 12 mois.^{3,78} Par ailleurs, les programmes de recherche qui ont suivi des enfants à risque génétique élevé et des enfants identifiés par des programmes de surveillance des auto-anticorps anti-îlots³ font état d'un stress globalement moindre des enfants et de leurs parents lorsqu'une insulinothérapie est nécessaire, par rapport aux témoins de la population locale. L'étude Fr1da a montré que le stress initial associé à la présence de plusieurs auto-anticorps était inférieur de moitié à celui des familles dont les enfants étaient diagnostiqués en dehors d'un programme de dépistage.³ Ces résultats s'expliquent vraisemblablement par les taux élevés de dépression et de stress parental lorsqu'un DT1 est diagnostiqué et nécessite une insulinothérapie en urgence.⁸⁰ Le fardeau psychologique qui pèse sur les enfants et les parents lorsque la surveillance glycémique se maintient pendant plusieurs années sans progression du DT1 vers le stade 3 n'est pas clairement établi.

3.5 Rapport coût-efficacité

Un aspect majeur à prendre en considération réside dans le coût total et le rapport coût-efficacité incrémental associés aux programmes de dépistage, d'éducation et de surveillance glycémique. Les analyses du

rapport coût-efficacité menées aux États-Unis concernant la recherche d'auto-anticorps anti-îlots seule suggèrent que ce dépistage peut être rentable et permettre une diminution des ACD au moment du diagnostic de 20 % et une diminution de l'HbA1c sur la durée de vie de 0,1 % (1,1 mmol/mol).^{81,82} La modélisation économique doit être approfondie, notamment en évaluant différents modèles de prise en charge avec dépistage et surveillance, mais aussi dans des pays spécifiques pour tenir compte des différences locales des systèmes de santé publique, de fardeau du DT1 et des coûts de traitement. À l'avenir, l'approbation de thérapies préventives entraînera des coûts de traitement supplémentaires, mais probablement aussi des économies notables en matière de soins et des bénéfices plus importants pour la santé, améliorant le rapport coût-efficacité incrémental.

Dans certains⁸³⁻⁸⁵ pays à faible revenu, mais pas tous,⁸⁶ l'auto-immunité des îlots et le risque génétique peuvent être plus hétérogènes et compliquer le dépistage. Dans ces pays, les taux d'ACD et la mortalité associée à l'ACD sont souvent plus élevés, mais l'incidence plus faible du DT1 dans la plupart d'entre eux peut se traduire par une rentabilité moindre des efforts de dépistage. Les priorités y demeurent l'accès à

la prise en charge clinique et son amélioration pour le DT1 de stade 3, ainsi qu'un diagnostic étiologique correct.

3.6 Efforts mis en œuvre pour freiner la progression de la maladie

3.6.1 Efforts de prévention primaire et secondaire

Les efforts visant à prévenir le développement d'une auto-immunité sont historiquement considérés comme une prévention primaire, tandis que ceux mis en place pour retarder la progression du stade 1 ou 2 à un diabète de stade 3 représentent une prévention secondaire (**tableau 2**). Parmi les multiples traitements métaboliques et immunothérapies qui ont été étudiés, le tepluzumab, anticorps monoclonal ciblant le marqueur de surface CD3 des lymphocytes T, est le seul traitement à avoir, à ce jour, montré une efficacité dans le ralentissement de la progression du DT1 de stade 2 vers le stade 3.^{87,88} Cet essai randomisé en double aveugle contrôlé contre placebo a démontré que le délai médian de progression vers le DT1 de stade 3 était retardé de 2 ans chez les parents au premier ou au deuxième degré de personnes atteintes de DT1, âgés de 8 à 50 ans et qui présentaient un DT1 de stade 2 au moment de l'inclusion.⁸⁷⁻⁸⁹ Une analyse ultérieure

Tableau 2. Essais de prévention primaire^{55,59,90-94} et secondaire^{88,95-108} dans le pré-DT1 et essais interventionnels^{89,109-128} dans le DT1 récent.

