

# Diagnostic positif et étiologique du diabète (233f)

Professeur Pierre Yves BENHAMOU

Février 2005

## Mots-clés :

Diabète.

## 1. Introduction

### 1.1. Définition

Le diabète repose sur la mise en évidence à au moins 2 reprises de glycémies anormales. Il est affirmé dans l'un des 3 cas suivants :

- Si à des symptômes cliniques évocateurs est associée une glycémie au hasard supérieure à 2 g/l (11,1 mM)
- Si la glycémie à jeun est supérieure à 1,26 g/l (7 mM)
- Si la glycémie à 2h sous OGTT est supérieure à 2 g/l

Statut	Glycémie à jeun	Glycémie 2 h
Normal	< 110 mg/dl	< 140 mg/dl
Diabète	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl
Anomalies de la glycorégulation	≥ 110 et 126 mg/dl (hyperglycémie à jeun)	≥ 140 et < 200 mg/dl (intolérance au glucose)

### 1.2. Dépistage du diabète

- Le rapport coût-bénéfice dépend de la prévalence locale.
- Aux USA, l'ADA recommande une glycémie à jeun depuis 8 h ou une glycémie sous 75 g de glucose chez tout adulte de plus de 45 ans tous les 3 ans.
- En France, il faut prendre en compte les facteurs de risques :
  - Surpoids
  - Terrain familial de diabète
  - Macrosomie fœtale
  - Facteurs de risque cardio-vasculaires : HTA ; dyslipidémie, UAE, tabac

## 2. Classification des diabètes

### 2.1. Le diabète de type 1

Il est lié à la destruction des cellules bêta. :

- Type 1a : origine autoimmune (rapide/enfant – lent/adulte/LADA)
- Type 1 b : idiopathique

### 2.2. Les diabètes de type 2

C'est l'association variable :

- d'une insulino-résistance
- et d'un défaut de l'insulinosécrétion

### 2.3. Autres types spécifiques

Défauts génétiques de l'insulinosécrétion

- Diabète MODY
- Diabète mitochondrial

Défauts génétiques de l'insulinosensibilité :

- Syndrome d'insulino-résistance de type A (matation IRéc, obésité, acanthosis)
- Lepréchaunisme, syndrome de Robson Mendenhall
- Diabète lipoatrophique congénital, sporadique

Diabète secondaire à une pancréatopathie exocrine :

- Pancréatite aiguë, chronique, calcifiante ou non
- Pancréatite fibrocalculeuse de malnutrition
- Cancer du pancréas exocrine
- Mucoviscidose

Diabète secondaire à une endocrinopathie

- Hypercorticisme (Cushing)
- Acromégalie
- Hémochromatose
- Autres (rares) : phéo, glucagonome,...

Diabète induit par un toxique ou un médicament :

- Glucocorticoïdes (+ stress)
- Asparaginase, interféron alpha, pentamidine
- Analogues nucléosiques antirétroviraux et antiprotéases (HIV)
- Hydantoïne, Acide nicotinique, clopazine, Diazoxide
- Thiazidiques, beta et alpha-bloquants

Diabète secondaire à une infection :

- Rubéole congénitale
- Cocksackie B, CMV
- Adénovirus, oreillons

Formes autoimmunes rares :

- Syndrome de Hirata (hypoglycémie autoimmune > diabète)
- Syndrome insulino-résistance de type B (Ac anti Réc Ins)
- Syndrome de Stiff-Man

Autres syndromes génétiques :

- Trisomie 21, Syndrome de Klinefelter, syndrome de Turner
- Ataxie de Friedreich, Chorée de Huntington
- Dystrophie myotonique
- Syndrome de Wolfram, Laurence-Moon, Prader-Willi

