



Résoudre le mystère du diabète non associé au type 1 pendant l'enfance

Shazhan Amed, MD, The Hospital for Sick Children
Heather Dean, MD, Winnipeg Children's Hospital
Jill Hamilton, MD, The Hospital for Sick Children

Récemment, le diabète a évolué chez les enfants pour s'associer à un diagnostic différentiel plus complexe. Bien que le diabète de type 1 demeure le diagnostic le plus courant, de nouvelles formes de diabète ont émergé et sont classées dans la catégorie du « diabète non associé au type 1 » (DNAT1). Elles comprennent le diabète de type 2, le diabète d'origine secondaire incluant le diabète d'origine médicamenteuse (p. ex., causé par des stéroïdes, la L-asparaginase, le tacrolimus) et les formes monogéniques du diabète. Le présent article documentaire aidera les cliniciens à comprendre la physiopathologie, la présentation clinique et l'évaluation diagnostique du DNAT1.

Quels sont les mécanismes physiopathologiques du DNAT1?

Le diabète de type 2 (DT2)

Chez le normoglycémique, c'est-à-dire la personne sensible à l'insuline, il existe un équilibre précis entre la sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline. Chez la personne résistant à l'insuline, la sécrétion d'insuline augmente pour compenser une diminution de la sensibilité à l'insuline, ce qui permet de maintenir la normoglycémie. Chez les personnes atteintes de DT2, une insuffisance évolutive des cellules bêta provoque une sécrétion insuffisante d'insuline pour compenser la résistance à l'insuline responsable d'une hyperglycémie. Les données sur la physiopathologie du DT2 chez l'enfant sont rares. La transition entre la tolérance normale au glucose et le DT2 chez l'enfant n'est pas bien étudiée. Cependant, au sein d'une cohorte américaine de 117 enfants et adolescents obèses suivis pendant 20 mois, 10 % des sujets qui présentaient une normoglycémie au départ ont manifesté une détérioration de la tolérance au glucose (DTG), et 24 % de ces sujets ont développé un DT2 apparent¹.

Le diabète d'origine médicamenteuse (DOM)

Il existe peu de données sur le DOM pendant l'enfance. Des études chez des patients pédiatriques greffés du rein ont démontré que la pharmacothérapie, généralement associée aux glucocorticoïdes, peut provoquer une hyperglycémie marquée exigeant une insulinothérapie². La chimiothérapie (p. ex., la L-asparaginase) et les immunosuppresseurs (p. ex., la cyclosporine et le tacrolimus) sont également en cause. L'hyperglycémie est causée par une association de toxicité directe des cellules bêta pancréatiques, une interférence avec la sécrétion d'insuline et l'induction d'une

RESSOURCES



insulinorésistance. Les médicaments utilisés pour traiter les troubles du système nerveux central, comme les antipsychotiques atypiques et les anticonvulsivants, provoquent une prise de poids, une insulinorésistance plus marquée et, dans les cas les plus graves, le diabète^{3,4}. On ne sait pas si les personnes qui développent une hyperglycémie pendant qu'elles prennent des médicaments diabéto-gènes sont plus vulnérables à l'apparition du DT2 à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. De plus, il se peut que le nombre de DOM pendant l'enfance augmente en raison des taux croissants d'obésité, de l'insulinorésistance et d'un seuil d'hyperglycémie plus bas.

Les formes monogéniques du diabète

On estime que les formes monogéniques du diabète représentent de 1 % à 5 % de tous les cas de diabète⁵. Le dépistage de cette entité comme cause importante de diabète chez l'enfant s'est considérablement amélioré depuis dix ans, grâce à l'isolement de six mutations géniques causales importantes pour la régulation de l'insuline et du glucose et pour la fonction des cellules bêta pancréatiques⁶. L'hyperglycémie dans les formes monogéniques du diabète, auparavant désignée diabète non insulinodépendant chez les jeunes (DNIDJ), varie selon le degré de dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques. La gravité de la maladie oscille entre une hyperglycémie bénigne n'exigeant aucun traitement (p. ex., mutation de la glucokinase) et une hyperglycémie marquée exigeant un traitement insulinique précoce (p. ex., mutation du facteur nucléaire hépatique [FNH] 1 α)⁷. Les mutations du FNH d'abord décrites chez les Européens au cours de la dernière décennie se caractérisent par la transmission autosomique dominante (une seule copie) d'une anomalie de la sécrétion insulinique responsable d'une grave hyperglycémie, mais rarement d'une acidocétose diabétique⁶.

