

# DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION DU DIABETE SUCRE

Pr. HADDAM - 2021

## I-INTRODUCTION

Le terme « diabète » désigne un groupe de maladies métaboliques caractérisées par un état d'hyperglycémie chronique [1, 2]. Cette dernière est associée à terme avec des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs (microangiopathie), le cœur et les vaisseaux (Macroangiopathie) [3]. Il s'agit d'une maladie qui se caractérise par une hétérogénéité dans ses aspects symptomatiques, évolutifs, biologiques, physiopathologiques et étiopathogéniques.

## II-DEFINITIONS

Le diabète peut être défini comme un état de carence relative ou absolue de la sécrétion insulinaire endogène, couplé ou non à un état d'insulinorésistance. La définition des états diabétiques basée sur la glycémie a été l'objet de révisions successives. En 1997, en se basant sur le seuil glycémique à risque de microangiopathie en particulier de rétinopathie [2]. **La glycémie à jeun fut révisée à la baisse par un comité d'experts, la valeur de 1,40 g/L étant ramenée à 1,26 g/L (7 mmol/l)** [3]. En 2003 [4], la limite supérieure de la normalité fut ramenée à 1 g/L [5].

Trois états sont définis :

- 1- La normalité : une glycémie à jeun inférieure à 1,10 g/L
- 2- L'anomalie de la glycémie à jeun : Une glycémie supérieure ou égale à 1,10 g/L et inférieure à 1,26 g/L
- 3- Le diabète sucré : Une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L.

En 2013 un comité d'experts internationaux entreprit de définir le diabète sucré sur l'HbA1c [6]. Les propositions de ce comité d'experts furent définitivement validées en 2010 à ce jour. En outre, l'ADA (American Diabetes Association) a identifié à partir du dosage de l'HbA1c une nouvelle catégorie de personnes dites « à haut risque de devenir diabétiques ». **Ce groupe englobe tous les sujets dont l'HbA1c est comprise entre 5,7, et 6,4 %** [5] [6]

Actuellement, en se basant à la fois sur les glycémies et l'HbA1c, un sujet est considéré comme diabétique s'il est dans une des situations suivantes [5] :

- glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L),
- ou signes cliniques d'hyperglycémie et découverte à un moment quelconque de la journée d'une glycémie supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L).

Les symptômes de l'hyperglycémie sont les signes cardinaux classiques : Polyurie, polydipsie, perte de poids inexpliquée souvent associée à une polyphagie

- ou glycémie à la 2e heure d'une d'une épreuve d'hyperglycémie orale ( HGPO ) supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L). Le test doit être pratiqué selon les recommandations de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) en utilisant une charge orale en glucose égale à 75 g que l'on dissout dans de l'eau
- ou HbA1c supérieure ou égale à 6,5 %.

Par ailleurs sont définis :

- comme sujets ayant une « anomalie de la glycémie à jeun » tous les sujets ayant une glycémie à jeun comprise entre 1 g/L et 1,25 g/L
- comme sujets ayant une intolérance au glucose, tous les sujets dont la glycémie à jeun est inférieure à 1,26 g/L et dont la glycémie à la 2e heure d'une HGPO est comprise entre 1,40 g/L et 1,99 g/L
- comme sujets à « haut risque pour le diabète sucré » tous les sujets ayant une HbA1c comprise entre 5,7 et 6,4 %

le diagnostic de diabète sucre ne devrait jamais reposer sur une seule mesure. Ainsi, si l'hyperglycémie n'est pas importante et accompagnée d'une symptomatologie évocatrice, un nouveau dosage glycémique à jeun doit être pratiqué quelques jours après pour confirmer ce résultat.

