

# (Pré)diabète de type 2 et MODY : l'avenir de la diabétologie pédiatrique

*(Pre)type 2 diabetes and MODY : pediatric diabetology future*

**Thierry Mouraux, Harry Dorchy**

Clinique de Diabétologie, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, ULB, Bruxelles

## RESUME

Le diabète de type 2 (DT2) ne peut plus être considéré comme une maladie affectant uniquement les adultes. Actuellement, dans certaines régions des Etats-Unis d'Amérique, l'incidence du DT2 dépasse celle du diabète de type 1 chez les enfants, à cause de l'obésité secondaire à la « malbouffe » et à la diminution de l'activité physique. Ce qui se passe aux USA touche l'Europe avec quelques années de retard. Les autres facteurs de risque à l'âge pédiatrique, en dehors de l'obésité, sont l'ethnicité, des antécédents de DT2, la puberté, le sexe féminin, le syndrome métabolique, l'acanthosis nigricans et les ovaires polykystiques. Le lien commun entre ces facteurs de risque est l'insulino-résistance qui joue un rôle primordial dans l'intolérance glucidique qui précède le DT2. Elle est maximum à la puberté. Il faut la dépister chez les adolescents et même les enfants obèses, en dehors de tout signe clinique de diabète. Un diagnostic différentiel doit parfois être fait entre le DT2 et les diabètes monogéniques (Maturity Onset Diabetes of the Young ou MODY). Le traitement comprend un régime amaigrissant et une augmentation de l'activité physique, mais aussi des médicaments qui visent à diminuer la résistance à l'action de l'insuline, à normaliser la glycémie et l'HbA1c, et à contrôler l'hypertension artérielle et la dyslipidémie. Le diabète de type 2 nécessite parfois un traitement insulinique éventuellement transitoire.

*Rev Med Brux 2010 ; 31 (Suppl) : S 113-23*

## ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2D) is no longer a disease only of adults. In some American locations and populations, incidence and prevalence of T2D are much higher than those of type 1 diabetes, because of increased calorie and fat intake, and decreased exercise. The increasing prevalence of T2D in the United States has closely paralleled the increase in childhood obesity noted there, but now across the Western world. Besides obesity, the other youth risk factors for T2D are: ethnicity, family history, puberty, female, metabolic syndrome, acanthosis nigricans and polycystic ovary syndrome. Any feature or condition associated with insulin resistance/hyperinsulinemia should alert to screen youth at increased risk for (pre)T2D. T2D should be differentiated from monogenic diabetes (Maturity Onset Diabetes of the Young or MODY). Treatment goals are to decrease weight and increase exercise, to normalize insulinemia, glycemia and HbA1c, to control hypertension and hyperlipidemia. The aim of the pharmacological therapy is to decrease insulin resistance, namely by metformin. Sometimes, insulin therapy is necessary.

*Rev Med Brux 2010 ; 31 (Suppl) : S 113-23*

**Key words :** type 2 diabetes, diabetic children, insulin resistance, metabolic syndrome, obesity, MODY

## INTRODUCTION

Les diabètes sucrés (types 1 et 2) touchent 284 millions de personnes en 2010, soit 6,6 % de la population mondiale selon les données de l'International Diabetes Federation. On prédit 438 millions en 2030, soit 7,8 % de la population mondiale<sup>1</sup>. Le diabète de type 2 (DT2) représente 85 à 95 % de tous les diabètes dans les pays industrialisés.

En Belgique, 2,5 % de la population a un diabète connu dont 50.000 un diabète de type 1 (DT1), et 200.000 un DT2. De plus, on estime à 200.000 le nombre de patients dont le DT2 n'est pas diagnostiqué. Chez les enfants et les adolescents de moins de 15 ans, on répertorie 430.000 cas de DT1 à travers le monde, mais on ne dispose pas de chiffres précis pour le DT2. Toutefois, il en apparaît de plus en plus, au point que sa prévalence dépasse celle du DT1 dans certaines

régions des Etats-Unis d'Amérique (USA)<sup>2</sup>.

Le DT2 apparaît lorsque, pendant des années, la sécrétion d'insuline est insuffisante par rapport à la demande accrue imposée par l'insulinorésistance (IR) liée à l'obésité. Les complications des DT1 et 2 sont les mêmes (rétinopathie, néphropathie, neuropathie, maladies cardiovasculaires, etc.) car elles sont secondaires à l'hyperglycémie chronique. Elles sont donc toutes évitables.

Le DT2 peut être précédé par des anomalies qui signent le « syndrome métabolique » (hyperlipidémie, hypertension artérielle, acanthosis nigricans, hyperandrogénie ovarienne, stéatose hépatique non-alcoolique). Le diagnostic précoce du stade de (pré)diabète de type 2 est indispensable.

### CHEZ QUELS ENFANTS FAUT-IL RECHERCHER UN DIABETE DE TYPE 2 ?

Si l'ethnicité joue un rôle important dans le développement du DT2 chez les enfants comme chez les adultes (Noirs américains, Japonais, Indiens Pima d'Amérique, Hispaniques, insulaires de certaines îles du Pacifique, Aborigènes, etc). La prévalence du DT2 suit celle de l'obésité qui résulte de la diminution de l'activité physique (automobile, télévision, jeux électroniques, ordinateur, etc) et de la généralisation de la « malbouffe » sur le mode américain (« *soft drinks* », « *fast foods* », « *chips* », « *pop corn* », etc) (Figure 1). Il y a 20 ans, le diabète de type 2 était inconnu chez les enfants et les adolescents d'Europe<sup>3</sup>.



Figure 1 : Obésité chez de jeunes Noires américaines.

Chez les jeunes avec un surpoids ou obèses (Indice de Masse Corporel ou IMC > percentile (P) 85 ou P95 pour l'âge et le sexe ou poids > 20 % ou 140 % du poids théorique idéal), on peut rechercher une intolérance glucidique ou un DT2 qui peut évoluer de façon sournoise pendant des années<sup>4</sup>, à l'inverse du DT1 dont le diagnostic est posé en moyenne

3 semaines après le début des signes classiques : polyurodipsie, amaigrissement, fatigue, glycosurie et cétonurie<sup>5</sup>. En cas de DT2, on peut avoir une glycosurie sans cétonurie et sans polyurodipsie. Toutefois, 5 à 25 % des patients ont une acidocétose lors du diagnostic<sup>2</sup>.