<i>Essai</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Intervention</i>	<i>Population</i>	<i>Critère principal</i>	<i>Résultat</i>
Prévention primaire					
<i>BABYDIET</i>	PO	Exposition tardive au gluten	Nourrissons à risque génétique	Auto-immunité des îlots	Échec
<i>FINDIA</i>	PO	Formule sans insuline bovine	Nourrissons à risque génétique	Auto-immunité des îlots	Réussite
<i>TRIGR</i>	PO	Formule de caséine hydrolysée	Parent au premier degré, nourrissons à risque génétique	Stade 3	Échec
<i>Pre-POInT</i>	PO	Insuline	Parent au premier degré, risque HLA, AAC-, 3-7 ans	Réponses des AAC et des lymphocytes T	Réussite
<i>Pre-POInT-early</i>	PO	Insuline	Parent au premier degré, risque HLA, AAC-, 6 mois à 2 ans	Réponses des AAC et des lymphocytes T	Échec*
<i>POInT</i>	PO	Insuline	Parent au premier degré, risque HLA, AAC-, 4-7 mois	Auto-immunité des îlots	En cours
<i>SINT1A</i>	PO	Probiotique B. Infantis	Parent au premier degré, risque génétique, 7 jours à 6 semaines	Auto-immunité des îlots	En cours
Prévention secondaire					
<i>ENDIT</i>	PO	Nicotinamide	Parent au premier degré, ICA+, HGPO normale	Stade 3	Échec
<i>DPT-1</i>	IV/ SC	Insuline	Parent au premier degré, ICA+, IAA+, FPIR < seuil, 3-45 ans	Stade 3	Échec
<i>DPT-1</i>	PO	Insuline	Parent au premier degré, ICA+, IAA+, FPIR > seuil, 3-45 ans	Stade 3	Échec*
<i>DIPP</i>	IN	Insuline	Risque HLA, ≥ 2 AAC+ 1, 1-15 ans	Stade 3	Échec
<i>INIT-I</i>	IN	Insuline	Parent au premier degré, ≥ 1 Ac, FPIR normale, 4-32 ans	FPIR modifiée	Échec

INIT-II	IN	Insuline	Parent au premier degré, stade 1, FPIR > seuil, 4-30 ans	Stade 3	Échec
Registre belge	SC	Insuline	Parent au premier degré, IA2+, 5-40 ans	Stade 3	Échec
EPPSCIT	SC	Insuline	Parent au premier degré, ≥ 2 AAC, 7-14 ans	Stade 3	Échec
TN-07	PO	Insuline	Parent au premier degré, stade 1 (IAA+ requis), 3-45 ans	Stade 3	Échec*
Fr1da	PO	Insuline	Stade 1, 2-12 ans	Réponses immunitaires, puis stade 2/3	En cours
DiAPREV-IT	SC	GAD	Stade 1 (GADA+ requis), 4-17 ans	Stade 3	Échec
TN-10	IV	Teplizumab	Stade 2, 8-45 ans	Stade 3	Réussite
TN-18	IV	Abatacept	Stade 1, 6-45 ans	Stade 2	En cours
TN-22	PO	Hydroxychloroquine	Stade 1, 3-45 ans	Stade 2 ou 3	En cours
Intervention					
TN-05	IV	Rituximab	Stade 3, récent, 8-40 ans	ASC peptide C	Réussite
AbATE	IV	Teplizumab	Stade 3, récent, 8-30 ans	ASC peptide C	Réussite
Protégé	IV	Teplizumab	Stade 3, récent, 8-35 ans	Dose d'insuline + HbA1c	Échec*
T1DAL	IM	Alefacept	Stade 3, récent, 12-35 ans	ASC peptide C	Échec*
EXTEND	IV	Tocilizumab	Stade 3, récent, 6-17 ans	ASC peptide C	Échec
T-Rex	IV	Treg autologues	Stade 3, récent, 8-17 ans	ASC peptide C	Échec
TN-09	IV	Abatacept	Stade 3, récent, 6-45 ans	ASC peptide C	Réussite
START	IV	ATG haute dose	Stade 3, récent, 12-35 ans	ASC peptide C	Échec*
TN-19	IV	ATG faible dose	Stade 3, récent, 12-45 ans	ASC peptide C	Réussite
T1GER	SC	Golimumab	Stade 3, récent, 6-21 ans	ASC peptide C	Réussite
TN-14	SC	Canakinumab	Stade 3, récent, 6-36 ans	ASC peptide C	Échec
PROTECT	IV	Teplizumab	Stade 3, récent, 8-17 ans	ASC peptide C	En cours
TN-08	SC	GAD	Stade 3, récent, 3-45 ans	ASC peptide C	Échec
Diamyd	SC	GAD	Stade 3, récent, 10-20 ans	ASC peptide C	Échec
DIAGNODE-3	IL	GAD	Stade 3, durée ≤ 6 mois, 12-28 ans	ASC peptide C	En cours
Anti-CD40	SC	Iscalimab	Stade 3, récent, 6-21 ans	ASC peptide C	En cours

*Réponse post-hoc dans le sous-groupe.