### **Quelle attitude doit-on adopter en pratique ?**

En pratique, on adopte l'algorithme suivant pour dépister un diabète sucré. Tout d'abord, on pratique une glycémie à jeun. Plusieurs éventualités peuvent être rencontrées :

- la glycémie à jeun est  $< 1$  g/L, on ne fait rien de plus
- la glycémie à jeun est  $\geq 1,26$  g/L, le sujet est diabétique à condition de confirmer cette anomalie par un 2e dosage quelques jours après
- le résultat est compris entre 1 et 1,25 g/L, on refait quelques jours après une glycémie à jeun et on fait une HbA1c.
  - Si le résultat est retrouvé entre 1 et 1,25 g/L, avec une HbA1c  $< 5,7$  %, le sujet a une « anomalie de la glycémie à jeun ».
  - Si le résultat est confirmé entre 1 et 1,25 g/L avec une HbA1c entre 5,7 et 6,4 %, le sujet est à « haut risque de diabète ».
  - si le résultat de la glycémie à jeun est retrouvé entre 1 et 1,25 g/L avec une HbA1c  $\geq 6,5$  %, le sujet est considéré comme diabétique.

Actuellement, l'HGPO est rarement indiquée car peu pratique dans sa mise en œuvre et peu fiable dans ses résultats : grande variabilité chez un même sujet d'un jour à l'autre **Dans la mesure où une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l Correspond à une glycémie à la 2ème heure de l'HGPO  $\geq 2$  g/l, son indication doit devenir exceptionnelle et se limiter au Cadre de recherche**

## Le Dosage de la glycémie à jeun

La mesure de la glycémie est fondamentale pour le diagnostic du diabète. le jeune étant défini par une absence d'apport calorique depuis au moins 8 heures. Plusieurs méthodes sont utilisées. La norme internationale est de doser le glucose dans le plasma veineux par une méthode enzymatique [7].

Selon le milieu utilise pour le dosage, on peut noter des variations. Les équivalences sont les suivantes : pour une glycémie égale à 1,40 g/L (7,8 mmol/L) dans le plasma veineux, le sang capillaire donne des valeurs inférieures de 15 % au sang veineux, soit 1,20 g/L (6,7 mmol/L). Le dosage de la glycémie, nécessite un certain nombre de précautions au moment du prélèvement et dans la période qui suit. Si le dosage ne peut être effectué immédiatement, et si l'on garde l'échantillon de sang sans précaution particulière, le taux de glucose diminue de 10 à 20 % toutes les heures. Pour empêcher ce phénomène qui peut

conduire à des résultats erronés, il faut prélever le sang en présence d'un anticoagulant : heparinate ou EDTA (acide ethylene diamine tetra-acétique).

## Classification des états diabétiques

Il est classique de distinguer deux grandes variétés de diabète : le diabète de type 1 et le diabète de type 2 qui représente la majorité des états diabétiques (90%) [5]. A ces deux grandes variétés il faut ajouter d'autres types de diabète :

- le diabète gestationnel dont la découverte est faite en cours de grossesse
- Des diabètes relevant de causes diverses : déficits génétiques soit de la fonction beta-langerhansienne soit de la sensibilité à l'insuline, maladies du pancréas exocrine, diabètes induits par des traitements médicamenteux. L'ensemble de ces états diabétiques représente moins de 3 %

## Diabète de type 1

Il correspond à une destruction de la cellule B qui entraîne une carence absolue en insuline. Il est divisé en 2 sous types

- **Le diabète de type 1 auto-immun** au cours duquel la destruction des cellules B par un processus auto-immun est confirmé par la présence d'anticorps anticellules d'îlots, anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase IA-2 et IA 2 B. Cette forme est fortement associée aux gènes DQA et DQB du système HLA et influencée par les gènes DRB. La destruction des cellules B peut être rapide (enfants et adolescents) ou plus lente (adultes). D'autres affections auto-immunes endocriniennes ou non peuvent être associées : Thyroïdite de Hashimoto, insuffisance surrénalienne primitive auto-immune, vitiligo, maladie de Biermer, .....

