Chapitre 3

Définitions et classifications des états diabétiques

L. Monnier, C. Colette

PLAN DU CHAPITRE

Concept et historique 33
Définitions 34
Retour vers la clinique et la physiopathologie. 35
Dosage de la glycémie 36
Classification et filiation des états diabétiques. 37
Quantification des anomalies de l'insulinosécrétion 42
Avenir du concept 43

Concept et historique

Les premiers signes du diabète ont été décrits il y a plus de 3 000 ans en Égypte par un scribe qui avait noté sur un papyrus que certaines personnes se mettaient subitement à boire et à uriner abondamment. Une centaine d'années avant notre ère, le nom de diabète fut pour la première fois prononcé par un médecin grec (Arretée de Cappadoce). Le terme de diabète qui vient du Grec *diabetes*, « passer à travers », était destiné à caractériser des personnes ayant une maladie dramatique qui entraînait une mort rapide chez des sujets jeunes. Ainsi était décrite 100 ans avant Jésus-Christ (J.-C.) une maladie qui est connue aujourd'hui comme étant le diabète de type 1. Ce n'est que 1 500 ans après J.-C. qu'un médecin européen (Paracelsus) mit en évidence dans les urines des diabétiques une substance qui se présentait comme une poudre blanche. À cette époque, cette substance qui était du glucose fut confondue avec du sel. Cent ans plus tard (1 600 après J.-C.), on découvrit que les urines des diabétiques avaient un goût sucré. Le terme de diabète sucré (*diabetes mellitus*) fut utilisé pour la première fois. Il fallut une centaine d'années supplémentaires (1 700 ans après J.-C.) pour que Thomas Cawley découvre que la substance présente en abondance dans l'urine des diabétiques était un sucre. En 1 800 après J.-C., Langerhans découvre en Allemagne les îlots pancréatiques qui porteront ultérieurement son nom. Au moment de la découverte de ces petites structures tissulaires dont la masse totale ne dépasse pas 2 g, soit l'équivalent du volume d'un demi-dé à coudre, Langerhans n'en identifia pas la fonction. Ce n'est que plusieurs décennies plus tard que Von Mering et Minkowski démontrèrent que l'exérèse totale du pancréas entraînait le diabète. En 1902, Eugène Opie découvre que les diabétiques sont porteurs d'une dégénérescence des îlots pancréatiques. À partir de cette date, le rythme des découvertes ne cesse de s'accélérer :

- en 1916, Hopman découvre que les îlots de Langerhans sont le site de la sécrétion insulinique ;
- en 1921, Banting et Best, à Toronto, extraient une substance du pancréas. Ils l'appellent « l'insuline » et l'utilisent pour la première fois pour traiter un patient atteint de diabète insulinodépendant ;
- en 1936, le Danois Hagedorn met au point le procédé de fabrication des insulines retards en ajoutant à l'insuline de la protamine et du zinc ;
- en 1943, Marcel Janbon et Auguste Loubatières découvrent à Montpellier les propriétés hypoglycémiantes des sulfamides, médicaments qui sont toujours d'actualité dans le traitement du diabète sucré ;
- en 1950, Berson et Yallow, aux États-Unis, mettent au point le dosage radio-immunologique de l'insuline. Cette découverte permettra ultérieurement de faire un bond considérable dans la compréhension de la physiopathologie des états diabétiques ;
- en 1955, Sanger, à Chicago, identifie la structure complexe de l'insuline ;
- dans les années 1970, on découvre que le diabète est une maladie auto-immune ;
- en 1975 sont mises en évidence les relations entre diabète de type 1 et gènes du système d'histocompatibilité majeur (système HLA). Le diabète de type 1 apparaît comme une maladie déclenchée par des facteurs d'environnement (agression virale) survenant chez des sujets génétiquement prédisposés ;
- en 1977 sont mis au point les premiers dosages de l'HbA1c (hémoglobine A glyquée). La technique sera

© 2014, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

ultérieurement améliorée pour aboutir aujourd'hui à un dosage fiable qui est largement utilisé en routine pour la surveillance de l'équilibre glycémique des diabétiques ;
- en 1979, les premières insulines produites par génie génétique sont développées. En quelques années ces insulines vont remplacer les insulines d'origine animale (de bœuf ou de porc) qui étaient utilisées jusqu'alors ;
- dans les années 1990, commence la production d'analogues de l'insuline à vie courte d'abord, puis à action prolongée ;
- au cours des dernières années, après une longue période de stagnation, de nouvelles médications antidiabétiques voient le jour : les glitazones, les inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl-peptidase-4) et les analogues du GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*). Le positionnement de ces médicaments dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 est l'objet de réévaluations permanentes, motivées par les données des nouvelles études et par le retrait de certaines classes thérapeutiques comme la pioglitazone. Cette dernière a été retirée de la pharmacopée française en juin 2011. Il n'en reste pas moins que la plupart de ces médicaments sont venus compléter notre arsenal thérapeutique qui se limitait, en dehors de l'insuline, à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants pour les antidiabétiques oraux.

Définitions

Le diabète peut être défini comme un état de carence relative ou absolue de la sécrétion insulinique endogène, couplé ou non à un état d'insulinorésistance. Toutefois cette définition ne peut être utilisée en pratique clinique car les méthodes d'estimation de l'insulinosécrétion endogène et de l'insulinorésistance sont difficilement applicables en routine. Pour cette raison, au lieu de définir le diabète par sa cause, on le définit sur ses conséquences, c'est-à-dire sur les désordres glycémiques qui sont engendrés par les troubles de l'insulinosécrétion.

La définition des états diabétiques basée sur la glycémie a été l'objet de révisions successives au cours des 30 dernières années. En 1979 fut publiée par le *National Diabetes Data Group* [1] un texte définissant et classant les états diabétiques et d'intolérance au glucose. Le rationnel de ce texte était de servir de base épidémiologique et clinique aux troubles de la glycorégulation et de décrire l'évolution de l'intolérance au glucose vers le diabète patent. La valeur de 1,40 g/L fut choisie comme limite supérieure de la glycémie à jeun. Un sujet ayant une glycémie supérieure ou égale à 1,40 g/L était considéré comme diabétique. Pour ceux dont la glycémie à jeun était strictement inférieure à 1,40 g/L, on pouvait pratiquer une hyperglycémie provoquée par voie orale avec dosage de la glycémie à la 2e heure de la charge orale en glucose :
- une glycémie inférieure à 1,40 g/L était considérée comme normale ;
- une glycémie supérieure ou égale à 1,40 g/L, mais inférieure à 2 g/L traduisait une intolérance au glucose ;
- une glycémie supérieure ou égale à 2 g/L correspondait à un diabète patent [1].

En 1997, en se basant sur le risque de développement d'une 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 [3]. Ce comité d'experts fixa également à 1,10 g/L la limite supérieure de la normalité de la glycémie à jeun. Ainsi furent définis trois états :
- la normalité (glycémie à jeun inférieure à 1,10 g/L) ;
- l'anomalie de la glycémie à jeun (glycémie supérieure ou égale à 1,10 g/L et inférieure à 1,26 g/L) ;
- le diabète sucré si la glycémie à jeun était supérieure ou égale à 1,26 g/L.

En 2003 [4], la limite supérieure de la normalité fut ramenée à 1 g/L, valeur qui est toujours en vigueur en 2013 [5]. En 2009 un comité d'experts internationaux dirigé par David Nathan entreprit de définir le diabète sucré non plus sur la glycémie mais sur l'HbA1c [6]. Les propositions de ce comité d'experts furent définitivement validées en 2010 puis régulièrement reconduites jusqu'à aujourd'hui. Dans ces conditions, l'HbA1c, qui était considérée exclusivement comme un élément de surveillance du diabète sucré, est devenue un critère de diagnostic qui doit être rajouté à ceux qui étaient déjà en vigueur. En outre, l'ADA 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 %.