L'anamnèse familiale répertorie des cas de diabète de type 2, chez les apparentés au premier ou au deuxième degré, dans près de la moitié des cas<sup>2</sup>. Parmi les facteurs de risque, il faut rechercher l'acanthosis nigricans (épaississement cutané brun noirâtre au niveau du cou, des creux axillaires, etc.) plus fréquent chez les Noirs, et le syndrome des ovaires polykystiques qui s'accompagne d'une hyperandrogénie et dont la prévalence pourrait atteindre 20% si on le recherche par ultrasons<sup>2</sup>.

Le DT2 peut être précédé par le « syndrome métabolique », caractérisé chez l'enfant de 10 – 16 ans par une glycémie à jeun > 100 mg/dl, une hypertriglycéridémie à jeun > 150mg/dl, une diminution du HDL-cholestérol < 40mg/dl, une hypertension artérielle > P95 pour l'âge, le sexe et la taille), un tour de taille > P90 pour l'âge et le sexe<sup>6</sup>. Avant 10 ans, il n'existe pas de critères pour définir le syndrome métabolique et après 16 ans les critères pour adultes sont applicables.

### DIAGNOSTIC DE L'INTOLERANCE GLUCIDIQUE ET DU DIABETE DE TYPE 2

Les diabètes sucrés sont définis par une glycémie supérieure à 126 mg/dl à jeun, et à 200 mg/dl à n'importe quel moment de la journée ou 2 heures après avoir ingéré 1,75g/kg de glucose maximum 75g). On évoque une « intolérance glucidique » si la glycémie à jeun est > 100 mg/dl et < 126 mg/dl, et si la glycémie mesurée 2h après une surcharge glucidique est comprise entre 140 et 200 mg/dl<sup>7</sup> (Tableau 1).

Tableau 1 : Critères diagnostics d'intolérance au glucose et de diabète en fonction des glycémies à jeun et 2 heures après une surcharge glucidique per os (1,75 g/kg ; maximum 75 g).

	Situation normale	Intolérance au glucose	Diabète
A jeun	< 100 mg/dl	101 à 125 mg/dl	> 126 mg/dl
Après 2 heures	< 140 mg/dl	140 à 200 mg/dl	> 200 mg/dl

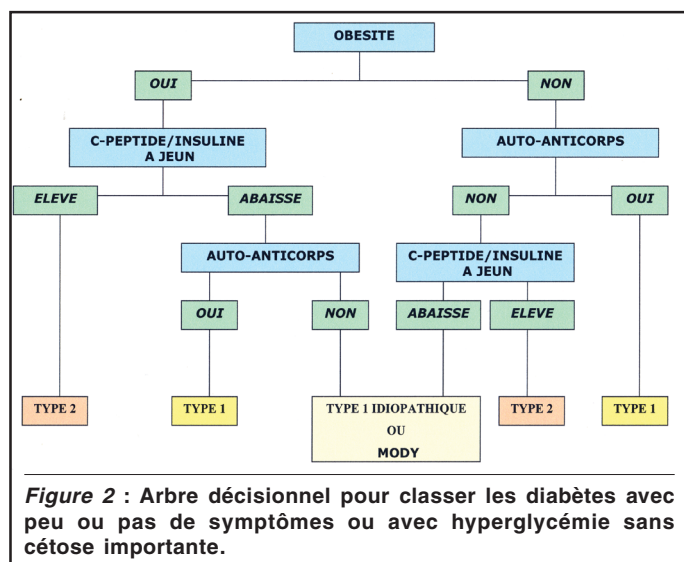
Sinha *et al.*<sup>8</sup> ont recherché l'intolérance glucidique et le DT2 dans une cohorte multi-ethnique de 167 enfants et adolescents obèses (IMC > P95 pour l'âge et le sexe). Une intolérance au glucose a été diagnostiquée chez près de 25 % des enfants et adolescents obèses, et un DT2 asymptomatique a été identifié chez 4 % des adolescents. Les auteurs concluent que la glycémie à jeun est un mauvais marqueur d'anomalie glucidique et qu'il faut utiliser le test d'hyperglycémie per os. L'intolérance glucidique résulte d'une insulinorésistance (IR) caractérisée, outre l'hyperglycémie, par une hyperinsulinémie et une hyperproinsulinémie. L'IR est défini par une

hyperinsulinémie (insulinémie supérieure à 15  $\mu\text{U/ml}$  à jeun, ou  $> 150 \mu\text{U/ml}$  à n'importe quel moment ou  $> 75 \mu\text{U/ml}$  2 heures après d'un test de surcharge orale au glucose)<sup>9</sup>. L'IR est, physiologiquement, maximale à la puberté, à cause de l'augmentation de l'hormone de croissance et des stéroïdes sexuels.

La méthode de référence pour évaluer précisément l'IR *in vivo* est le clamp hyperinsulinémique euglycémique, mais la technique est lourde. Plusieurs modèles simples ont été proposés pour mesurer l'insulinosécrétion et la résistance à l'insuline dont le modèle HOMA (*Homeostasis Model Assesment*) :  $\text{insulinémie à jeun (mU/l)} \times (\text{glycémie à jeun (mg/dl)} / 18) / 22,5$ . Des normes pédiatriques ont été établies par Caponna *et al*<sup>10</sup>. Le QUICKI (*Quantitative Insulin-sensitivity Check Index*) calcule la résistance à l'insuline :  $1 / (\log \text{ glycémie à jeun (mg/dl)} + \log \text{ insulinémie à jeun (mU/L)})$ .

A l'Hôpital Universitaire Des Enfants Reine Fabiola (HUDERF), alors que nous suivons 483 enfants diabétiques de moins de 18 ans (année 2009), seuls 7 patients ont un DT2 (1,44 %) dont 6 diagnostiqués depuis 2007. La plus jeune est âgée de 9½ ans ; son IMC au diagnostic est 35,5  $\text{kg/m}^2$  (Tableau 2).

Le diagnostic différentiel doit être fait avec les diabètes monogéniques ou MODY<sup>11,12</sup> (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), surtout le MODY-2, par mutation du gène de la glucokinase sur le chromosome 7, et le MODY-3, par mutation du gène de l'« *hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$*  » sur le chromosome 12. Par définition, il s'agit d'un diabète non cétosique, de survenue précoce (habituellement avant 25 ans) et de transmission autosomique dominante (Figure 2). Les MODY (Tableau 3) représentent 2 à 3 % des diabètes. Ils peuvent s'exprimer par une modeste hyperglycémie à jeun (110 à 140mg/dl) et par une hyperglycémie lors d'une surcharge glucosée per os (moindre dans le MODY-2 que dans le MODY-3)<sup>13</sup>. A l'HUDERF, le diagnostic de MODY a été posé chez 7 patients âgés de 9½ à 16 ans soit 1,44 % de la population des enfants diabétiques de moins de 18 ans (Tableau 4).