Le polymorphisme d'un nucléotide simple (PNS-G319S) au caractère unique du gène FNH 1 α dépisté chez les Ojib-Cris du nord-ouest de l'Ontario et du Manitoba a procuré de nouveaux aperçus de la physiopathologie potentielle des mutations du FNH⁸. Le polymorphisme G319S provoque une anomalie de la sécrétion d'insuline *in vitro*⁸. Au sein de la population ojib-crie, une copie de l'allèle ne s'associe à un diabète à apparition précoce qu'en présence d'obésité, tandis que deux copies de l'allèle (homozygote) s'associent au diabète à l'adolescence⁸. Ce phénomène est une explication plausible de la description du DT2 chez les enfants ojib-crie effectuée dix ans plus tôt au Manitoba et d'une incidence toujours plus élevée que partout ailleurs au Canada.

Quelle est la présentation clinique du DNAT1?

La présentation clinique du DNAT1 chez les enfants est une hyperglycémie symptomatique ou une hyperglycémie découverte de manière fortuite. Les symptômes peuvent inclure une polyurie, une polydypsie, de la lassitude, une perte de poids, des maux de tête ou une candidose vaginale. Le diagnostic de diabète se fonde sur les Lignes directrices de l'Association canadienne du diabète⁹.

Il peut être difficile de différencier le diabète de type 1 (DT1) du DNAT1.

- D'ordinaire, le DT1 se manifeste avec l'apparition aiguë d'une hyperglycémie symptomatique en présence d'une acidose bénigne ou d'une grave acidocétose diabétique et de signes de marqueurs auto-immuns pancréatiques chez un enfant non obèse.



Résoudre le mystère du diabète non associé au type 1 pendant l'enfance (suite)

- D'après l'expérience clinique au sein de la population adulte, le DT2 se présente généralement avec une hyperglycémie découverte de manière fortuite ou une hyperglycémie symptomatique en l'absence d'acétose ou d'auto-immunité pancréatique. Fait intéressant, d'après des études chez les enfants atteints de DT2, de 20 % à 25 % d'entre eux peuvent présenter une acétose ou, dans les cas les plus graves, une acidocétose diabétique¹⁰. De plus, certaines études font foi de la présence de marqueurs auto-immuns pancréatiques chez les enfants à qui on a posé un diagnostic clinique de DT2¹¹. La signification clinique de ces auto-anticorps n'est pas encore élucidée.
- Le diabète d'origine médicamenteuse est diagnostiqué lorsqu'une hyperglycémie se manifeste après le début d'une pharmacothérapie à l'aide d'un médicament diabétogène, y compris les glucocorticoïdes, la L-asparaginase, la cyclosporine, le tacrolimus, les antipsychotiques atypiques ou les anticonvulsivants.
- Les patients atteints d'une forme monogénique du diabète ont généralement de forts antécédents familiaux de diabète touchant de multiples générations, un poids normal classique, mais ils n'ont pas les caractéristiques d'insulinorésistance ou d'auto-immunité pancréatique.

Étant donné le taux croissant d'obésité juvénile et de résistance connexe à l'insuline, les caractéristiques cliniques différentielles du DT1 et du DNAT1 se chevauchent, ce qui complique la classification du diabète et le choix du régime thérapeutique.

Comment confirmer le diagnostic de DNAT1 ?

Chez tout enfant atteint d'hyperglycémie, il est important de procéder à une anamnèse et à un examen physique approfondis pour repérer les facteurs de risques éventuels de DNAT1.

- Les facteurs de risque de DT2 sont l'obésité (indice de masse corporelle supérieure au 95^e percentile par rapport à l'âge et au sexe), des antécédents familiaux de DT2 et certaines origines ethniques (autochtones, africaines ou antillaises, hispaniques et asiatiques), l'insulinorésistance démontrée par la présence d'*acanthosis nigricans* ou du syndrome de Stein-Leventhal (syndrome des ovaires polykystiques), la puberté et l'exposition au diabète gestationnel ou à un retard de croissance intra-utérin.
- Les facteurs de risques des formes monogéniques du diabète sont une hyperglycémie bénigne en l'absence d'acidose et de forts antécédents familiaux de diabète au profil héréditaire autosomique dominant.
- D'autres indices de DNAT1 sont un besoin d'insuline minime ou l'absence de besoin d'insuline un an après un diagnostic associé à un taux normal ou quasi-normal d'hémoglobine A1c (4 % à 6 %) et la présence d'un syndrome qu'on sait associé au DT2, tel que le syndrome de Prader-Willi.