Ainsi, aujourd'hui, 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), le jeûne étant défini par une absence d'apport calorique depuis au moins 8 heures ;
- ou signes cliniques d'hyperglycémie et découverte au hasard à un moment quelconque de la journée d'une glycémie supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L) et quelle que soit la distance du prélèvement sanguin par rapport à un repas. Les symptômes de l'hyperglycémie, lorsqu'elle est suffisamment marquée, sont les signes cardinaux classiques : polyurie, polydipsie, perte de poids inexpliquée souvent associée à une polyphagie ;
- ou glycémie à la 2e heure d'une HGPO supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L). Le test doit être pratiqué selon les recommandations de l'OMS en utilisant une charge orale en glucose anhydre 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 présentant 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 épreuve d'hyperglycémie orale (75 g de glucose per os) 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 %.

Quelques remarques supplémentaires

La glycémie a une variabilité intra et inter individuelle. Pour une glycémie à jeun à 1,26 g/L il a été démontré que

le coefficient de variabilité biologique de la glycémie, qui intègre à la fois la variabilité intra et inter individuelle, est de l'ordre de 6,9 %. L'HbA1c a quant à elle une variabilité beaucoup plus faible. C'est pour cette raison que le groupe d'experts de l'ADA a insisté pour qu'elle soit incluse parmi les critères de diagnostic. Dans la mesure où glycémies et HbA1c peuvent varier chez un même individu, d'un jour à l'autre ou d'un prélèvement à l'autre, le diagnostic de diabète sucré ne devrait jamais reposer sur une seule mesure. Ainsi, si l'hyperglycémie n'est pas flagrante dès la première visite ou dès le premier test, ces critères doivent être confirmés par un nouveau test quelque temps après. Par exemple, la découverte d'une glycémie à jeun à 1,40 g/L, c'est-à-dire légèrement supérieure à 1,26 g/L, nécessite de pratiquer quelques jours après un nouveau prélèvement sanguin à jeun pour confirmer ce résultat.

Quelle attitude doit-on adopter en pratique ?

Les critères que nous avons énoncés plus haut semblent compliquer la tâche des professionnels de santé puisque « l'élimination » d'un état diabétique chez une sujet donné implique « stricto sensu » de pratiquer trois examens : une glycémie à jeun, une glycémie à la 2e heure d'une épreuve d'HGPO et une HbA1c. Si un seul des critères est dans la zone du diabète, le sujet est diabétique.

En pratique, faut-il réaliser ces trois examens ? En fait, l'HGPO est rarement réalisée 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 ces conditions, le mieux est d'adopter l'algorithme suivant pour dépister un diabète.

Tout d'abord, on pratique une glycémie à jeun. Plusieurs cas de figures peuvent être rencontrés :

- le résultat est < 1 g/L, on ne fait rien de plus ;
- le résultat est ≥ 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 banale « 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 ». Enfin, si le résultat de la glycémie à jeun est retrouvé entre 1 et 1,25 g/L avec une HbA1c ≥ 6,5 %, le sujet est considéré comme diabétique.

Retour vers la clinique et la physiopathologie

La définition physiopathologique du diabète (état de carence relative ou absolue de l'insulinosécrétion) sous-entend que le diabète est une maladie hétérogène. Cette hétérogénéité peut s'exprimer à plusieurs niveaux : symptomatique, évolutif, biologique et physiopathologique, étiopathogénique.

Hétérogénéité symptomatique

Chez les diabétiques de type 1, la symptomatologie de départ est bruyante avec les signes cardinaux qui ont été mentionnés plus haut : polyurie, polydipsie, polyphagie, amaigrissement. Chez de nombreux patients, en particulier dans le diabète de type 2, la maladie peut être totalement asymptomatique ou paucisymptomatique. Le diabète est en apparence peu incommodant pour le malade. Le diagnostic est souvent porté sur un dosage systématique de la glycémie.

Hétérogénéité clinique évolutive

Certains patients vont développer avec le temps des complications micro ou macroangiopathiques tandis que d'autres échapperont aux complications. Si l'on prend comme exemple le diabète de type 2 qui est caractérisé par une lenteur évolutive, on peut distinguer plusieurs étapes dans l'histoire naturelle du diabète de type 2 (figure 3.1).

Étape du prédiabète

C'est une période pendant laquelle le sujet reste normoglycémique, mais présente un certain nombre d'anomalies cliniques ou biologiques, connues comme des facteurs prédisposant au diabète de type 2 et à ses complications : obésité, antécédents familiaux de diabète de type 2, dyslipidémie avec

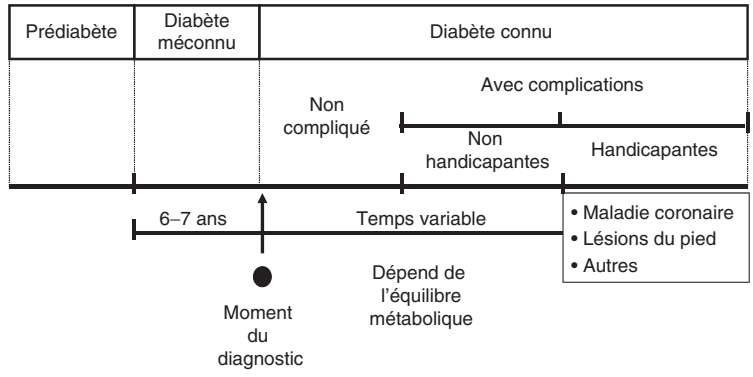

Figure 3.1. Histoire naturelle du diabète de type 2.

hypertriglycéridémie et diminution du HDL-cholestérol. Nous reviendrons plus loin sur les tests diagnostiques qui permettent de dépister les états de prédiabète.

Étape du diabète méconnu

Cette période peut s'étendre sur plusieurs années. Le sujet est diabétique mais l'ignore si une mesure de la glycémie n'a pas été réalisée. En moyenne, l'intervalle de temps entre le début réel de la maladie et son diagnostic est de 4 à 7 ans [7]. Dans une tranche d'âge donnée, la méconnaissance du diabète peut concerner jusqu'à un tiers des diabétiques [8] (figure 3.2).

Étape du diabète connu

Elle peut être divisée en plusieurs périodes :

- diabète non compliqué : c'est le cas lorsque le diabète n'est pas trop ancien ;
- diabète avec complications non handicapantes : à ce stade, le sujet est porteur de complications mais qui n'ont pas d'expression clinique, par exemple une rétinopathie sans trouble de l'acuité visuelle ou une artériopathie des membres inférieurs indolore et sans lésion trophique ;
- diabète avec complications handicapantes : c'est l'étape la plus évoluée du diabète sucré. À ce stade, le sujet peut avoir une rétinopathie avec troubles visuels, une artériopathie avec claudication intermittente ou bien avec troubles trophiques.

Hétérogénéité biologique et physiopathologique

Le degré de l'hyperglycémie dépend du type de diabète. Cet aspect du problème sera envisagé de manière complète dans le paragraphe « Classification et filiation des états diabétiques » et dans le chapitre 4 (« Désordres glycémiques ») en sachant que ces derniers ne se limitent pas à l'hyperglycémie mais qu'ils portent également sur la variabilité glycémique au cours de la même journée ou d'un jour à l'autre. Les troubles de l'insulinosécrétion dépendent du type et de l'ancienneté du diabète. Dans le diabète de type 1, la carence insulinique est quasi absolue [9]. Dans le diabète de type 2, elle passe par plusieurs étapes que nous envisagerons ultérieurement. De manière générale, le déficit insulinique sécrétoire du diabète de type 2 s'aggrave au cours du temps comme l'a montré la *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [10].

