FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2015

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

BRUNEL Grégoire

Né le 21/07/1984 à Bois-Guillaume

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 4 JUIN 2015

Le diabète atypique à tendance cétosique de l'adulte originaire d'Afrique subsaharienne : étude de 16 patients recensés en Seine-Maritime

PRESIDENT DU JURY : Professeur Hervé LEFEBVRE
DIRECTEUR DE THESE : Docteur Gaëtan PREVOST
MEMBRES DU JURY : Professeur Hervé LEVESQUE
Docteur Elisabeth MAUVIARD

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno **BACHY** *(surnombre)*	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul **BESSOU**	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise **BEURET-BLANQUART** *(surnombre)*	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy **BONMARCHAND** (*surnombre)*	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr Jean-François **CAILLARD** *(surnombre)*	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW**	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mme Danièle **DEHESDIN** *(surnombre)*	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Philippe **GRISE** *(surnombre)*	HCN	Urologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - Vénéréologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier **LE LOET**	HCN	Rhumatologie
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mr Eric **LEREBOURS**	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Bruno **MIHOUT** *(surnombre)*	HCN	Neurologie
Mr Jean-François **MUIR**	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc **PERON** *(surnombre)*	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
Mr François **PROUST**	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ**	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER**	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy **BELLIEN**	HCN	Pharmacologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Physiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François **MENARD**	HCN	Biophysique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais
Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE**	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique **BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mr Jean **CHASTANG**	Biomathématiques
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique

Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie **MARTINET**	Immunologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie
Mr François **HALLOUARD**	Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mr Jean **CHASTANG**	Mathématiques
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mr Alain **MERCIER**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle *HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

CB - Centre Henri Becquerel *CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE,

Président du Jury,

Pour m'avoir permis de réaliser mes recherches dans votre service et me faire l'honneur de présider et de juger ma thèse,

Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Gaëtan PREVOST,

Directeur de thèse,

Pour votre soutien dans mon projet de thèse et vos conseils,

Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Elisabeth MAUVIARD,

Membre du jury,

Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et pour avoir accepté de siéger à mon jury de thèse,

Veuillez recevoir mes remerciements respectueux.

A Monsieur le Professeur Hervé LEVESQUE,

Membre du jury,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et me faire l'honneur de juger mon travail,

Veuillez recevoir mes remerciements respectueux.

A Madame le Docteur Véronique PERRAUDIN,

Pour votre disponibilité et votre aide dans mes recherches de dossiers.

A Monsieur le Docteur Franck KASAWAT,

Pour votre aide dans mes recherches de dossiers, et votre accueil.

A Madame le Docteur Valérie MENARD,

Pour votre accueil, et vos conseils.

A l'équipe médicale du service d'endocrinologie de Bois-Guillaume,

Pour votre aide dans mes travaux de thèse.

Aux secrétaires du service d'endocrinologie de Bois-Guillaume,

Pour m'avoir facilité mon travail de recherche.

A Yann POULINGUE,

Pour m'avoir soutenu depuis le début de mon internat. Tes conseils, ton écoute, ta disponibilité et parfois ton humour…m'ont été d'une aide précieuse.

A Modou DIOP,

Pour le plaisir d'avoir travaillé ensemble, ta sympathie, et pour m'avoir orienté dans le choix de ma thèse.

A toute l'équipe du service de médecine polyvalente de Louviers,

Pour votre gentillesse, votre confiance, et ces moments partagés durant mon internat.

A Philippe ROBERT,

Pour m'avoir épaulé durant un semestre d'internat, et pour la confiance que vous m'accordez lors des remplacements.

A mes parents et à mes frères Laurent et Hugues,

Pour votre soutien indéfectible, et votre amour depuis maintenant plus de 30 ans !!!

A toute ma famille,

Pour votre gentillesse, votre soutien, et le plaisir toujours partagé de se retrouver ensemble.

A Camille,

Pour ton soutien sans faille, et tout ton amour.

A tous mes amis rencontrés au collège, à la fac, au foot, et ailleurs…

Merci d'être toujours là à mes côtés pour faire la fête, comme dans les moments plus difficiles.

ABREVIATIONS

ADO : Antidiabétiques oraux

Analogues GLP-1 : analogues du glucagon-like peptide-1

Anticorps anti GAD : Anticorps anti glutamate acide décarboxylase

Anticorps anti IA2 : Anticorps anti-tyrosine phosphatase

CIM-10 : 10^{e} révision de la classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes

