

Diabète de type 2 en pédiatrie : diagnostic et prise en charge

Céline M. Girardin, Valérie Schwitzgebel

Résumé

Notre mode de vie est en train de fortement augmenter la prévalence de l'obésité chez les adultes et les enfants. Pour cette raison, on observe de plus en plus de cas de diabète de type 2 dans la population pédiatrique, surtout chez les adolescents obèses. La prise en charge thérapeutique consiste à équilibrer l'alimentation et augmenter l'activité physique afin de diminuer le poids. Si ces mesures s'avèrent insuffisantes, un traitement médicamenteux est introduit, sous forme de metformine ou d'insuline. Le dépistage des comorbidités (hypertension artérielle, dyslipidémie) et des complications (rétinopathie, néphropathie) est primordial, car une prévention chez l'enfant diminue la mortalité à long terme.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une maladie qui, dans la majorité des cas, est associée à l'obésité. La progression de la prévalence de l'obésité est une observation globale. Pour cette raison, les professionnels de la santé et les gouvernements parlent d'une épidémie mondiale. Cependant, les mesures qui ont été mises en place n'arrivent pas à faire face et l'obésité touche de plus en plus d'enfants. En Suisse, le nombre d'enfants en surpoids, défini par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur au percentile 90 pour l'âge et le sexe,¹ a augmenté de cinq fois depuis 1980 pour atteindre un enfant sur cinq en l'an 2004.² En revanche, l'obésité, définie par un IMC supérieur au percentile 97 pour l'âge et le sexe, est présente chez 4% des enfants suisses.²

Les premiers cas de diabète de type 2 dans la population pédiatrique ont initialement été observés en Amérique du Nord.³ Récemment, des études européennes ont permis de confirmer que le nombre d'enfants atteints de diabète de type 2 était également en augmentation en Europe ([tableau 1](#)).

Pays	Age (ans)	IG	DT2	Références
Angleterre	11,2 (1,7-18)	10,3%	0%	26
Italie	14,0 (6-18)	4,5%	0,14%	27
Allemagne	14,0 (8,9-20)	5,8%	1,5%	28
Israël	13,4 (5-22)	13,5%	0,42%	29
Etats-Unis	10,8 (4-18)	25%	2,3%	10

Tableau 1.

Nombre d'enfants et d'adolescents obèses

En résumé, le diabète de type 2 n'est plus une maladie de l'adulte, mais également une maladie de l'adolescent obèse.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'homéostasie du glucose dépend de la balance entre la quantité d'insuline sécrétée et la sensibilité des tissus périphériques à son action. La séquence des anomalies menant au diabète de type 2 chez l'enfant a été peu étudiée et reste débattue. L'étape initiale semble être la résistance périphérique à l'insuline avec hyperinsulinisme compensatoire. Ce n'est que lorsque la sécrétion d'insuline diminue suite à un «épuiement» des cellules β que l'homéostasie du glucose est perturbée. Cette défaillance progressive résulte de facteurs génétiques et acquis qui rendent les cellules β vulnérables.⁴ La diminution de l'adiponectine circulante et la résistance à la leptine chez les patients obèses favorisent l'apoptose des cellules β .⁵ Une fois l'hyperglycémie établie, les taux de glucose élevés sont toxiques pour les cellules β ([figure 1](#)).⁶⁻⁸