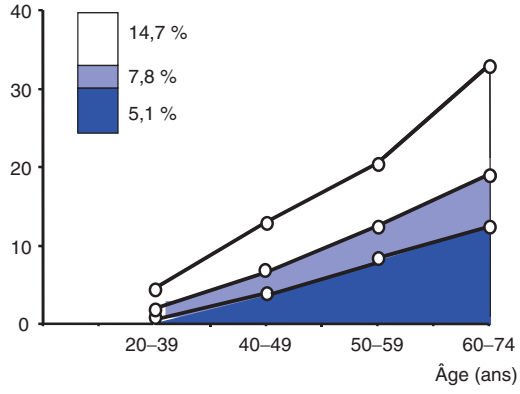

Figure 3.2. Pourcentage de la population américaine âgée de plus de 20 ans ayant une altération de la glycémie à jeun (zone blanche), un diabète sucré diagnostiqué (zone gris foncé) ou non diagnostiqué (zone gris clair) (d'après [8]).

Hétérogénéité étiopathogénique

Les diabètes qu'ils soient de type 1 ou 2 ont une composante génétique, les gènes de prédisposition n'étant pas forcément identiques dans les deux maladies [11–13]. Les facteurs d'environnement qui précipitent l'évolution vers le diabète patent sont différents dans les deux grandes variétés de diabète :

- facteurs immunologiques déclenchés par des affections virales dans le diabète de type 1 [9] ;
- facteurs nutritionnels tels que les surcharges pondérales et l'obésité dans le diabète de type 2 [14, 15].

Dosage de la glycémie

La mesure de la glycémie est fondamentale pour le diagnostic du diabète. Plusieurs méthodes sont utilisées. Les anciennes techniques, basées sur le pouvoir réducteur du glucose, ne sont pratiquement plus employées : méthode au ferricyanure de potassium, à la néocuproine, à l'orthotoluidine. Les méthodes de référence sont toutes enzymatiques : méthode à la glucose-oxydase ou à l'hexokinase. La norme internationale est de doser le glucose dans le plasma veineux par une méthode enzymatique [16]. Selon le milieu utilisé 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 qui paraît *a priori* d'une grande banalité, tant il est rentré dans la routine, 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. Cette baisse est liée à la glycolyse spontanée qui se produit dans le tube de prélèvement. Pour empêcher ce phénomène qui peut conduire à des résultats erronés, il faut prélever le sang en présence d'un anticoagulant : héparinate ou EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique). Il convient de séparer le plasma et les érythrocytes pour éviter la glycolyse liée au métabolisme des globules rouges. Par ailleurs, il est préférable d'ajouter dans le tube de prélèvement une petite quantité de fluorure de sodium pour éviter la glycolyse. Cette quantité doit être suffisante mais non excessive car les quantités trop élevées risqueraient de fausser le dosage enzymatique. Actuellement, les laboratoires fournissent des tubes spéciaux avec les quantités nécessaires de réactifs. Si l'échantillon est dosé au-delà de la 4e heure après le prélèvement, il faut congeler l'échantillon. Cette mesure n'est pas nécessaire si le dosage est réalisé moins de 4 heures après le prélèvement sanguin, à condition que le plasma soit séparé des hématies.

Classification et filiation des états diabétiques

Il est classique de distinguer deux grandes variétés de diabète : le diabète de type 1 et le diabète de type 2 [5]. À ces deux grandes variétés il faut ajouter d'autres types de diabète qui répondent à des situations spécifiques :

- le diabète gestationnel dont la découverte est faite en cours de grossesse ;
- et des diabètes relevant de causes diverses : déficits génétiques soit de la fonction bêta-langerhansienne soit de la sensibilité à l'insuline, maladies du pancréas exocrine, diabètes induits par des traitements médicamenteux.

Les deux grandes variétés de diabète

Le diabète de type 1

Caractérisé par une carence absolue ou quasi absolue de l'insulinosécrétion, il peut être décrit grâce à plusieurs qualificatifs.

Diabète juvénile

Il survient en général chez des sujets jeunes (enfants, adolescents), avec un pic de fréquence dans la période pubertaire (figure 3.3). Il survient également chez des adultes jeunes et il n'est pas rare de voir un diabète de type 1 apparaître chez un sujet autour de la trentaine. Au-delà, le risque de survenue d'un diabète de type 1 devient beaucoup plus faible.

Diabète à révélation brutale

Nous avons déjà décrit les quatre signes cardinaux du diabète de type 1 : polyurie, polydipsie, amaigrissement et polyphagie. Ces signes s'installent en général en quelques semaines ou parfois quelques jours chez des sujets qui jusque-là étaient en bonne santé apparente.

La polyurie est de nature osmotique. Elle est sous la dépendance de la glycosurie qui peut atteindre 100 à 200 g/jour. Rappelons que lorsque la glycémie dépasse 1,80 g/L, la capacité de réabsorption du glucose filtré par le glomérule rénal est dépassée. Le glucose est éliminé par les urines au prorata de la glycémie qui est souvent et de manière permanente au-dessus de 3 g/L, à la fois dans les périodes interprandiales et postprandiales. Compte tenu du fait qu'il faut augmenter la diurèse de 1 L chaque fois que l'on doit éliminer 50 g de glucose par les urines, un sujet qui a une glycosurie aux alentours de 100 g/jour doit augmenter sa diurèse de 2 L par rapport à sa diurèse normale qui est de l'ordre de 1 à 1,5 L/jour. Ainsi la diurèse totale se situera entre 3 et 3,5 L/jour.

La polydipsie n'est qu'une mesure d'adaptation à la polyurie. C'est elle qui est en général le signe d'alerte.

L'amaigrissement est la conséquence de la glycosurie. Un sujet qui à une glycosurie à 200 g/jour gaspille 800 kcal qui ne sont pas utilisées par l'organisme. Pour lutter contre ce gaspillage, le sujet est amené à augmenter ses apports caloriques, ce qui conduit à une polyphagie.

Diabète cétosique

La cétose est la conséquence de l'insulinopénie. L'insuline a normalement une action antilipolytique. En cas de carence sévère en insuline, les triglycérides du tissu adipeux sont hydrolysés. Les acides gras sont libérés de manière trop importante ; une partie d'entre eux est convertie en corps cétoniques : acétone, acide acéto-acétique et acide bêta-hydroxybutyrique. Les corps cétoniques sont éliminés par les urines et par voie respiratoire. La recherche de corps