DATC : Diabète atypique à tendance cétosique

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

FDRCV : Facteurs de risque cardiovasculaire

G6PD : Glucose-6-phosphate déshydrogénase

HbA1C : Hémoglobine glyquée

HLA : Antigènes des leucocytes humains

HTA : Hypertension artérielle

IDF : International Diabetes Federation

IMC : Indice de Masse Corporelle

Inhibiteurs DPP-4 : inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4

NC : Non Communiqué

SEM : erreur standard de la moyenne

VS : versus

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION 20

A. Historique 21

B. Prévalence 22

C. Caractéristiques immunogénétiques du DATC 22

1. Système HLA 22

2. Auto-anticorps 23

D. Caractéristiques physiopathologiques du DATC 24

1. Rappel du mécanisme d'acidocétose diabétique 24

2. Hypothèses physiopathologiques du DATC 25

2.1 : Troubles de la sécrétion d'insuline 25

2.2 : Troubles de la sécrétion du glucagon 26

2.3 : Insulinorésistance 27

E. Caractéristiques cliniques du DATC 27

F. Caractéristiques thérapeutiques du DATC 28

G. Hypothèses étiopathogéniques du DATC 29

1. Facteurs immunogénétiques et gènes de prédisposition 29

1.1 : Mutation du variant Gly574Ser du gène HNF-1α 29

1.2 : Mutation du facteur de transcription PAX 4 29

1.3 : Mutation du facteur de transcription Neurogénine 3 30

2. Glucotoxicité 31

3. Lipotoxicité 33

4. Déficit en G6PD 33

5. Herpès Virus Humain de type 8 34

H. Classifications 35

1. Classification ADA 35

2. Classification française ou ADA modifiée 36

3. Classification basée sur l'IMC 37

4. Classification du système Aβ 37

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE 39

III. PATIENTS ET METHODES 40

A. Patients 40

1. Diabétiques atypiques à tendance cétosique 40

2. Diabétiques de type 1 et diabétiques de type 2 41

2.1. Diabétiques de type 1 41

2.2 Diabétiques de type 2 42

B. Méthodes 42

1. Recueil des données 42

1.1: Données initiales relevées à la découverte du diabète 43

1.2: Données relevées lors du suivi du diabète 43

2. Comparaison des effectifs 44

3. Méthodes statistiques 44

IV. RESULTATS 46

A. Phénotype des patients 47

1. Hérédité 47

1.1: Origines 47

1.2: Antécédents familiaux de diabète 48

2. Clinique 49

2.1: A la découverte du diabète 49

2.2: Au cours du suivi 50

B. Données paracliniques 53

1. A la découverte du diabète 53

2. Au cours du suivi 54

C. Thérapeutique 56

1. A la découverte du diabète 56

2. Au cours du suivi 57

V. DISCUSSION 62

A. Données immunologiques 62

B. Données phénotypiques et biologiques 62
1. Données phénotypiques 62
1.1: Hérédité 62
1.2: Clinique 63
2. Données biologiques 64
C. Thérapeutique 65
D. Classifications 66
E. Forces et limites de l'étude 67
1. Limites 67
2. Forces 67
F. Perspectives 68
1. Aide au diagnostic 68
2. Facteurs prédictifs de rémission et de rechute 68
3. Proposition de prise en charge thérapeutique 69
VI. CONCLUSION 71
VII. ANNEXES 72
A. Classification étiologique des diabètes selon l'ADA 72
B. Physiopathologie de l'acidocétose diabétique 73
C. Représentation schématique de la signalisation intracellulaire de l'insuline 74
D. Classification du système Aβ (Table 1, 2, 3) 75
E. Représentation cartographique des origines des patients DATC de l'étude 77
VIII. BIBLIOGRAPHIE 78

I. INTRODUCTION

Le diabète est une pathologie chronique représentant un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale. La maladie croit rapidement, l'International Diabetes Federation estimant à 592 millions le nombre d'adultes diabétiques en 2035 (1).

Les étiologies du diabète sont multiples et complexes. L'American Diabetes Association (ADA) distingue quatre types : le diabète de type 1 (auto-immun ou idiopathique), le diabète de type 2, les autres types spécifiques (génétiques, endocrinopathies, induits chimiquement, post-infectieux, maladies du pancréas exocrine…), et le diabète gestationnel **(annexe A)**.

Depuis plusieurs décennies des publications rapportent l'existence d'un diabète « atypique ». Il fut d'abord observé dans les zones tropicales dont l'Afrique subsaharienne, puis décrit chez des jeunes Afro-américains par Winter (2) en 1987.

Ce diabète dit « atypique » se caractérise souvent par un tableau clinique aigu avec une hyperglycémie franche et une cétonurie, proche du diabète de type 1. Il s'apparente au diabète de type 2 par son caractère héréditaire, l'absence d'auto-anticorps et son évolution. En terme thérapeutique, le recours initial à l'insulinothérapie est constant, s'en suit une rémission parfois prolongée caractérisée par un équilibre glycémique obtenu sans insuline.

On connait peu l'évolution à long terme de ce diabète et l'étiopathogénie reste à élucider, compliquant sa classification. Ainsi, plusieurs dénominations sont utilisées : « diabète atypique à tendance cétosique », « diabète de type 1B », « diabète de type 1 idiopathique », « diabète de type 2 à tendance cétosique », « diabète de type Africain ». Pour la clarté de la thèse nous l'appellerons uniquement « diabète atypique à tendance cétosique » (ou « DATC »).

A. HISTORIQUE

Depuis la fin des années 1960, des cas de patients africains ou afro-américains avec un diabète intermédiaire entre le type 1et 2 ont été répertoriés. Dans une étude sur le diabète en milieu tropical en 1967, Dodu (3) a noté qu'au vu de l'évolution de la pathologie certains patients ne correspondaient plus à la classification initiale de leur diabète. En 1968, Adadevoh (4) a décrit des patients nigérians avec un « diabète réversible », ayant une dépendance passagère à l'insuline. Dix ans après, Oli (5) a étudié l'évolution de diabète à début cétosique chez sept nigérians, avec insulinothérapie initiale suivi d'une rémission de la pathologie.

En 1987, Winter *et al.* (2) ont décrit une cohorte de 129 patients afro-américains développant un diabète avant l'âge adulte. Parmi eux, 12 ont présenté un début brutal de la maladie avec une insulinodépendance tel un type 1, puis n'ont plus eu recours à l'insuline durant des mois voire des années. Les anticorps anti ilots de Langerhans étaient négatifs et la fréquence des antigènes HLA-DR3 et 4 n'était pas augmentée dans cette population. Sur les 12 patients, 46% étaient obèses, et la sécrétion d'insuline mesurée par le dosage du peptide-C était intermédiaire entre celle d'un sujet témoin non diabétique et celle d'un sujet diabétique de type 1. Ils appelaient cette forme de diabète, « diabète atypique ».