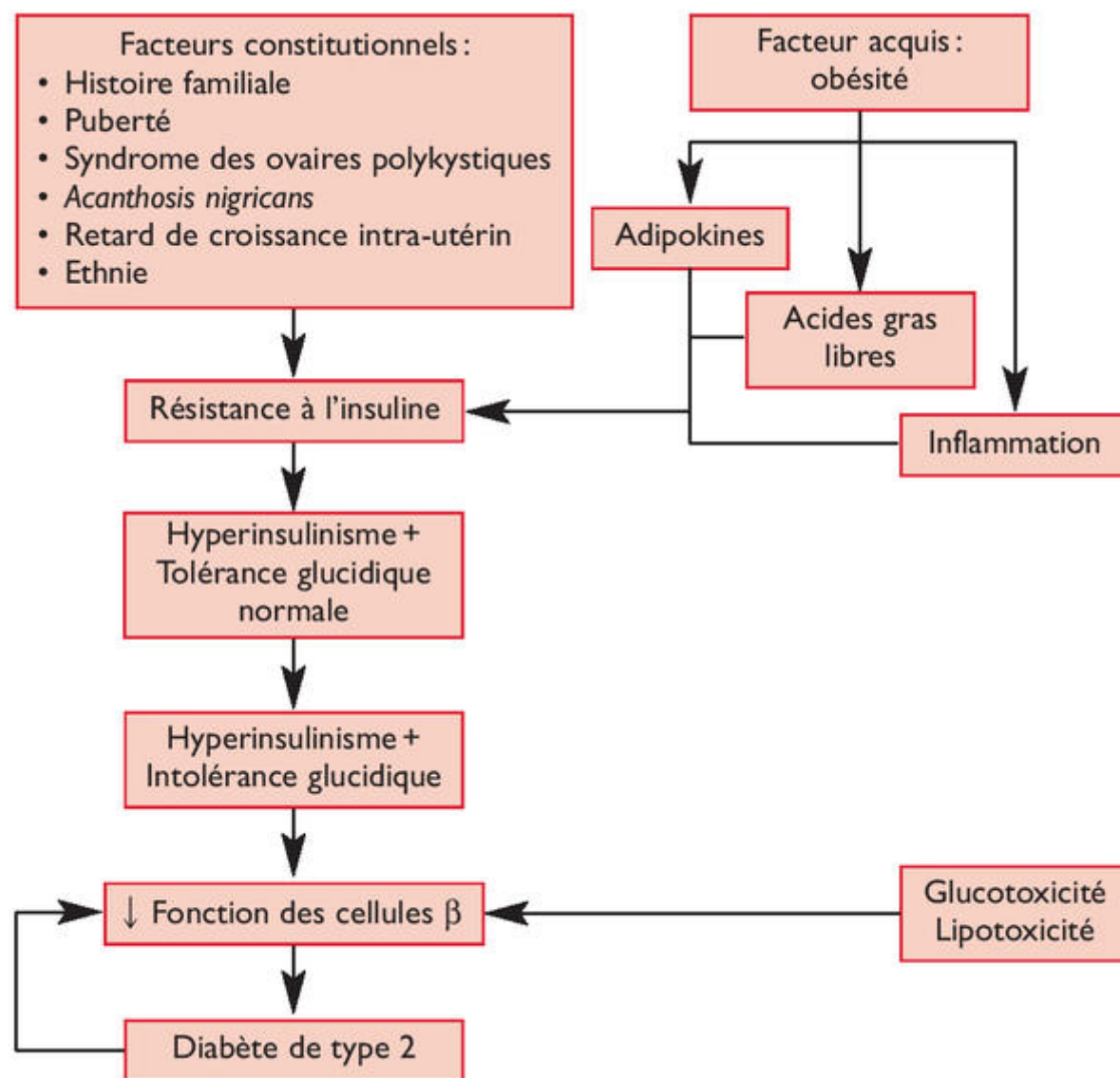


Figure 1.
Physiopathologie du diabète de type 2

FACTEURS DE RISQUE

Plusieurs facteurs de risque de développer un diabète de type 2 ont été identifiés. Dans la majorité des cas, le diabète est associé à l'obésité⁹ et il existe une relation directe entre l'IMC et la résistance à l'insuline. La prévalence de l'intolérance glucidique et du diabète de type 2 chez les adolescents obèses est de 21% et 4% respectivement selon une étude américaine.¹⁰ Le tour de taille qui reflète l'obésité viscérale est également un facteur prédictif du risque de développer un diabète.¹¹

