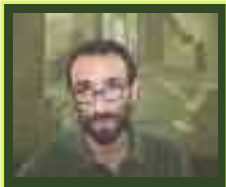


Formes inhabituelles de diabète : comment et pourquoi les reconnaître ?



José Timsit (AIHP 1975)

Service d'Immunologie-Diabétologie, Hôpital Cochin, Université Paris Descartes, Paris

La classification étiologique des diabètes distingue le diabète de type 1 (DT1, 5 à 10% des diabètes), associé dans 90% des cas à des marqueurs d'autoimmunité (anticorps anti-GAD, anti-IA-2, anti-ZnT8) et le diabète de type 2 (DT2, 85% des cas). Parmi les formes plus rares, dites "spécifiques", des diabètes monogéniques ont été identifiés, bien définis au plan moléculaire mais d'expression variable, dont les MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). A l'inverse, on peut décrire des formes cliniquement bien caractérisées mais dont la physiopathologie et les marqueurs diagnostiques restent à définir, comme le diabète "africain". L'identification de ces formes minoritaires a des conséquences pratiques pour la prise en charge des patients.

Diabètes monogéniques

Ils sont dus à un défaut primaire de production d'insuline lié à une mutation ou une délétion d'un gène parmi une dizaine identifiés. Trois grands cadres cliniques permettent d'orienter le diagnostic. Ces diabètes ne sont pas autoimmuns : la recherche d'autoanticorps, facilement accessible en pratique, est négative, ce qui permet d'écarter un DT1 avant de demander des analyses génétiques.

Diabète au premier plan, avec une forte histoire familiale

Une hyperglycémie très modérée et stable évoque une mutation du gène de la glucokinase (MODY2)

La glycémie à jeun est inférieure à 7 mM (1.26 g/L) dans la moitié des cas. L'HbA1c est à peine élevée (6.5% en moyenne). L'hyperglycémie est présente dès la naissance car les mutations de la glucokinase modifient le seuil de déclenchement de la sécrétion d'insuline. La pénétrance est complète : dans une famille, tous les sujets porteurs de la mutation sont hyperglycémiques, à un niveau comparable. L'hyperglycémie est stable dans le temps. Modeste, elle peut être dépistée à tout âge mais le plus souvent, le diagnostic est posé, chez un sujet jeune, de poids normal et asymptomatique. Le diagnostic est facile lorsque l'arbre généalogique est typique. Le diabète gestationnel est une circonstance de découverte fréquente, devant la persistance d'une hyperglycémie modérée à jeun après l'accouchement. Les mesures diététiques suffisent dans la majorité des cas et un traitement pharmacologique est rarement nécessaire, sauf peut-être pendant la grossesse. Les complications de microangiopathie sont rares. Le pronostic est bon et on peut rassurer les patients dans la plupart des cas.

Une hyperglycémie de degré variable survenant chez un adolescent ou un adulte jeune dans un contexte familial évoque une mutation du gène HNF1A (MODY3)

C'est le plus fréquent des diabètes monogéniques diagnostiqués à l'âge adulte. Le phénotype est variable : dans 25% des cas, il évoque un DT1, devant une hyperglycémie franche et une polyurie mais sans cétose ; dans la 75% des cas, le diabète est de découverte fortuite avec des niveaux glycémiques quelquefois élevés, à un âge moyen de 23 ans mais avec une grande variabilité. Le diagnostic peut être évoqué lors d'un dépistage systématique ou devant un diabète gestationnel. Les sujets porteurs d'une mutation d'HNF1A n'ont habituellement pas d'excès pondéral ni de syndrome métabolique. Plusieurs critères peuvent orienter le diagnostic :

- Il existe des cas familiaux, dans au moins deux générations, de diabète de survenue précoce (avant 40 ans), chez des sujets de poids normal.
- Une sensibilité particulière aux sulfamides hypoglycémisants ou au répaglinide est fréquente.
- Le déficit d'insulinosécrétion s'aggrave avec le temps.

L'expression des mutations d'HNF1A est variable d'une famille à l'autre et au sein d'une même famille et la pénétrance se complète avec l'âge : certains sujets porteurs de la mutation peuvent donc être normoglycémiques. Les complications de microangiopathie sont fréquentes. La prévalence de la rétinopathie et de la néphropathie est la même qu'au cours du DT1 ou du DT2. Le traitement du diabète lié aux mutations d'HNF1A n'est pas standardisé. Chez certains patients traités par insuline du fait de la sévérité des symptômes initiaux (et d'un diagnostic de DT1), le diagnostic peut conduire à tester l'efficacité des sulfamides hypoglycémisants et à interrompre l'insuline. Cependant, du fait de la diminution de l'insulinosécrétion avec le temps, 30 à 40% des patients sont traités par insuline après 15 à 20 ans d'évolution.

