



LES DIABÈTES ATYPIQUES

**Comment les départager des formes classiques
de diabète de type 1 et de type 2**

**PAR NADINE TALEB, M.D., PH.D., ENDOCRINOLOGUE
ET CHERCHEUSE AU CHUM**

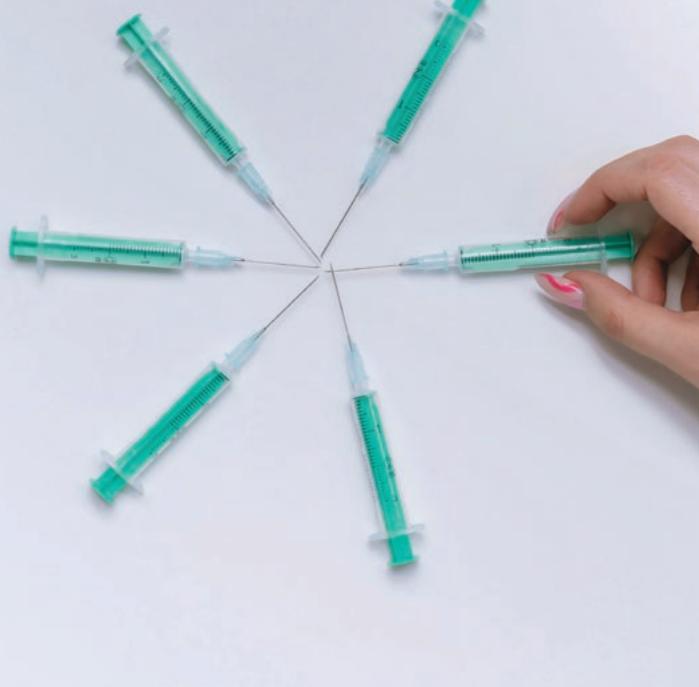
Les formes atypiques posent un défi de diagnostic et il serait essentiel de les reconnaître pour assurer la meilleure prise en charge possible. Il est à noter que nous manquons de données probantes pour certains aspects de ces formes, ce qui nécessite le déploiement d'efforts en recherche scientifique et médicale pour combler ces besoins.

Le diabète touche environ une personne sur dix et se traduit par un excès de sucre sanguin augmentant le risque de complications au niveau de différents organes (yeux, reins, cœur, etc.). Ce taux de sucre élevé est causé par un défaut d'action de l'insuline ou par un manque d'insuline, l'hormone clé pour faciliter l'entrée du sucre dans les tissus afin d'y apporter l'énergie indispensable à leur bon fonctionnement.

Les deux formes principales de diabète sont le diabète de type 2 (DT2) et le diabète de type 1 (DT1). Le DT2 est lié à un défaut d'action de l'insuline au niveau des tissus qui s'associe à une diminution graduelle de la réserve insulinaire. Quant à lui, le DT1 classique se démarque, dès le diagnostic, par une déficience en insuline résultant de la destruction auto-immune des cellules pancréatiques bêta productrices de l'insuline. À cause de l'absence d'insuline, une « décompensation cétosique » (ou acidocétose) se développe en raison de l'accumulation de déchets acides dans le sang et peut être mortelle. Donc, l'insulinothérapie est obligatoire immédiatement et à vie.

Le DT2 se traite par une ou plusieurs sortes de pilules et d'injections non insuliniques et parfois par l'ajout de l'insuline après plusieurs années. Traditionnellement, le DT1 survenait à l'enfance et au début de l'âge adulte chez des personnes minces et le DT2, après l'âge de 40 ans en présence de surpoids ou d'obésité, facilitant le diagnostic et d'emblée le traitement. Or, la situation est beaucoup plus complexe. D'une part, on reconnaît de plus en plus qu'il existe des formes de diabète dont les caractéristiques s'apparentent à la fois au DT1 et au DT2 classiques. D'autre part, les taux de surpoids et d'obésité ont augmenté dans toute la population et ne reflètent plus nécessairement le type de diabète.

Les formes de diabète survenant à l'âge adulte avec une présentation qui s'étale sur un spectre entre les DT1 et DT2 classiques sont : 1) le diabète à tendance cétosique (en anglais, *ketosis-prone diabetes*), 2) le diabète MODY (*monogenic diabetes of the young*) et 3) le diabète LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*). Ces formes posent un défi de diagnostic et il serait essentiel de les reconnaître pour assurer la meilleure prise en charge possible. Il est à noter que nous manquons de données probantes pour certains aspects de ces formes, ce qui nécessite le déploiement d'efforts en recherche scientifique et médicale pour combler ces besoins.