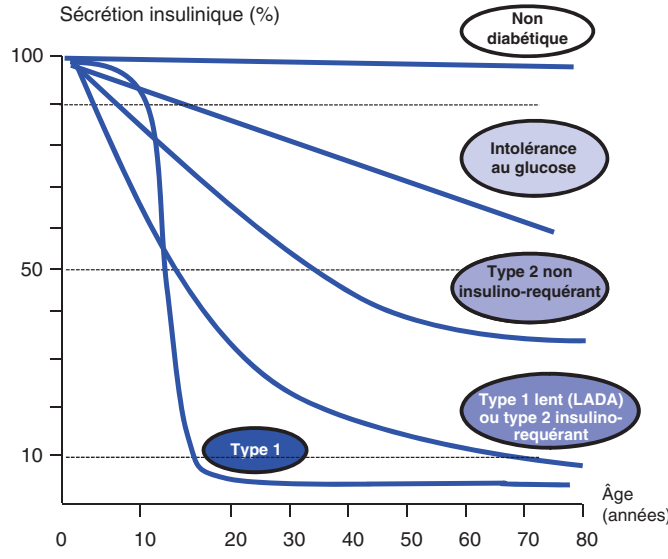

Figure 3.3. Évolution schématique au cours du temps de l'insulinosécrétion relative. Pourcentage par rapport à l'insulinosécrétion normale dans les diabètes de type 1, dans les diabètes de type 1 lents (LADA), dans les diabètes de type 2 insulinorequérants, dans les diabètes de type 2 qui n'évoluent pas vers l'insulinorequérance, dans l'intolérance au glucose et chez les sujets non diabétiques.

cétoniques dans les urines à l'aide de bandelettes réactives est la meilleure méthode pour repérer les états de cétose. L'odeur de pomme reinette perçue dans l'haleine des sujets cétosiques n'est qu'un symptôme tardif. Actuellement, les états de cétose peuvent également être détectés précocement par le dosage de la cétonémie plasmatique à l'aide de bandelettes réactives. Étant donné que les corps cétoniques sont des composés acides, ils peuvent conduire plus ou moins rapidement à un état de cétoacidose si la carence insulinique n'est pas corrigée dans les meilleurs délais.

Insulinopénie quasi totale du diabète de type 1

Elle est la conséquence d'une destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans par un mécanisme dépendant des lymphocytes T [9]. Ce problème a été abordé de manière exhaustive dans le chapitre 2 (« Immunopathologie et génétique du diabète de type 1 »). Lorsque la masse des cellules bêta-langerhansiennes tombe en dessous de 10 % du capital normal, les signes cardinaux apparaissent (*cf.* figure 3.3). L'insulinothérapie doit être démarrée. Chez certains sujets, il est possible d'observer des rémissions de courte durée. Connues depuis longtemps sous le terme de « lune de miel » du diabétique, elles ne durent au mieux que quelques semaines. Jusqu'à ce jour, toutes les tentatives pour prolonger ces rémissions se sont soldées par des échecs. Dans un pays comme la France, le diabète de type 1 est une maladie qui touche environ 150 000 personnes sur l'ensemble de la population : prévalence aux alentours de 0,25 %.

Le diabète de type 2

Ce type de diabète est caractérisé par deux anomalies : un état d'insulinorésistance et un déficit plus ou moins marqué de l'insulinosécrétion [14]. La description de ces anomalies sera envisagée de manière exhaustive dans le chapitre 2 (« Physiopathologie du diabète de type 2 »). Les points importants à retenir pour comprendre le diabète de type 2 sont les suivants :

- la sécrétion insulinique est souvent conservée au stade précoce de la maladie ;
- le sujet peut même avoir un hyperinsulinisme absolu réactionnel à l'insulinorésistance, l'anomalie étant un défaut de la sécrétion insulinique (hypo-insulinisme relatif) par rapport à des besoins insuliniques qui sont augmentés en raison de l'insulinorésistance [14] ;
- la maladie est évolutive au cours du temps car l'insulinosécrétion diminue progressivement comme l'a montré l'étude de l'UKPDS [10].

Ces faits expliquent les caractéristiques du diabète de type 2 qui peuvent être résumés de la manière suivante.

Diabète de la maturité

C'est l'ancien qualificatif du diabète de type 2, car il était habituellement observé chez des sujets de plus de 40 ans, volontiers obèses donc insulinorésistants, ayant des antécédents familiaux de diabète (*cf.* figure 3.3). Ces éléments soulignent le caractère à la fois génétique et environnemental de cette affection qui survient chez des sujets prédisposés, l'élément environnemental étant la prise de poids. L'âge, le poids, l'augmentation de l'espérance de vie sont les trois facteurs qui participent à l'augmentation de la prévalence du diabète sucré dans tous les pays. Chez les sujets de 70 ans, la prévalence du diabète sucré de type 2 dépassait déjà largement les 10 % de la population vivant aux États-Unis dans cette tranche d'âge [8] (*cf.* figure 3.2). Actuellement, l'accroissement du pourcentage des obèses dans les populations jeunes a abouti à l'observation de cas de diabète de type 2 chez les adolescents. Le terme de diabète de la maturité n'est donc pas adapté. C'est pour cette raison que l'on utilise actuellement le terme de diabète de type 2.

Diabète pléthorique

Ce qualificatif a longtemps été utilisé car 80 % des diabétiques de type 2 sont ou ont été en excès pondéral. Toutefois, une partie des diabétiques de type 2 est en poids normal, même si ce pourcentage reste faible (moins de 20 %). Pour cette raison, il est impossible de considérer que diabète de type 2 et diabète pléthorique sont synonymes.

Diabète insidieux

Les désordres glycémiques du diabète de type 2 restent pendant longtemps modérés. Les glycémies interprandiales peuvent être normales ou subnormales tant que l'HbA1c reste inférieure à 8 %. En deçà de 8 % d'HbA1c, ce sont surtout les glycémies postprandiales qui sont augmentées. Ceci explique que le sujet ne soit le plus souvent glycosurique qu'au cours des périodes postprandiales, lorsque la glycémie dépasse le seuil rénal de réabsorption du glucose (1,80 g/L). En période de jeûne ou en période interprandiale, le patient est souvent aglycosurique. Compte tenu de ces observations, la glycosurie dépasse rarement les 50 g/jour. De ce fait, l'augmentation de la diurèse reste modeste et peu perceptible par le patient. À titre d'exemple, une glycosurie quotidienne égale à 20 g augmente la diurèse de 400 mL. De plus, la détérioration de la glycémie étant progressive, l'apparition et la progression de la glycosurie seront des phénomènes insidieux qui n'alerteront pas le patient. C'est ce qui explique que le diagnostic de diabète de type 2 soit parfois porté assez tardivement dans l'évolution de la maladie, par exemple à l'occasion de la survenue d'une complication : infarctus du myocarde, lésion trophique du pied, rétinopathie avancée ou apparition d'une néphropathie.

Diabète non cétosique

La persistance d'une insulinosécrétion suffisante explique l'absence d'évolution vers la cétose. L'insulinémie du diabétique de type 2 est souvent normale. La lipolyse reste suffisamment contrôlée pour ne pas conduire à la production de corps cétoniques. C'est uniquement dans les diabètes de type 2 évolués, qui passent à l'insulinothérapie, que l'on peut observer l'apparition de corps cétoniques. Cette situation reste rare.

Diabète non insulinodépendant

Ce qualificatif utilisé pendant de nombreuses années est aujourd'hui inadapté. Un pourcentage relativement élevé de diabètes de type 2 est actuellement traité par l'insuline. La nécessité de mise en place d'un traitement insulinique après plusieurs années d'évolution est liée à l'épuisement progressif de l'insulinosécrétion [10]. La conséquence est un

échappement progressif du contrôle glycémique aux traitements par antidiabétiques oraux nécessitant un traitement insulinique. Le diabète de type 2 est de loin la forme la plus fréquente des états diabétiques. La prévalence du diabète de type 2 dans la population française métropolitaine est de 3 à 4 % : plus de 2 millions de personnes sont porteuses d'un diabète connu, en sachant que 200 000 à 400 000 personnes sont atteintes de diabète de type 2 mais l'ignorent. Ces aspects sont envisagés dans le chapitre 1 : « Épidémiologie des états diabétiques ».