HLA : antigène leucocytaire humain ; AAC : auto-anticorps ; PO : per os (voie orale) ; IV : voie intraveineuse ; SC : voie sous-cutanée ; IN : voie intranasale ; IM : voie intramusculaire ; IL : voie intralympatique ; FPIR : réponse à l'insuline de première phase.

Stade 1 : multiples AAC et tolérance au glucose normale (par HGPO) ; stade 2 : multiples AAC et tolérance au glucose anormale ; stade 3 : diagnostic clinique de DT1.

a fait apparaître que le retard médian de progression pourrait en réalité avoir été de trois ans chez les patients traités par teplizumab, par comparaison avec les témoins sous placebo.⁸⁸ Le teplizumab est actuellement examiné par la FDA américaine. S'il est approuvé, le teplizumab deviendra la première immunothérapie dans cette indication pour les personnes présentant un DT1 débutant. Des essais sont également en cours sur d'autres agents ciblant 1) les réponses auto-immunitaires, 2) la présentation d'antigène, 3) le dérèglement

glycémique et 4) le stress ou le dysfonctionnement des cellules β .

3.6.2 Interventions pour DT1 de stade 3

Les interventions pour le stade 3 ou les études sur le diabète récent visent à freiner la progression de la maladie, à préserver la fonction des cellules β résiduelles et à retarder ou prévenir les complications du DT1 chez les enfants et les adultes présentant un DT1 de stade 3 diagnostiqué récemment (6 à 12 semaines). De nombreux efforts ont

été mis en œuvre pour intervenir à ce stade relativement tardif de la maladie car il est facile d'identifier les patients pour lesquels une intervention resterait bénéfique.¹²⁹ Au final, un petit nombre d'agents sont considérés comme ayant une capacité démontrée à retarder le déclin du peptide C dans l'atteinte de stade 3, à savoir la cyclosporine, le teplizumab, l'abatacept, l'alefacept, le rituximab, le golimumab et la thymoglobuline à faible dose.^{89,117,121,122,130,131} Toutefois, un nombre croissant d'études récentes se focalisent sur le stade 3. Elles cherchent non seulement à apporter un bénéfice direct aux patients récemment diagnostiqués, mais également à fournir les données de sécurité requises, en particulier chez les enfants qui subissent un déclin du peptide C plus rapide que les adultes, pour favoriser la mise en place de thérapies dans les atteintes de stade 1 ou 2. En définitive, une approche de médecine personnalisée fondée sur des thérapies ciblées combinées et le moment du traitement, sur la base du risque génétique et des biomarqueurs de réponse spécifiques à chaque patient, pourrait être la méthode la plus efficace d'intervention dans le processus pathologique.¹³¹

Les essais cliniques portant sur le stade 3 de la maladie n'ont généralement pas été menés dans des pays à faible revenu. Par ailleurs, les personnes incluses dans ces essais sont en majorité de type caucasien, en partie parce que les centres d'étude sont essentiellement situés aux États-Unis, au Royaume-Uni, en Europe et en Australie. Jusqu'à présent, il n'a pas été constaté de différence d'efficacité ou de risque en fonction de l'origine raciale ou ethnique dans les essais publiés sur le stade 3. Il est cependant possible que de telles différences aient échappé aux chercheurs en raison de la prépondérance des participants de type caucasien. Par ailleurs, des éléments récents montrent que le SRG ne diffère pas selon l'origine ethnique.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Au cours des cinq dernières années, il s'est produit une expansion rapide des réseaux de dépistage et d'intervention ayant comme objectif global de prévenir la progression du diabète vers le stade 3 et de préserver la fonction des cellules β . Le dépistage du DT1 dans la population générale a été dynamisé par les progrès technologiques réalisés dans la prédiction du risque génétique, les dosages d'auto-anticorps utilisant de faibles quantités de sang et les avancées des essais interventionnels pour ralentir la progression du dysfonctionnement des cellules β . Le dépistage visant à identifier les enfants à risque pourrait permettre de mettre en place des interventions de prévention de l'ACD au moment de la présentation, et d'accélérer la découverte d'interventions de prévention en améliorant les pools de recrutement pour les essais cliniques. Par conséquent, le dépistage devrait s'accompagner d'un parcours de soins clinique visant en premier lieu à réduire le risque d'ACD, puis à proposer à l'enfant ou à l'adulte des options adaptées à son âge et au stade de la maladie pour bénéficier d'interventions à l'efficacité démontrée ou participer à des essais interventionnels, en fonction de la région. Si des immunothérapies efficaces pour retarder la progression de la maladie et préserver la fonction des cellules β sont approuvées par les