- **Le diabète de type 1 idiopathique** est très rare. cette forme à forte composante héréditaire est plus fréquente chez les sujets d'origine africaine ou asiatique. Chez les Africains, le diabète se caractérise par une céto-acidose révélatrice après laquelle l'insulinothérapie n'est pas indispensable. Certains présentent une insulino-pénie permanente avec céto-acidose d'origine inconnue

## Le Diabète de type 2

Le diabète est caractérisé par deux anomalies : un état d'insulinorésistance et un déficit de l'insulinosécrétion [8]. la maladie est évolutive au cours du temps ; l'insulinosécrétion diminue progressivement jusqu'à son épuisement nécessitant la mise en place d'un traitement insulinaire. Il est observé classiquement chez des sujets de plus de 40 ans, volontiers obèses, ayant des antécédents familiaux de diabète. Ce type de diabète peut être observé chez des sujets plus jeunes

## Formes intermédiaires

Bien que ces formes soient mal individualisées dans la classification internationale, elles doivent être décrites . Ces diabètes sont caractérisés par une dégradation intermédiaire de l'insulinosécrétion : plus rapide que dans le diabète de type 2 classique et moins rapide que celle qui est observée dans le diabète de type 1. Deux formes cliniques doivent être reconnues :

- Le diabète de type 1 lent : Désigné sous le terme de *Latent Auto-immune Diabetes in Adults* (LADA) [9]. La destruction des îlots de Langerhans est liée à un processus auto-immun lent. Les dosages des anticorps anti-îlots et anti-insuline sont positifs.
- Le diabète de type 2 pour lequel la destruction des îlots est plus rapide que dans les formes classiques de diabète de type 2. Dans ce cas, les dosages d'anticorps sont négatifs[10].

Dans tous les cas, l'évolution se fait vers l'insulinodépendance ou l'insulinoréquérance après quelques mois ou années de traitement par antidiabétiques oraux.

## Le Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est une entité qui est définie par la présence d'un trouble quelconque de la glycorégulation pendant la grossesse [10]. Cette anomalie englobe à la fois les situations d'intolérance au glucose et les diabètes patents qui sont diagnostiqués pendant la grossesse. Cette définition ne tient pas compte du devenir des anomalies glucidiques après la grossesse.

## Formes particulières de diabète sucré

### Déficits génétiques de la cellule bêta des îlots de Langerhans

Plusieurs types de diabète sont liés à des mutations monogéniques portant sur la régulation de la sécrétion de l'insuline par la cellule beta. Ces formes cliniques surviennent chez des sujets jeunes ayant moins de 25 ans. Elles sont désignées sous le terme de diabète de la maturité chez le sujet jeune (MODY). Elles se caractérisent par une altération de la sécrétion insulinaire et par une absence de trouble de la sensibilité à l'insuline [11]. Elles sont d'origine génétique, transmises de manière autosomique dominante. A ce jour, des mutations génétiques portant sur six sites chromosomiques répartis sur différents chromosomes ont été répertoriées :

- mutation sur le chromosome 12 du gène qui régule un facteur de transcription hépatique désigné sous le terme de facteur nucléaire hépatique (HNF)-1 $\alpha$
- mutation sur le gène de la glucokinase (chromosome 7p).

La conséquence est un trouble au niveau de la glucokinase qui convertit le glucose en glucose 6 phosphate lequel à son tour active une cascade d'événements métaboliques à l'intérieur de la cellule beta pour stimuler l'insulino sécrétion.

- D'autres formes moins classiques concernent des mutations sur d'autres facteurs de transcription : HNF-4 $\alpha$ , HNF-1 $\beta$ , facteur de promotion de la sécrétion insulinaire IPF-1 et facteur Nemo D.
- Des mutations ponctuelles au niveau de l'ADN (acide desoxyribonucléique) mitochondrial ont été décrites dans des syndromes qui associent diabète sucré et surdité.

- D'autres anomalies génétiques peuvent conduire soit à un trouble de la Conversion de la pro-insuline en insuline soit à la production d'insuline de structure anormale. Ces mutations sont exceptionnelles. Elles conduisent en général à des troubles Modérés de la glyco régulation.