En présence de ces facteurs de risque, d'autres examens peuvent être effectués pour faciliter la classification du diabète chez un enfant atteint d'hyperglycémie, y compris :



- les taux d'insuline et de peptide C, élevés en cas de DT2. Il faut souligner qu'une hyperglycémie aiguë et grave entraîne une « toxicité des cellules bêta » et, par conséquent, les taux d'insuline ou de peptide C peuvent commencer par être faibles chez ces patients. Ils représentent une mesure plus utile après le début du traitement et l'obtention du contrôle de la glycémie.
- les marqueurs de l'auto-immunité pancréatique (anticorps aux cellules des îlots de Langerhans [ACIL], anticorps de la décarboxylase de l'acide glutamique [GADA], auto-anticorps à l'insuline [AAI] et anticorps aux protéines pseudophosphatase de la tyrosine [IA-2 ∇]), qu'on observe en cas de DT1, mais rarement en cas de DT2, des formes monogéniques du diabète ou du diabète d'origine médicamenteuse.
- des tests génétiques pour repérer des mutations précises reliées aux formes monogéniques du diabète.

Certains de ces examens, tels que les tests génétiques en vue de dépister les formes monogéniques du diabète, sont seulement offerts dans les laboratoires de recherche. C'est pourquoi un aiguillage vers une équipe de santé diabétique du département de pédiatrie d'un centre de soins tertiaires peut s'imposer pour les obtenir.

Pourquoi est-il important de poser le bon diagnostic?

Il est peu à peu devenu plus difficile de distinguer le DT1 du DNAT1, notamment chez l'enfant très symptomatique. Par exemple, un enfant manifestant une hyperglycémie aiguë chez qui on a posé un diagnostic de DT1, qui a peu besoin d'insuline et dont le taux d'hémoglobine A1C est quasi-normal plus d'un an après le diagnostic peut être présumément atteint d'une forme monogénique du diabète (s'il est mince) ou de DT2 (s'il est obèse). En cas de DT2 présumé, le schéma thérapeutique devrait être axé sur les modifications au mode de vie en plus de l'insulinothérapie ou d'agents sensibilisant à l'insuline comme la metformine. Par contre, l'enfant mince ayant de forts antécédents familiaux de DT2 et qui a besoin d'un traitement minimal est peut-être atteint d'une forme monogénique du diabète, les membres de sa famille étant mal classés parmi les personnes atteintes de DT2. Il est démontré que les patients ayant de mutations confirmées du facteur nucléaire hépatique (FHN) 1 α sont très sensibles aux sulfonylurées orales. Par conséquent, un diagnostic de DT1 révisé en diagnostic de forme monogénique du diabète peut modifier de fond en comble le schéma thérapeutique, qui passera d'injections sous-cutanées d'insuline à une posologie plus simple de sulfonylurées orales pour le patient, et peut-être pour les autres membres atteints de la famille. Enfin, les personnes atteintes d'un diabète d'origine médicamenteuse peuvent être plus vulnérables à l'apparition du DT2 ce qui, par conséquent, peut justifier une évaluation périodique du diabète. Un dépistage rapide, l'amorce de modifications au mode de vie et le traitement de ces enfants au potentiel de forte vulnérabilité peuvent considérablement réduire la future morbidité reliée aux complications du diabète.

Le dépistage des facteurs de risque de DNAT1 et, notamment, du DT2, devrait motiver les pédiatres à effectuer d'autres examens pour clarifier le mécanisme physiopathologique sous-jacent de l'hyperglycémie, puis orienter le choix thérapeutique. En accroissant nos connaissances sur l'épidémiologie du DNAT1 et du DT2 chez les enfants canadiens au moyen d'études en population générale, nous contribuerons à définir le spectre courant du diabète et à fournir une évaluation estimative de base de l'incidence en vue de futures comparaisons.



Résoudre le mystère du diabète non associé au type 1 pendant l'enfance (suite)

Références

1. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, Burgert TS, Savoye M, Caprio S. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care* 2005;28(4):902-9
2. Ho J, Pacaud D. Secondary diabetes in children. *Can J Diabetes* 2004;28(4):400-5
3. Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 23):30-8
4. Verrotti A, Basciani F, De Simone M, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Insulin resistance in epileptic girls who gain weight after therapy with valproic acid. *J Child Neurol* 2002;17(4):265-8
5. Ledermann HM. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) at least ten times more common in Europe than previously assumed? *Diabetologia* 1995;38(12):1482
6. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345(13):971-80
7. Owen K, Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: From clinical description to molecular genetic characterization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15(3):309-23
8. Sellers EA, Triggs-Raine B, Rockman-Greenberg C, Dean HJ. The prevalence of the HNF-1alpha G319S mutation in Canadian aboriginal youth with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(12):2202-6
9. Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2003 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada : Définition, classification et diagnostic de diabète et d'autres catégories de dysglycémie. *Can J Diabetes* 2003;27(suppl 2):S9-S11
10. Sellers EA, Dean HJ. Diabetic ketoacidosis: A complication of type 2 diabetes in Canadian aboriginal youth. *Diabetes Care* 2000;23(8):1202-4
11. Hathout EH, Thomas W, El-Shahawy M, Nahab F, Mace JW. Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001;107(6):E102