Les facteurs de risque génétiques s'apprécient par une histoire familiale positive et l'appartenance à une ethnie à risque (indiens Pima, Américains d'origine africaine, Hispaniques, «Asian/Pacific Islander»). Récemment, un premier gène de susceptibilité a été identifié. Il s'agit du gène TCF7L2 sur le chromosome 10q dont une variante est retrouvée plus fréquemment chez des patients diabétiques que chez les contrôles. Le produit du gène TCF7L2 contient un facteur de transcription impliqué dans l'homéostasie glucidique.¹²

D'autres facteurs de risque sont associés à un phénotype de résistance à l'insuline. Il s'agit de la puberté, du syndrome des ovaires polykystiques et du retard de croissance intra-utérin.^{13,14} Cette dernière condition est un reflet d'une grossesse dans un environnement défavorable où le fœtus s'adapte au manque de nutriments par une altération du développement du pancréas et des voies de signalisation de l'insuline. *L'acanthosis nigricans*, qui se présente par une hyperpigmentation et un épaissement duvetueux de la peau au niveau de la nuque et des zones de pli cutané, est également considérée comme un facteur de risque à la résistance à l'insuline.

Une étude relève que les enfants qui présentent un risque de développer un diabète courent également un risque de maladie cardiovasculaire significativement plus élevé, comparés aux enfants obèses qui n'ont pas de perturbation du métabolisme glucidique.¹⁵

DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC

Les critères diagnostiques du diabète de type 2 et de l'intolérance glucidique, établis par l'Association américaine de diabète (American Diabetes Association, ADA), sont résumés dans le [tableau 2](#).¹⁶ Le diabète de type 2 peut se présenter de façon très variable allant de l'absence de manifestations cliniques à un état clinique sévère tel que l'acidocétose ou le coma hyperglycémique hyperosmolaire non cétosique. L'enjeu est de le dépister précocement, car l'hyperglycémie asymptomatique persistante entraîne des complications à bas bruit, comme la rétinopathie et la néphropathie. Les candidats au dépistage du diabète de type 2 sont les enfants âgés de dix ans ou plus présentant une obésité ou un excès pondéral accompagné de deux facteurs de risque ([tableau 3](#)).¹⁶ L'ADA recommande comme test de dépistage d'effectuer une glycémie à jeun en raison du moindre coût et de la simplicité de cet examen. Ceci contraste avec les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé qui propose d'effectuer un test d'hyperglycémie orale provoquée. En effet, plusieurs études ont révélé que la glycémie à jeun a une sensibilité limitée ([tableau 3](#)).¹⁷

Glycémie	Normal	«Pré-diabète»	Diabète
A jeun	< 5,6 mmol/l	5,6-7 mmol/l = IFG	> 7 mmol/l
HGOP	< 7,8 mmol/l	7,8-11 mmol/l = IG	> 11 mmol/l
Hasard			> 11 mmol/l + symptômes*

Tableau 2.

Critères diagnostiques du diabète

Qui?

1. Obésité IMC > 97^e percentile
2. Excès pondéral IMC > 90^e percentile avec deux des facteurs de risque suivants :
 - Anamnèse familiale positive pour diabète de type 2 dans relations du 1^{er} ou 2^e degré
 - Ethnie à risque (Indiens d'Amérique, Américains d'origine africaine, Hispaniques, «Asian/Pacific Islander»)
 - Signes ou symptômes de résistance à l'insuline (*acanthosis nigricans*, hypertension, dyslipidémie, syndrome des ovaires polykystiques)

Tableau 3.

Guidelines pour le dépistage du diabète de type 2

Une fois le diagnostic de diabète posé, il est nécessaire de s'assurer qu'il s'agit en effet d'un diabète de type 2. Une histoire familiale de diabète de type 2, la présence d'une obésité ou d'une *acanthosis nigricans*, des taux élevés de C-peptide parlent en faveur du type 2. En revanche, une perte pondérale récente, une histoire familiale de maladies auto-immunes et la présence d'autoanticorps (anti-îlot, anti-GAD, anti-IA2 et anti-insuline) suggèrent le diagnostic de diabète de type 1.

PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE

Idéalement, la prise en charge de l'enfant avec diabète de type 2 fait appel à une équipe multidisciplinaire composée d'un médecin, d'une infirmière spécialisée, d'une diététicienne et d'un éducateur physique. Cette équipe travaille étroitement avec la famille dans le but d'éduquer l'enfant, d'inciter à une amélioration du mode de vie, de corriger les anomalies aiguës de la glycémie et de surveiller des comorbidités éventuelles. En l'absence de problèmes aigus, le suivi des patients doit se faire tous les trois mois, comme pour les patients avec diabète de type 1.

La première étape consiste donc à instruire le patient et sa famille sur le diabète de type 2 et l'importance de son contrôle. L'enseignement du monitoring est primordial, quel que soit le traitement proposé. Il consiste en la mesure de valeurs de glycémies à jeun et post-prandiales ainsi que la recherche de corps cétoniques sanguins ou urinaires en cas de glycémies élevées. Les valeurs de glycémies visées varient selon les sources de recommandations. L'ADA recommande de viser une glycémie à jeun < 7 mmol/l, alors que d'autres proposent de viser une glycémie normale, soit < 5,6 mmol/l à jeun ou < 7,8 mmol/l deux heures après l'ingestion de glucose. L'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) se mesure tous les trois mois, les valeurs visées sont < 7% (selon ADA) ou < 6% selon une autre source.¹⁸

Les modifications du mode de vie sont ensuite à mettre en œuvre pour faciliter le contrôle glycémique et diminuer les autres facteurs de risque cardiovasculaire, notamment par la perte pondérale. Les deux changements à considérer sont la modification des habitudes alimentaires et l'augmentation de l'activité physique qui accroît la sensibilité à l'insuline. Ceci est déjà valable pour les jeunes obèses avec ou sans intolérance glucidique puisque cela diminue les risques de progression vers un diabète.¹⁹

Les patients qui se présentent avec une hyperglycémie sévère (à jeun > 11 mmol/l), une HbA_{1c} > 8,5% ou une acidocétose doivent être traités par insuline. Certains préconisent un traitement initial par insuline pour tout patient nouvellement diagnostiqué car la normalisation rapide du profil glycémique permet de diminuer la

glucotoxicité sur les cellules β avec la possibilité par la suite d'obtenir un contrôle sans médication pour plusieurs mois.²⁰ Dans tous les cas, la nécessité de recourir à l'insulinothérapie est souvent transitoire avec un relais par hypoglycémifiants oraux ou par modification du mode de vie (figure 2).¹⁸⁻²¹