- Porphyrie

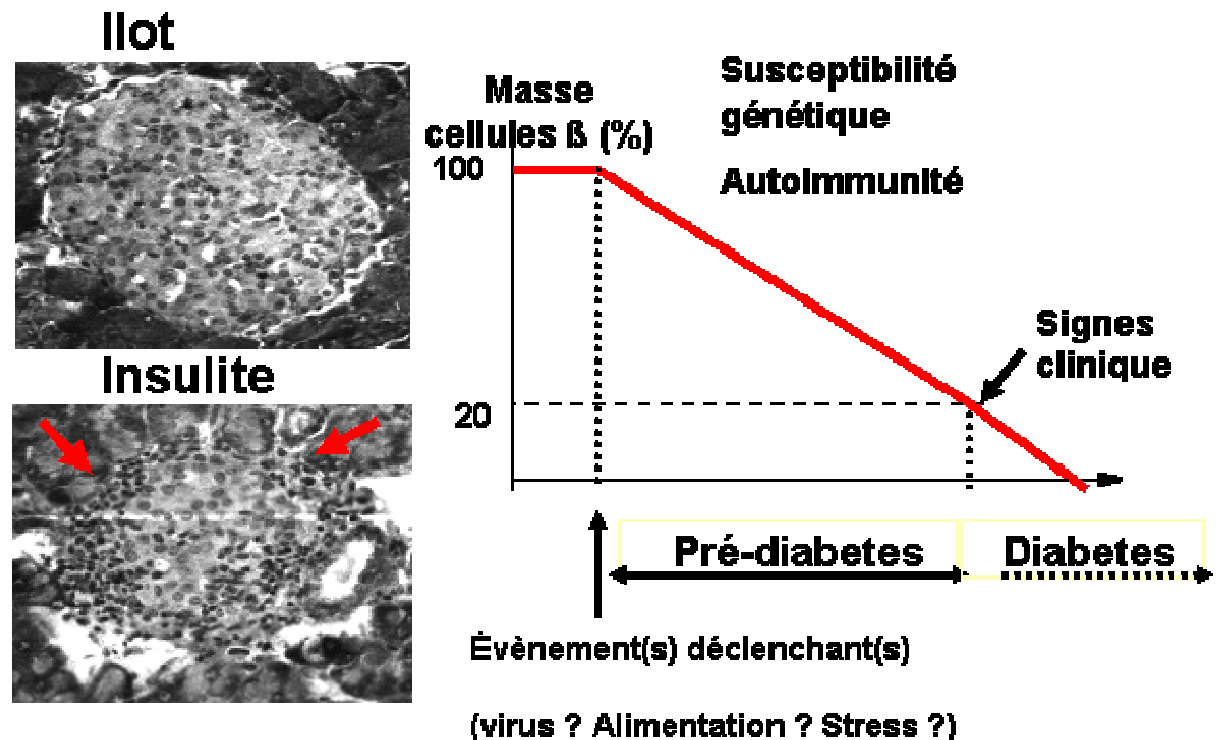
Diabète gestationnel

### 3. Le diabète de type 1, en France

#### 3.1. Quelques chiffres

- Augmentation de l'incidence
- Plus de 7 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants chez les moins de 20 ans.
- Plus de 4000 nouveaux cas par an en France
- 200 000 patients vs 2 millions diabétiques de type 2.
- Traitement palliatif = compromis :
  - Contrôle de la glycémie optimale
  - Risque de complications
  - Risque hypoglycémique
  - Contraintes/ qualité de vie
  - Retentissement socioéconomique

#### 3.2. Histoire naturelle



Photos et graphique : [Evolution de la masse de cellules Bêta au cours de l'histoire naturelle des diabètes](#)  
(P.Y. Benhamou)

#### 3.3. Prédisposition génétique

GENES DE PREDISPOSITION AU DIABETE DE TYPE 1 CHEZ L'HOMME

	Région	Gène le plus proche
IDDM 1	6p21 (HLA)	<i>DQB, TNF</i>
IDDM 2	11p15.5	<i>Insuline</i>
IDDM 3	15q26	<i>IGF1R</i>
IDDM 4	11q13	<i>FGF3</i>
IDDM 5	6q25	<i>ESR</i>
IDDM 7	2q31-q33	<i>IL1R1</i>
IDDM 8	6q27	
IDDM 11	14q24.3-14q31	
IDDM 12	2q33	<i>CTLA4/CD28</i>
IDDM 13	2q33-35	<i>IGFBP2</i>
<i>IDDM 15</i>	<i>6q21</i>	