### Déficits génétiques au niveau de l'action de l'insuline

Ces anomalies sont liées à des mutations sur le récepteur de l'insuline. Les désordres glycémiques peuvent aller d'une hyper insulinémie simple jusqu'à des diabètes sévères en passant par des hyperglycémies modérées. Certains de ces sujets ont un acanthosis nigricans [12]. Chez les femmes, elles s'expriment par des signes de virilisation et un syndrome des Ovaires poly kystiques. Deux formes pédiatriques caractérisées par une insulino résistance majeure sont connues : Le leprechaunisme et le syndrome de Rabson-Mendenhall . Le leprechaunisme est associé à des anomalies du visage : yeux proéminents, malposition des oreilles, lèvres minces, nez retroussé.

### Maladies du pancréas exocrine

Toute pathologie qui lèse le pancréas peut provoquer un diabète. Dans tous les cas, il faut que les altérations du pancréas soient diffuses pour avoir un retentissement sur la fonction endocrine. Ces affections comprennent :

- les pancréatites, quelle qu'en soit la cause
- les traumatismes du pancréas
- les pancréatectomies
- les cancers du pancréas.
- La fibrose kystique du pancréas
- l'hémochromatose
- la pancreatopathie

## Endocrinopathies

Toutes les maladies endocriniennes qui s'accompagnent d'une hypersécrétion des hormones hyperglycémiantes peuvent entraîner des troubles de la glycorégulation. Les plus fréquentes sont représentées par l'acromégalie, les hypercortisolismes (syndrome de Cushing), les glucagonomes et les phéochromocytomes. Les somatostatинomes et les hyperaldostérinismes primaires avec hypokaliémie sont exceptionnelles.

Les troubles glucidiques surviennent en général chez des sujets qui ont un trouble sous-jacent de l'insulinosécrétion.

## Médicaments ou agents chimiques

De nombreux médicaments peuvent altérer la sécrétion insulinaire. Les médicaments ne sont pas capables par eux-mêmes de déclencher un diabète sucré, mais ils peuvent faciliter son apparition chez des sujets insulino-résistants. Parmi ces substances médicamenteuses, des hormones ou des agents chimiques : acide nicotinique, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, diazoxide, agonistes des bêta-récepteurs, thiazidiques, interféron alpha.

## Infections

Certaines infections virales sont associées à des diabètes probablement en déclenchant une réaction auto-immune chez des sujets prédisposés. Les oreillons, certaines infections par des adénovirus ou des cytomégalovirus, ont été associées à l'apparition d'un diabète de type 1.

## Formes inhabituelles de maladies immunologiques

Parmi ces formes inhabituelles, il faut évoquer le *stiff-man syndrome* qui est une maladie auto-immune touchant le système nerveux. Elle se manifeste par une contracture douloureuse des muscles para-vertébraux. La production d'anticorps dirigés contre les récepteurs insulinaires peut conduire à des états diabétiques. Toutefois, dans certains cas, ces anticorps peuvent donner des hypoglycémies. Cette production d'anticorps anti-

récepteurs peut être rencontrée dans certaines maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux.

## Autres syndromes génétiques pouvant être associés au diabète

Ces syndromes englobent des maladies très différentes : le syndrome de Down, le syndrome de Klinefelter, le syndrome de Turner, le syndrome de Wolfram. Ce dernier est une maladie autosomique récessive qui comprend un diabète sucre, un diabète insipide, un hypogonadisme, une atrophie du nerf optique et une surdité d'origine neurologique.