Formes intermédiaires

Bien que ces formes soient mal individualisées dans la classification internationale, elles méritent d'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. En fait, ces formes intermédiaires correspondent à deux états bien différents. Le premier est un diabète de type 1 lent, désigné sous le terme de *Latent Auto-immune Diabetes in Adults* (LADA) [17, 18]. 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 deuxième état est un 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. Dans tous les cas, l'évolution se fait vers l'insulinodépendance ou l'insulinorequérance après quelques années au cours desquelles le sujet a pu être maintenu sous antidiabétiques oraux. Diabète sucré de type 1 lent, diabète de type 2 insulinorequérant sont des entités en apparence semblables sur le plan évolutif, mais différentes sur le plan physiopathologique. Si l'on ne considère que le côté évolutif et thérapeutique, on peut les désigner sous le terme de diabètes intermédiaires. Si l'on envisage le côté physiopathologique, il faut les regarder avec des yeux différents, mais cet aspect concerne davantage le chercheur que le médecin praticien.

Filiation des états diabétiques

Les états diabétiques sont artificiellement séparés en diabètes de type 1 et de type 2. En fait, leur séparation est moins tranchée que ne le laisse penser la classification que nous venons de développer. Les états diabétiques sont cliniquement constitués par un « spectre continu » d'états pathologiques qui vont du diabète de type 1 où la destruction des îlots de Langerhans est relativement rapide sous l'influence de mécanismes auto-immuns au diabète de type 2 où la destruction de la fonction bêta-langerhansienne est lente et indépendante de toute auto-immunité. Entre les deux se situent les diabètes intermédiaires. La vitesse de dégradation de la fonction bêta-langerhansienne conditionne les caractéristiques cliniques des états diabétiques : début brutal pour le diabète de type 1, installation insidieuse pour le diabète de type 2, avec toute une série d'états intermédiaires qui se rapprochent cliniquement et plus ou moins des deux variétés précitées selon le mécanisme physiopathologique (*cf.* figure 3.3). L'insulinodépendance ou la non-insulinodépendance sont également conditionnées par les mécanismes impliqués dans la genèse des états diabétiques. L'insulinodépendance est précoce et l'insulinothérapie s'impose dans l'urgence pour les diabètes de type 1 classiques. L'insulinodépendance et l'insulinothérapie sont beaucoup plus tardives dans les formes intermédiaires. L'insulinodépendance est absente dans les diabètes de type 2 classiques. Dans les diabètes intermédiaires, l'insulinodépendance est souvent plus précoce dans les diabètes de type LADA que dans les diabètes de type 2 évoluant vers l'insulinorequérance.

Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est une entité qui est définie par la présence d'un trouble quelconque de la glycorégulation pendant la grossesse [19]. Cette anomalie englobe à la fois les états d'intolérance au glucose et les diabètes patents qui sont détectés pendant la grossesse. Cette définition est indépendante du devenir des anomalies de la glycorégulation après la grossesse. Certains de ces états peuvent disparaître, d'autres peuvent persister, voire même s'aggraver. Dans une population américaine, le diabète gestationnel est présent chez 7 % des femmes enceintes. Étant donné les risques encourus par la mère et le nouveau-né, ces états doivent être dépistés. Les résultats de l'*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study* [20] ont démontré que les risques pour la mère, le fœtus et l'enfant augmentent de manière progressive en fonction de la glycémie de la mère entre la 24e et la 28e semaine de la grossesse, même lorsque les glycémies sont dans une fourchette qui était autrefois considérée comme normale. Pour la plupart des complications, on note une absence de seuil glycémique. Dans ces conditions, deux questions sont cruciales et méritent d'être discutées : comment et chez qui faire un dépistage de diabète gestationnel ?

Tests de dépistage

Ils devraient être pratiqués entre la 24e et la 28e semaine de la grossesse [21, 22]. Deux modalités peuvent être envisagées selon que le dépistage est envisagé en deux temps ou en une seule étape.

Modalité en deux étapes

La modalité la plus classique est un dépistage en deux temps :

- première étape : mesure de la glycémie une heure après une charge orale avec 50 g de glucose. La sensibilité du dépistage varie en fonction du seuil choisi. Si le seuil est fixé à 1,40 g/L, une glycémie supérieure ou égale à 1,40 g/L dépiste 80 % des femmes enceintes porteuses d'un diabète gestationnel. Si l'on veut porter la sensibilité à 90 %, il faut descendre le seuil à 1,30 g/L ;
- deuxième étape : réalisée si le test avec 50 g de glucose est positif, c'est-à-dire si la glycémie est supérieure à 1,40 ou 1,30 g/L selon le choix de la sensibilité (entre 80 et 90 %). Cette étape consiste à réaliser une hyperglycémie provoquée par voie orale avec 100 g de glucose. Le test doit être effectué après un jeûne de 8 heures au minimum. Des prélèvements sanguins doivent être réalisés avant la charge orale et toutes les heures jusqu'à la 3e heure après l'HGPO. Le diagnostic de diabète gestationnel est porté si

au moins deux valeurs glycémiques sont supérieures ou égales aux seuils suivants :
- glycémie à jeun ≥ 0,95 g/L,
- glycémie à 1 heure ≥ 1,80 g/L,
- glycémie à 2 heures ≥ 1,55 g/L,
- glycémie à 3 heures ≥ 1,40 g/L.

Très récemment, de nouvelles recommandations ont été publiées. Nous demandons au lecteur de se référer au chapitre « Diabète et grossesse »page 323.

Modalité en seule étape

Dans ces conditions, on court-circuite la première étape et on passe directement à l'hyperglycémie provoquée orale [22] avec 100 g de glucose. Cette stratégie diagnostique est utilisée quand les éléments cliniques sont très en faveur de la présence d'un diabète gestationnel.

Chez qui le dépistage doit-il être pratiqué ?

La réponse simple est de dire que le dépistage doit être effectué chez toutes les femmes à risque, mais le risque peut être séparé en deux catégories : le risque très élevé ou le risque plus élevé que celui des femmes à risque faible [5].

Femmes à risque très élevé

Dans ce cas, les tests de dépistage doivent être réalisés très tôt au cours de la grossesse, c'est-à-dire dès que la grossesse est confirmée.

Les critères pour le risque élevé peuvent être listés de la manière suivante :
- obésité sévère ;
- antécédents de diabète gestationnel ou mère ayant eu un enfant de poids excessif à la naissance ;
- présence d'une glycosurie ;
- diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques ;
- histoire familiale de diabète sucré.

Le risque élevé de diabète gestationnel est donc défini par la présence de l'un des facteurs susmentionnés.

Femmes à risque supérieur à celui des femmes à risque faible

Dans ce cas, les tests peuvent attendre la période de grossesse située entre la 24e et la 28e semaine. Les femmes à risque faible chez lesquelles le dépistage de diagnostic de diabète gestationnel n'est pas indiqué doivent remplir l'ensemble des critères qui sont listés ci-dessous :
- âge < 25 ans ;
- poids normal avant la grossesse ;
- membre d'un groupe de population où la prévalence du diabète est faible ;
- absence de diabète connu chez les parents de 1er degré ;
- absence d'histoire d'intolérance au glucose ;
- absence d'antécédents de problèmes obstétricaux.