<i>Haplotypes HLA et diabète de type 1</i>			
<i>RISQUE ELEVE</i>			
DR3	DRB1*0301	DQA1*0501	<i>DQB1*0201</i>
DR4	DRB1*0402	DQA1*0301	<i>DQB1*0302</i>
DR4	DRB1*0402	DQA1*0301	<i>DQB1*0302</i>
<i>RISQUE MODERE</i>			
DR8	DRB1*0801	DQA1*0401	<i>DQB1*0402</i>
DR2	DRB1*1501	DQA1*0102	<i>DQB1*0502</i>
<i>RISQUE FAIBLE OU PROTECTION</i>			
DR2	<i>DRB1*1501</i>	<i>DQA1*0102</i>	<i>DQB1*0602</i>

### 3.4. Epidémiologie

- Forme juvénile : max 5 – 30 ans
  - En fait : seulement 25 à 50 % après 20 ans
  - La majorité survient avant 12 ans
  - Age moyen de survenue : 10-11 ans
- Forme rarement familiale (5%), le plus souvent sporadique
- Incidence très variable d'un pays à l'autre (× 4)
  - Notion de gradient nord-sud et d'isolats
- En France : environs 10 % des diabètes

### 3.5. Révélation du diabète

- Symptômes d'hyperglycémie ou d'insulinopénie
  - Syndrome polyuro-polydispique (énurésie enfant ++)
  - Amaigrissement sans altération de l'appétit
- Complications métabolismes aiguës
  - Cétose
  - Acido-cétose (Syndrome douloureux abdominal)
- Examen systématique

- Complications dégénératives : mono-, multi- ou polynévrite, coronaropathie, rétinopathie, néphropathie, artériopathie, pied
- Infections à répétition

### 3.6. Conseil génétique dépistage type 1

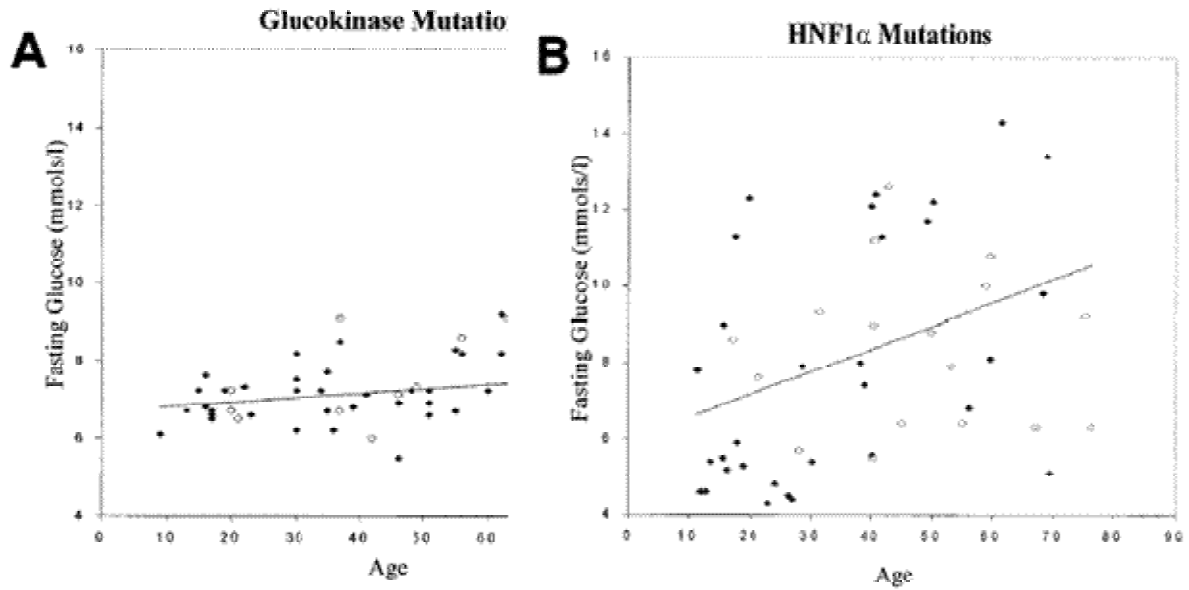
	<i>% risque</i>
Population générale	0,2
Population générale porteur de DQB1 201/302	1,7
Apparenté du 1 <sup>er</sup> degré d'un diabétique de type 1	<i>6 père, 2 mère, 5 frère sœur</i>
Apparenté du 1 <sup>er</sup> degré HLA Ident	12.0
Apparenté du 1 <sup>er</sup> degré HLA Ident porteur de DR3/DR4	16.0
Apparenté du 1 <sup>er</sup> degré HLA Haploïde	6.0
Apparenté du premier degré HLA différent	≤ 1.0
<i>Jumeau monozygote</i>	35.0