L'étude de Banerji (6) en 1994 a montré un diabète atypique dit de « Flatbush » (nom du quartier de New York où il a été découvert) chez 21 adultes afro-américains avec un surpoids moindre. Ils avaient les caractéristiques cliniques d'un diabète de type 2, mais avec une décompensation acidocétosique inaugurale. En 1999, Umpierrez (7) a introduit la notion d'IMC pour distinguer deux groupes de patients afro-américains (obèses et maigres) présentant une acidocétose diabétique. Il y avait des différences immunogénétiques et de fonctionnement de la cellule β pancréatique entre ces groupes.

Les précédentes études ont suggéré que cette forme atypique de diabète n'était présente que dans des populations d'origine africaine. Hors depuis 1995, des études ont répertorié des cas similaires dans des populations asiatiques (8 ; 9), européennes (10), américaines d'origine hispanique ou caucasienne, ou autres (11 ; 12 ; 13).

B. PREVALENCE

L'International Diabetes Federation (1) évaluait à 381,8 millions le nombre de diabétiques (âgés de 20 à 79 ans) dans le monde en 2013, soit 8,3% de cette population. Il y aurait près de 592 millions de diabétiques en 2035 soit 8,8% de la population future.

En Afrique, l'IDF a comptabilisé 19,8 millions de diabétiques âgés de 20 à 79 ans en 2013 soit 5,7% de la population. Le nombre s'étendrait à 41,4 millions de diabétiques en 2035, représentant 6% de la population. Cela correspondrait à une augmentation de 109% du nombre d'Africains atteints du diabète.

Aucune étude n'a permis d'évaluer la prévalence du DATC, le diagnostic étant souvent rétroactif et les dosages d'auto anticorps pas toujours réalisables. Certains rapports ont estimé la prévalence du DATC entre 10 et 16% de la population diabétique d'origine africaine (14).

C. CARACTERISTIQUES IMMUNOGENETIQUES DU DATC

1. Système HLA

Les résultats des études sont controversés sur l'association entre le diabète atypique à tendance cétosique (DATC) et la présence d'allèles HLA spécifiques.

Winter *et al.* (2) n'ont pas trouvé de corrélation entre HLA DR3 et 4 (gènes de susceptibilité du diabète de type 1) et ce diabète. Une étude de Banerji (6) a montré une fréquence plus importante de HLA DR3 et 4 (65%) chez 21 patients au DATC, contre 30% de la population témoin non diabétique.

Sur une cohorte de 207 patients, Umpierrez et son équipe (7) n'ont pas trouvé d'association significative entre allèles HLA (DR/DQ) et ce diabète.

Nalini *et al.* (15) ont étudié 185 adultes avec un diabète acidocétosique, répartis en quatre groupes selon la présence ou non d'auto-anticorps (A+ ; A-) et l'existence ou

non d'une réserve fonctionnelle des cellules β (β+ ; β-). Les allèles du système HLA de classe 2 susceptibles de favoriser un diabète de type 1 étaient plus fréquents dans les groupes aux auto-anticorps positifs (A+). Les allèles protecteurs (du risque de diabète de type 1) étaient plus fréquents dans les groupes β + (ayant une réserve fonctionnelle) versus groupe β-. Dans le groupe « A- ; β+ », il y avait une augmentation significative de la fréquence des allèles de susceptibilité DQB1*02 mais aussi des allèles de protection de type DQB1*0602 par rapport au groupe témoin. Sachant que le DATC appartient généralement au groupe « A- ; β+ », cette étude n'a pas permis de conclure à une association entre le DATC et la présence d'allèles HLA spécifiques.

Nalini *et al.* (16) ont également étudié une population de DATC séparée en 2 groupes selon l'existence ou non d'un facteur déclenchant le diabète (infection, iatrogénie…). Le groupe ayant un facteur précipitant a montré une fréquence plus importante d'allèles de susceptibilité DQB1*0302 et DRB1*04 et une fréquence moindre d'allèles protecteurs DQB1*0602. Ce même groupe (facteur précipitant) avait également une perte plus importante de la réserve fonctionnelle des cellules β et un moins bon contrôle glycémique. Cependant les 2 groupes n'étaient pas appariés sur le sexe, le poids, et les origines ethniques, compliquant l'interprétation de ces résultats.

2. Auto-anticorps

Plusieurs études ont rapporté la prévalence des auto-anticorps anti-îlots de Langerhans, anti GAD, anti-insuline et anti-IA2 chez les patients avec un DATC. Le taux de marqueurs positifs auto-immuns varie entre 0 et 18% (17), taux similaire à celui retrouvé chez les diabétiques de type 2 et significativement inférieur à celui des diabétiques de type 1. Les auteurs ont identifié ces sous-groupes de patients aux auto-anticorps positifs comme appartenant le plus souvent au diabète lent auto-immun de l'adulte (LADA).

Les rares patients DATC avec des auto-anticorps positifs ont une insulino sécrétion de base et post stimulation bien moindre que ceux aux auto-anticorps négatifs, avec un risque de rechute hyperglycémique et d'insulinodépendance plus important (17).

Ainsi, le DATC ne se caractérise pas par une destruction auto-immune des cellules β pancréatiques contrairement au diabète de type 1.

D. CARACTERISTIQUES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU DATC

1. Rappel du mécanisme d'acidocétose diabétique **(annexe B)**

Lors du jeûne, la baisse de l'insulinémie active la voie catabolique, permettant à l'organisme de puiser dans ses réserves.

Chez une personne non diabétique, le catabolisme est contrôlé par la persistance d'une insulino sécrétion basale, car les corps cétoniques entraînent une insulino sécrétion qui freine en retour la lipolyse selon ce cycle : ↓ insulino-sécrétion→ ↑ lipolyse→ ↑ cétogenèse→ ↑ insulinémie → ↓ lipolyse → ↓ cétogenèse... Le catabolisme du diabétique insulinoprive échappe à ce rétrocontrôle.