Le diagnostic de mutation d'HNF1A a des conséquences pratiques : l'âge jeune de survenue du diabète, la fréquence des complications de microangiopathie et le caractère évolutif du défaut d'insulinosécrétion font que ces patients doivent être suivis comme ceux qui ont un DT1. Un dépistage familial doit être proposé, en particulier chez les femmes en âge de procréer pour éviter les risques associés à une hyperglycémie méconnue en début de grossesse. Les apparentés porteurs d'une mutation mais non diabétiques doivent être suivis régulièrement. Dans de rares cas, les mutations d'HNF1A s'associent à la survenue d'une

adénomatose hépatique, justifiant un dépistage par échographie. Chez certains patients ayant un phénotype très évocateur on ne trouve pas de mutation du gène HNF1A mais d'un autre facteur de transcription, HNF4A.

Antécédents personnels ou familiaux de diabète de la petite enfance

Des mutations des deux gènes (KCNJ11 et ABCC8) codant les sous-unités du canal potassique de la cellule beta et du gène de l'insuline (INS) elle-même ont été associées à la survenue de diabètes néonataux ou de l'enfance. Ces cas sont exceptionnels mais, dans les familles de ces enfants, des cas de diabète de phénotype plus banal ont été observés, comme un DT1, un diabète gestationnel, un diabète évoquant un DT2 ou une simple anomalie de la tolérance au glucose. Certaines de ces formes sont sensibles aux sulfamides hypoglycémisants, même après des décennies d'insulinothérapie. L'enquête familiale est donc toujours essentielle dans la recherche d'une étiologie de diabète.

Diabète associé à des manifestations extra-pancréatiques : deux diagnostics peuvent être principalement évoqués : anomalie du gène HNF1B et diabète mitochondrial

Le diabète s'intègre dans un syndrome complexe comportant une atteinte rénale : on évoque une anomalie du gène HNF1B (MODY5)

Le diabète est de phénotype proche de celui lié aux mutations d'HNF1A. Il est associé à des anomalies morphologiques rénales, kystes (RCAD pour Renal Cysts And Diabetes), dilatation des cavités pyélocalicielles ; chez l'enfant la maladie peut être de découverte anténatale devant une dysplasie rénale multikystique bilatérale, et s'accompagner d'une insuffisance rénale néonatale, d'évolution variable. Des cas de goutte juvénile avec atteinte rénale ont été rapportés. Chez l'adulte, une insuffisance rénale est fréquente, lentement progressive, non en rapport avec le diabète car habituellement sans protéinurie.

A ces atteintes peuvent s'associer des anomalies morphologiques du pancréas (atrophie pancréatique au scanner) et une insuffisance pancréatique exocrine (effondrement de l'élastase fécale, rarement stéatorrhée), des anomalies morphologiques du tractus génital, en particulier utérus bicorne ou bifide, hypospadias, kystes épидidymaires, anomalies du spermogramme, des anomalies biologiques fluctuantes du bilan hépatique, sans anomalie morphologique ni histologique, sans retentissement identifié.

Le diagnostic est facile cliniquement lorsque le tableau est complet. Cependant, l'atteinte rénale précède la survenue du diabète et il est fréquent d'observer des phénotypes partiels chez l'enfant, plus rarement chez l'adulte. L'histoire familiale peut manquer car, dans la moitié des cas environ, le syndrome HNF1B est lié à une anomalie moléculaire survenue de novo.

Au diabète s'associent une surdité et une dystrophie maculaire, suggérant un MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness) par mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial.

Le MIDD est le plus fréquent des diabètes mitochondriaux, lié à une mutation ponctuelle (3243A>G) de l'ADN mitochondrial (ADNmt). Il est caractérisé par sa transmission matrilineale. Des antécédents maternels de diabète sont retrouvés dans 70% des cas. Dans 80% des cas le diabète se présente comme un DT2 de survenue précoce (avant 40 ans) et évolue en dix ans en moyenne vers l'insulinorequérance. Dans les autres cas, il peut ressembler à un DT1 et être révélé par une acidocétose mais la recherche de marqueurs d'autoimmunité est négative. Dans tous les cas, les patients atteints de MIDD sont minces, voire maigres.