## 4. Les diabetes MODY

- C'est une maladie autosomique dominante :
  - 3 générations atteintes au moins
  - 50 % des membres de la famille atteints
- Ils constituent de 2,5 à 10 % des diabètes de type 2
- Éléments d'orientation :
  - Age < 25 ans
  - Adénome hépatique (MODY 3)
  - Kystes rénaux ou insuffisance rénale évolutive (MODY 5)
  - Glycosurie par Tm bas (MODY 3)
  - Sensibilité aux sulfamides ++ (MODY 3)
  - Pas d'insulinorésistance
- 15 à 30 % restent des MODY x

	Glucokinase	<i>Facteurs de transcription</i>				
<b>Gène</b>	GCK	HNF-1a	HNF-4a	IP-1 PDX-1	HNF-1β	<i>Neuro D1</i>
<b>Maladie</b>	MODY 2	MODY 3	MODY 1	MODY 4	MODY 5	<i>MODY 6</i>
<b>Début</b>	Diagnostic fortuit	<i>Symptômes osmotiques Polyurie polydispique</i>				
<b>Age</b>	Nouveau né	<i>Adolescent / Adulte jeune</i>				
<b>Nature de l'hyperglycémie</b>	<i>Modérée Stable</i>	<i>Marquée voire sévère Détérioration avec l'âge</i>				

**MODY et Age :**



**FIG. 1.** Fasting glucose against age of subjects with GCK mutations (A) or HNF-1 $\alpha$  mutations (B). Data divided by treatment type:  $\blacklozenge$  = diet;  $\circ$  = oral hypoglycemic therapy. Line represents “best fit” using least

[Schéma : MODY et âge](#)  
(P.Y. Benhamou)

	Glucokinase	<i>Facteurs de transcription</i>				
<b>Gène</b>	GCK	HNF-1a	HNF-4a	IP-1 PDX-1	HNF-1 $\xi$	<i>Neuro D1</i>
<b>Maladie</b>	MODY 2	MODY 3	MODY 1	MODY 4	MODY 5	<i>MODY 6</i>
<b>Fréquence</b>	14 %	69 %	3 %	1 Famille	3 %	2 <i>Famille</i>
<b>Physiopathologie</b>	<i>Défaut glucose sensing</i>	<i>Défaut production d'ATP mitochondrial Perte progressive des cellules <math>\beta</math></i>				