Des autoanticorps contre des antigènes des cellules  $\beta$  ont été retrouvés dans plus de 10% des cas de diabète infantiles étiquetés de type 2<sup>14</sup>. Cependant, ne s'agit-il pas de cas de DT1 à évolution lente comme on les rencontre chez des adultes, appelés LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*)<sup>15</sup>? Il a été suggéré, chez des adultes diabétiques de type 2, que la présence de ces autoanticorps était prédictive d'un échec d'un traitement par hypoglycémifiants oraux<sup>16</sup>. Dans plus de 90% des cas de DT1 inclus dans le Registre Belge du Diabète (RBD), on détecte la présence d'au moins un type d'autoanticorps  $\beta$ -insulaires, associée à un génotype à risque (*locus HLA-DQ*)<sup>15</sup>.

La présence éventuelle d'autoanticorps contre les cellules  $\beta$  perturbe quelque peu l'arbre décisionnel classique qui conduit au diagnostic du type de diabète en cas de début peu symptomatique<sup>17</sup>. D'autres facteurs peuvent conduire à une difficulté de classification : les antécédents familiaux de diabète sont peu spécifiques; le dosage du peptide C durant la première année peut témoigner de la persistance d'une sécrétion d'insuline endogène en cas de DT1 (« lune de miel ») ; en revanche, dans le DT2, il peut y avoir une diminution de la sécrétion d'insuline par gluco et lipotoxicité. Il a été suggéré que le rapport adipolectine/leptine pourrait apporter son aide dans le problème de classification entre DT1 et DT2 chez les enfants obèses, sous réserve d'études plus larges<sup>18</sup>.

Le tableau 5 résume les principales caractéristiques des DT1 et 2.

### OBESITE, INSULINORESISTANCE, DYSFONCTION DES CELLULES $\beta$ : HYPOTHESE DE L'ACCELERATEUR

La résistance à l'action de l'insuline au niveau hépatique et périphérique (muscles striés, tissu adipeux) se retrouve constamment chez les patients DT2 avec excès pondéral. Les mécanismes cellulaires responsables d'une diminution de l'action de l'insuline peuvent se situer au niveau de la liaison de l'hormone à son récepteur (par exemple par mutation du gène codant pour le récepteur) ou au niveau post-récepteur (anomalies de la transmission du signal par la tyrosine kinase, de la GLUT 4 qui transporte le glucose, de la synthèse du glycogène, etc.).

Il a été émis une hypothèse reliant les DT1 et DT2. Dans le DT2, l'hyperglycémie chronique, secondaire à l'insulinorésistance, surstimule les cellules  $\beta$  provoquant leur destruction. Parmi les enfants génétiquement prédisposés qui vont développer un DT1, ceux qui ont un plus grand poids le feront à un âge plus jeune à cause de l'insulinorésistance qui précipite la perte des cellules  $\beta$  (« *accelerator hypothesis* »)<sup>19</sup>. Dans le cadre du RBD, une corrélation a été trouvée entre la prévalence des GADA (*Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies*) et l'IMC chez les apparentés au premier degré de diabétiques de type 1<sup>20</sup>. Par ailleurs l'obésité postpubertaire inductrice

**Tableau 2 : Diabète de type 2 : expérience de l'HUDERF**

Au diagnostic	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Age	12 ans 8 mois	16 ans	9 ans 7 mois	16 ans	12 ans 10 mois	13 ans 11 mois	14 ans 9 mois
Sexe	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin	Masculin	Masculin	Masculin
Indice de Quételet (IQ) <sup>1</sup> (Kg/m <sup>2</sup> ) / percentile	22,2 / P95	39,2 / > P97 (obésité degré 2)	35,5 / > P97 (obésité degré 2)	34,2 / > P97 (obésité degré 2)	42,0 / > P97 (obésité degré 2)	51,2 / > P97 (obésité degré 2)	28,1 / > P97 (obésité grade 2)
HbA1c (%) (N < 6,2 %)	6,4	10,8	6,3	7	8	7	7,4
Présentation clinique	Bilan car IQ > P85	Bilan obésité morbide Fatigue et corps cétoniques urinaires	Bilan obésité morbide	Bilan obésité morbide	Bilan obésité morbide	Bilan obésité morbide	Bilan car prise de poids et DT2 familial
Poids naissance (g)	3220	4200	?	?	?	?	?
Nationalité	Belge	Tunisienne	Roumaine	Philippine	Roumaine	Roumaine	Marocaine
Acanthosis nigricans	-	+	+	+	+	+	-
Antécédents de DT2	+ 1 grand-parent	+ 1 grand-parent et 1 oncle	?	-	père et 1 grand-parent	mère	grands-parents
Marqueurs auto-immuns de DT1 (ICA, GADA, IA2A, IAA)	-	-	?	-	-	?	-
Marqueurs génétiques de DT1 (génotypage HLA DQ) en risque relatif	0,18	0,1	?	0,14	?	?	?
Traitement	Régime Metformine	Régime Metformine Insuline	Régime Metformine	Régime Metformine	Régime Metformine Insuline	Régime Metformine	Régime Metformine
Évolution - HbA1c (%) - IQ (kg/m <sup>2</sup> ) - traitement	5,5 < P85 Metformine	5,7 40,2 (obésité degré 2) Metformine Arrêt insuline (11 mois de traitement)	4,8 27,7 (obésité degré 1) Metformine	6,2 33,6 (obésité degré 2) Metformine	8,4 46,9 (obésité degré 2) Metformine	5,3 45,1 (obésité degré 2) Metformine Insuline Novonorm	5,7 27,1 (obésité degré 1) Metformine

