

Phénotypes asiatiques du diabète : problèmes et opportunités

Juliana CN Chan, Roseanne Yeung et Andrea Luk



L'Asie abrite deux tiers de la population mondiale et les deux pays les plus peuplés, l'Inde et la Chine, subissent des transitions socioéconomique, technologique et culturelle rapides. Si ces transitions ont atténué la pauvreté, elles ont également eu des conséquences sanitaires majeures.¹ Sur les 382 millions de personnes atteintes de diabète en 2013, plus de 200 millions vivent en Asie, notamment dans quatre des dix pays enregistrant le plus de cas de diabète : la Chine, l'Inde, l'Indonésie et le Japon.¹ La gravité de ce problème transparait clairement en Chine, l'étude nationale la plus récente ayant établi que 12 % des personnes souffrent de diabète et 50 % de prédiabète.² Le fait que le diabète touche des personnes plus jeunes en Asie est particulièrement préoccupant. En effet, la majorité des personnes atteintes de diabète ont entre 40 et 59 ans, contre plus de 60 ans en Europe (Figure 1).³

D'un point de vue biologique, des données probantes montrent que les Asiatiques ont plus de risque de développer le diabète que

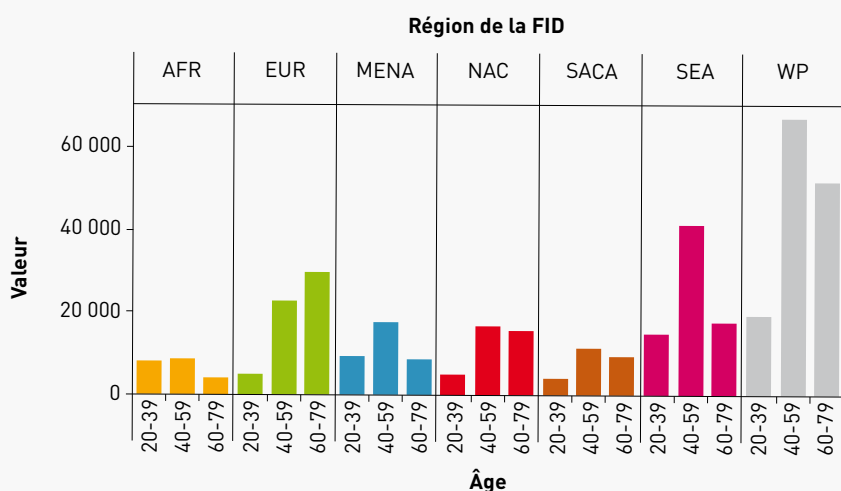
leurs homologues caucasiens à indice de masse corporelle ou tour de taille égal.⁴ Cette situation serait en partie due à leur tendance à stocker la graisse au niveau viscéral plutôt que sous-cutané, de sorte qu'elle n'est pas prise en compte par les mesures traditionnelles de l'adiposité, telles que l'indice de masse corporelle et le tour de taille.⁵ Par ailleurs, même chez les sujets relativement minces, les Asiatiques présentent une plus grande insulino-résistance que les non-Asiatiques, ainsi que des taux supérieurs d'acides gras libres et de marqueurs inflammatoires.⁶ Enfin, les sujets asiatiques affichent des excursions glycémiques plus importantes lors de tests oraux de la glycémie, ce qui laisse entendre que la fonction des cellules bêta en vue de surmonter l'insulino-résistance est moindre que chez les sujets non asiatiques. Ces différences biologiques font que les Asiatiques ont plus de risque de développer le diabète en présence de facteurs de stress externes, tels que l'obésité.^{7,8} Des exemples de caractéristiques cliniques courantes au sein des populations asiatiques atteintes de diabète – ou « phénotypes asiatiques » – sont proposés dans le Tableau.

