



Évolution de l'incidence du diabète de type 2, du diabète d'origine médicamenteuse et du diabète monogénique chez les enfants canadiens

Une étude comparative du PCSP dix ans plus tard

Investigatrices principales

Shazhan Amed, MD, FRCPC, MHP, professeure clinicienne agrégée, université de la Colombie-Britannique, et endocrinologue pédiatre. BC Children's Hospital; téléphone : 604-875-2117; télécopieur : 604-875-3231; samed@cw.bc.ca

Elizabeth Sellers, MD, M. Sc., FRCPC, université du Manitoba; téléphone : 204-787-4351; télécopieur : 204-787-1655; esellers@exchange.hsc.mb.ca

Co-investigatrices

Asako Bienek, Agence de la santé publique du Canada
Stasia Hadjiyannakis, MD, FRCPC, Université d'Ottawa
Jill Hamilton, MD, FRCPC, université de Toronto
Melanie Henderson, MD, Ph. D., FRCPC, Université de Montréal
Teresa Pinto, MD, FRCPC, université Dalhousie
Brandy Wicklow, MD, FRCPC, université du Manitoba

Coordonnatrice de recherche

Shelly Keidar, MHP, université de la Colombie-Britannique, BC Children's Hospital; téléphone : 604-875-2000, poste 5514; skeidar@cfri.ca

Historique

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie émergente chez les enfants. Il n'avait pas été décrit avant les années 1980. Aujourd'hui, il représente toutefois de 20 % à 50 % des nouveaux cas de diabète qui se déclarent pendant l'enfance¹. Une étude du Programme canadien de surveillance pédiatrique (PCSP) réalisée de 2006 à 2008 a révélé que l'incidence minimale de DT2 chez les enfants canadiens de moins de 18 ans correspondait à 1,54 cas sur 100 000 enfants par année, et une analyse de sensibilité signale une incidence prudente de 11,3 cas sur 100 000 enfants par année². Aucune données nationales sur l'incidence de DT2 pendant l'enfance n'ont été colligées depuis cette étude sentinelle du PCSP. Toutefois, au Manitoba, l'incidence annuelle de DT2



chez les jeunes a doublé entre 2006 et 2011 (passant de 9,03 à 20,55 cas sur 100 000 jeunes par année)³.

Dix ans plus tard, grâce à l'accès aux données de référence canadiennes sur l'incidence de DT2 chez les enfants, il est possible de réexaminer l'incidence nationale d'un nouveau groupe d'enfants atteints de DT2 qui se déclare pendant l'enfance. En reprenant en grande partie la première étude du PCSP sur le diabète non associé au type 1 (DNAT1), cette nouvelle étude peut décrire si le « visage » du DT2 évolue sur le plan de la démographie, de la présentation clinique et de la gravité. Cette information est essentielle pour concevoir des programmes de prévention et de traitement qui respectent les besoins particuliers des populations touchées.

Chez les enfants canadiens qui viennent de recevoir un diagnostic de DT2, 95 % avaient un indice de masse corporelle (IMC) supérieur au 95^e percentile par rapport à l'âge et au sexe, et 37 % présentaient déjà au moins une complication (p. ex., microalbuminurie, hypertension, dyslipidémie) au moment du diagnostic, à un âge moyen de seulement 13,7 ans². Cette observation a suscité la tenue d'une récente étude de surveillance du PCSP qui a signalé une prévalence d'albuminurie persistante de 5,1 % chez les enfants atteints du DT2, le diagnostic d'albuminurie étant posé dans l'année suivant le diagnostic de DT2⁴. Les données de l'essai TODAY aux États-Unis ont démontré que près de la moitié des enfants atteints de DT2 ne répondent pas au traitement médicamenteux par voie orale contre le diabète (et ont besoin d'insulinothérapie) dans les quatre ans suivant leur diagnostic de diabète⁵. Pendant la même période, le taux d'hypertension est passé de un cas sur dix enfants à un cas sur trois enfants, et la microalbuminurie a presque triplé, passant de 6,3 % à 16,6 %⁶. Une récente étude réalisée au Manitoba, qui puisait dans des données administratives, a démontré un taux d'insuffisance rénale terminale (IRT) associée au DT2 s'étant déclarée pendant l'enfance de 8 % et de 45 % au bout de dix et 20 ans de suivi, respectivement. Ces taux d'IRT sont plus élevés que ceux de 0,5 % et de 2,4 % au bout de dix et 20 ans de suivi, respectivement, observés chez des enfants atteints du diabète de type 1 (DT1)⁷. On a également constaté une différence importante du taux de mortalité globale de 22,5 % au bout de 20 ans de suivi dans le cas du DT2 qui se déclare pendant l'enfance par rapport à 2,4 % dans celui du DT1 qui se déclare pendant l'enfance⁸. De toute évidence, le DT2 chez les enfants est une importante préoccupation en santé publique, car il représentera un fardeau supplémentaire à court et à long terme au sein du système de santé canadien.