<sup>1</sup> courbes de Rolland-Cachera en percentile pour l'âge et le sexe

**Tableau 3 : Classification des diabètes MODY.**

Types de MODY	Locus	Gènes mutés	Fonction	Fréquence	Présentation clinique	Traitement
MODY 1	20q13.12	HNF-1 $\alpha$	Récepteur nucléaire	5 %	Post-pubertaire – pas de symptômes – décompensation possible Seuil rénal normal Rares cas de macrosomie	- ADO - Insuline dans 30 à 40 % après 3 à 25 ans d'évolution
MODY 2	7p13	GCK <sup>2</sup>	Enzyme	20 – 50 %	Très précoce – pas de symptômes – diabète gestationnel Mutation homozygote : diabète néonatal permanent	- diététique (2/3 des cas) - ADO - Insuline
MODY 3	12q24.31	HNF-1 $\alpha$	Facteur de transcription	20 – 50 %	Post-pubertaire – pas de symptômes – décompensation possible (au diagnostic : faux type 1 dans 30 % des cas) Glucosurie (seuil rénal abaissé) – rares adénomes hépatiques	- ADO - Insuline dans 50 % des cas après 20 ans d'évolution
MODY 4	13q12.2	IPF1 <sup>3</sup> /PDX <sup>4</sup>	Facteur de transcription	Très rare	Présentation clinique tardive (hyperglycémie modérée ou diabète) Mutation homozygote découverte chez un enfant présentant une agénésie pancréatique	- diététique - ADO
MODY 5	17c12	HNF-1 $\alpha$	Facteur de transcription	5 %	Présentation clinique plutôt tardive Anomalies anatomique rénales et génitales – anomalies biologiques hépatiques	Insuline
MODY 6	2q32	NEUROD1 <sup>5</sup>	Facteur de transcription	Très rare	Diabète type 2 répondant au critère de MODY (deux familles décrites)	Insuline
MODY 7	2p25	KLF11 <sup>6</sup>	Facteur de transcription	Très Rare	Diabète type 2 répondant au critère de MODY (trois familles décrites) Régulateur négatif de la croissance des cellules exocrines pancréatiques	- Insuline - Enzymes pancréatiques
MODY 8	9q34	CEL <sup>7</sup>	Enzyme	Très rare	Dysfonction du pancréas exocrine et diabète	- Insuline - Enzymes pancréatiques
MODY X				10 – 20 %	Histoire clinique évocatrice de MODY sans mutation démontrable	- diététique - ADO - Insuline

1 : Hepatocyte Nuclear Factor, 2 : Glucokinase, 3 : Insulin Promoter Factor, 4 : Pancreatic Duodenal homeobox, 5 : Neurogenic Differentiation Factor, 6 : Kruppel-like factor 11, 7 : Carboxyl Ester Lipase, 8 : anti-diabétique oral

**Tableau 4 : MODY : expérience de l'HUDERF**

Au diagnostic	Patient 1 AD	Patient 2 DC	Patient 3 GH	Patient 4 KH	Patient 5 MM	Patient 6 SW	Patient 7 LS
Age	9 ans 10 mois	11 ans	14 ans 2 mois	10 ans 5 mois	16 ans	9 ans	13 ans 4 mois
Sexe	Masculin	Féminin	Féminin	Féminin	Féminin	Féminin	Féminin
Indice de Quételet (IQ) (Kg/m <sup>2</sup> ) / percentile	24,5 / > P 97 (obésité degré 2)	17,5 / P 50-75	23,7 / P 90-97	17 / P 50	20,2 / P 50-75	17 / P 75-90	22,8 / P 95
HbA1c (%) (N < 6,2 %)	9,7	6,6	6,9	7	10,3	8	6,5
Présentation clinique	Polyurie – Polydypsie Perte de 5 kg Cétonurie négative	Bilan perte de connaissance Glycémie à jeun 129 mg/dl	Polyurie – Polydypsie depuis 4 mois Fatigue depuis 1 an Glucosurie (médecine scolaire) Glycémie : 170 mg/dl	Prise en charge diabète diagnostiqué en Corée 6 mois auparavant. Sous ADO	Bilan urticaire Hyperglycémie à 350 mg/dl	Pathologie rénale Mutation MODY 5 connue Greffe rénale : apparition diabète secondaire à immunosuppression	Bilan car DT2 récemment diagnostiqué chez la mère
Nationalité	Turque	Belge	Marocaine	Coréenne	Belge	Belge	Bolivienne
Antécédents de diabète	Sœur et mère	Mère (DT2 à 23 ans) 1 tante (DT2 à 15 ans) et sa fille (DT2 à 13 ans), la grand mère maternelle (DT2 à 34 ans)	Mère DT2	Mère DT2	Père DT2	Père MODY 5	Mère et oncles maternels
Diagnostic au départ	Type 1	MODY	Type 1	? (en Corée)	Type 1	MODY	Type 2
Diagnostic MODY	Suspect dès le départ vu histoire familiale	Suspect vu histoire familiale	Suspect MODY ou DT2 vu IQ et besoins en insuline	Suspect MODY	Suspect MODY vu marqueurs DT1 négatifs et évolution clinique (dose insuline faible) et antécédent DT2 familial	MODY connu	Suspect MODY
Type MODY	TYPE 3	TYPE 2	TYPE 3	TYPE 3	TYPE 1	TYPE 5	TYPE 2
Délai diagnostic	4 mois	6 mois	6 mois	6 mois	7 ans	0	16 mois
Marqueurs auto-immuns de DT1 (ICA, GADA, IA2A, IAA)	-	-	?	GADA : 3,2% (N<2,6 %)	-	-	GADA : 3,1%
Traitement au départ	Régime Insuline (0,75 U/Kg/jour)	Régime	Régime Insuline (0,14 U/Kg/jour)	Régime ADO	Régime Insuline	Régime Insuline (1 U/Kg/jour)	Régime Metformine
Évolution - HbA1c (%) - traitement - clinique	6,2 Régime insuline (0,49 U/Kg/jour) Après arrêt insuline, ADO, mais reprise insuline car prise de poids (IQ 28,1 / >P 97 obésité degré 2)	6,3 Régime IQ : 16,7 / P 25-50	5,1 Régime ADO IQ : 24,1 / P 90-97	7,1 Régime ADO IQ : 18,1 / P 50-75	6,5 ADO IQ : 24,3 (adulte)	5,3 Insuline (0,16 U/Kg/jour) IQ : 15,1 / P 25-50	6,6 Metformine IQ : 24,6 / P 97
ADO : AntiDiabétique Oral							

**Tableau 5 : Caractéristiques des diabètes de types 1 et 2 chez les jeunes.**

Caractéristiques	Type 1	Type 2
Sexe	Garçons = Filles	Filles > Garçons
Age au diagnostic	Enfance et adolescence	Surtout adolescence
Groupes ethniques	Caucasiens	Noirs américains, Hispaniques
Autoimmunité	Commune	Peu fréquente
Obésité	Peu fréquente	Commune
Antécédents de diabète	Peu fréquents	Fréquents
Acanthosis nigricans	Rare	Fréquent
Ovaires polykystiques	Peu fréquents	Fréquents

d'IR, plus importante chez les hommes que chez les femmes, pourrait expliquer pourquoi le DT1 est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes après l'âge de 15 ans (rapport : 1,5) alors que la prévalence du DT1 est identique chez les garçons et les filles de moins de 15 ans. Dans le cadre hypothétique d'un « diabète double », il est intéressant de noter que l'incidence des 2 types de diabète augmente parallèlement à celle de l'obésité, et que les 2 formes de diabète se déclarent à un âge de plus en plus jeune.