instances réglementaires, et si le rapport coût-bénéfice du dépistage est optimisé, il pourrait devenir une pratique standard dans la population générale. Des essais de prévention primaire chez des nourrissons et des enfants d'âge préscolaire sont prévus ou en cours, avec pour objectifs le développement de la tolérance immunitaire, la supplémentation en probiotiques ou la vaccination contre des génotypes d'entérovirus ayant un effet probable (Coxsackie B). Des interventions en cours dans les stades 1, 2 et 3 testent les effets de traitements immunomodulateurs agissant directement et indirectement sur les lymphocytes T et ceux de thérapies antigéniques spécifiques, en prenant en compte les effets bénéfiques probables de la combinaison des traitements. Un premier agent thérapeutique (l'anticorps monoclonal anti-CD3 teplizumab) visant à retarder la progression du DT1 du stade 2 vers stade 3 est en cours d'évaluation par les instances réglementaires. Les thérapies deviendront progressivement de plus en plus personnalisées afin de cibler différents mécanismes du processus pathologique, sur le modèle de traitements d'autres maladies auto-immunes telles que le lupus et la polyarthrite rhumatoïde.

Références:

- Allen C, Palta M, D'Alessio DJ. Risk of diabetes in siblings and other relatives of IDDM subjects. *Diabetes*. 1991;40(7):831-836.
- Dahlquist G, Blom L, Holmgren G, et al. The epidemiology of diabetes in Swedish children 0-14 years—a six-year prospective study. *Diabetologia*. 1985;28(11):802-808.
- 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(4):339-351.
- Parkkola A, Harkonen T, Ryhanen SJ, Ilonen J, Knip M, Finnish Pediatric Diabetes R. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care*. 2013;36(2):348-354.
- Ziegler AG, Danne T, Dunger DB, et al. Primary prevention of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes - The Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes (GPPAD) perspectives. *Mol Metab*. 2016;5(4):255-262.
- Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013;309(23):2473-2479.
- 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(5):980-987.
- Bingley PJ, Boulware DC, Krischer JP. 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(3):542-549.
- 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(10):2269-2276.
- Robertson CC, Inshaw JRJ, Onengut-Gumuscus S, et al. Fine-mapping, trans-ancestral and genomic analyses identify causal variants, cells, genes and drug targets for type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2021;53(7):962-971.
- Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):4037-4043.
- Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes*. 2013;62(6):2135-2140.
- Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *American journal of human genetics*. 1996;59(5):1134-1148.
- Erllich 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(4):1084-1092.
- Hippich M, Beyerlein A, Hagopian WA, et al. Genetic Contribution to the Divergence in Type 1 Diabetes Risk Between Children From the General Population and Children From Affected Families. *Diabetes*. 2019;68(4):847-857.
- Bonifacio E, Beyerlein A, Hippich M, et al. Genetic scores to stratify risk of developing multiple islet autoantibodies and type 1 diabetes: A prospective study in children. *PLoS Med*. 2018;15(4):e1002548.
- Aly TA, Ide A, Jahromi MM, et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(38):14074-14079.
- Pociot F, Nørgaard K, Hobolth N, Andersen O, Nerup J. A nationwide population-based study of the familial aggregation of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Denmark. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabetologia*. 1993;36(9):870-875.