De nombreuses personnes reçoivent un traitement de DT2 d'emblée à cause du retard du diagnostic de LADA; il en découle des difficultés pour le contrôle des taux de sucre, des complications et une augmentation de l'anxiété.

1. LE DIABÈTE À TENDANCE CÉTOSIQUE

Il est connu pour une progression quasi soudaine et rapide de symptômes d'hyperglycémie menant à une présentation initiale en état d'acidocétose. Un profil initial suggère un DT1 chez des personnes présentant un surpoids et ayant un historique familial positif de DT2. Cette forme est plus prévalente chez certaines populations originaires de l'Afrique subsaharienne et de l'Europe de l'Est. Une fois que l'insulinothérapie intensive est amorcée et la phase aiguë calmée, un profil de DT2 commence à s'installer. Cela permet au patient de se passer de l'insuline sur quelques mois vers des hypoglycémifiants oraux et des injectables non insuliniqes.

2. LE DIABÈTE MODY

Il résulte de la mutation d'une copie d'un seul gène impliqué dans la fonction ou le développement de la cellule bêta et survient le plus souvent chez les adolescents ou les jeunes adultes. Le MODY représente 1 à 3 % des cas de diabète (14 gènes déjà connus), mais est possiblement sous-estimé à cause des mutations non découvertes à ce jour. Chaque enfant d'un parent avec MODY a 50 % de risque d'hériter de la mutation parentale, donc l'histoire familiale est positive sur plusieurs générations. Un bon diagnostic est essentiel, car le traitement



optimal dépend du type du gène muté. Par exemple :
 a. les mutations des gènes HNF1A et HNF4A sont confondues avec le DT1 et traitées avec de l'insuline alors qu'elles répondent parfaitement à de petites doses de sulfonamides (anciennes pilules développées initialement pour le DT2, peu coûteuses);
 b. la mutation du gène GCK est confondue avec le DT2, alors qu'aucun traitement n'est nécessaire; les personnes sécrètent dès leur naissance l'insuline à des niveaux plus élevés de sucre sanguin et ainsi leurs tissus ressentent ces niveaux de sucre comme normaux sans développer de complications. Les professionnel(le)s de la santé doivent rester informé(e)s pour suspecter un MODY afin d'entreprendre le dépistage et les conseils génétiques familiaux appropriés.



3. LE DIABÈTE LADA

Parfois nommé « hybride » ou « type 1.5 », il a émergé chez un groupe de patients et comprend jusqu'à 10 % des cas de diabète (la forme la plus commune des diabètes atypiques). Le profil ressemble au DT2 au diagnostic, mais évolue en quelques mois vers un profil DT1 à cause d'un processus auto-immun beaucoup plus lent qu'en DT1 classique. De nombreuses personnes reçoivent un traitement de DT2 d'emblée à cause du retard du diagnostic de LADA; il en découle des difficultés pour le contrôle des taux de sucre, des complications et une augmentation de l'anxiété. Nous manquons de connaissances sur le moment idéal de commencer l'insulinothérapie en LADA, sur son évolution clinique et le profil spécifique de ses complications pour adapter le traitement. D'autant plus que plusieurs questions se posent sur le bénéfice potentiel des molécules existantes, émergentes ou en développement qui peuvent préserver la vie des cellules bêta. Certaines molécules peuvent moduler le processus auto-immun ou diminuer l'état inflammatoire dans les cellules bêta, mais testées plutôt en DT1 classique. Il faut cependant qu'elles soient testées spécifiquement en LADA chez plusieurs personnes, d'où l'importance de dépister et construire des cohortes de LADA.

Heureusement, la médecine évolue constamment vers une médecine de précision qui repose sur quatre piliers essentiels allant de la prévention au diagnostic, au traitement et au pronostic des maladies. Mieux reconnaître toutes ces formes atypiques de diabète et mieux comprendre leur évolution clinique permettra une prise en charge plus optimale et personnalisée. ■

Il existe d'autres formes de diabète qui n'ont pas été couvertes dans cet article se consacrant aux formes confondues avec les DT1 et DT2; par exemple, le diabète de grossesse ou gestationnel, les diabètes secondaires à d'autres maladies (fibrose kystique, pancréatite, tumeur, etc.) ou à la prise de médicaments (cortisone, antirejets en transplantation d'organes solides, etc.) et aux syndromes avec d'autres manifestations neurologiques ou développementales, et les diabètes à la naissance.