La régulation du poids passe par le cerveau qui reçoit de nombreux signaux sur le statut des réserves énergétiques. Ces signaux sont produits par le tissu adipeux comme la leptine et l'interleukine 6 (IL6), par le pancréas comme l'insuline et l'amyline, ou par l'estomac comme la ghréline. Ces molécules sont transférées de la circulation vers le cerveau où elles induisent / répriment des circuits neuronaux clés qui contrôlent la prise alimentaire et la dépense énergétique<sup>21</sup>. Elles sont impliquées dans l'IR associée à l'obésité. Il semble que la graisse intra-abdominale (obésité androïde) joue un rôle majeur dans la résistance à l'action de l'insuline, par diminution de production de l'adiponectine, qui est impliquée dans la sensibilité à l'insuline. Les polymorphismes des gènes codant pour les molécules d'adiposité peuvent conduire à des situations pathologiques comme l'obésité. L'importance des facteurs génétiques est prouvée par le fait que, chez les jumeaux homozygotes, les IMC ont un coefficient de corrélation 5 fois plus élevé que chez les jumeaux dizygotes<sup>22</sup>.

En dehors de l'IR, un dysfonctionnement de la cellule  $\beta$  est évident dès le début du DT2 : diminution de la riposte insulino précoce à un sécrétagogue tel que le glucose, même si la seconde phase de la sécrétion d'insuline est souvent augmentée pour ensuite s'affaiblir avec le temps, perte de l'oscillation sécrétoire, insuffisance de transformation de la pro-insuline en insuline, etc.<sup>23</sup>. Cette absence de riposte insulino précoce après un repas provoque une hyperglycémie postprandiale due principalement à une augmentation de la production hépatique de glucose.

L'IR contribue à l'hyperglycémie postprandiale en freinant la captation du glucose par les tissus périphériques. Or, l'hyperglycémie postprandiale prolongée dans le DT2 est suspecte de favoriser les complications vasculaires<sup>24</sup>.

Si le déterminisme génétique des anomalies fonctionnelles de la cellule  $\beta$  ne fait plus aucun doute, même si les loci de susceptibilité sont mal connus, des facteurs métaboliques acquis peuvent contribuer à sa déchéance<sup>25</sup>. L'hyperglycémie modérée (110 à 125 mg/dl) entraîne une diminution des capacités de synthèse de l'insuline (glucotoxicité), alors que l'augmentation des flux d'acides gras libres (AGL) précipite l'apoptose des cellules  $\beta$  (lipotoxicité).

On a suggéré qu'il existe une association entre un petit poids de naissance, suivi d'un gain pondéral postnatal rapide, et le développement d'une obésité androïde dans l'enfance, conduisant à une IR avec hyperinsulinémie réactionnelle<sup>26</sup>.

## OBESITE ET INSULINORESISTANCE : PHYSIOPATHOLOGIE

### Adipokines

Si l'obésité est déterminée par un comportement alimentaire personnel s'inscrivant dans un environnement génétique, familial, socioéconomique, et d'autres facteurs environnementaux, il est devenu évident que l'obésité engendre des perturbations hormonales et métaboliques. Le tissu adipeux est un organe endocrinien.

L'adiponectine diminue en cas d'obésité (Figure 3). Elle a un effet insulinosensibilisant, décrit pour la première fois en 2001<sup>27-29</sup>. Chez l'homme, son rôle dans l'IR s'effectue par plusieurs mécanismes (Figure 4) :

- elle réduit le contenu tissulaire en triglycérides (TG). Une augmentation tissulaire des TG diminue l'activité de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI-3K), enzyme qui, stimulée par l'insuline, favorise la translocation du transporteur de glucose GLUT4