Maturity onset diabetes of the young. S. Fajan, NEJM 2001 ; 345: 971

**Mécanismes cellulaires de l'insulinosécrétion :**

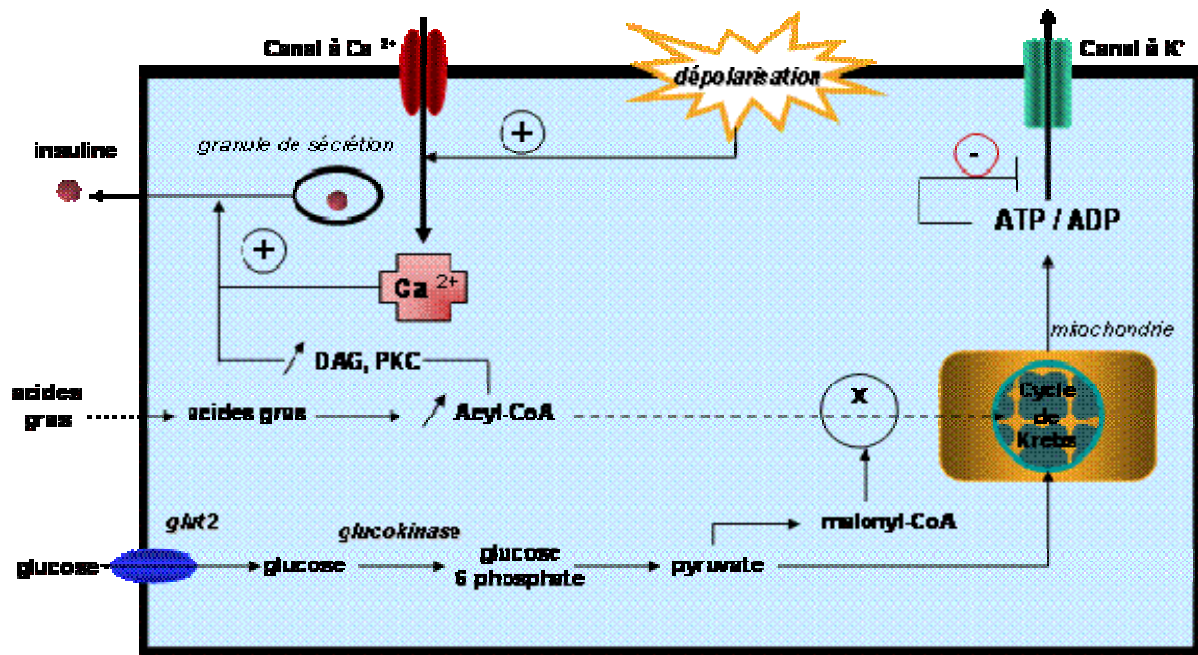


Schéma : mécanismes cellulaires de l'insulinosécrétion  
(P.Y. Benhamou)

## 5. Les diabetes mitochondriaux

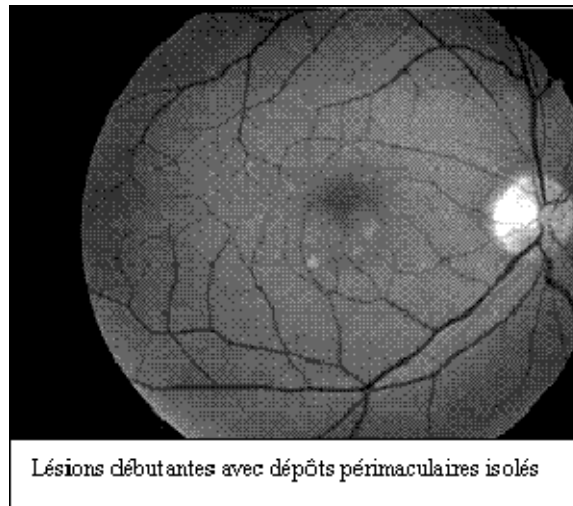
Recommandations pour le dépistage :

Devant un patient diabétique avec un tableau de diabète de type 2 (87 % des cas) ou de type 1 (13 %) les éléments suivants ont une valeur d'orientation :

- L'absence d'obésité (IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>) (sensibilité 100 %, spécificité 73,3%)
- La surdité ou la diminution de l'acuité auditive (sensibilité 98,5%, spécificité non calculée)
- La dystrophie maculaire réticulée (sensibilité 86%, spécificité 100 %)
- Un antécédent maternel de diabète (sensibilité 72,5 %, spécificité 71,4%).

Mutation habituelle : ARNt Leu3243

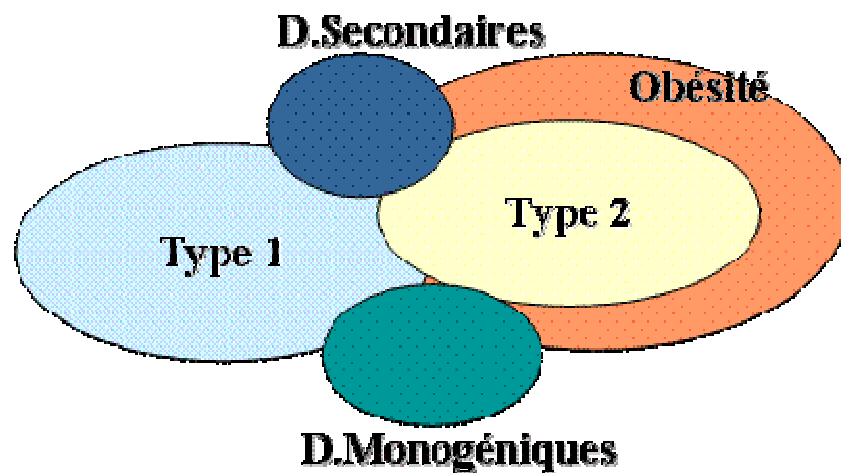
Autre forme de diabète mitochondrial : MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episod).



