



# Diabète non associé au type 1 chez les enfants canadiens

PROTOCOLES

## Investigatrices principales

Shazhan Amed, MD, FRCPC, FAAP, Division d'endocrinologie, *The Hospital for Sick Children*, 555, avenue University, Toronto (Ontario) M5G 1X8; tél. : (416) 813-8088; téléc. : (416) 813-6304; courriel : shazhan.amed@sickkids.ca

Heather Dean, MD, FRCPC, Division d'endocrinologie et de métabolisme, Hôpital pour enfants de Winnipeg, université du Manitoba

Jill Hamilton, MD, FRCPC, Division d'endocrinologie, *The Hospital for Sick Children*

## Co-investigateurs

Gillian Booth, MD, FRCPC, département d'endocrinologie, *St. Michael's Hospital*, université de Toronto

David Dannenbaum, MD, CCFP, Université McGill

Tessa Laubscher, M.B., Ch.B, CCFP, département de médecine de famille, université de la Saskatchewan

Constadina Panagiotopoulos, MD, FRCPC, unité d'endocrinologie et de métabolisme, *British Columbia's Children's Hospital*

Elizabeth Sellers, MD, FRCPC, département d'endocrinologie et de métabolisme, Hôpital pour enfants de Winnipeg

## Historique

Récemment, le diabète chez les enfants a évolué, ne se limitant plus au diagnostic le plus courant de diabète de type 1 (DT1) mais englobant un diagnostic différentiel plus complexe composé du diabète de type 2 (DT2), des formes monogéniques du diabète et de diabètes d'origine secondaire incluant le diabète d'origine médicamenteuse (p. ex., causé par des stéroïdes, la L-asparaginase, le tacrolimus, des antipsychotiques atypiques). Pour les besoins de la présente étude, ces trois causes de diabète seront classées ensemble sous l'appellation de « diabète non associé au type 1 » (DNAT1). La prévalence croissante de DT2 s'associe à la prévalence de l'obésité juvénile, en rapide progression<sup>1</sup>. De plus, tant le diabète monogénique que le diabète d'origine médicamenteuse pourraient être en croissance chez les enfants, seraient médiés directement ou indirectement par l'augmentation de la masse corporelle et peuvent être difficiles à distinguer du DT2.

Il est démontré que l'obésité est un grave facteur de risque d'apparition du DT2. Il est toutefois devenu apparent que les personnes obèses ne développent pas toutes un DT2 et que d'autres facteurs de risque provoquent peut-être une susceptibilité.



Ces facteurs de risque sont des antécédents familiaux de DT2, certains horizons ethniques (autochtones, africains ou antillais, hispaniques et asiatiques) et une insulino-résistance attestée par la présence d'un *acanthosis nigricans*<sup>2</sup>.

Il existe peu de données sur le diabète d'origine médicamenteuse chez l'enfant. D'après des études auprès de patients pédiatriques greffés du rein, un traitement médicamenteux, surtout associé à des glucocorticoïdes, peut provoquer une hyperglycémie grave exigeant une insulinothérapie<sup>3</sup>. Certains agents chimiothérapeutiques (p. ex., la L-asparaginase) et certains immunosuppresseurs (p. ex., la cyclosporine et le tacrolimus) ont eux aussi déjà été mis en cause. De plus, le dépistage des formes génétiques du diabète comme cause importante de diabète de l'enfance s'est beaucoup amélioré depuis dix ans, grâce à l'isolation de six mutations géniques causales déterminantes pour la régulation de l'insuline et du glucose ainsi que pour la fonction des cellules bêta dans le pancréas<sup>4</sup>.

### **Épidémiologie**

Des données provisoires propres aux nations ojicriennes du Canada permettent d'estimer la prévalence de DT2 à 1,1 % chez les 4 à 19 ans<sup>5</sup> et à 3,5 % chez les 15 à 19 ans (communication personnelle). En Nouvelle-Écosse, le DT2 représente plus ou moins 16 % à 18 % des nouveaux cas de diabète chez les enfants de moins de 19 ans<sup>6</sup>. Le Manitoba déclare une incidence minimale de 35 à 45 nouveaux cas de DT2 par année, ce qui constituait récemment 30 % des nouveaux cas de diabète dépistés chaque année chez les enfants du Manitoba<sup>7</sup>.

Les données épidémiologiques sur les autres formes de DNAT1 sont limitées. Le diabète d'origine secondaire imputable à des traitements médicamenteux a fait l'objet de nombreuses études chez les greffés du rein, et 7 % des patients pédiatriques souffrent d'un diabète post-transplantation (DPT)<sup>8</sup>. Cinquante pour cent de ces patients étaient obèses, mais des antécédents familiaux de DT2 constituaient le principal facteur de risque d'apparition de DPT.