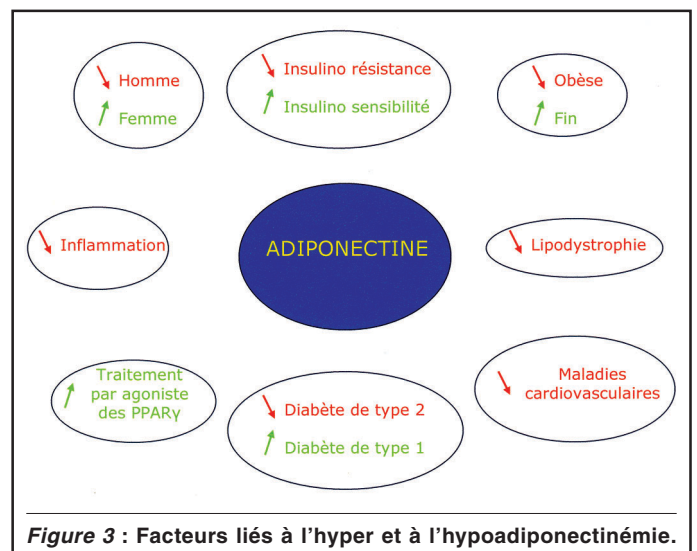
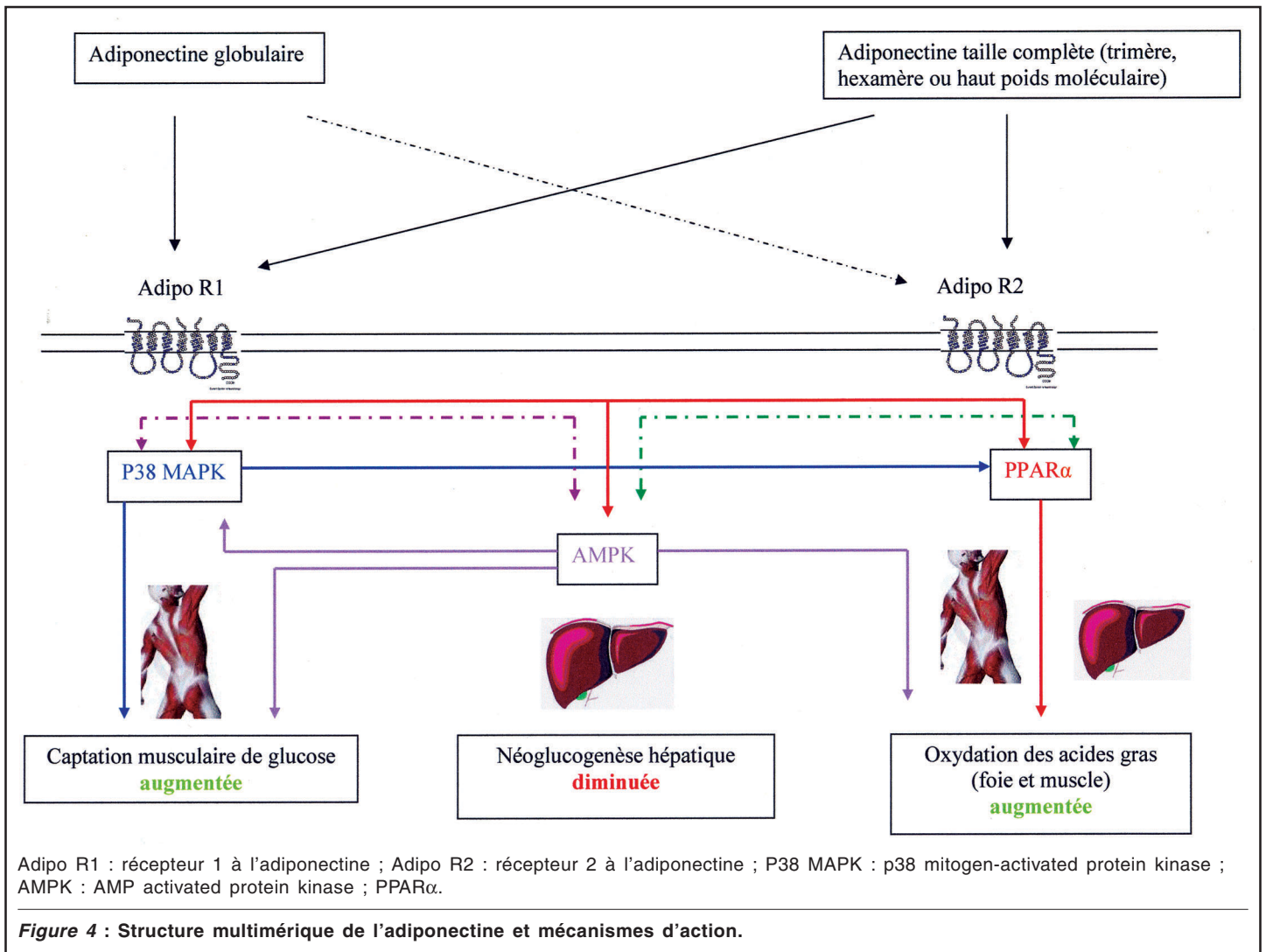


Figure 3 : Facteurs liés à l'hyper et à l'hypoadiponectinémie.



- elle augmente la combustion des AGL par activation du « Peroxysome Proliferator Activated Receptor  $\alpha$  » (PPAR $\alpha$ ) et participe par cette voie à la diminution des TG tissulaires;
- elle active l'adénosine monophosphatekinase (AMP-kinase), ce qui stimule la  $\beta$ -oxydation (diminution des TG tissulaires) et également la translocation des transporteurs GLUT4 vers la membrane plasmique. L'action de l'AMP-kinase hépatique est induite uniquement par la forme complète de l'adiponectine tandis que celle de l'AMP-kinase musculaire dépend tant de la forme complète que de la forme globulaire.

Son action peut être diminuée par le polymorphisme génétique qu'elle présente conduisant à une hypoadiponectinémie constitutionnelle. On observe également des anomalies de multimérisation donnant un tableau clinique d'hypoadiponectinémie alors que le dosage plasmatique est normal. Son action va également être modifiée par l'expression membranaire de ses récepteurs qui diminue en cas d'hyperinsulinisme.

Elle présente aussi un effet anti-athérosclérosant en inhibant l'athérosclérose et la formation de la plaque d'athérome par deux processus:

- inhibition de l'expression des cytokines inflammatoires (le facteur nucléaire  $\kappa$ B (FN $\kappa$ B), le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ),...) et des molécules d'adhésion (E-selectine, molécule d'adhésion intracellulaire-1...);
- suppression de la captation du LDL cholestérol oxydé par les macrophages.

#### Acides gras libres

La lipolyse est augmentée lors de l'obésité. Roden *et al*<sup>60</sup> ont montré que l'élévation plasmatique d'AGL cause une IR par inhibition du transport de glucose et/ou de sa phosphorylation initiale avec une réduction secondaire du taux d'oxydation du glucose et de la synthèse de glycogène musculaire.

Il semble que l'accumulation elle-même de TG dans le muscle ou le foie n'est pas directement responsable de l'IR mais ces TG sont la source de l'accumulation de plusieurs métabolites lipidiques qui peuvent inhiber le signal insulinaire en activant différentes kinases qui vont diminuer la phosphorylation tyrosine des *Insulin Receptor Substrates* (IRS) 1 et 2 qui ont un rôle clé dans la transmission du signal insulinaire.



## Inflammation

Depuis quelques années déjà, l'inflammation semble jouer un rôle majeur dans l'IR. Le TNF $\alpha$ <sup>31-33</sup> et l'IL6<sup>31</sup> sont impliqués dans l'IR. Ainsi on observe, en cas d'obésité, une augmentation de différentes cytokines (interleukine 1 (IL1) et 6, TNF $\alpha$ , protéine C-réactive ultrasensible), liée notamment à la modification de l'environnement phénotypique des macrophages du tissu adipeux (phénotype de type m1) jouant un rôle important dans les mécanismes étiologiques des complications cardiovasculaires<sup>34,35</sup>, et aussi à la stimulation des Toll-Like Receptor 4 (TLR4)<sup>36</sup> qui font partie d'une famille de récepteurs activant des voies proinflammatoires en réponse à des pathogènes microbiens. Le TLR4 lie le liposaccharide (LPS) des parois bactériennes gram négatives. Cette liaison déclenche une cascade d'activation de la transcription de gènes codant pour de nombreux effecteurs de la réponse immunitaire. La composante lipidique du LPS est suffisante pour déclencher le signal. Le rôle des AGL a été évalué par l'administration de palmitate et d'oléate (deux des acides gras les plus abondants de l'alimentation). Ces AGL sont capables d'activer les TLR4. Ainsi l'acide palmitique augmente l'ARN messager du TNF  $\alpha$  au niveau des macrophages de manière dose dépendante (mais moins efficacement que le LPS). Des AG  $\omega$ 3 polyinsaturés ne stimulent pas la synthèse du TNF $\alpha$ .