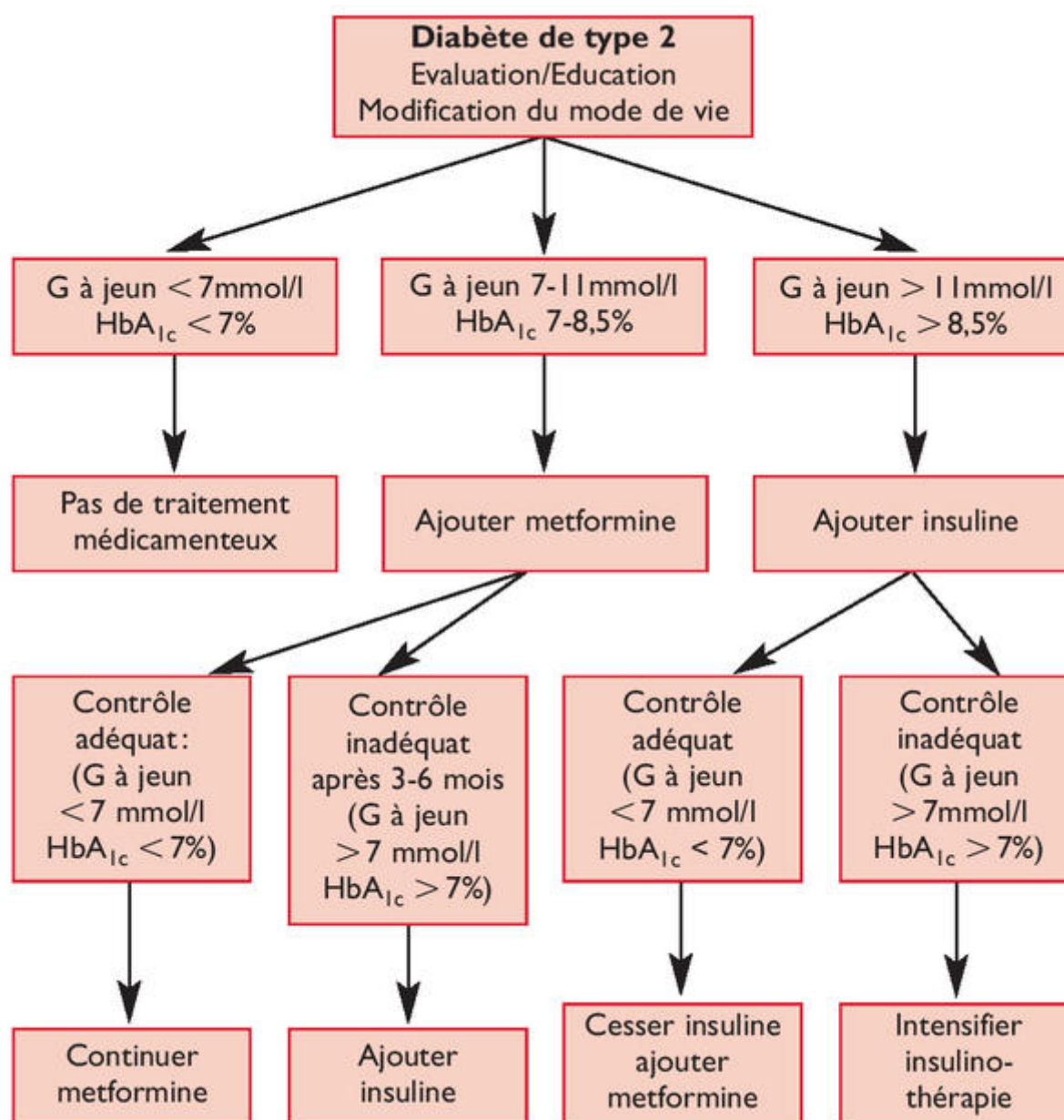


Figure 2.

Prise en charge thérapeutique du diabète de type 2

La metformine est le seul antidiabétique oral qui est approuvé pour son utilisation dans la population pédiatrique.²² Il s'agit d'un biguanide qui diminue la libération de glucose par le foie, diminue son absorption par l'intestin et augmente la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques. Il est indiqué soit en première ou en deuxième intention (échec des mesures sur l'hygiène de vie ou relais à l'insulinothérapie). Il doit toujours être combiné avec une modification du mode de vie. Les doses initiales doivent être faibles et augmentées progressivement en fonction de la tolérance et du contrôle glucidique. Les effets secondaires les plus fréquents sont l'inconfort gastro-intestinal et plus rarement l'acidose lactique. Ce dernier contre-indique l'utilisation de la metformine en cas de cétose ou de maladie associée. La metformine est également à considérer chez les adolescents obèses avec hyperinsulinisme et une histoire familiale de diabète de type 2. En effet, en association avec des mesures diététiques et de l'exercice physique, ce traitement diminue la glycémie et l'insulinémie à jeun ainsi que la prise pondérale.²³

Des études sur la sécurité et l'efficacité de l'utilisation dans la population pédiatrique sont en cours pour des médicaments couramment utilisés chez l'adulte. Les sulfonylurées et les méglitinides sont des sécrétagogues d'insuline qui, contrairement à la metformine, sont associés à des hypoglycémies et une prise pondérale. Les thiazolidinédiones induisent l'expression de différents gènes impliqués dans la différenciation des adipocytes, le métabolisme du glucose et des lipides. Ainsi les thiazolidinédiones diminuent la production hépatique de glucose, augmentent l'absorption de glucose par les muscles et diminuent la lipolyse du tissu adipeux. Les effets secondaires sont l'œdème, la prise pondérale, l'anémie et l'hépatotoxicité.