Formes particulières de diabète sucré

Déficits génétiques des cellules bêta des îlots de Langerhans

Plusieurs formes de diabète sont associées à des mutations monogéniques portant sur la régulation insulinosécrétoire de la cellule bêta. Les variétés de diabète sont en général caractérisées par la survenue d'un diabète chez des sujets jeunes ayant moins de 25 ans. Elles sont désignées sous le terme générique de diabète de la maturité chez le sujet jeune (MODY). Elles sont caractérisées par une altération de la sécrétion insulinique et par une absence de trouble de la sensibilité à l'insuline [23]. Elles sont d'origine génétique, transmises de manière autosomique dominante. À ce jour, les anomalies génétiques portent sur six sites chromosomiques répartis sur différents chromosomes :
- mutation sur le chromosome 12 du gène qui régule un facteur de transcription hépatique désigné sous le terme de facteur nucléaire hépatique (HNF)-1α ;
- 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 bêta pour stimuler l'insulinosécrétion. La glucokinase se comporte comme une sonde à glucose : *glucose sensor*. Toute altération de la glucokinase s'accompagne d'une augmentation du taux de glucose plasmatique, cette élévation étant nécessaire pour entraîner une stimulation normale de la sécrétion insulinique.

D'autres formes moins classiques concernent des mutations sur d'autres facteurs de transcription : HNF-4α, HNF-1β, facteur de promotion de la sécrétion insulinique IPF-1 et facteur Nemo D. Des mutations ponctuelles au niveau de l'ADN (acide désoxyribonucléique) mitochondrial ont été décrites dans des syndromes qui associent diabète sucré et surdité. Certaines mutations voisines de celle du syndrome diabète-surdité associent une myopathie mitochondriale, une encéphalopathie, une acidose lactique et un syndrome simulant des attaques cérébrales (MELAS syndrome). Ce syndrome ne s'accompagne pas de diabète sucré, suggérant que des mutations génétiques voisines peuvent avoir des expressions phénotypiques très différentes. 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 glycorégulation.

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

Ce sont des causes peu habituelles de diabète sucré. Les anomalies métaboliques sont associées à des mutations sur le récepteur de l'insuline. Les désordres glycémiques peuvent aller d'une hyperinsulinémie simple jusqu'à des diabètes sévères en passant par des hyperglycémies modérées. Certains de ces sujets ont un acanthosis nigricans [24]. Quand ces anomalies surviennent chez des femmes, on peut noter des signes de virilisation et un syndrome des ovaires polykystiques. Le lépréchaunisme et le syndrome de Rabson-Mendenhall sont deux formes pédiatriques avec insulinorésistance majeure. Le lépréchaunisme est associé à des anomalies du visage. La dysmorphie faciale évoque les gnomes du folklore irlandais (*leprechauns* en anglais) : yeux proéminants, malposition des oreilles, lèvres minces, nez retroussé.

Dans les diabètes lipoatrophiques, qui s'accompagnent d'insulinorésistance majeure, aucune anomalie n'a été mise

en évidence au niveau de la structure et de la fonction du récepteur insulinique. De ce fait, les perturbations semblent porter sur les voies métaboliques qui assurent la transduction du signal insulinique au niveau postrécepteur.

Maladies du pancréas exocrine

Toute affection qui touche le pancréas peut provoquer un diabète. La liste des affections comprend :

- les pancréatites, quelle qu'en soit la cause ;
- les traumatismes du pancréas ;
- les pancréatectomies ;
- les cancers du pancréas.

Dans tous les cas, il faut que les altérations du pancréas soient diffuses pour avoir un retentissement sur la fonction endocrine. La fibrose kystique du pancréas, l'hémochromatose, la pancréatopathie fibrocalculeuse peuvent être rangées parmi ces affections.

Endocrinopathies

Toutes les endocrinopathies qui s'accompagnent d'une hypersécrétion des hormones hyperglycémiantes peuvent entraîner des troubles de la glycorégulation. C'est pour cette raison que l'acromégalie, les hypercortisolismes (syndrome de Cushing), les glucagonomes, les phéochromocytomes, peuvent conduire à des diabètes. Les perturbations de la glycémie surviennent en général chez des sujets qui ont un trouble de l'insulinosécrétion qui jusque-là était latent. De manière très exceptionnelle, les somatostatinomes et les hyperaldostéronismes primaires avec hypokaliémie peuvent conduire à une hyperglycémie.

Médicaments ou agents chimiques

De nombreux médicaments peuvent altérer la sécrétion insulinique. Les médicaments ne sont pas capables par eux-mêmes de déclencher un diabète sucré, mais ils peuvent faciliter son apparition chez des sujets insulinorésistants. D'autres médicaments comme les glucocorticoïdes peuvent induire un diabète sucré en diminuant l'action de l'insuline au niveau de ses tissus cibles. Quel que soit le mécanisme d'action, nous citerons parmi ces substances des médicaments, des hormones ou des agents chimiques : acide nicotinique, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, diazoxide, agonistes des bêtarécepteurs, 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 associés à l'apparition d'un diabète de type 1.

Formes inhabituelles de maladies immunologiques

Dans cette catégorie, il convient de citer le *stiff-man syndrome* qui est une maladie auto-immune touchant le système nerveux. Elle entraîne une contracture douloureuse des muscles paravertébraux. La production d'anticorps dirigés contre les récepteurs insuliniques peut conduire à des états diabétiques. Toutefois dans certains cas, ces anticorps peuvent conduire non pas à un diabète mais à des hypoglycémies. Cette production d'anticorps antirécepteurs peut être occasionnellement rencontrée dans certaines maladies auto-immunes comme le lupus erythémateux.

Autres syndromes génétiques pouvant être associés au diabète

Ces syndromes sont très divers. Ils 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 sucré, un diabète insipide, un hypogonadisme, une atrophie du nerf optique et une surdité d'origine neurologique.

États prédiabétiques

Ce sont des états en général asymptomatiques. Ils sont toutefois à considérer avec attention car ils peuvent conduire à des complications vasculaires. De plus, ils constituent des états annonciateurs d'un diabète car leur conversion en diabète patent est fréquente si des mesures préventives adéquates ne sont pas mises en œuvre chez ce type de sujets. Deux états peuvent être individualisés [5].

Intolérance au glucose

Elle est définie par l'épreuve d'HGPO. Ce sont des sujets qui ont une glycémie à jeun strictement inférieure à 1,26 g/L (7 mmol/L). À la 2e heure d'une charge en glucose (75 g), la glycémie est supérieure ou égale à 1,40 g/L mais reste strictement inférieure à 2 g/L. Chez l'adulte, l'intolérance au glucose est souvent rencontrée chez des sujets en surcharge pondérale ou obèses et chez des sujets ayant des antécédents familiaux de diabète sucré. Les taux de conversion en diabète patent de type 2 sont de l'ordre de 10 % par an [25, 26]. Ce taux peut être réduit de moitié par des mesures hygiénodiététiques telles qu'une perte de poids ou une activité physique régulière [25, 26]. Il a été clairement démontré par plusieurs études que l'intolérance au glucose est une étape intermédiaire entre l'obésité commune et le diabète sucré de type 2 pléthorique [27]. Les perturbations glycémiques et les anomalies de la sécrétion insulinique au cours d'une épreuve d'HGPO sont caractérisées par un continuum qui peut être décrit de la manière suivante (figure 3.4). Dans l'obésité commune sans anomalie de la glycémie, il existe un hyperinsulinisme plus ou moins marqué qui est la conséquence de l'insulinorésistance. Cet hyperinsulinisme dit réactionnel est destiné à maintenir la glycémie dans les limites de la normale. Chez les obèses intolérants au glucose, l'hyperinsulinisme est en général plus marqué que dans l'étape précédente. Cette aggravation de l'hyperinsulinisme est liée à une détérioration supplémentaire de l'insulinosensibilité. Chez l'obèse intolérant au glucose, la réaction insulinique n'est pas capable de compenser complètement l'insulinorésistance, ce qui explique les altérations glycémiques au cours de l'HGPO. À ce stade la glycémie à jeun reste en dessous de 1,26 g/L. Le passage au diabète de type 2 traduit une incapacité supplémentaire du sujet à compenser l'insulinorésistance. Dans ce cas, l'adaptation de la sécrétion insulinique est insuffisante pour contrôler la glycémie à jeun et après