L'acidocétose diabétique est la conséquence de deux mécanismes : la carence profonde en insuline et l'augmentation des hormones de « contre-régulation » (glucagon, cortisol, catécholamines, voire hormone de croissance).

Le déficit en insuline, absolu ou relatif, est source d'hyperglycémie par l'intermédiaire de trois actions. Il y a une augmentation de la néoglucogenèse hépatique et rénale (à partir d'acides aminés, de pyruvate, de lactate et de glycérol), une accélération de la glycogénolyse hépatique (phosphorolyse du glycogène), et une diminution du transport insulino-sensible du glucose dans le tissu adipeux et le muscle. De plus, la majoration de sécrétion des hormones de « contre régulation » active la production de précurseurs de la néoglucogenèse, et stimule la glycogénolyse.

Cette hyperglycémie engendre une glycosurie avec diurèse osmotique. Puis, survient un déficit hydrique important (majoré ensuite par les vomissements et la polypnée) avec hypovolémie responsable d'une insuffisance rénale fonctionnelle aggravant ainsi l'hyperglycémie.

L'insuline est aussi une hormone anti-lipolytique. L'insulinopénie accroit donc la lipolyse (hydrolyse des lipides), entrainant une libération importante d'acides gras

libres, oxydés au niveau du foie en acétylcoenzyme A. La synthèse des corps cétoniques (acide acéto-acétique, acide β hydroxy butyrique) dans les mitochondries hépatiques à partir de l'acétylcoenzyme A, est alors augmentée. Ce phénomène est renforcé par les hormones de « contre régulation » qui stimulent aussi la lipolyse et la cétogenèse. Cette hyper cétogenèse engendre une hyper cétonémie et une cétonurie.

Ainsi, ces corps cétoniques provoquent une acidose métabolique.

2. Hypothèses physiopathologiques du DATC

2.1 : Troubles de la sécrétion d'insuline

Plusieurs auteurs (18 ; 19 ; 20) ont étudié chez des patients DATC, la sécrétion d'insuline (dosage de l'insulinémie ou du taux de peptide C plasmatique), après stimulation par la prise orale ou intraveineuse de glucose, ou intraveineuse de glucagon.

A la découverte de ce diabète (après résolution de l'acidocétose), il y a un effondrement de sécrétion d'insuline, dû à un dysfonctionnement des cellules β pancréatiques (18 ; 19). La sécrétion d'insuline reste supérieure à celle du patient diabétique de type 1 au même moment, mais plus faible que celle du diabétique de type 2.

Au bout de quelques semaines, il existe chez la majorité des patients une phase d'équilibre glycémique sans insulinothérapie correspondant à la période de rémission. Durant celle-ci l'insulino sécrétion est restaurée partiellement (18 ; 19 ; 20). Dans l'étude d'Umpierrez (18), douze semaines après la phase initiale, la sécrétion d'insuline en réponse à l'administration intraveineuse de glucose avait augmenté. Cependant, cette sécrétion ne correspondait qu'à 20% de celle atteinte chez les sujets témoins non diabétiques.

Mauvais-Jarvis *et al*. (19) ont observé sur les 3 premières années suivant la découverte du diabète, chez les patients en rémission, une augmentation de 80% de la sécrétion d'insuline en réponse au glucagon par rapport à la phase initiale. Ces patients ont un potentiel d'insulino sécrétion comparable aux diabétiques de type 2

(à dix ans d'évolution, perte de 60% de la capacité de sécrétion d'insuline par rapport à des patients témoins non obèses). Chez les patients restants insulino requérants, la capacité d'insulino sécrétion est plus faible, se situant entre celle des diabétiques type 1 et celle des diabétiques type 2.

2.2 : Troubles de la sécrétion du glucagon

Le glucagon est un polypeptide produit par les cellules α des îlots de Langerhans. C'est une hormone de « contre régulation » de l'insuline, hyperglycémiante, stimulant la néoglucogenèse et la glycogénolyse hépatique. Normalement, l'organisme utilise un mécanisme de feedback négatif pour coordonner la production de glucagon et d'insuline selon les apports en glucose, et maintenir l'euglycémie. Une sécrétion inappropriée de glucagon peut majorer l'hyperglycémie.

Deux mécanismes pourraient expliquer cette hyperglucagonémie : la diminution de la sensibilité des cellules α pancréatiques au glucose lors d'une hyperglycémie prolongée, ou la diminution de la sensibilité des cellules α pancréatiques à l'insuline (l'insuline étant considérée comme suppresseur physiologique de la sécrétion de glucagon). (21 ; 22)
De fait, Choukem *et al.* (23) ont évalué la sécrétion de glucagon chez 15 patients DATC en période de rémission, et 15 sujets témoins non diabétiques appariés. Les DATC ont présenté une hyperglucagonémie basale, au regard de leur niveau de glycémie (calcul du produit glucagon X glucose). Ils ont eu par rapport aux témoins une moindre suppression de sécrétion de glucagon en réponse à la prise orale et intraveineuse de glucose, mais pas en réponse à l'insuline (mesure par clamp euglycémique hyper insulinémique). Cela suggérait que la sensibilité des cellules α au glucose était altérée tandis que la sensibilité de ces cellules α à l'insuline était préservée, en situation de rémission du DATC.
Le dysfonctionnement α pancréatique pourrait donc être impliqué dans la physiopathologie de ce diabète.