On estime que les formes monogéniques du diabète représentent de 1 % à 5 % de tous les cas de diabète<sup>9</sup>. Une enquête transversale menée au Royaume-Uni a fait état d'une prévalence minimale du diabète monogénique de 0,17 cas pour 100 000 enfants, 50 % d'entre eux accusant une surcharge pondérale ou une obésité<sup>10</sup>.

### **Besoin de données d'incidence canadiennes**

Les données d'incidence et de prévalence du DNAT1 chez les enfants canadiens sont limitées. Des efforts concertés sont entrepris sur la scène internationale pour mener des études de population, d'incidence et de prévalence afin de quantifier l'étendue du problème. Il est indispensable que les données canadiennes soient colligées d'après les caractéristiques ethniques, culturelles, géographiques et comportementales propres au Canada pour mieux comprendre l'ampleur et les caractéristiques de cette maladie, de même que ses conséquences sur la santé publique.

La présente étude fournira des données épidémiologiques et démographiques au sujet des enfants canadiens atteints du DNAT1 et, plus précisément, du DT2 lié à l'obésité. Elle fournira les assises sur lesquelles créer les programmes de promotion de la santé et de prévention des maladies.



## **Diabète non associé au type 1 (suite)**

### **Méthodologie**

Il faut convenir que près de la moitié de tous les médecins de famille évaluent également des enfants dans leur pratique<sup>11</sup>. En outre, des adolescents plus âgés peuvent être aiguillés vers des endocrinologues pour adultes plutôt que vers des endocrinologues pédiatriques. Ainsi, pour constater avec précision l'épidémiologie de DNAT1 chez les enfants canadiens, il est essentiel d'inclure dans la présente étude de surveillance un échantillon représentatif de médecins de famille et d'endocrinologues pour adultes en plus des pédiatres avec ou sans surspécialité.

La surveillance nationale sera assurée avec la collaboration du Programme canadien de surveillance pédiatrique et du Système national de recherche, qui sont tous deux des programmes de surveillance de la santé bien établis. Tous les pédiatres du Canada recevront des questionnaires mensuels de surveillance. Un échantillon enrichi de médecins de famille sera tiré de la base de données du Système national de recherche afin de repérer les médecins de famille et les infirmières praticiennes déjà dotés d'un code d'intérêts de pratique pertinents (pédiatrie, médecine de l'adolescence, médecine auprès des autochtones, médecine rurale et médecine dans les quartiers déshérités). L'échantillon sera limité aux personnes qui exercent dans les régions nordiques et les centres-villes. Les endocrinologues pour adultes seront recrutés dans le *Canadian Medical Directory*. Après une première évaluation de l'intérêt des médecins à participer, un échantillon pouvant atteindre 300 médecins de famille et 500 endocrinologues pour adultes sera produit. Les médecins participants rempliront un questionnaire à chaque fois qu'ils rencontreront un patient atteint d'un DNAT1 *de novo* ou reclassé ou remettront un rapport « rien à déclarer » s'ils n'observent aucun nouveau cas.

### **Analyse des données et méthodes statistiques**

Le taux d'incidence sera calculé comme le total de nouveaux cas de DNAT1 (DT2, diabète monogénique et diabète d'origine médicamenteuse) déclarés chaque année pour 100 000 enfants de 0 à 17,9 ans. Le taux d'incidence calculé sera exprimé sous forme de taux d'incidence **minimal**, étant entendu qu'il sous-estimera probablement le véritable taux d'incidence. Un taux d'incidence **maximal** sera également déterminé à l'aide d'une analyse de sensibilité.

### **Objectifs**

1. Déterminer l'incidence de diabète non associé au type 1 (DNAT1) chez les enfants canadiens.
2. Déterminer l'incidence de diabète de type 2 (DT2) chez les enfants canadiens.
3. Décrire les caractéristiques cliniques du DT2 au diagnostic, qui contribuent à différencier le DT2 du diabète non associé au type 1 (DNAT1).
4. Repérer les morbidités concomitantes au DT2 au diagnostic.



### Définition de cas

Déclarer tout patient de 0 à 17,9 ans atteint d'un diabète non associé au type 1 diagnostiqué *de novo* ou reclassé et dont les caractéristiques cliniques ne respectent **pas** les caractéristiques classiques du diabète de type 1 (enfant non obèse présentant une hyperglycémie aiguë symptomatique).

#### 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 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose  $\geq 11,1$  mmol/L\*

\* Une autre épreuve de glycémie de confirmation s'impose si l'enfant est asymptomatique.