Il est essentiel de colliger des données nationales sur l'incidence de DT2 qui se déclare pendant l'enfance. Même si le taux est en hausse, son incidence est relativement faible (moins de 500 cas par année), ce qui exige une évaluation nationale pour bien en déterminer les tendances épidémiologiques. La majorité des données canadiennes continuent de provenir du Manitoba, où la plupart des cas touchent des enfants des Premières nations. Une étude nationale fournira une représentation plus précise de l'incidence de DT2 qui se déclare pendant l'enfance en fonction des caractéristiques ethniques, culturelles et géographiques uniques au Canada.

Cette deuxième étude de surveillance saisira également de nouveaux cas de diabète d'origine médicamenteuse (DOM), de diabète néonatal et de diabète monogénique. L'étude initiale du PCSP était la première au monde à rendre compte de l'évolution de l'incidence de DOM², et cette nouvelle étude représente une possibilité de démontrer l'évolution de l'incidence et de mieux caractériser la maladie. Dans la première étude, nous avons démontré que, contrairement à ce que l'on croyait, les enfants atteints du DOM ne présentent pas de facteurs de risque semblables à ceux des enfants ayant un diagnostic de DT2⁹. Cette prochaine étude contribuera à mieux caractériser le DOM et



Évolution de l'incidence du diabète de type 2, du diabète d'origine médicamenteuse et du diabète monogénique chez les enfants canadiens (suite)

à orienter les lignes directrices de dépistage et de prévention. De même, les diagnostics de diabète monogénique seraient peut-être à la hausse, car on constate de plus en plus les causes génétiques du diabète chez l'enfant. Notamment, depuis dix ans, les cas de diabète qui se manifestent chez les nouveau-nés ou les nourrissons de moins de six mois sont pratiquement tous attribuables à des causes monogéniques ou génétiques et peuvent être traités à l'aide de médicaments par voie orale. Ces cas seront également inclus dans la surveillance¹⁰.

Méthodologie

Au moyen de la méthodologie établie du PCSP, plus de 2 500 pédiatres et pédiatres surspécialisés recevront un sondage mensuel afin de déceler les cas de DNAT1 sur une période de 24 mois. Un questionnaire détaillé sera expédié à l'égard de chaque nouveau cas dépisté.

En utilisant l'étude de surveillance du DNAT1 du PCSP réalisée de 2006 à 2008 comme fer de lance, l'équipe de l'étude offrira aux professionnels de la santé de recruter, sur consentement, leurs patients de moins de 18 ans qui viennent de recevoir un diagnostic de DNAT1. Ceux-ci pourront ainsi participer à une autre étude visant à obtenir des renseignements cliniques supplémentaires, y compris des analyses sanguines pour établir le taux d'autoanticorps pancréatiques. Cette étude sera dissociée de l'étude de surveillance du PCSP.

L'équipe de recherche utilisera également des données du Réseau canadien de surveillance sentinelle en soins primaires (RCSSSP) pendant la même période que l'étude du PCSP afin de repérer les nouveaux cas ou les cas prévalents de diabète chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Grâce à cet ajout, elle optimisera la confirmation des nouveaux diagnostics de diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents au cours de la période de l'étude. Le RCSSSP est un système canadien de surveillance des dossiers médicaux électroniques (DMÉ) qui inclut dix réseaux de recherche clinique sur les soins primaires répartis dans huit provinces et territoires du Canada. Plus de 1 000 sentinelles fournissent des données sur près de 1,3 million de patients. Les dispensateurs de soins primaires qui y consentent fournissent des données dépersonnalisées tirées des DMÉ, qui sont d'abord déposées dans un répertoire régional, puis combinées dans une base de données nationale unique.