2.3 : Insulino résistance

Elle est caractéristique du diabète de type 2 et correspond à l'incapacité de l'insuline à obtenir une réponse maximale au niveau de ses organes cibles.
Sur le plan métabolique, l'insulino résistance est secondaire à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral.
Au niveau des adipocytes, il y a une augmentation de la lipolyse, générant une grande quantité d'acides gras libres. Il y a une baisse du captage du glucose.
Au niveau hépatique, le flux portal d'acides gras libres favorise la synthèse des triglycérides et stimule la néoglucogenèse.
Au niveau musculaire, il y a un défaut de captage et d'utilisation du glucose et une baisse de la clairance des triglycérides. En effet, il existe une compétition entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé : les acides gras libres sont oxydés en priorité, entrainant une production accrue d'acétylcoenzymes A qui inhibent en retour les enzymes de la glycolyse (l'énergie musculaire est fournie en priorité par l'oxydation des acides gras libres et le stock de glycogène musculaire reste intact).

Les études concernant l'insulino résistance chez les DATC sont contradictoires.
Certaines ont montré une insulino résistance sévère à la découverte de la pathologie mais transitoire. Elle se corrigeait ensuite chez les patients équilibrés non insulinodépendants (18; 19).
L'étude de Choukem (24) relatait des résultats différents chez des patients DATC en période d'équilibre glycémique. L'absence de dysfonctionnement de sécrétion d'insuline par un test oral au glucose était vérifiée, puis une méthode de clamp euglycémique hyper insulinémique avec du glucose tracé était utilisée pour calculer l'insulino résistance. Ils concluaient à une insulino résistance à trois niveaux (hépatique, tissu adipeux, muscle squelettique) chez des patients DATC en période de stabilité glycémique.

E. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DU DATC

Ce diabète décrit dans de nombreuses études est marqué par une prédominance des patients d'origine africaine (17). L'âge moyen de découverte est compris entre 35

et 45 ans, les hommes sont 1,5 à 3 fois plus touchés que les femmes (de façon inexpliquée). On retrouve des antécédents familiaux de diabète chez la majorité des patients, dépassant les 75% dans certaines sources. Ces patients ont généralement un IMC au-dessus de la norme, allant du surpoids (26 kg/m²) dans les séries européennes ou africaines à l'obésité sévère dans certaines séries américaines (37 kg/m²). (17)

Le DATC débute de manière brutale avec une hyperglycémie majeure (supérieure à 5 g/L), une cétose importante, voire une acidocétose. Il se déclare dans un contexte de syndrome polyuro-polydipsique, accompagné d'un amaigrissement en seulement quelques semaines. L'hémoglobine glyquée est comprise entre 12 et 14% à la découverte du diabète.

Puis, dans les premiers mois, des hypoglycémies surviennent chez la majorité des patients traités. Celles-ci précédent le plus souvent la période de rémission, définie par le maintien d'un taux d'HbA1C inférieur à 6,5% pendant plus de 3 mois sans insulinothérapie. Cette rémission survient chez 48 à 75% des patients (17) et peut se prolonger des années contrairement à la période de « lune de miel » du diabète de type 1.

Cependant, il existe une probabilité de rechute de 90% sur 10 ans (19), n'excluant pas la possibilité de nouvelles rémissions.

F. CARACTERISTIQUES THERAPEUTIQUES DU DATC

Cette forme de diabète requiert, à la découverte, de fortes doses d'insuline et une correction des troubles hydro électrolytiques.

Par la suite, une modification rapide du schéma thérapeutique est nécessaire chez la plupart des patients atteints d'hypoglycémies. Il s'ensuit généralement la phase de rémission, durant laquelle une simple prise en charge diététique ou d'antidiabétiques oraux suffisent (25).

Les patients traités par régime seul présenteraient plus souvent des rechutes. En effet, deux études rapportent 60% et 67% de rechutes dans les deux ans (18 ; 26).

Ceux traités par sulfamides hypoglycémiants ou metformine auraient une période de rémission prolongée de 24 à 40 mois, et de moindres risques de réadmission pour décompensation acidocétosique (18 ; 19 ; 26). Mais, d'autres auteurs ont observé une réponse limitée et imprévisible des antidiabétiques oraux, recommandant un traitement à long terme par insuline (13).

Le suivi et la prise en charge thérapeutique de ces patients n'a pas été étudiée à grande échelle au-delà de 10 ans.

G. HYPOTHESES ETIOPATHOGENIQUES DU DATC

1. Facteurs immunogénétiques et gènes de prédisposition

Bien qu'une prédisposition génétique soit probable dans le DATC, il persiste des interrogations sur l'existence d'un modèle poly ou monogénique.

1.1 : mutation du variant Gly574Ser du gène HNF-1 α

Des mutations du gène HNF-1 α sont connues dans le diabète MODY 3 (Maturity Onset Diabetes of the Young). Ce gène semble impliqué dans la transcription de gènes intervenant dans le transport du glucose, dans son métabolisme mitochondrial dans la cellule β, ainsi que dans la transcription du gène de l'insuline (27). La variation de séquence Gly574Ser retrouvée au niveau de l'exon 9 résulte de la substitution d'une guanine par une adénine. Cette mutation faux-sens aurait des conséquences fonctionnelles négatives sur l'activité du gène HNF-1 α (28).
La mutation du variant Gly574Ser du gène HNF-1 α était proposée comme marqueur du DATC dans une cohorte de 6 enfants et adolescents afro-américains (29). Cependant, l'étude menée par Mauvais-Jarvis *et al.* (30) sur 80 patients DATC ne retrouvait pas cette association.