Un dialogue entre adipocytes et macrophages entretient la réponse inflammatoire et la libération d'acides gras. Les cytokines et les acides gras induisent une IR au niveau du foie, des muscles et du tissu adipeux. Les AG et les cytokines inflammatoires vont exercer leurs effets délétères en inhibant la signalisation insulínique via une inhibition de la tyrosine phosphorylation d'IRS-1, une sérine phosphorylation d'IRS-1, une augmentation de la dégradation des IRS et une diminution des ARN messagers des IRS (effet de l'IL-1).

## Sommeil et hypoxie

Plusieurs auteurs ont montré que le syndrome d'apnées obstructives du sommeil était associé à des altérations du métabolisme glucidique (IR), à des marqueurs du syndrome métabolique et à des maladies cardiovasculaires<sup>37-40</sup>, et cela indépendamment de l'IMC car observé même chez des patients non obèses<sup>41</sup>. Un traitement par *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) améliore les paramètres métaboliques d'IR sans modification de l'IMC mais bien par une diminution du tissu adipeux viscéral<sup>42</sup>. Les facteurs étiologiques faisant du syndrome d'apnées obstructives un facteur indépendant d'IR, de syndrome métabolique, de maladies cardiovasculaires sont le tonus sympathique augmenté qui active la lipolyse et l'hypoxie locale déclenchant les phénomènes inflammatoires du tissu adipeux. Plusieurs études pédiatriques confirment les observations menées dans un premier temps dans des populations adultes<sup>43-45</sup>.

## TRAITEMENT

Le traitement doit viser à une normalisation des glycémies, de l'hémoglobine glyquée (< 7 %), mais aussi des lipides sanguins (LDL cholestérol < 100mg/dl, HDL cholestérol > 40 mg/dl et TG < 150 mg/dl) et de la tension artérielle (avant 18 ans : TA < P85 pour l'âge et le sexe ; après 18 ans : TA systolique < 130 mmHg ou TA diastolique < 80 mmHg). Il faut modifier l'alimentation pour qu'elle redevienne normale, après avoir été hypocalorique pour maigrir. L'exercice physique régulier augmente la perte de calories. Il faut lutter contre la sédentarité (télévision, ordinateur,...). Une insulinothérapie transitoire est parfois nécessaire en cas d'acidocétose, mais le plus souvent on recourt à des hypoglycémisants oraux dont le premier doit être la metformine (biguanide) qui diminue la production hépatique de glucose et augmente la sensibilité musculaire à l'insuline. Elle ne provoque pas d'hypoglycémies. Son emploi est à discuter en cas de simple insulínorésistance, caractérisée par de l'hyperinsulínémie (prédiabète de type 2). La metformine reste la seule molécule autorisée en pédiatrie. Les autres hypoglycémisants oraux ont un usage pédiatrique limité<sup>46</sup> : les sulfonylurées augmentent la sécrétion d'insuline via leur liaison sur le récepteur spécifique des cellules  $\beta$ , SUR 1 ; le glibenclamide est utilisé pour la forme néonatale de diabète due à une mutation du gène KCNJ11. Les glinides, insulínosécréteurs de courte durée d'action, peuvent être utilisés dès l'âge de 12 ans. Les thiazolidinediones<sup>47</sup> qui activent les récepteurs PPAR $\alpha$  et augmentent ainsi la sensibilité insulínique n'ont pas fait l'objet d'études pédiatriques. Dans l'avenir, on espère l'arrivée rapide en pédiatrie des analogues du Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) et des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-IV (DPP-IV).

L'orlistat (inhibiteur des lipases digestives) serait actif sur le poids et l'insulínorésistance<sup>48</sup>, les études pédiatriques manquent pour nous confirmer le bénéfice précoce d'un tel traitement utilisé dans les études cliniques dès l'âge de 12 ans<sup>49</sup>. La sibutramine (anorexigène central) a été étudié chez des adolescents dès l'âge de 12 ans. Les résultats obtenus à court terme sont intéressants mais ce médicament vient d'être interdit par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) à cause du risque cardiovasculaire. Chez les diabétiques, l'hypertension artérielle peut être traitée par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Au-delà des mesures hygiéno-diététiques, l'hypercholestérolémie peut être réduite au moyen de statines.

## CONCLUSIONS

Le DT2 se développe de plus en plus chez des adolescents et même chez des enfants obèses, partout dans le monde. L'obésité est liée à des facteurs génétiques, mais aussi à une alimentation hypercalorique et à une diminution de l'activité physique. Le DT2 peut être précédé par une phase cliniquement

silencieuse d'IR qu'il faut mettre en évidence pour la corriger. Il conduit aux mêmes complications que le DT1, car elles sont secondaires à l'hyperglycémie chronique. Toutefois, l'obésité par elle-même serait un facteur supplémentaire de risque vasculaire<sup>50</sup>. L'obésité peut non seulement causer une IR et un DT2, mais également accélérer un DT1<sup>19,51</sup>. Il faudrait imposer aux industriels de l'agroalimentaire des normes contraignantes quant à l'affichage de la composition des produits, à la limitation des graisses saturées et des monosaccharides dans les aliments, à la diminution, dans les sodas, des quantités de glucose, et surtout du fructose du sirop de maïs qui favorise le gain de poids par réduction de la stimulation de l'insuline et de la leptine qui règlent la prise alimentaire<sup>52</sup>. Supprimons les distributeurs de « malbouffe » dans les écoles, piscines, hôpitaux, etc.