Le diabète et ses comorbidités

Le diabète est un trouble du métabolisme de l'énergie qui influe sur la survie. Quel que soit l'apport et les dépenses énergétiques, le taux de glycémie doit être maintenu en permanence entre 5 et 8 mmol/l par des interactions complexes entre l'insuline, la seule hormone capable de réduire la glycémie, et de nombreuses autres hormones de stress ayant tendance à l'augmenter. Le non-maintien de ce délicat équilibre se traduit par des hyperglycémies chroniques qui, au fil du temps, provoquent des lésions vasculaires et nerveuses généralisées, associées à la défaillance de multiples organes.⁹

Par conséquent, un diabète non diagnostiqué, non traité ou non contrôlé peut réduire l'espérance de vie de six ans en moyenne. En Asie, 1-3 % des personnes atteintes de

Figure 1. Distribution du diabète par région et par groupe d'âge, avec les régions Asie du Sud-Est (SEA) et Pacifique occidentale (WP) en tête en termes de nombre de personnes atteintes de diabète, en particulier dans le groupe d'âge des 40-59 ans (Fédération internationale du diabète)



Source : Atlas du diabète de la FID, 6^e édition. Fédération Internationale du Diabète. Bruxelles, 2013. www.idf.org/diabetesatlas

diabète meurent chaque année.¹⁰ Cependant, le développement socioéconomique et les cultures très diversifiées, ainsi que des différences subtiles au niveau de la constitution génétique se traduisent par de nombreux sous-phénotypes et conséquences au sein des populations asiatiques. Par exemple, en Asie de l'Est et du Sud-Est, caractérisée par une alimentation traditionnelle riche en glucides et en sodium et pauvre en lipides, la faible incidence de maladies coronariennes et la prévalence élevée de l'hypertension pourraient donner lieu à des taux élevés de maladies rénales, tandis que les maladies coronariennes demeurent une cause importante de décès parmi les populations sud-asiatiques.¹¹

En Asie, la relation entre diabète et cancer constitue une menace sanitaire majeure. Les infections endémiques secondaires et les toxines environnementales pourraient en effet contribuer au taux élevé de cancer dans la région, encore amplifié par l'environnement métabolique anormal associé au diabète et à l'obésité. Dans ce contexte, en particulier dans les régions où l'accès à des médicaments, la revascularisation et le remplacement rénal sont limités (îles du Pacifique, par ex.), l'insuffisance rénale terminale, les accidents cérébrovasculaires, la

septicémie et l'amputation des jambes sont souvent les principales causes de décès. Dans les régions plus développées, qui bénéficient de meilleurs soins de santé, les maladies coronariennes, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique et le cancer sont devenus des causes majeures de mortalité et de morbidité prématurée chez les Asiatiques atteints de diabète de type 2.^{1,9}

Ces conséquences potentiellement mortelles du diabète sont particulièrement importantes chez les jeunes, qui sont confrontés à la condition sur une longue durée. Ces jeunes constituent un défi thérapeutique majeur dans la mesure où ils affichent souvent un faible contrôle sur les facteurs de risque, de faibles taux de suivi au sein du système de soins de santé et un faible respect du traitement. Outre le caractère silencieux et non urgent du diabète et de ses facteurs de risque, des priorités contradictoires, la difficulté à accepter une maladie à vie et l'intervention retardée des prestataires de soins sur certains effets indésirables à long terme incertains des traitements chroniques peuvent expliquer en partie le contrôle sous-optimal chez les jeunes.¹²

Lors d'une étude de suivi de neuf ans sur plus de 2 000 Chinois diagnostiqués avant l'âge de

40 ans, 10 % souffraient de diabète de type 1, 60 % étaient des patients atteints de diabète de type 2 en surpoids et 30 % des patients atteints de diabète de type 2 de poids normal. Les patients atteints de diabète de type 2 en surpoids affichaient le profil métabolique le plus mauvais, avec un risque 15 fois plus élevé de maladies cardiovasculaires et 5 fois plus grand d'insuffisance rénale par rapport à ceux atteints de diabète de type 1, qui enregistraient les taux d'événements les plus bas.¹²

Hétérogénéité du diabète chez les jeunes et les jeunes adultes

Diabète de type 1

Chez les Caucasiens, la majorité des personnes diagnostiquées avant l'âge de 40 ans sont atteintes de diabète de type 1 auto-immune et présentent des symptômes aigus tels qu'une soif, une perte de poids, un besoin fréquent d'uriner, un pré-coma ou un coma. En revanche, moins de 10 % des jeunes asiatiques atteints de diabète présentent un diabète de type 1 typique. En comparaison avec un taux de diagnostic de 4-45 par 100 000 années-personnes au sein de la population européenne, le taux de diagnostic correspondant du diabète de type 1 à l'enfance était de 2 par 100 000 années-personnes au Japon.¹