1.2 : mutation du facteur de transcription PAX 4

Le facteur de transcription PAX 4 joue un rôle essentiel dans la multiplication et la maturation des cellules β lors du développement pancréatique embryonnaire. L'invalidation de ce gène par recombinaison homologue chez la souris conduit à une

mort néonatale liée à un diabète aigu (31). Des mutations et polymorphismes génétiques ont été associées à une susceptibilité de développer un diabète de type 1 ou 2 notamment dans des populations japonaises, et afro américaines (32 ; 33).
Mauvais-Jarvis (34) a comparé des patients DATC à des diabétiques de type 1, des diabétiques de type 2 et un groupe témoin non diabétique, tous originaires de l'Afrique de l'Ouest. Celle-ci mettait en évidence l'existence d'un variant du gène PAX 4, le R133W (conversion de l'arginine « R » en tryptophane « W » en position 133). Celui-ci est spécifique des populations originaires d'Afrique de l'Ouest.
Parmi les patients DATC, 4% étaient porteurs homozygotes du variant R133W, alors que dans les autres groupes personne ne l'était.
L'analyse in vitro du variant R133W a montré une réduction de moitié de l'activité de répression de la transcription des gènes promoteurs dans des cellules α TC1-6 (lignée de cellules α pancréatiques). In vivo, les porteurs homozygotes du variant R133W ont présenté une altération plus importante de l'insulino sécrétion que les porteurs hétérozygotes (test de stimulation au glucagon).
De plus, un patient DATC était porteur hétérozygote d'un second variant, R37W, qui n'était présent chez aucun patient témoin. Ce variant affectait également l'activité de répression de la transcription du gène PAX 4, mais avec un phénotype biochimique plus sévère que R133W. Son rôle exact dans le diabète n'est pas bien défini.
Ces données suggèrent qu'il existe des variants de gènes spécifiques d'ethnies pouvant contribuer à une prédisposition au DATC.

1.3 : mutation du facteur de transcription Neurogénine 3

Le Neurogénine 3 (NGN 3) est un facteur de transcription pro-endocrine qui joue un rôle clé dans la différenciation des cellules endocrines du pancréas et de l'intestin au cours de l'embryogenèse. Les souris n'ayant pas de NGN 3 ne peuvent pas générer de cellules endocrines pancréatiques (notamment les cellules β) et meurent de diabète par déficience sévère en insuline, quelques jours après leur naissance. Cela suggère que des mutations du NGN 3 peuvent entrainer un diabète chez l'homme. Même si aucune mutation n'a pu être associée avec un effet majeur sur le diabète MODY ou le diabète de type 2, un variant du NGN 3 nommé S199F était relié à une augmentation de glycémie dans des populations danoises (35).
Louet *et al.* (36) ont émis l'hypothèse que les variants du NGN 3 pouvaient prédisposer du DATC. Des patients DATC (152 patients) ont été comparés avec 167

diabétiques de type 2 et 232 patients témoins, tous originaires de l'Afrique de l'Ouest.
Le séquençage du gène a mis en évidence 2 nouveaux variants dans la région promotrice du gène : 3812T/C et 3642T/C, 2 nouveaux variants de codage : S171T et A185S, et le variant S199F décrit précédemment. Il n'y avait pas d'association retrouvée entre ces variants et le diabète. In vitro, les variants étudiés S171T, A185S et S199F n'ont pas révélé d'altération fonctionnelle importante dans l'activation des gènes cibles de NGN 3.
Cependant, ces investigations ont montré une association entre la présence d'un autre variant nommé 199F et l'hyperglycémie chez les patients DATC (l'HbA1C était significativement plus élevée en présence de ce variant).
La fréquence du variant 199F est proche de 100% dans les populations originaires d'Afrique de l'Ouest, du Japon et de Chine, mais presque nulle dans les populations caucasiennes d'Europe.
Ce variant pourrait donc participer à la pathogénie du DATC dans les populations originaires d'Afrique de l'Ouest et Asiatiques. Notons que son mécanisme reste inconnu.

En définitive, les hypothèses sont nombreuses mais les prédispositions génétiques au DATC restent à identifier.

2. Glucotoxicité

Dans le diabète de type 2, l'hyperglycémie chronique aggrave l'insulino résistance et le déficit d'insulino sécrétion pancréatique, notamment par modification d'expression et altération des cellules β pancréatiques. Ceci correspond au phénomène de glucotoxicité.
Le rôle de la glucotoxicité dans le DATC a été étudié (18 ; 19).
Mauvais-Jarvis (19) a démontré que l'hyperglycémie chronique chez les patients DATC non insulinodépendants, menait à un déficit d'insulino sécrétion et à la cétose. A contrario, le retour à la normo glycémie permettait de restaurer la sécrétion d'insuline.
Plus récemment, des investigations portant sur des patients obèses Afro-américains avec un DATC ont cherché à confirmer l'existence de ce phénomène de glucotoxicité (37). Le fonctionnement de la cellule β pancréatique était évalué par les

modifications de sécrétion d'insuline lors d'une injection de glucose durant 20 heures (200 mg/m²/min). La perfusion de glucose augmentait rapidement le taux de peptide C durant les 8 premières heures. Ensuite, le taux de peptide C déclinait progressivement, pour atteindre au bout de 20 heures de perfusion, un niveau plus bas que celui de pré-perfusion. Cette hyperglycémie prolongée entrainait un dysfonctionnement de la cellule β, et donc une baisse de l'insulino sécrétion.

Le mécanisme par lequel l'hyperglycémie chronique entraine une baisse de la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques n'est pas complétement compris, mais un défaut de signalisation de l'insuline au niveau des « post-récepteurs » cellulaires est suspecté (38 ; 39).

Rappelons que les Akt ou protéines kinase B sont impliquées dans les voies de signalisation cellulaire. L'Akt-1 prédomine dans les voies qui concernent la survie, de la prolifération et de la croissance cellulaire. L'Akt-2 est importante dans la voie de signalisation cellulaire de l'insuline, elle est nécessaire au transport intracellulaire du glucose (notamment dans le muscle squelettique). Cette voie de signalisation de l'insuline est résumée dans l'**annexe C**.