Définition de cas

Déclarer les nouveaux diagnostics ou les diagnostics révisés* de diabète non associé au type 1 (DNAT1) chez les patients de moins de 18 ans dont les caractéristiques cliniques ne correspondent **pas** à celles du diabète de type 1 classique (défini par un enfant qui présente une hyperglycémie aiguë symptomatique).

*Un diagnostic révisé est posé lorsqu'un enfant chez qui on a déjà diagnostiqué un diabète de type 1 reçoit un diagnostic « révisé » de diabète non associé au type 1 en raison de l'évolution clinique de la maladie ou des résultats des examens.

Définition du diabète de l'Association canadienne du diabète

- Glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L[†] ou
- Glycémie aléatoire $\geq 11,1$ mmol/L[†] ou
- Glycémie deux heures après l'épreuve standard d'hyperglycémie provoquée par voie orale $\geq 11,1$ mmol/L[†]

[†]Doit être confirmée par un autre type d'épreuve si l'enfant est asymptomatique



Les caractéristiques cliniques évocatrices du diabète non associé au type 1 sont énumérées ci-dessous

- a) Obésité (indice de masse corporelle supérieur au 95^e percentile par rapport à l'âge et au sexe)
- b) Antécédents familiaux de diabète de type 2 chez un ou plusieurs parents au premier ou au deuxième degré
- c) Appartenance à un groupe ethnique très vulnérable (p. ex., autochtone, noir, latino-américain, sud-asiatique)
- d) Exposition au diabète *in utero* (diagnostiqué avant ou pendant la grossesse)
- e) *Acanthosis nigricans*
- f) Syndrome des ovaires polykystiques
- g) Diabète chez une personne atteinte d'un syndrome souvent associé au diabète de type 2 (syndrome de Prader-Willi)
- h) Diabète chez un patient non obèse dont au moins un parent au premier degré ou deux parents au deuxième degré sont atteints du diabète
- i) Diabète diagnostiqué chez un nouveau-né ou un nourrisson de moins de six mois
- j) Besoins d'insuline minimes ou absence de besoin d'insuline accompagné d'un taux d'A1c normal ou quasi-normal (4 % à 6 %) un an après le diagnostic
- k) Diagnostic de diabète pendant un traitement à l'aide d'un médicament diabétogène connu (p. ex., glucocorticoïdes, L-asparaginase, cyclosporine, tacrolimus, antipsychotique atypique, anticonvulsivant)

Critères d'exclusion

Ne déclarer ni les patients atteints de diabète lié à la fibrose kystique ni les adolescentes enceintes ayant un diabète de grossesse ni les patients en soins intensifs qui ont besoin d'une insulinothérapie à **court terme** à cause d'une hyperglycémie liée au stress.

Objectifs

La présente étude vise à déterminer, chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans :

1. l'incidence de DNAT1 et de ses sous-types (DT2, DOM, diabète monogénique) de 2017 à 2019.
2. l'évolution de l'incidence des sous-types de DNAT1 (DT2, DOM et diabète monogénique) entre 2006 et 2008 (données de départ) et 2017 et 2019 (nouvelles données).
3. le taux et les facteurs de risque de complications liées au diabète chez les enfants atteints du DT2.
4. les différences sur le plan de la démographie et des caractéristiques cliniques (p. ex., âge au diagnostic, ethnie, IMC) des enfants canadiens recevant un diagnostic de DT2 et de DOM par rapport à il y a dix ans.
5. les différences entre les approches thérapeutiques actuelles du DT2 chez les enfants et celles d'il y a dix ans et les variations entre les provinces et les territoires.