Diabète de type 2

Si l'incidence du diabète de type 1 est restée stable au fil du temps chez les enfants et adolescents asiatiques, celle du diabète de type 2 a en revanche doublé, voire triplé dans certains pays, reflétant en cela la hausse du taux d'obésité chez les enfants. Avec l'introduction de programmes de dépistage de la glycémie dans l'urine dans des pays tels que le Japon et Taiwan, un plus grand nombre de cas de diabète de type 2 à l'enfance sont aujourd'hui dépistés, avec un taux de 3 pour 100 000 années-personnes au Japon.^{13,14} La Chine a fait état d'un taux de diabète de type 2 de 4-6 % pour le groupe d'âge des 18-40 ans. Des caractéristiques du syndrome métabolique sont par ailleurs présentes chez

Tableau. Exemples de caractéristiques cliniques des populations asiatiques atteintes de diabète – ou « phénotypes asiatiques » – susceptibles de toucher les populations subissant une acculturation et une transition socioéconomique rapides

Faible indice de masse corporelle
Augmentation de la graisse corporelle, en particulier de la graisse viscérale
Taux élevé d'obésité centrale et de syndrome métabolique
Marqueurs inflammatoires en hausse
Réponse insuffisante des cellules bêta pour contrer la résistance à l'insuline
Faible taux de diabète de type 1 auto-immune
Taux élevé de diabète de type 2 apparu à un jeune âge
Taux élevé d'obésité à l'enfance
Risque élevé de diabète gestationnel
Disparités sociales et stress psychosocial
Risque élevé de maladies rénales
Taux élevé de cancer, en particulier d'origine virale, tel que le cancer du foie



Le Professeur Juliana Chan (à gauche) avec sa patiente Mme Lee Hei-Ting (au centre) et Mme Kitman Loo (à droite) au Prince of Wales Hospital de l'Université chinoise de Hong Kong.

un pourcentage substantiel de ces jeunes au moment du diagnostic du diabète.²

Problèmes liés à la classification du diabète

Compte tenu de la hausse de la prévalence de l'obésité, les manifestations atypiques du diabète avec des caractéristiques propres au type 1 et au type 2, également appelées « double diabète », sont de plus en plus fréquentes et reflètent les problèmes que pose une condition soumise à des changements de style de vie liés à la modernisation, entre autres changements séculiers. L'évolution du diabète pose des problèmes diagnostiques et thérapeutiques, et exige une modification de nos systèmes de classification traditionnels pour prendre en compte les types émergents.¹⁵

En outre, les avancées au niveau du test des anticorps et des mesures des hormones en laboratoire nous permettent de mieux caractériser le diabète auto-immune, même si des lacunes importantes subsistent. Dans une vaste étude chinoise impliquant des sujets atteints de diabète dépourvus de cétose de plus de 30 ans, 6 % ont été considérés comme présentant un diabète LADA (*Latent Auto-immune Diabetes of Adults* ou diabète auto-

immun latent de l'adulte) sur la base de la positivité des anticorps anti-acide glutamique décarboxylase (GADA).¹⁶ Ces sujets avaient également tendance à afficher un indice de masse corporelle inférieur et un moindre risque de développer le syndrome métabolique, associé à une insuffisance majeure de cellules bêta. Un pourcentage important de patients chinois atteints de diabète de type 2 sont toutefois minces, avec de faible taux de peptide C au moment du diagnostic, et ont de lourds antécédents familiaux de diabète, mais n'affichent aucune auto-immunité basée sur l'absence d'anticorps anti-îlots de Langerhans dans la circulation. D'autres études génétiques de grande envergure et basées sur la famille ont permis d'identifier des variations génétiques impliquées dans la biologie des cellules bêta et le métabolisme des protéines qui corroborent leur rôle causal, en particulier chez les jeunes sujets atteints d'un diabète familial.^{17,18}