Questionnaire

- 1. Le diabète d'origine médicamenteuse s'associe surtout aux glucocorticoïdes. Un autre médicament y est relié, soit :**
 - a) les sulfonylurées
 - b) le Ritalin
 - c) les antipsychotiques atypiques
 - d) la metformine
 - e) toutes les réponses précédentes

- 2. Un enfant mince atteint d'une hyperglycémie bénigne, sans acidose, et ayant de forts antécédents familiaux de diabète dans un profil autosomique dominant est probablement atteint :**
 - a) de diabète de type 2
 - b) de diabète de type 1
 - c) des formes monogéniques du diabète
 - d) de diabète d'origine médicamenteuse
 - e) d'hyperglycémie au stress

- 3. Laquelle des affirmations suivantes n'est PAS un indice clinique de diabète non associé au type 1?**
 - a) Besoin d'insuline minime ou absence de besoin d'insuline un an après le diagnostic
 - b) Signes d'insulinorésistance
 - c) Taux normal ou quasi-normal d'A1c (4 % à 6 %), un an après le diagnostic
 - d) Hyperglycémie aiguë et acidocétose diabétique
 - e) Amorce récente de glucocorticoïdes

- 4. Les facteurs de risque de diabète de type 2 incluent :**
 - a) l'obésité
 - b) la puberté
 - c) des antécédents de retard de croissance utérine
 - d) une origine asiatique
 - e) toutes les réponses précédentes

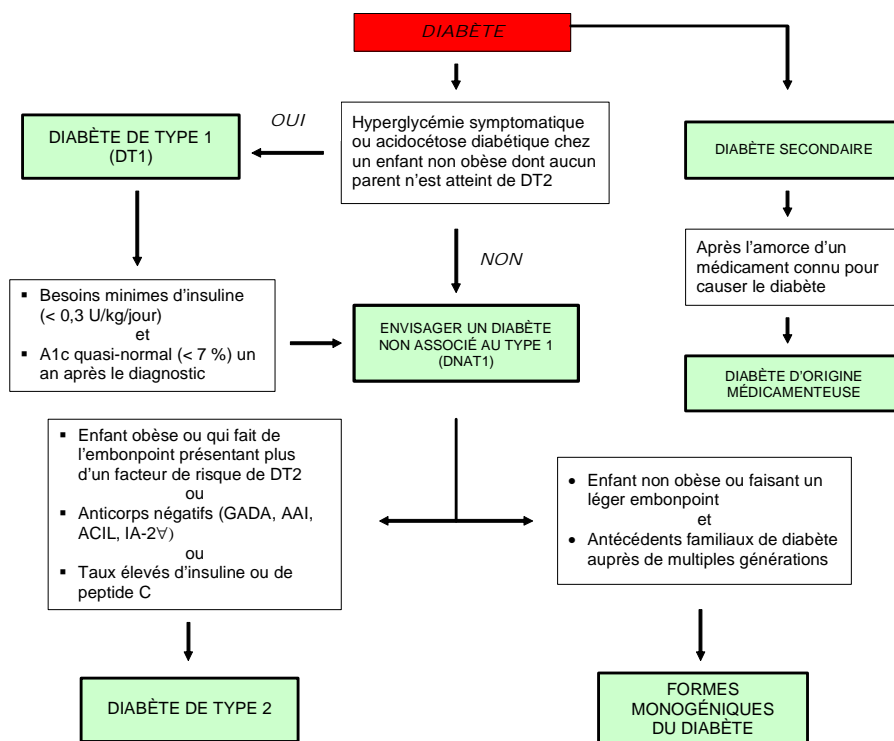
- 5. Certains examens peuvent contribuer à la classification du diabète chez les enfants, dont :**
 - a) les taux d'insuline
 - b) les taux de peptide C
 - c) les marqueurs d'auto-immunité pancréatique
 - d) les tests génétiques
 - e) toutes les réponses précédentes

Réponses :
1-c, 2-c, 3-d, 4-e, 5-e



Résoudre le mystère du diabète non associé au type 1 pendant l'enfance (suite)

Annexe



RESSOURCES