Évolution de l'incidence du diabète de type 2, du diabète d'origine médicamenteuse et du diabète monogénique chez les enfants canadiens (suite)



Durée

Juin 2017 à mai 2019

Nombre prévu de cas

Dans l'étude initiale du PCSP sur le DNAT1, 345 cas de DNAT1 ont été signalés sur une période de deux ans, soit 227 atteint du DT2, 56, du DOM, et 31, du diabète monogénique. Les 31 autres cas étaient classés comme indéterminés, car l'équipe de recherche ne pouvaient confirmer le type de diabète. Si on présume une augmentation des cas de DT2 de 25 % et un taux constant de cas de DOM et de diabète monogénique, le nombre de cas suivants sera observé :

- DT2 – 145 cas par année
- DOM – 30 cas par année
- Diabète monogénique – 15 cas par année

Approbation déontologique

Comité d'éthique de la recherche de Santé Canada et de l'Agence de la santé publique du Canada

Comité d'éthique de la recherche de l'université de la Colombie-Britannique et du *Children and Women's Health Centre of British Columbia*

Comité d'éthique de la recherche de l'université du Manitoba

Analyse et publication

L'incidence minimale sera calculée selon le nombre total de nouveaux cas de DNAT1 déclarés par année sur 100 000 enfants de 0 à 17,9 ans. L'incidence de tous les sous-groupes de DNAT1 (DT2, diabète monogénique et DOM) sera également déterminée et déclarée sur 100 000 enfants de 0 à 17,9 ans. Les statistiques descriptives et les preuves de signification permettront d'établir la démographie et les caractéristiques cliniques du DNAT1 chez les enfants canadiens, et plus particulièrement d'évaluer les caractéristiques cliniques et la morbidité concomitante du DT2M au diagnostic.

Les résultats de cette recherche seront transmis à des groupes d'intervenants clés dans le cadre de présentations lors de congrès nationaux (p. ex., ceux de l'Association canadienne du diabète, de la Société canadienne de pédiatrie, du Groupe canadien d'endocrinologie pédiatrique) et dans des revues révisées par des pairs à fort impact (p. ex., *Diabetes Care*, *Journal of Pediatrics*). De plus, un rapport final et un résumé général des résultats seront largement distribués au Canada, aux décideurs sur la scène nationale (Agence de la santé publique du Canada) et provinciale. Le PCSP distribuera les résultats de l'étude à tous les pédiatres et le RCSSSP, aux médecins de famille.

Références

1. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S et coll. Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Children and Adolescents From 2001 to 2009. *JAMA* 2014;311(17):1778.
2. Amed S, Dean HJ, Panagiotopoulos C et coll. Type 2 diabetes, medication-induced diabetes, and monogenic diabetes in Canadian children: a prospective national surveillance study. *Diabetes Care* 2010;33(4):786-91.



3. Sellers E, Wicklow BA, Dean HJ. Clinical and demographic characteristics of type 2 diabetes in youth at diagnosis in Manitoba and northwestern Ontario (2006–2011). *Can J Diabetes* 2012;36:114-8.
4. Sellers E, Hadjiyannakis S, Amed S et coll. Persistent Albuminuria in Youth with Type 2 Diabetes: A Canadian Pediatric Surveillance Program Study. *Journal of Pediatrics* 2015; 168:112-7. doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.09.042.
5. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K et coll. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366(24):2247-56.
6. TODAY Study Group. Rapid Rise in Hypertension and Nephropathy in Youth With Type 2 Diabetes: The TODAY clinical trial. *Diabetes Care* 2013;36(6):1735-41.
7. Dart AB, Sellers EA, Martens PJ, Rigatto C, Brownell MD, Dean HJ. High Burden of Kidney Disease in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(6):1265-71.
8. Dart AB, Martens PJ, Rigatto C, Brownell MD, Dean HJ, Sellers EA. Earlier Onset of Complications in Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(2):436-43.
9. Amed S, Dean H, Sellers EAC et coll. Risk Factors for Medication-Induced Diabetes and Type 2 Diabetes. *J Pediatr* 2011;159(2):291-6.
10. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR et coll. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15(S20):47-64.
11. Panagiotopoulos C, Riddell MC, Sellers EA. Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Can J Diabetes* 2013;37:S163-7.
12. Rubio-Cabezas O, Klupa T, Malecki MT, CEED3 Consortium. Permanent neonatal diabetes mellitus – the importance of diabetes differential diagnosis in neonates and infants. *Eur J Clin Invest* 2010;41(3):323-33.



PROTOCOLES