Des progrès en génétique ont également permis de mieux caractériser et classer le diabète. Au début des années 1990, des études de petites séries de cas ont montré que 10-20 % des jeunes adultes asiatiques diagnostiqués avant l'âge de 40 ans présentaient un

diabète monogénique (forme de diabète due à la mutation d'un gène unique). Contrairement à la plupart des patients atteints de diabète de type 2, ces sujets sont souvent minces et ne parviennent pas à contrôler leur glycémie au moyen de médicaments oraux uniquement, de sorte qu'ils ont besoin d'insuline pour contrôler leur condition plus tôt que dans le cas du diabète de type 2.¹⁹ L'accès à des tests génétiques pour ces sous-types reste un obstacle pour la majorité des Asiatiques, mais on espère que le coût et la disponibilité de ces tests s'amélioreront à mesure que la technologie progresse. Les études génétiques en cours et futures permettront de mieux caractériser les sous-ensembles de diabète et les thérapies ciblées, de façon à proposer un traitement plus personnalisé.

Nature et alimentation

Outre les causes génétiques, nous reconnaissons aujourd'hui l'influence de l'épigénétique, c'est-à-dire l'impact des expositions environnementales ou d'ordre alimentaire sur l'expression génique. Par exemple, l'exposition du fœtus à une malnutrition de la mère pendant la grossesse peut se traduire par un phénotype fœtal favorisant la survie dans un

environnement pauvre en nutriments mais augmentant considérablement le risque de diabète et de maladies cardiovasculaires ou rénales en période d'abondance de nutriments. Les femmes asiatiques affichent une prévalence élevée de diabète gestationnel, un autre facteur de risque important en termes de développement futur du diabète dans le fœtus. La santé métabolique à l'enfance a également été associée à un risque futur d'obésité et de diabète, l'obésité à l'enfance augmentant le risque de développement futur du diabète. Ces facteurs se traduisent par une hausse du diabète transgénérationnel, et l'apparition de la condition toujours plus tôt, ce qui crée un cercle vicieux de « diabète engendrant le diabète. »²⁰

Alors que le diabète était une « maladie des riches » en Asie, il évolue peu à peu en «

maladie des pauvres », ainsi qu'on peut le voir dans les sociétés plus riches, en raison de la combinaison de divers facteurs : pauvreté, mauvaise éducation, aliments de mauvaise qualité et niveau élevé d'inactivité physique. L'absence de sensibilisation et d'éducation à la santé se traduit souvent par des taux élevés de tabagisme, la consommation d'aliments caloriques, une mauvaise hygiène de sommeil et des périodes de sédentarisme devant l'ordinateur ou la télévision. À ces styles de vie néfastes peut s'ajouter le stress psychosocial lié à l'acculturation rapide.²¹ En outre, l'exposition chronique à des infections mineures endémiques (hépatite B, par exemple) et à des polluants environnementaux peut se traduire par des réponses neuro-hormonales anormales se manifestant sous la forme d'une obésité, d'un syndrome métabolique et d'un diabète.¹¹

Réduction des disparités sociales et mise en place de systèmes pour prévenir l'évitable

Des progrès notables ont été faits pour comprendre l'évolution naturelle et la gestion du diabète et de ses complications. Sur le plan de la santé publique, la réduction de la pauvreté, des disparités sociales et de l'ignorance en matière de santé au moyen d'une stratégie multisectorielle²² et du recours à une approche tout au long de la vie, avec notamment la prise en charge de la santé de la mère et de l'enfant, des programmes de vaccination, des politiques nutritionnelles, une couverture universelle de l'éducation et de la santé, le contrôle du tabagisme et la planification urbaine, sont requises pour créer un environnement favorable à la santé. Pour protéger les plus vulnérables, des programmes décentralisés de dépistage et de soutien ciblant les populations difficiles à atteindre, telles que les travailleurs manuels, les



Mme LeeHei-Ting a vu son diabète de type 2 diagnostiqué à l'âge de 28 ans et est passée à l'insuline huit ans plus tard. Elle est prise en charge par un centre du diabète multidisciplinaire et a reçu une éducation, combinée à des évaluations régulières complètes des facteurs de risque/complications et à la réalisation de plusieurs objectifs thérapeutiques. Elle a mené une vie professionnelle active et a élevé trois enfants. Aujourd'hui âgée

de 60 ans, elle offre un soutien à ses pairs depuis sa pension. Sur cette photo, Mme Lee discute de ses rapports personnalisés avec le Professeur Juliana CN Chan et Mme Kitman Loo, une infirmière spécialisée en diabète au sein du Prince of Wales Hospital de l'Université chinoise de Hong Kong, un centre d'éducation de la FID.