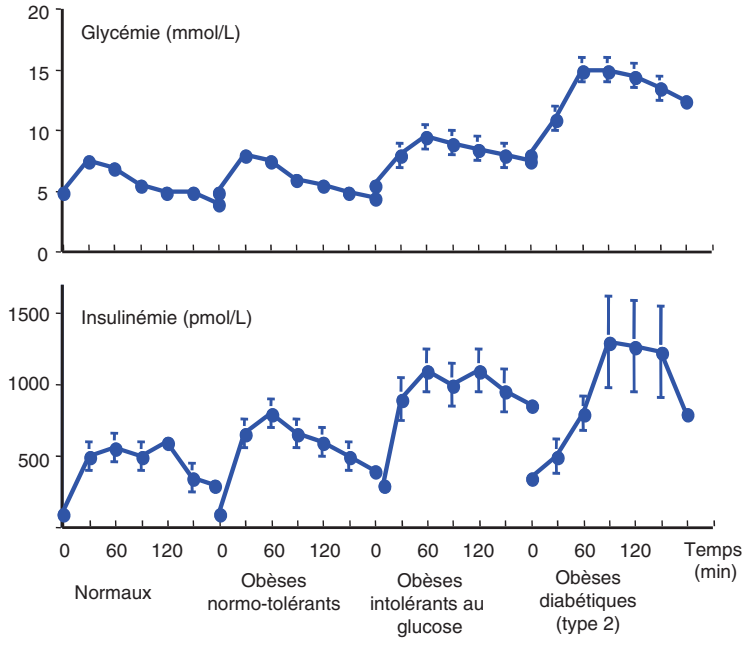

Figure 3.4. Évolution des réponses glycémiques et insulinémiques chez le sujet normal ou obèse après une HGPO, en allant de la normotolérance glucidique au diabète sucré de type 2. Le stade intermédiaire entre la normotolérance et le diabète sucré est l'intolérance au glucose (d'après [27]).

charge en glucose. La glycémie à jeun devient supérieure ou égale à 1,26 g/L et les glycémies après charge en glucose sont l'objet d'une augmentation anormale qui est proportionnelle au degré d'inadaptation de la sécrétion insulinique.

Anomalie de la glycémie de jeûne

C'est un état qui est caractérisé par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1 g/L mais inférieure à 1,26 g/L. Devant cet état, il peut être utile de pratiquer une épreuve d'HGPO pour préciser les anomalies glycémiques à la 2e heure du test. Si le sujet ayant une anomalie de la glycémie à jeun a :

- une glycémie < 1,40 g/L à la 2e heure de l'HGPO, il est normotolérant au glucose ;
- une glycémie ≥ 1,40 g/L et < 2 g/L, il est intolérant au glucose ;
- une glycémie ≥ 2 g/L, il a un diabète.

L'HGPO est donc un test important pour préciser l'importance des désordres glycémiques chez un sujet qui a une anomalie de la glycémie à jeun. De toute manière, ce dernier état est à considérer comme un état prédiabétique qui nécessite une prise en charge.

Quantification des anomalies de l'insulinosécrétion

Ces désordres sont l'une des causes de l'hyperglycémie des états diabétiques. Comme nous l'avons indiqué plus haut, la quantification de ces désordres n'est pas utilisée pour définir les états diabétiques car les tests dont nous disposons sont malheureusement coûteux, peu fiables et souvent difficiles à mettre en œuvre.

Dosage de l'insulinémie à jeun

Le dosage isolé n'a aucun intérêt car les diabétiques de type 2 ont un hyperinsulinisme réactionnel à l'insulinorésistance. Leur taux plasmatique d'insuline est donc augmenté alors qu'ils sont en hypo-insulinisme relatif. Le résultat obtenu sur l'insulinémie doit être corrigé par la glycémie. C'est pour cette raison qu'en 1986 [28], le groupe d'Oxford a proposé d'évaluer l'insulinosécrétion endogène par le HOMA (*Homeostasis Model Assessment*). La formule utilisée est la suivante :

Fonction bêtacellulaire = 20 × [I] / [G] – 3,5

où [I] et [G] sont respectivement l'insulinémie et la glycémie à jeun, l'insulinémie étant exprimée en mU/mL et la glycémie en mmol/L.

Aujourd'hui, tout le monde est d'accord pour reconnaître que la mesure du HOMA est un test de quantification de l'insulinosécrétion qui ne peut être utilisé que sur de grandes populations, dans des études de cohortes ou dans des essais d'intervention thérapeutique. En revanche, ce test n'a pas de valeur au niveau individuel [29].

Dosage de l'insulinémie au cours d'un test dynamique

Les épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale et intraveineuse (HGPIV) peuvent être couplées avec des dosages plasmatiques d'insuline. Dans le paragraphe précédent, nous avons montré comment l'insulinosécrétion évolue lors du passage progressif de l'obésité commune au diabète de type 2 patent, l'étape intermédiaire étant l'intolérance au glucose. Il faut noter que l'HGPO couplée au

dosage de l'insuline perd tout intérêt lorsque le sujet a un diabète patent avec une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L). Cette dernière remarque s'applique également à l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse [30]. Pour ce test, il convient de procéder de la manière suivante :

- injection intraveineuse de glucose (0,3 g de glucose/kg de poids) ;
- mesure de l'insulinémie pendant 60 à 120 minutes en effectuant de nombreux prélèvements dans les 10 premières minutes pour repérer le pic précoce de sécrétion.

La réponse insulinique globale (évaluée par le dosage de l'insulinémie au cours du temps) est la résultante de la sécrétion élémentaire de chaque cellule bêta des îlots de Langerhans. Lorsqu'une cellule bêta est stimulée par du glucose, la réponse insulinique est biphasique avec un pic précoce dans les premières minutes qui correspond à la libération d'insuline déjà présente au sein de la cellule bêta au moment de la stimulation. Le pic précoce est suivi par une deuxième phase de sécrétion plus longue, étalée dans le temps et moins intense. Cette deuxième phase correspond à la sécrétion d'insuline sous l'influence de l'agent stimulant, le glucose en général. Chez un sujet normal, la sécrétion d'insuline correspond au profil indiqué sur la figure 3.5. Il faut toutefois souligner que cette épreuve est difficile à mettre en œuvre chez le diabétique. Elle serait théoriquement intéressante dans le diabète de type 2 pour savoir si le sujet est en hyper ou en hypo-insulinisme. En effet, le traitement ultérieur va être conditionné par cette évaluation. Devant la difficulté de la mise en œuvre de l'hyperglycémie par voie intraveineuse, nous avons proposé d'utiliser à sa place un test simple : le profil glycémique diurne 4 points. Le principe de ce test, son interprétation et son intérêt pour les choix thérapeutiques seront développés dans le chapitre 4 pages 61 à 63.