- Sharp SA, Rich SS, Wood AR, et al. Development and Standardization of an Improved Type 1 Diabetes Genetic Risk Score for Use in Newborn Screening and Incident Diagnosis. *Diabetes Care*. 2019;42(2):200-207.
- Winkler C, Krumsiek J, Buettner F, et al. Feature ranking of type 1 diabetes susceptibility genes improves prediction of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(12):2521-2529.
- 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.
- 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(1):125.
- Krischer JP, Liu X, Lernmark A, et al. Characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes before vs after 6 years of age in the TEDDY cohort study. *Diabetologia*. 2021;64(10):2247-2257.
- Beyerlein A, Bonifacio E, Vehik K, et al. Progression from islet autoimmunity to clinical type 1 diabetes is influenced by genetic factors: results from the prospective TEDDY study. *J Med Genet*. 2019;56(9):602-605.
- Bonifacio E, Krumsiek J, Winkler C, Theis FJ, Ziegler AG. A strategy to find gene combinations that identify children who progress rapidly to type 1 diabetes after islet autoantibody seroconversion. *Acta Diabetol*. 2014;51(3):403-411.
- Redondo MJ, Geyer S, Steck AK, et al. A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Predicts Progression of Islet Autoimmunity and Development of Type 1 Diabetes in Individuals at Risk. *Diabetes Care*. 2018;41(9):1887-1894.
- Fourlanos S, Varney MD, Tait BD, et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1546-1549.
- Penno MA, Couper JJ, Craig ME, et al. Environmental determinants of islet autoimmunity (ENDIA): a pregnancy to early life cohort study in children at risk of type 1 diabetes. *BMC Pediatr*. 2013;13:124.
- 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(6):1399-1404.
- Hekkala AM, Ilonen J, Toppari J, Knip M, Veijola R. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(2):314-319.
- Winkler C, Schober E, Ziegler AG, Holl RW. Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(4):308-313.
- Elding Larsson H, Vehik K, Bell R, et al. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2347-2352.
- Grosse J, Hornstein H, Manuwald U, Kugler J, Glauche I, Rothe U. Incidence of Diabetic Ketoacidosis of New-Onset Type 1 Diabetes in Children and Adolescents in Different Countries Correlates with Human Development Index (HDI): An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Horm Metab Res*. 2018;50(3):209-222.
- Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, et al. Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1573-1578.
- Kao KT, Islam N, Fox DA, Amed S. Incidence Trends of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes in British Columbia, Canada. *J Pediatr*. 2020;221:165-173 e162.
- Alonso GT, Coakley A, Pyle L, Manseau K, Thomas S, Rewers A. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Colorado Children, 2010-2017. *Diabetes Care*. 2020;43(1):117-121.
- Ampt A, van Gemert T, Craig ME, Donaghue KC, Lain SB, Nassar N. Using population data to understand the epidemiology and risk factors for diabetic ketoacidosis in Australian children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(7):901-908.
- Peng W, Yuan J, Chiavaroli V, et al. 10-Year Incidence of Diabetic Ketoacidosis at Type 1 Diabetes Diagnosis in Children Aged Less Than 16 Years From a Large Regional Center (Hangzhou, China). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:653519.
- 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(6):1554-1562.
- 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(11):2768-2775.
- Karges B, Prinz N, Placzek K, et al. A Comparison of Familial and Sporadic Type 1 Diabetes Among Young Patients. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1116-1124.
- 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(2):172-179.