Dans l'étude de Gosmanov (40), des biopsies musculaires ont été faites sur 4 patients Afro-américains avec un DATC, durant la phase initiale d'hyperglycémie puis en période de rémission (proche de la normo glycémie). Ils ont analysé le mode d'expression d'Akt-1 et Akt-2 et la phosphorylation du récepteur de l'insuline.

Les auteurs ont observé en phase initiale d'hyperglycémie un défaut de phosphorylation d'Akt-2 alors que la phosphorylation d'Akt-1 et du récepteur de l'insuline étaient normales. Cette anomalie s'est accompagnée d'une réduction de l'expression du transporteur du glucose GLUT 4 et d'une augmentation de l'expression des enzymes de contre régulation de l'insuline. Mais, en phase de rémission du diabète l'expression de l'Akt-2 dans le muscle était meilleure de 70% qu'en période d'hyperglycémie initiale.

Ces résultats montrent que l'hyperglycémie soutenue (glucotoxicité) est associée à la baisse de l'activation d'Akt-2 dans les muscles squelettiques, aggravant l'insulino résistance.

3. Lipotoxicité

Il est établi qu'en situation aigue, une augmentation des acides gras libres potentialise l'insulino sécrétion en réponse au glucose, alors que l'effet est contraire à long terme.
Dans le diabète de type 2, la non freination de la lipolyse en raison de l'insulinopénie et de l'insulino résistance des adipocytes est responsable d'une augmentation des acides gras libres. Leur accumulation altère indirectement les cellules β et leur expression, et inhibe l'insulino sécrétion en réponse au glucose. C'est le phénomène de lipotoxicité.

Diverses études ont analysé l'effet potentiel de lipotoxicité chez des patients obèses d'origine Afro-américaine avec un DATC (41 ; 42).
Dans celle de Gosmanov (41), le fonctionnement de la cellule β a été évalué durant une perfusion de 48 heures d'Intralipides® (solution concentrée à 20% à 40 mL/h) et d'héparine (250 U/h) afin d'élever le niveau d'acides gras libres plasmatiques. Malgré une augmentation de la concentration des acides gras (multipliée par 3), il n'y avait pas d'effet délétère sur l'insulino sécrétion.
Umpierrez *et al.* (42) ont conclu à des résultats similaires.
Le phénomène de lipotoxicité n'a pas donc pas été retrouvé chez les patients DATC.

Il faut souligner certaines limites liées à ces investigations. La première étant la durée de l'injection de 48 heures d'Intralipides® qui parait être trop courte pour observer une lipotoxicité. Pour exemple, ce temps d'injection n'avait déjà pas permis de démontrer ce phénomène chez des diabétiques de type 2 (43). D'autres auteurs ont rapporté une lipotoxicité après 4 jours de perfusion d'émulsion lipidique chez des sujets à haut risque de développer un diabète de type 2 (44). De plus, l'émulsion d'Intralipides® est riche en acides gras omega-6 polyinsaturés, bien différente de la consommation habituelle de graisses chez l'homme.

4. Déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

L'enzyme G6PD qui est ubiquitaire chez l'humain, a un rôle prépondérant dans la lutte contre le stress oxydatif. Celui-ci est défini par une perturbation du statut oxydatif intracellulaire, soit par excès de radicaux libres, soit par diminution des

défenses anti-oxydantes. Les radicaux libres perturbent le fonctionnement normal cellulaire, et provoquent la nécrose cellulaire en s'accumulant. Les cellules β sont particulièrement sensibles au stress oxydatif (activité métabolique élevée ; activité anti-oxydante peu exprimée ; faible contenu en glutathion réduit). Il est probable que le stress oxydatif soit impliqué dans la progression du diabète par effet d'apoptose sur les cellules β, et aussi par dégradation de l'insulino sensibilité (45 ; 46).
De fait, la conséquence du déficit en enzyme G6PD sur l'évolution du DATC a été évaluée chez des patients venant d'Afrique de l'Ouest (47).
Dans cette étude (47), la prévalence du déficit en G6PD était plus importante chez les patients DATC (42,3%) que chez les diabétiques de type 2 (16,9%) ou les patients témoins (16,4%). Il y avait également une corrélation positive entre l'activité enzymatique G6PD érythrocytaire et l'insulino sécrétion.
Pour autant, les auteurs n'ont pas retrouvé d'augmentation significative de la fréquence des mutations du gène codant pour la G6PD chez les patients DATC par rapport aux 2 autres groupes. De plus, 20,3% des patients DATC présentaient un déficit en G6PD en l'absence de mutation sur le gène.

Ces données suggèrent qu'un facteur de régulation de l'expression du gène du G6PD (plutôt qu'une mutation du gène) pourrait favoriser la progression du DATC dans cette population, par augmentation du stress oxydatif.

5. Herpès Virus Humain de type 8 (HHV-8)

Dans les phénomènes de cétose ou d'acidocétose diabétique, des facteurs précipitant le diabète de type 1 ou de type 2 sont connus tels que les foyers infectieux, les prises médicamenteuses (glucocorticoïdes, immunosuppresseurs…), les pathologies cardiovasculaires (IDM, embolie pulmonaire), les alcoolisations aigues, les traumatismes.

Dans de nombreuses études sur le DATC, les patients ayant ces éléments précipitant ou détériorant le diabète ont été exclus des cohortes.

Sobngwi *et al.* (48) ont voulu évaluer l'implication d'une infection virale sur le DATC en phase aiguë (cétose ou acidocétose).

Des cas de diabètes de type 1 précipités par l'herpès ont été recensés (49 ; 50), incitant Sobngwi *et al.* à étudier un virus herpétique. Leur choix s'est porté sur le HHV8, ce virus étant endémique dans les populations d'Afrique subsaharienne (51), lesquelles ont également une forte prévalence de DATC.