**TABLEAU I : Classification étiologique des diabètes sucrés**

<b>I. Diabète de type 1</b> (destruction des cellules bêta qui entraîne habituellement une carence insulinaire absolue) A. Origine immunitaire    B. Idiopathique	
<b>II. Diabète de type 2</b> (peut être surtout attribuable à une insulino-résistance accompagnée d'une carence insulinaire relative ou à une anomalie de la sécrétion accompagnée d'une insulino-résistance)	
<b>III. Autres types particuliers</b>	
<b>IV. Diabète gestationnel</b>	
<b>Défauts génétiques de la fonction des cellules bêta</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chromosome 20, HNF-4alpha (MODY1)</li> <li>• Chromosome 7, glucokinase (MODY2)</li> <li>• Chromosome 12, HNF-1alpha (MODY3)</li> <li>• Chromosome 13, IPF-1 (MODY4)</li> <li>• Chromosome 17, HNF-1bêta (MODY5)</li> <li>• Chromosome 2, NeuroD1 (MODY6)</li> <li>• Chromosome 2, KLF11 (MODY7)</li> <li>• Chromosome 9, CEL (MODY8)</li> <li>• Chromosome 7, PAX4 (MODY9)</li> <li>• Chromosome 11, INS (MODY10)</li> <li>• Chromosome 8, BLK (MODY11)</li> <li>• ADN des mitochondries</li> <li>• Diabète néonatal permanent</li> <li>• Diabète néonatal transitoire</li> <li>• Autres</li> </ul> <b>Défauts génétiques de l'action de l'insuline</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lepréchaunisme</li> <li>• Diabète lipoatrophique</li> <li>• Syndrome de Rabson-Mendenhall</li> <li>• Insulino-résistance de type A</li> <li>• Autres</li> </ul> <b>Maladies du pancréas exocrine</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrose kystique</li> <li>• Pancréatopathie fibrocalculeuse</li> <li>• Hémochromatose</li> <li>• Néoplasie</li> <li>• Pancréatite</li> <li>• Traumatisme/pancréatectomie</li> <li>• Autres</li> </ul> <b>Endocrinopathies</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acromégalie</li> <li>• Aldostéronisme</li> <li>• Syndrome de Cushing</li> <li>• Glucagonome</li> <li>• Hyperthyroïdie</li> <li>• Phéochromocytome</li> <li>• Somatostatine</li> <li>• Autres</li> </ul>	<b>Origine médicamenteuse ou chimique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interféron alpha</li> <li>• Antipsychotiques atypiques</li> <li>• Agonistes bêta-adrénérgiques</li> <li>• Diazoxide</li> <li>• Phénytoïne</li> <li>• Glucocorticoïdes</li> <li>• Traitement antirétroviral hautement actif (HAART)</li> <li>• Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (statines)</li> <li>• Acide nicotinique</li> <li>• Pentamidine</li> <li>• Diurétiques thiazidiques</li> <li>• Hormone thyroïdienne</li> <li>• Vacor (rodenticide)</li> <li>• Autres</li> </ul> <b>Infections</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rubéole congénitale</li> <li>• Cytomégalovirus</li> <li>• Autres</li> </ul> <b>Formes rares de diabète d'origine immunitaire</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorps anti-récepteurs à l'insuline</li> <li>• Syndrome dit « de l'homme raide »</li> <li>• Autres</li> </ul> <b>Autres syndromes génétiques parfois associés au diabète</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome de Down</li> <li>• Ataxie de Friedreich</li> <li>• Chorée de Huntington</li> <li>• Syndrome de Klinefelter</li> <li>• Syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl</li> <li>• Dystrophie myotonique</li> <li>• Porphyrie</li> <li>• Syndrome de Prader-Willi</li> <li>• Syndrome de Turner</li> <li>• Syndrome de Wolfram</li> <li>• Autres</li> </ul>
Adapté et mis à jour à partir de: American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. <i>Diabetes Care</i> . 2012;35(suppl 1):S64-S71.	

## BIBLIOGRAPHIE :

- [1]. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979 ; 28 : 1039–57.
- [2] Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosis diabetes : diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 785–91.
- [3] The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1183–201.
- [4], The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 3160–7.
- [5] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes : Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018 ; 41(Suppl. 1) : S13–27.
- [6] The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 1327–34.
- [7] Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus (Position statement). *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 750–86.
- [8] DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes : metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997 ; 5 : 177–269.
- [9] Zimmet PZ, Tuomi T, MacKay IR, et al. Latent auto-immune diabetes mellitus in adults (LADA) : the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diab Med* 1994 ; 11 : 299–303
- [10] American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2004 ; 27(Suppl. 1) : S88–90.
- [11] Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical physiopathology of maturity-onset diabetes in the young. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 971–80
- [12] Kahn CR, Flier JS, Bar RS, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med* 1976 ; 294 : 739–45.