43. 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(9):1249-1255.
44. Mazarello Paes V, Barrett JK, Taylor-Robinson DC, et al. Effect of early glycemic control on HbA1c tracking and development of vascular complications after 5 years of childhood onset type 1 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(5):494-509.
45. Samuelsson J, Samuelsson U, Hanberger L, Bladh M, Akesson K. Poor metabolic control in childhood strongly correlates to diabetes-related premature death in persons <30 years of age-A population-based cohort study. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(3):479-485.
46. 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(5):1025-1033.
47. Krischer JP, Liu X, Lernmark A, et al. The Influence of Type 1 Diabetes Genetic Susceptibility Regions, Age, Sex, and Family History on the Progression From Multiple Autoantibodies to Type 1 Diabetes: A TEDDY Study Report. *Diabetes*. 2017;66(12):3122-3129.
48. Greenbaum CJ. A Key to T1D Prevention: Screening and Monitoring Relatives as Part of Clinical Care. *Diabetes*. 2021;70(5):1029-1037.
49. 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(3):624-633.
50. Familial risk of type 1 diabetes in European children. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group. *Diabetologia*. 1998;41(10):1151-1156.
51. 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(11):e0242049.
52. Liberati D, Wyatt RC, Brigatti C, et al. A novel LIPS assay for insulin autoantibodies. *Acta Diabetol*. 2018;55(3):263-270.
53. 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(4):363-366.
54. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;133(4):e938-945.
55. Ziegler AG, Achenbach P, Berner R, et al. Oral insulin therapy for primary prevention of type 1 diabetes in infants with high genetic risk: the GPPAD-POInT (global platform for the prevention of autoimmune diabetes primary oral insulin trial) study protocol. *BMJ Open*. 2019;9(6):e028578.
56. Perry DJ, Wasserfall CH, Oram RA, et al. Application of a Genetic Risk Score to Racially Diverse Type 1 Diabetes Populations Demonstrates the Need for Diversity in Risk-Modeling. *Sci Rep*. 2018;8(1):4529.
57. Ferrat LA, Vehik K, Sharp SA, et al. A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children. *Nat Med*. 2020;26(8):1247-1255.
58. Hommel A, Haupt F, Delivani P, et al. Screening for Type 1 Diabetes Risk in Newborns: The Freder1k Pilot Study in Saxony. *Horm Metab Res*. 2018;50(1):44-49.
59. Ziegler AG, Arnolds S, Kolln A, et al. Supplementation with Bifidobacterium longum subspecies infantis EVC001 for mitigation of type 1 diabetes autoimmunity: the GPPAD-SINT1A randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*. 2021;11(11):e052449.
60. 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(10):1964-1974.
61. Sosenko JM, Palmer JP, Raffin-Mervis L, et al. Incident dysglycemia and progression to type 1 diabetes among participants in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1603-1607.
62. Sosenko JM, Skyler JS, Mahon J, et al. Use of the Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score (DPtrs) for improving the accuracy of the risk classification of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(4):979-984.
63. Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, Diabetes Type T, Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study G. The development, validation, and utility of the Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score (DPtrs). *Curr Diab Rep*. 2015;15(8):49.
64. Simmons KM, Sosenko JM, Warnock M, et al. One-Hour Oral Glucose Tolerance Tests for the Prediction and Diagnostic Surveillance of Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11).
65. Sosenko JM, Skyler JS, DiMeglio LA, et al. A new approach for diagnosing type 1 diabetes in autoantibody-positive individuals based on prediction and natural history. *Diabetes Care*. 2015;38(2):271-276.
66. Bediaga NG, Li-Wai-Suen CSN, Haller MJ, et al. Simplifying prediction of disease progression in pre-symptomatic type 1 diabetes using a single blood sample. *Diabetologia*. 2021;64(11):2432-2444.