**Les caractéristiques cliniques évocatrices de diabète non associé au type 1 sont énumérées ci-dessous.** Si vous n'êtes pas certain si votre patient est atteint de DNAT1, déclarez le cas aux investigateurs de l'étude, qui l'analyseront et le classeront :

- Obésité (indice de masse corporelle supérieur au 95<sup>e</sup> percentile par rapport à l'âge et au sexe)
- Antécédents familiaux de DT2 chez un ou plusieurs parents au premier ou au deuxième degré
- Appartenance à un groupe ethnique très vulnérable (p. ex., autochtone, africain, hispanique, sud-asiatique)
- Antécédents d'exposition au diabète *in utero* (diagnostiqué avant ou pendant la grossesse)
- *Acanthosis nigricans*
- Syndrome de Stein-Leventhal
- Diabète chez une personne atteinte d'un syndrome souvent associé au diabète de type 2 (syndrome de Prader-Willi)
- Diabète chez un patient non obèse dont au moins un parent au premier degré ou deux parents au deuxième degré sont diabétiques
- 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
- Diagnostic de diabète pendant un traitement médicamenteux à l'aide d'un médicament diabétoène connu (p. ex., glucocorticoïde, L-asparaginase, cyclosporine, tacrolimus, antipsychotique atypique, anticonvulsivant)

### Critères d'exclusion

Ne déclarer ni les cas de diabète liés à la fibrose kystique ni les patients aux soins intensifs ayant besoin d'une insulinothérapie de courte durée en raison d'une hyperglycémie liée au stress.

### Durée

D'avril 2006 à mars 2007 (renouvelable)

### Nombre prévu de cas

Le nombre prévu de nouveaux cas de diabète non associé au type 1 par année s'élève à environ 200 à 250. Le nombre annuel de cas de diabète d'origine secondaire est d'environ 50 à 75 et celui de diabète monogénique correspond à 100 approximativement.



## **Diabète non associé au type 1 (suite)**

(Ces estimations sont tirées d'une récente évaluation des diagnostics cliniques de nouveaux patients à la clinique de diabète de l'Hôpital pour enfants de Winnipeg, au Manitoba, et de *The Hospital for Sick Children* de Toronto, en Ontario. On prévoit de 10 % à 30 % de cas supplémentaires découlant de la surveillance des médecins de famille et des endocrinologues pour adultes.)

### **Approbation déontologique**

Hôpital pour enfants de Winnipeg, université du Manitoba  
*The Hospital for Sick Children*, université de Toronto

### **Analyse et publication**

Les investigateurs analyseront les données rapidement et transmettront toute observation d'importance au PCSP et au Système national de recherche. Des rapports trimestriels et un rapport annuel seront distribués à tous les médecins (pédiatres, médecins de famille et endocrinologues pour adultes) participant à cette étude de surveillance. Au printemps 2008, les résultats seront publiés sous forme de résumé scientifique à des congrès internationaux en pédiatrie ou sur le diabète et seront soumis en vue de leur publication à un journal de pédiatrie ou sur le diabète révisé par des pairs. Au Canada, les résultats seront largement diffusés auprès de consœurs et confrères des gouvernements provinciaux et fédéraux, grâce à la distribution d'un rapport définitif par l'entremise des réseaux établis du Système national de surveillance du diabète de Santé Canada.

### **Références**

1. Urakami T, Kubota S, Nitadori Y et al. Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in the Tokyo metropolitan area. *Diabetes Care* 2005; 28: 1876-81
2. Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 Suppl 6: 1385-94
3. Ho J, Pacaud D. Secondary diabetes in children. *Can J Diabetes* 2004; 28:400-5
4. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345: 971-80
5. Dean HJ, Young TK, Flett B et al. Screening for type-2 diabetes in aboriginal children in northern Canada. *Lancet* 1998; 352: 1523-4
6. Diabetes Care Program of Nova Scotia - Type 2 diabetes in youth <19 years of age in Nova Scotia: 1992-2002. 2004; [www.diabetescareprogram.ns.ca/pdf/abstracts/abstract1.pdf](http://www.diabetescareprogram.ns.ca/pdf/abstracts/abstract1.pdf)
7. Winnipeg Regional Health Authority Diabetes Education Resource for Children and Adolescents (DER-CA) 2004 Annual Report.
8. Greenspan LC, Gitelman SE, Leung MA et al. Increased incidence in post-transplant diabetes mellitus in children: a case-control analysis. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 1-5
9. Ledermann HM. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) at least ten times more common in Europe than previously assumed? *Diabetologia* 1995; 38: 1482
10. Ehtisham S, Hattersley AT, Dunger DB et al. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child* 2004; 89: 526-9
11. Sondage national 2004 auprès des médecins. Données nationales pour les médecins de famille. Collège des médecins de famille du Canada, Association médicale canadienne, Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada. [www.cfpc.ca/nps/French/pdf/Physicians/Specialists/Specialty/Family\\_Med/CCFP-Non%25C-FR.pdf](http://www.cfpc.ca/nps/French/pdf/Physicians/Specialists/Specialty/Family_Med/CCFP-Non%25C-FR.pdf)