personnes socialement déshéritées et les isolés pourraient déboucher sur le dépistage d'un nombre élevé de cas positifs en vue d'une intervention précoce. Ces programmes doivent être intégrés dans un système de soins de santé transparent en vue de permettre l'introduction de mesures d'intervention éprouvées (changements structurés de style de vie et pharmacothérapie précoce, par exemple) de manière opportune de façon à prévenir l'aggravation silencieuse de la maladie associée à une présentation tardive.^{1,23}

Bien que le diabète et ses complications puissent être dans une large mesure évités et traités, une lourde tâche nous attend : traduire les données probantes existantes en pratique clinique.²⁴ Pour ce faire, nous devons mettre au point des solutions innovantes qui permettront aux personnes atteintes de diabète ou à risque de disposer des informations nécessaires pour changer de comportement, réduire les risques et gérer leur santé. Les prestataires de soins ont besoin des informations requises pour classer les risques, évaluer les besoins et personnaliser l'intervention. Compte tenu de l'ampleur croissante du problème et de la nécessité de soutenir nos systèmes de soins de santé, les décideurs et les organismes payeurs ont besoin d'informations pour assurer le dépistage précoce de ces personnes et leur traitement sur plusieurs fronts (HbA_{1c}, pression artérielle, cholestérol LDL) afin de réduire le risque de complications onéreuses et difficiles à traiter. Pour atteindre ces objectifs liés, la mise en place d'une stratégie à plusieurs facettes incluant un changement des méthodes de travail, la délégation de tâches, la gestion des cas, un registre, une aide à la prise de décisions, l'autonomisation du patient et une évaluation continue sont quelques mesures qui se sont avérées efficaces en vue d'améliorer le contrôle des facteurs de risque (Figure 2).²⁵

Une épidémie est généralement causée par des changements rapides de l'écologie de

Figure 2. Les nombreux problèmes (figure du haut) et opportunités (figure du bas) associés à l'épidémie de diabète en Asie



*Infections légères, polluants et toxines environnementales, notamment



*Contrôle du tabagisme, politiques d'alimentation, santé de la mère et de l'enfant, renforcement des capacités, intervention sur le lieu de travail/à l'école, soins de santé et réforme du financement, notamment

la population hôte entraînant une mauvaise adaptation biologique.²⁶ En Asie, la modernisation rapide et le passage d'un environnement peu calorique à très calorique a conduit à des taux élevés de syndrome métabolique et de diabète. Selon la combinaison et l'évolution des facteurs de stress externes, tels que l'infection, la pollution, l'alimentation, le style de vie, le stress psychosocial et l'accès aux soins, des sujets présentant une prédisposition génétique peuvent afficher des résultats cliniques différents, allant de la préservation de leur santé à la défaillance de plusieurs organes. Ces caractéristiques cliniques ont également été constatées chez les Indiens Pima et les populations indigènes ayant connu une acculturation rapide, ce qui laisse entendre que ces « phénotypes asiatiques » pourraient également apparaître dans d'autres économies émergentes, chacun avec des caractéristiques et des nuances propres.⁹

En cours des trente dernières années, le caractère multidimensionnel de cette épidémie, avec notamment des facteurs sociétaux, technologiques et comportementaux, a continué à s'étendre en Asie. Il convient toutefois de noter que l'Asie s'est montrée à la hauteur et offre des exemples notables de prévention : contrôle du tabagisme en vue de réduire le risque mondial, programmes nationaux de dépistage du diabète chez les enfants, programmes de modification du style de vie pour prévenir le diabète, technologies de l'information pour l'intégration des soins avec aide à la prise de décisions, registres du diabète à des fins d'assurance qualité et soins collaboratifs basés sur un protocole pour la prévention des complications du diabète. Bien que les différents pays et régions d'Asie en soient à différents stades de l'évolution de leur santé, l'épidémie du diabète en Asie a fourni de nombreuses données utiles en vue d'atteindre notre objectif commun, qui est d'inverser cette tendance malheureuse pour offrir de nouveaux espoirs par le biais de changements au niveau de la société, du système et de l'individu.¹

Juliana CN Chan, Roseanne Yeung et Andrea Luk

Juliana CN Chan est professeur de médecine et de thérapeutique au sein du centre international d'éducation au diabète du *Prince of Wales Hospital* de l'Université chinoise de Hong Kong, à Hong Kong SAR, en Chine.