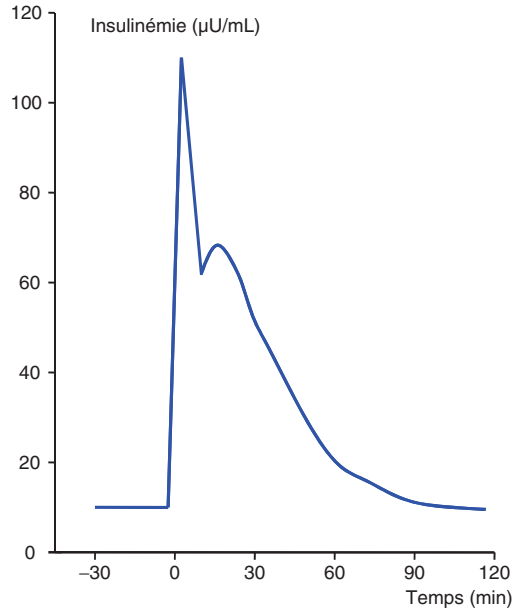

Figure 3.5. Réponse insulinique chez le sujet non diabétique au cours d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse.

Dosage du peptide C

Le peptide C ou peptide de connexion relie normalement les chaînes A et B de l'insuline. L'ensemble insuline plus peptide C constitue la pro-insuline. Avant sa libération hors de la cellule bêta, la pro-insuline est clivée, donnant naissance à l'insuline et au peptide C qui sont ainsi libérés de manière équimoléculaire dans le système porte. Une molécule de peptide C est libérée pour chaque molécule d'insuline sécrétée. Le dosage du peptide C a donc été proposé pour quantifier l'insulinosécrétion [31]. Il peut être réalisé sur les urines de 24 heures, mais la méthode est peu précise. C'est pour cette raison que l'on préfère le dosage du peptide C dans le plasma avant et après stimulation par le glucagon. Ce test qui porte le nom de test au glucagon-peptide C est largement utilisé mais il donne souvent des faux négatifs : réponse faible alors que la sécrétion insulinique est normale ou correcte. En théorie, chez un sujet normal, le taux plasmatique de peptide C doit être multiplié par 3 lorsque le dosage est effectué 6 minutes après une injection de 1 mg de glucagon. Le test au glucagon-peptide C est soumis aux mêmes remarques que les autres tests utilisés pour la quantification de l'insulinosécrétion endogène. Il est peu fiable et inutile pour la pratique médicale courante.

Avenir du concept

Comme nous l'avons dit en introduction, la définition actuelle du diabète sucré est basée sur la mesure de la glycémie à jeun, de la glycémie à la 2e heure d'une HGPO et de l'HbA1c [5]. Le débat n'est toutefois pas clos entre ceux qui prônent l'HbA1c et ceux qui la réfutent. Les tenants de l'HbA1c ont fondé leur démarche sur plusieurs arguments. L'HbA1c est actuellement devenue un dosage fiable dont les variabilités interindividuelle et intra-individuelle sont plus faibles que celles de la glycémie à jeun. L'HbA1c intègre une période de 3 mois alors que la glycémie à jeun n'est que le reflet de l'instant où est réalisée la mesure. La glycémie à jeun peut être modifiée par des paramètres liés au sujet lui-même : état de stress au moment du prélèvement, jeûne de plus de 8 heures non respecté. La glycémie peut également varier en fonction de la conservation de l'échantillon après le prélèvement. Comme nous l'avons indiqué plus haut, le glucose se dégrade dans le tube de prélèvement par phénomène de glycolyse. Même lorsque toutes les précautions sont prises, cette glycolyse peut être présente et fausser les résultats. L'HbA1c échappe aux réserves que nous venons de faire. Par ailleurs, les résultats des études épidémiologiques montrent que le risque de rétinopathie, même modéré, est virtuellement absent lorsque l'HbA1c reste en dessous de 6,5 %. Ces arguments semblent donc convaincants pour intégrer l'HbA1c dans la définition du diabète sucré. Toutefois, de nombreux problèmes sont soulevés par cette intégration :

- l'HbA1c ne peut être mesurée de manière fiable et standardisée que dans certains pays ;
- le coût du dosage de l'HbA1c est plus élevé que celui de la glycémie ;

- le dosage de l'HbA1c n'est pas fiable pour estimer l'équilibre glycémique dans certaines conditions : anémies et hémoglobinopathies ;
- le dosage de l'HbA1c risque de changer le nombre de sujets diabétiques. Certains sujets considérés comme non diabétiques avec la définition glycémique risquent d'être catalogués comme diabétiques avec la nouvelle définition. À l'inverse, d'autres patients considérés comme diabétiques risquent de ne plus l'être ;

Ceci nous amène à la conclusion que l'HbA1c ne doit pas être le seul critère diagnostic comme certains l'avaient suggéré au départ [6]. La mesure de la glycémie à jeun garde toute sa valeur et le diagnostic de diabète doit reposer sur la mesure de ces deux paramètres. Quand il y a une apparente discordance entre les deux, nous demandons au lecteur de se reporter au paragraphe de la page 35 : « Quelle attitude doit-on adopter en pratique ? ».

Références

[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 Comittee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Comittee 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 mellitus. Diabetes Care 2013 ; 36(Suppl. 1) : S67–74.

[6] The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the rôle of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009 ; 32 : 1327–34.

[7] Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. Diabetes Care 1992 ; 15 : 815–9.

[8] Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. Diabetes Care 1998 ; 21 : 518–24.

[9] Eisenbarth GS. Type I. diabetes mellitus. A chronic auto-immune disease. N Engl J Med 1986 ; 314 : 1360–8.

[10] UK Prospective *Diabetes* Study Group 16. Overview of 6 year's therapy for type 2 diabetes : a progressive disease. Diabetes 1995 ; 44 : 1249–58.

[11] Bougnères P, Caillat-Zucman S. Gènes de susceptibilité au diabète de type 1. Médecine thérapeutique 1995 ; 1 : 143–52.

[12] Redondo MJ, Eisenbarth GS. Genetic control of auto-immunity in Type 1 diabetes and associated disorders. Diabetologia 2002 ; 45 : 605–22.

[13] Grarup N, Andersen G. Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes and metabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2007 ; 10 : 420–6.

[14] DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes : metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. Diabetes Rev 1997 ; 5 : 177–269.

[15] Lev-Ran A. Thrifty genotype : how applicable is it to obesity and type 2 diabetes. Diabetes Rev 1999 ; 7 : 1–22.

[16] 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.

[17] Groop L, Bottazo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. Diabetes 1986 ; 35 : 237–41.

[18] 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.

[19] American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus (Position Statement). Diabetes Care 2004 ; 27(Suppl. 1) : S88–90.

[20] HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008 ; 358 : 1991–2002.

[21] Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982 ; 144 : 768–73.

[22] O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964 ; 13 : 278.

[23] 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.

[24] Kahn CR, Flier JS, Bar RS, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. N Engl J Med 1976 ; 294 : 739–45.

[25] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al., *Diabetes* Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002 ; 346 : 393–403.

[26] Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al., Finnish *Diabetes Prevention Study* Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001 ; 344 : 1343–50.

[27] Golay A, Felber JP. Evolution from obesity to diabetes. Diabete Metab 1994 ; 20 : 3–14.

[28] Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, et al. Continuous infusion of glucose with model assessment : measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. Diabetologia 1985 ; 28 : 401–11.

[29] Wallace TM, Levy J-C, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care 2004 ; 27 : 1487–95.

[30] Bergman RN. Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. Diabetes 1989 ; 38 : 1512–27.

[31] Dorner M, Brogard JM, Pinget M, et al. Le peptide C et son intérêt en diabétologie. In : *Journées de Diabétologie* (Hôtel Dieu Paris). Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 1979. p. 75–91.