## BIBLIOGRAPHIE

1. International Diabetes Federation : Diabetes Atlas, fourth edition, Bruxelles 2009
2. American Diabetes Association : Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 381-9
3. Diabétologie pédiatrique. Czernichow P et Dorchy H, eds. Doin, Paris 1989 : 1-671
4. Mouraux T, Dorchy H : Le poids de l'obésité dans le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et adolescents : quand et comment le rechercher ? *Arch Pediatr* 2005 ; 12 : 1779-84
5. Dorchy H, Gorus F, Vandewalle C *et al.* : Manifestations inaugurales du diabète de type 1 chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte de moins de 40 ans. *Ann Pediatr (Paris)* 1998 ; 45 : 543-8
6. Zimmet P, Alberti K George MM, Kaufman F *et al.* : The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007 ; 8 : 299-306
7. American Diabetes Association : Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care* 2009 ; 32 (suppl 1) : 13-61
8. Sinha R, Fisch G, Teague B *et al.* : Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 802-10
9. Ten S, Maclaren N : Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 2526-39
10. Caponna R, Giannini C, de Giorgis T *et al.* : Validation of percentiles for insulin sensitivity indexes in healthy Caucasian children. *Pediatr Diabetes* 2007 ; 8 (suppl 1) : 38-9
11. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC : The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium*. *Pediatric Diabetes* 2009 ; 10 (suppl. 12) : 33-42
12. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith G : Type 2 diabetes in the child and adolescent. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium*. *Pediatric Diabetes* 2009 ; 10 (suppl. 12) : 17-32
13. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T *et al.* : The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 427-35
14. Umpaichitra V, Banerji MA, Castells S : Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002 ; 15 (suppl 1) : 525-30
15. Gorus F, Dorchy H, Keymeulen B *et al.* : Le diabète de type 1: une maladie auto-immune hétérogène, prédictible, évitable, guérissable ? *Ann Pediatr (Paris)* 1998 ; 45 : 830-42
16. Aviles-Santa L, Maclaren N, Raskin P : Immunemediated and secondary failure to oral therapy in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2004 ; 18 : 10-7
17. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE : Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 345-54
18. Morales A, Wasserfall C, Brusko T *et al.* : Adiponectin and leptin concentrations may aid in discriminating disease forms in children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 2010-3
19. Wilkin TJ : The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2001 ; 44 : 914-22
20. Weets I, Van Autreve J, Van der Auwera J *et al.* : Male-to-female excess in diabetes diagnosed in early adulthood is not specific for the immunerelated form, nor is it HLA-DQ restricted: possible relation to increased body mass index. *Diabetologia* 2001 ; 44 : 40-7
21. Canello R, Tounian A, Poitou Ch, Clément K : Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. *Diabetes Metab* 2004 ; 30 : 215-27
22. Strunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE : The body-mass index of twins who have been rare apart. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1483-7
23. Kahn SE : The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003 ; 46 : 3-19
24. Heine RJ, Balkau B, Ceriello A, Del Prato S, Horton ES, Taskinen M-R : What does postprandial hyperglycemia mean ? *Diabet Med* 2004 ; 21 : 208-13
25. Pinget M, Boullu-Sanchis S : Les bases physiologiques des troubles de l'insulinosécrétion. *Diabetes Metab* 2002 ; 28 (suppl 6) : 21-32
26. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM *et al.* : Insulin sensitivity and insulin secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia* 2004 ; 47 : 1064-70
27. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S *et al.* : Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 2005-10
28. Yamauchi T, Kamon J, Waki H *et al.* : The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med* 2001 ; 7 : 941-6
29. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE : The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001 ; 7 : 947-53
30. Roden M, Price TB, Perseghin G *et al.* : Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996 ; 12 : 2859-65
31. Eldor R, Raz I : Lipotoxicity versus adipotoxicity - The deleterious effects of adipose tissue on beta cells in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2006 ; 74 (suppl 1) : S 3-8
32. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM : Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 1543-9

33. Zhang S, Kim KH : Tnf-alpha inhibits glucose-induced insulin secretion in a pancreatic beta-cell line (ins-1). FEBS lett 1995 ; 377 : 237-9
34. Aron-Wisniewsky J, Tordjman J, Poitou C *et al.* : Human adipose tissue macrophages: m1 and m2 cell surface markers in subcutaneous and omental depots and after weight loss. J Clin Endocrinol Metab 2009 ; 94 : 4619-23
35. Lumeng CN, DelProposto JB, Westcott DJ, Saltiel AR : Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. Diabetes 2008 ; 57 : 3239-46.
36. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS : TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. J Clin Invest 2006 ; 116 : 3015-25
37. Mary S, Bin L, Matthew M, Wah K, Kenneth W, Karen S : Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. Am J Respir Crit Care Med 2002 ; 165 : 670-6
38. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P *et al.* : Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J 2003 ; 22 : 156-60
39. Punjabi N, Shahar E, Redline S *et al.* : Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. The Sleep Heart Health Study. Am J Epidemiol 2004 ; 160 : 521-30
40. Coughlin S, Mawdsley L, Mugarza J, Calverley P and Wilding J : Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. European Heart Journal 2004 ; 25 : 735-41
41. Kono M, Tatsumi K, Saibara T *et al.* : Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. Chest 2007 ; 131 : 1387-92
42. Chin K, Shimizu K, Nakamura T *et al.* : Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. Circulation 1999 ; 100 : 706-12
43. Körner A, Kratzsch J, Gausche R *et al.* : Metabolic syndrome in children and adolescents – risk for sleep-disordered breathing and obstructive sleep-apnoea syndrome ? Arch Physiol Biochem 2008 ; 114 : 237-43
44. Larkin E, Rosen C, Kirchner L *et al.* : Variation of C-reactive protein levels in adolescents. Association with sleep-disordered breathing and sleep duration. Circulation 2005 ; 111 : 1978-84
45. Redline S, Storfer-Isser A, Rosen C *et al.* : Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents. Am J Respir Crit Care Med 2007 ; 176 : 401-8
46. Tenoutasse S : Traitements médicaux de l'insulinorésistance. Rev Med Brux 2009 ; 30 : 126-8
47. Monnier L, Sauvanet J-P : Pioglitazone, insulinoinsensibilité et diabète de type 2 : données récentes. Ann Endocrinol 2004 ; 65 : 136-48
48. Kelley DE, Kuller LH, Harper P, Mancino J, Kalhan S : Effects of moderate weight loss and Orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004 ; 27 : 33-40
49. Burniat W : Traitements médicaux de l'obésité. Rev Med Brux 2009 ; 30 : 124-6
50. Dorchy H, Claes C, Verougstraete C : Risk factors of developing proliferative retinopathy in type 1 diabetic patients. Role of BMI. Diabetes Care 2002 ; 25 : 798-9
51. Waldhör T, Schober E, Rami B : Regional distribution of risk for childhood diabetes in Austria and possible association with body mass index. Eur J Pediatr 2003 ; 162 : 380-4
52. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM : Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic obesity. Am J Clin Nutr 2004 ; 79 : 537-43

**Correspondance et tirés à part :**

T. MOURAUX  
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola  
Clinique de diabétologie  
Avenue J.J. Crocq,15  
1020 BRUXELLES  
Courriel : Thierry.Mouraux@huderf.be

Travail reçu le 10 septembre 2009 ; accepté dans sa version définitive le 5 février 2010.