Roseanne Yeung est chercheuse invitée en endocrinologie au sein du centre international d'éducation au diabète du *Prince of Wales Hospital* de l'Université chinoise de Hong Kong, à Hong Kong SAR, en Chine.

Andrea Luk est consultante associée au sein du centre international d'éducation au diabète du *Prince of Wales Hospital* de l'Université chinoise de Hong Kong, à Hong Kong SAR, en Chine.

Références

1. Chan JC, Cho NH, Tajima N, et al. Diabetes in the western pacific region – past, present and future. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j>
2. Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA* 2013; 310: 948-59.
3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 6th edn*. IDF: Brussels, 2013.
4. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 2006; 368: 1681-8.
5. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93: S9-30.
6. King GL, McNeely MJ, Thorpe LE, et al. Understanding and addressing unique needs of diabetes in Asian Americans, native Hawaiians, and Pacific Islanders. *Diabetes Care* 2012; 35: 1181-8.
7. Ma RC, Chan JCN. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Annals of New York Academy of Sciences* 2013; 1281: 64-91.
8. Ramachandran A, Ma RC, Snehalatha C. Diabetes in Asia. *Lancet* 2010; 375: 408-18.
9. Kong APS, Xu G, Brown N, et al. Diabetes and its comorbidities – where East meets West. *Nature Review Endocrinology* 2013; 9: 537-47.
10. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *NEJM* 2011; 364: 829-41.
11. Chan JC, Malik V, Jia W, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA* 2009; 301: 2129-40.
12. Luk AO, Lau ES, So WY, et al. Prospective study on the incidences of cardiovascular-renal complications in Chinese patients with young-onset type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 149-57.
13. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, et al. Epidemiology of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Japanese children. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 24: S7-13.
14. Wei J, Sung F, Lin C, et al. National surveillance for type 2 diabetes mellitus in Taiwanese children. *JAMA* 2003; 290: 1345-50.
15. Pozzilli P, Guglielmi C. Double diabetes: a mixture of type 1 and type 2 diabetes in youth. *Endocr Dev* 2009; 14: 151-66.
16. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, et al. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study. *Diabetes* 2013; 62: 543-50.
17. Kong APS, Chan JCN. Other disorders with type 1 phenotype. In Holt R, Goldstein B, Flyvbjerg A, Cockram CS, eds. *Textbook of Diabetes, 4th edn*. Wiley-Blackwell. UK, 2010.
18. Chan JC, Ng MC. Lessons learned from young-onset diabetes in China. *Current Diabetes Reports* 2003; 3: 101-7.
19. Chan WB, Tong PC, Chow CC, et al. The associations of body mass index, C-peptide and metabolic status in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 2004; 21: 349-53.
20. Ma RC, Chan JC, Tam WH, et al. Gestational diabetes, maternal obesity, and the NCD burden. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2013; 56: 633-41.
21. Fisher EB, Chan JCN, Nan H, et al. Co-occurrence of diabetes and depression: conceptual considerations for an emerging global health challenge. *Journal of Affective Disorders* 2012; 142: S56-66.
22. LaVeist TA, Thorpe RJ Jr, Galarraga JE, et al. Environmental and socio-economic factors as contributors to racial disparities in diabetes prevalence. *Journal of General Internal Medicine* 2009; 24: 1144-8.
23. *Western Pacific Declaration on Diabetes Steering Committee. Plan of Action (2006–2010) for the Western Pacific Declaration on Diabetes: from Evidence to Action*. World Health Organization Western Pacific Regional Office. Manila, 2008. www.wpdd.org
24. Chan JC. Diabetes and noncommunicable disease: prevent the preventables. *JAMA* 2013; 310: 916-7.
25. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2252-61.
26. Diamond JM. Diabetes running wild. *Nature* 1992; 357: 362-3.