Des exemples de substances expérimentales prometteuses sont les analogues du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et ses potentialisateurs, les inhibiteurs du dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Le GLP-1 est un peptide sécrété par l'intestin suite à l'ingestion de nourriture et qui promeut la satiété, augmente la sécrétion d'insuline et diminue la sécrétion de glucagon. Les études sur les effets des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs du DPP-4 dans la population adulte sont encourageantes.²⁴

PRISE EN CHARGE DES COMORBIDITÉS

Les adolescents diabétiques de type 2 présentent souvent déjà d'autres facteurs de risque cardiovasculaire associés à une résistance à l'insuline, tels que l'hypertension artérielle et la dyslipidémie. Ceux-ci doivent être dépistés annuellement. Des tables indiquant les valeurs normales pour l'âge et le sexe servent de référence pour

leur diagnostic. A l'instar de la prise en charge du diabète, la première étape consiste en la modification des habitudes de vie, avec perte de poids et augmentation de l'activité physique. Si ces mesures s'avèrent insuffisantes, un traitement médicamenteux est introduit. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont généralement préférés en cas d'hypertension artérielle en raison de leur propriété néphroprotectrice. Tandis que si les mesures comportementales ne permettent pas de normaliser le profil lipidique dans un intervalle de six mois, un traitement par statines (inhibiteur de l'HMG-CoA reductase) est introduit.

PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS

La recherche d'une microalbuminurie, le contrôle de la fonction rénale, l'examen du fond d'œil à la recherche d'une rétinopathie font partie du suivi des patients avec diabète de type 2. De plus, en cas d'obésité, la recherche d'une stéatose hépatique non alcoolique doit être effectuée par un dosage des transaminases. Il n'existe pas encore de *guidelines* pour la fréquence du suivi en pédiatrie. Dans notre pratique, nous effectuons ces contrôles annuellement.

PRÉVENTION

La prévention du diabète de type 2 chez les enfants à risque est primordiale. Toutefois, il n'existe pas de données dans la population pédiatrique puisque les études sont encore en cours. Chez les adultes, la modification du mode de vie chez des patients avec intolérance glucidique diminue leur risque de progression vers un diabète. La metformine diminue également le risque de progression vers un diabète mais de façon moins efficace que la modification des habitudes de vie.¹⁹ Une étude récente a démontré que la rosiglitazone serait efficace pour prévenir la progression vers le diabète chez des adultes avec intolérance glucidique ou glycémie à jeun anormale.²⁵

CONCLUSION

Le diabète de type 2 est une maladie en augmentation en pédiatrie. La reconnaissance des enfants à risque et le dépistage sont des facteurs clés pour éviter les complications liées à la maladie. Le facteur primordial dans la prise en charge est la modification des habitudes de vie. Le contrôle du poids et l'augmentation de l'activité physique ont un effet bénéfique sur le contrôle glycémique mais également sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire souvent associés comme l'hypertension et la dyslipidémie. L'arsenal thérapeutique reste limité en pédiatrie en raison de la faible quantité de médicaments approuvés, mais devrait se diversifier prochainement.

Implications pratiques

- > La recherche de facteurs de risque de diabète de type 2 est nécessaire chez tout enfant ou adolescent présentant un excès pondéral
- > Le dépistage par une hyperglycémie orale provoquée doit être effectué si le patient présente deux facteurs de risque en plus de son excès pondéral
- > La prise en charge initiale consiste en un enseignement et en la modification des habitudes de vie
- > La prise en charge médicamenteuse consiste en la metformine et/ou l'insuline

Auteurs

Céline M. Girardin

Service d'endocrinologie et diabète pédiatrique Hôpital Sainte-Justine
3175 Côte-Sainte-Catherine
Montréal, H3T 1C5, Canada
celinegirardin@gmail.com

Valérie Schwitzgebel

Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatriques
Service de développement et de croissance
Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, HUG et UNIGE
Genève