[Photo : fond d'œil : lésions débutantes avec dépôts périmaculaires isolés](#)  
(P.Y. Benhamou)

## 6. Le diagnostic

Le diagnostic différentiel peut être difficile :



[Schéma : diagnostic différentiel](#)  
(P.Y. Benhamou)

### 6.1. Chez l'enfant

	Type 1	Type 2	MODY	Mitochondrial
Parents diabétiques	0 – 1	1 – 2	1	1 (mère)
Obésité	±	+++	±	±
Ethnie	±	+++	±	±
Acanthosis	-	++	-	-
Vitiligo Thyroïde Auto-Ac	++	-	-	-

Anomalie SN	-	-	-	++ ( <i>Surdité</i> )
Rétinite	-	-	-	++

## 6.2. Chez l'adulte

	Type 1	Type 2
Age au diagnostic	< 30	> 30
Histoire pondérale (poids maximal, amaigrissement)	< 25	> 25
Antécédents obstétricaux (macrosomie)	Non	Oui
Complications vasculaires/neuropathiques d'emblée	Non	Oui
Délai entre diagnostic et mise définitive à l'insuline	< 2	> 2
Antécédents familiaux	Non	Oui
Terrain personnel ou familial autoimmun	Oui	Non
Immunologie : auto-Ac anti-îlots, autres auto-Ac	Oui	Non
Modalité de découverte : forme aiguë/ dépistage	Aiguë	Dépistage

## 6.3. Pourquoi typer le diabète ?

- On traite mieux si on connaît le mécanisme
- Traitement spécifique possible devant certains diabètes secondaires
- Prédire l'évolution vers l'insulino-dépendance
- Conseil génétique

## 6.4. Ne pas se tromper de diabète : quelques pièges :

- Diabète mitochondrial
- Diabète obèse cétosique (Syndrome de Winter)
- Diabète de type 1 lent, GADA+, ou LADA
- Pancréatite sénile versus Cancer pancréatique : TDM + (tardif), écho-endoscopie ++
- Diabète iatrogène, diabète post-transplantation
- Hémochromatose

## 7. Diabète gestationnel

- C'est un diabète diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse.
- Il expose à un risque accru chez l'enfant : mort néonatale, macrosomie, trauma obstétrical, détresse respiratoire, hypoglycémie,...
- Il expose à un risque accru chez la mère : diabète permanent, obésité
- Il doit être dépisté : dépistage systématique (universel) car 30 à 50 % des femmes atteintes n'ont pas de facteurs de risque.

### 7.1. Quand dépister ?

- Si pas de facteur de risque : visite prénatale du 6ème mois (24 – 28 SA)

- Si facteurs de risque : dès la première visite et si négatif, à 24 – 28 SA puis 30 – 32 SA
- Facteurs de risque : obésité (IMC > 27), glycosurie, antécédents obstétricaux, antécédents familiaux.

## 7.2. Comment dépister ?

- Le dépistage par glycosurie, HbA1c, glycémie à jeun ou au hasard n'est pas sensible.
- Test simplifié de O'Sullivan : Glycémie 1 h après 50 g glucose per os quelle que soit l'heure du dernier repas ou de la journée :
  - Si  $G \geq 2$  g/l (11 mM) : diagnostic certain
  - Si  $G \geq 1,30$  g/l (7,2 mM) : diagnostic probable (sensibilité  $\square$  100 %), faire HGPO pour confirmer
- HGPO : 100 g glucose per os, sur 3 h, sans modifier l'alimentation spontanée les jours précédents :
  - Diagnostic si au moins 2 valeurs  $\geq$  : 0,95 g (5,3 mM) à jeun
    - 1,80 g (10,1 mM) à 1 h
    - 1,55 g (8,7 mM) à 2 h
    - 1,40 g (7,8 mM) à 3 h
  - Les tests sont inutiles si glycémies à jeun  $\geq$  1,40 g (7,8 mM)

## 7.3. Traitement

- Pendant 1 semaine :
  - Régime
  - Autosurveillance glycémie (pré et post-prandiale : 6/j)
- Insuline si objectifs non remplis :
  - Glycémie à jeun < 0,95 g/l (5,3 mM) ou bien
  - Glycémie PP 2 h < 1,20 g/l (6,8 mM)