67. Helminen O, Aspholm S, Pokka T, et al. OGTT and random plasma glucose in the prediction of type 1 diabetes and time to diagnosis. *Diabetologia*. 2015;58(8):1787-1796.
68. Sosenko JM, Skyler JS, Beam CA, et al. The development and utility of a novel scale that quantifies the glycemic progression toward type 1 diabetes over 6 months. *Diabetes Care*. 2015;38(5):940-942.
69. Driscoll KA, Tamura R, Johnson SB, et al. Adherence to oral glucose tolerance testing in children in stage 1 of type 1 diabetes: The TEDDY study. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(2):360-368.
70. Helminen O, Aspholm S, Pokka T, et al. HbA1c Predicts Time to Diagnosis of Type 1 Diabetes in Children at Risk. *Diabetes*. 2015;64(5):1719-1727.
71. 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(2):365-371.
72. Vehik K, Cuthbertson D, Boulware D, et al. Performance of HbA1c as an early diagnostic indicator of type 1 diabetes in children and youth. *Diabetes Care*. 2012;35(9):1821-1825.
73. Stene LC, Hyoty H. A novel approach to the investigation of potential precipitating factors in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(3):143-145.
74. Shah VN, DuBose SN, Li Z, et al. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy Nondiabetic Participants: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4356-4364.
75. Steck AK, Dong F, Taki I, et al. Continuous Glucose Monitoring Predicts Progression to Diabetes in Autoantibody Positive Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3337-3344.
76. Priya M, Mohan Anjana R, Pradeepa R, et al. Comparison of capillary whole blood versus venous plasma glucose estimations in screening for diabetes mellitus in epidemiological studies in developing countries. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(5):586-591.
77. Dunseath GJ, Bright D, Jones C, Dowrick S, Cheung WY, Luzio SD. Performance evaluation of a self-administered home oral glucose tolerance test kit in a controlled clinical research setting. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2019;36(7):862-867.
78. Johnson SB, Lynch KF, Roth R, Schatz D, Group TS. My Child Is Islet Autoantibody Positive: Impact on Parental Anxiety. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1167-1172.
79. Melin J, Maziarz M, Andren Aronsson C, Lundgren M, Elding Larsson H. Parental anxiety after 5 years of participation in a longitudinal study of children at high risk of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(5):878-889.
80. Whittemore R, Jaser S, Chao A, Jang M, Grey M. Psychological experience of parents of children with type 1 diabetes: a systematic mixed-studies review. *Diabetes Educ*. 2012;38(4):562-579.
81. McQueen RB, Geno Rasmussen C, Waugh K, et al. Cost and Cost-effectiveness of Large-scale Screening for Type 1 Diabetes in Colorado. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1496-1503.
82. Karl FM, Winkler C, Ziegler AG, Laxy M, Achenbach P. Costs of Public Health Screening of Children for Presymptomatic Type 1 Diabetes in Bavaria, Germany. *Diabetes Care*. 2022;45(4):837-844.
83. Fawwad A, Govender D, Ahmedani MY, et al. Clinical features, biochemistry and HLA-DRB1 status in youth-onset type 1 diabetes in Pakistan. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;149:9-17.
84. Ibrahim TAM, Govender D, Abdullah MA, et al. Clinical features, biochemistry, and HLA-DRB1 status in youth-onset type 1 diabetes in Sudan. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(5):749-757.
85. Zabeen B, Govender D, Hassan Z, et al. Clinical features, biochemistry and HLA-DRB1 status in children and adolescents with diabetes in Dhaka, Bangladesh. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;158:107894.
86. Ahmadov GA, Govender D, Atkinson MA, et al. Epidemiology of childhood-onset type 1 diabetes in Azerbaijan: Incidence, clinical features, biochemistry, and HLA-DRB1 status. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;144:252-259.

87. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;382(6):586.
88. 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(583).
89. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, et al. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C- peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes.* 2013;62(11):3766-3774.
90. Knip M, Åkerblom HK, Becker D, et al. Hydrolyzed infant formula and early β -cell autoimmunity: a randomized clinical trial. *Jama.* 2014;311(22):2279-2287.
91. Hummel S, Pflüger M, Hummel M, Bonifacio E, Ziegler AG. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study. *Diabetes Care.* 2011;34(6):1301-1305.
92. Vaarala O, Ilonen J, Ruotula T, et al. Removal of Bovine Insulin From Cow's Milk Formula and Early Initiation of Beta-Cell Autoimmunity in the FINDIA Pilot Study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine.* 2012;166(7):608-614.
93. Bonifacio E, Ziegler AG, Klingensmith G, et al. Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial. *Jama.* 2015;313(15):1541-1549.
94. Assfalg R, Knoop J, Hoffman KL, et al. Oral insulin immunotherapy in children at risk for type 1 diabetes in a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2021;64(5):1079-1092.
95. 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(7):603-613.
96. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2002;346(22):1685-1691.
97. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial--Type 1. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1068-1076.
98. Näntö-Salonen K, Kupila A, Simell S, et al. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9651):1746-1755.
99. Krischer JP, Schatz DA, Bundy B, Skyler JS, Greenbaum CJ. Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2017;318(19):1891-1902.
100. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet.* 2004;363(9413):925-931.
101. Harrison LC, Honeyman MC, Steele CE, et al. Pancreatic beta-cell function and immune responses to insulin after administration of intranasal insulin to humans at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2348-2355.
102. Jacobsen LM, Schatz DA. Insulin immunotherapy for pretype 1 diabetes. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity.* 2021;28(4):390-396.
103. Vandemeulebroucke E, Gorus FK, Decochez K, et al. Insulin treatment in IA-2A-positive relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetes & metabolism.* 2009;35(4):319-327.
104. Carel JC, Landais P, Bougnères P. Therapy to prevent type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2002;347(14):1115-1116.
105. Elding Larsson H, Lundgren M, Jonsdottir B, Cuthbertson D, Krischer J. Safety and efficacy of autoantigen-specific therapy with 2 doses of alum-formulated glutamate decarboxylase in children with multiple islet autoantibodies and risk for type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(3):410-419.
106. Hydroxychloroquine for Prevention of Abnormal Glucose Tolerance and Diabetes in Individuals At-risk for Type 1 Diabetes Mellitus (T1D). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03428945. Retrieved from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03428945>. 2018.
107. CTLA4-Ig (Abatacept)for Prevention of Abnormal Glucose Tolerance and Diabetes in Relatives At -Risk for Type 1. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01773707. Retrieved from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01773707>. 2013.
108. Fr1da-/Fr1da-Plus-Study in Bavaria: Early Detection for Early Care of Type 1 Diabetes (Fr1da-Plus). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04039945. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04039945>.
109. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B, et al. B-lymphocyte depletion with rituximab and β -cell function: two-year results. *Diabetes Care.* 2014;37(2):453-459.
110. 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(22):2143-2152.
111. Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, et al. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;378(9790):487-497.
112. Hagopian W, Ferry RJ, Jr., Sherry N, et al. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial. *Diabetes.* 2013;62(11):3901-3908.
113. 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. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2013;1(4):284-294.
114. Greenbaum CJ, Serti E, Lambert K, et al. IL-6 receptor blockade does not slow β cell loss in new- onset type 1 diabetes. *JCI insight.* 2021;6(21).
115. Safety and Efficacy of CLBS03 in Adolescents With Recent Onset Type 1 Diabetes (The Sanford Project T-Rex Study). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02691247 Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02691247>.
116. Orban T, Beam CA, Xu P, et al. Reduction in CD4 central memory T-cell subset in costimulation modulator abatacept-treated patients with recent-onset type 1 diabetes is associated with slower C-peptide decline. *Diabetes.* 2014;63(10):3449-3457.
117. 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(9789):412-419.
118. Gitelman SE, Gottlieb PA, Rigby MR, et al. Antithymocyte globulin treatment for patients with recent-onset type 1 diabetes: 12-month results of a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2013;1(4):306-316.
119. Gitelman SE, Gottlieb PA, Felner EI, et al. Antithymocyte globulin therapy for patients with recent- onset type 1 diabetes: 2 year results of a randomised trial. *Diabetologia.* 2016;59(6):1153-1161.
120. Haller MJ, Schatz DA, Skyler JS, et al. Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin (ATG) Preserves β -Cell Function and Improves HbA1c in New-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(9):1917-1925.
121. Haller MJ, Long SA, Blanchfield JL, et al. Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin Preserves C-Peptide, Reduces HbA1c, and Increases Regulatory to Conventional T-Cell Ratios in New-Onset Type 1 Diabetes: Two-Year Clinical Trial Data. *Diabetes.* 2019;68(6):1267-1276.
122. 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(21):2007-2017.
123. Moran A, Bundy B, Becker DJ, et al. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet.* 2013;381(9881):1905-1915.
124. Recent-Onset Type 1 Diabetes Trial Evaluating Efficacy and Safety of Teplizumab (PROTECT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03875729 . Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03875729>.
125. Werhrett DK, Bundy B, Becker DJ, et al. Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2011;378(9788):319-327.
126. Ludvigsson J, Krisky D, Casas R, et al. GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2012;366(5):433-442.
127. Diamyd Administered Into Lymph Nodes in Individuals Recently Diagnosed With Type 1 Diabetes, Carrying the HLA DR3-DQ2 Haplotype (DIAGNODE-3). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05018585. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05018585>.
128. Study of Safety and Efficacy of CFZ533 in Type 1 Diabetes Pediatric and Young Adult Subjects (CCFZ533X2207). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04129528. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04129528>.
129. Dayan CM, Korah M, Tatovic D, Bundy BN, Herold KC. Changing the landscape for type 1 diabetes: the first step to prevention. *Lancet.* 2019;394(10205):1286-1296.
130. Rigby MR, Harris KM, Pinckney A, et al. Alefacept provides sustained clinical and immunological effects in new-onset type 1 diabetes patients. *J Clin Invest.* 2015;125(8):3285-3296.
131. Warshauer JT, Bluestone JA, Anderson MS. New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(1):46-61.