Le phénotype est évocateur par la présence d'atteintes extra-pancréatiques : surdité neurosensorielle (98% des cas) de début précoce, quelquefois discrète ; atteinte musculaire (20 à 40%) ; cardiomyopathie (15 à 30%) ; atteintes neurologiques centrales ou psychiatriques (15 à 20%) ; atteinte rénale spécifique, plus fréquente que la rétinopathie diabétique, pouvant conduire à l'insuffisance rénale terminale. La dystrophie maculaire,

facilement visible au fond d'œil par un ophtalmologiste averti, est très fréquente (85 %) et pathognomonique.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la mutation sur leucocytes mais le pourcentage de mitochondries mutées peut être faible (hétéroplasmie). D'autres tissus peuvent être analysés : frottis buccal, culot urinaire, biopsie de muscle en cas d'atteinte clinique. D'autres anomalies moléculaires de l'ADNmt, non recherchées en routine, peuvent être responsables de syndromes comportant quelquefois un diabète.

Le diagnostic de MIDD a des conséquences pratiques pour le dépistage familial et le conseil génétique puisque les hommes atteints ne sont pas transmetteurs. Le bilan doit être complet à la recherche d'atteintes infra-cliniques potentiellement graves (atteinte rénale, cardiomyopathie) qui peuvent bénéficier d'une prise en charge spécialisée.

Modes de présentation particuliers

1. Diabète non autoimmun de révélation aiguë ou diabète "africain"

Ce diabète a initialement été décrit chez des sujets noirs adolescents ou d'âge moyen (40 ans), ayant un excès pondéral et des antécédents familiaux de DT2. Il est révélé par une décompensation aiguë avec une hyperglycémie majeure (hyperosmolarité), une perte de poids massive, une acido-cétose et une HbA1c très élevée. La recherche des autoanticorps du DT1 est négative. Après correction des troubles métaboliques inauguraux, une rémission complète de l'insulinodépendance est obtenue en quelques semaines dans la majorité des cas. Les rechutes, éventuellement suivies de nouvelles rémissions, sont fréquentes, annoncées par une reprise de poids et une discrète élévation de l'HbA1c. Elles seraient moins fréquentes chez les patients traités par sulfamides et/ou metformine. L'évolution "phasique" de ce diabète s'associe à des variations de l'insulinosécrétion et de la sensibilité à l'insuline, dont les causes ne sont pas connues. Cette forme de diabète, désormais appelée "DT2 cétosique", est également fréquente chez les hispano-américains et les asiatiques mais les publications concernant les sujets euro-caucasiens sont rares. Le diagnostic de DT2 cétosique est aisé et les conséquences qui en découlent pour la prise en charge initiale et à long terme de patients et leur surveillance sont claires. La question persiste de savoir si ce diabète est une entité physiopathologique ou ne constitue qu'une forme "extrême" du DT2.

Diabète autoimmun d'évolution lente ou "LADA"

Historiquement, le DT1 autoimmun a été décrit par les pédiatres comme une affection de survenue brutale ou rapide, révélée par un syndrome "cardinal" ou une acido-cétose. En fait, l'identification des marqueurs biologiques d'autoimmunité a permis de montrer que le DT1 survient après l'âge de 20 ans dans 50% des cas, y compris chez des sujets âgés. On a parallèlement observé que les DT1 survenant chez l'adulte s'installent souvent plus progressivement, les symptômes cliniques et l'hyperglycémie pouvant évoluer pendant des mois avant que le diagnostic ne soit posé. A l'extrême, chez 5% environ des patients ayant un phénotype de DT2 on peut mettre en évidence des autoanticorps (surtout anti-GAD). Ces patients sont plus jeunes et plus minces que ceux qui ont un DT2 classique et leur insulinosécrétion diminue plus rapidement l'évolution se faisant en quelques années vers l'insulinodépendance. Cette "forme" de diabète a été appelée LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) mais on considère aujourd'hui qu'il ne s'agit que de l'extrémité du spectre des présentations possibles du DT1 autoimmun. Il est important de la reconnaître pour ne pas attribuer à tort à une mauvaise observance thérapeutique l'échec du traitement oral chez un patient ayant un "DT2" et ne pas repousser inutilement l'instauration de l'insulinothérapie. La recherche d'anticorps anti-GAD est donc légitime dans ces situations.

En conclusion, le champ étiologique des diabètes s'est élargi avec des conséquences pratiques pour la prise en charge des patients. Le diagnostic étiologique d'un diabète repose d'abord sur des données cliniques : analyse fine de l'histoire familiale, du mode de présentation du diabète, des atteintes associées. La recherche d'autoanticorps oriente le diagnostic dans les formes non typiques et sa négativité est un préalable à d'éventuels tests de génétique moléculaire.