L'étude (48) a inclus 81 DATC et 106 diabétiques de type 2 (DT2) originaires d'Afrique subsaharienne, ainsi que 90 témoins non diabétiques appariés. Les anticorps anti HHV 8 étaient retrouvés chez 87,7% des patients DATC contre 15,1% des DT2 et 40% chez les témoins. Les DATC avaient des caractéristiques similaires selon la présence ou non d'anticorps, alors que les DT2 avec anticorps HHV 8 positifs étaient bien plus souvent insulino requérants que les autres.

La présence du HHV 8 dans l'ADN génomique à la phase aiguë du diabète a été recherchée chez 22 patients (13 DATC ; 9 DT2). Cet ADN génomique était présent chez 46% des DATC contre 0% chez les diabétiques de type 2.

Par ailleurs, ils ont évalué si ce virus herpétique était capable d'infecter in vitro des cellules β pancréatiques provenant d'un donneur non diabétique. Après 4 jours de culture, on a observé la capacité du virus HHV 8 à pénétrer les cellules β.

Ces résultats suggèrent que l'infection par le HHV 8 serait associée au phénotype du DATC, dans des populations originaires d'Afrique subsaharienne. Cependant, le faible nombre de patients étudiés dans la recherche de l'ADN génomique, et la restriction à une seule population constituent des limites à cette étude.

H. CLASSIFICATIONS

A ce jour, quatre principaux modèles ont été créés afin de classer le DATC.

1. Classification ADA (American Diabetes Association)

Cette classification (52) définit le diabète de type 1 par une carence en insuline par destruction des cellules β pancréatiques. Les patients ayant un ou des auto-anticorps positifs (anti-îlots ; anti-GAD65 ; anti-IA2 ; anti-insuline) sont classés comme « type

1a ». En l'absence d'auto-anticorps, ils sont nommés « type 1b » ou « type 1 idiopathique », ce qui correspond au DATC.

Les « diabétiques de type 1 idiopathiques » sont caractérisés par des épisodes d'acidocétose diabétique parfois récurrents, et ont recours à l'insulinothérapie de façon discontinue.

Dans cette définition, on ne différencie pas les « diabétiques de type 1 idiopathiques » selon leurs capacités d'insulino sécrétion.

2. Classification française ou ADA modifiée

Celle-ci a été créée par des équipes de l'université de Paris (19) avec des patients originaires d'Afrique subsaharienne (en grande majorité) ou des Caraïbes.

Les diabétiques découverts sur un mode cétosique ou acidocétosique avec des auto-anticorps positifs sont nommés « type 1 ». Tandis qu'en l'absence d'auto-anticorps, ces patients sont classés « diabète de type 2 à tendance cétosique » (équivaut au DATC).

Deux groupes de patients avec un « diabète de type 2 à tendance cétosique » sont formés de façon rétroactive, selon la notion d'insulinodépendance à long terme.

Le premier groupe est nommé « diabète de type 2 à tendance cétosique insulinodépendant », et ne présente pas de période de rémission durable (définie par le maintien d'un taux d'HbA1c < 6,3% pendant au moins 3 mois sous régime seul ou antidiabétique oral). Ces patients ont un dysfonctionnement important de la cellule β pancréatique.
Le deuxième groupe est appelé « diabète de type 2 à tendance cétosique non insulinodépendant », il s'accompagne de périodes de rémission. Le fonctionnement de la cellule β est préservé sur une longue durée (mesure du taux de peptide C à la stimulation au glucagon).

3. Classification basée sur l'IMC

Ce modèle a été proposé par des chercheurs d'Atlanta (7 ; 18). Des patients Afro-américains présentant un diabète de découverte acidocétosique ont été séparés en 2 groupes selon leur IMC.

D'une part, il y a les patients « maigres avec acidocétose diabétique », dont l'IMC est inférieur à 28 kg/m². Ils ont souvent les caractéristiques du diabète de type 1, avec une mauvaise capacité sécrétrice des cellules β. Les auto-anticorps sont souvent présents (65% des patients).

D'autre part, il y a les patients « obèses avec acidocétose diabétique », avec un IMC≥ 28 kg/m². Ils ont généralement les caractéristiques du diabète de type 2, avec une préservation de la capacité sécrétrice des cellules β. Les auto-anticorps sont absents (83% de négatifs).

4. Classification du système Aβ

Des chercheurs américains (53 ; 54 ; 55) ont utilisé un autre moyen de classer les différents types de diabètes cétosiques. Cette classification se base sur l'étude de 294 patients d'origines multiethniques (44,8% d'Afro-américains, 43,5% d'Hispaniques, 10,8% de Caucasiens, <1% d'Asiatiques) qui ont présenté une acidocétose diabétique (54 ; 55) **(annexe D : table 1)**.

Ils ont réparti les patients en 4 groupes selon la présence ou non d'auto-anticorps (A+ ; A-) et selon la présence ou l'absence de réserve fonctionnelle de la cellule β (β+ ; β-). La réserve fonctionnelle des cellules β à 12 mois était « préservée » (β+) si le taux de peptide C à jeun était ≥ 1ng/ml ou post-glucagon ≥1,5ng/ml, dans le cas contraire elle était « absente » (β-).

Ainsi on observe 4 types de patients :

Type 1A : A+β- : présence d'auto-anticorps et absence de fonction β cellulaire. Les patients nécessitent une insulinothérapie permanente et s'identifient aux diabétiques de type 1 classique.

Type 1B : A-β- : absence d'auto-anticorps et absence de fonction β cellulaire. Ils ont besoin également d'une insulinothérapie permanente. Dans ce type, on suppose qu'il

existe des patients avec des auto-anticorps méconnus ou indosés. Il peut s'agir également de diabétiques de type MODY de survenue tardive.

Type 2A : A+β+ : présence d'auto-anticorps et fonction β cellulaire préservée. Certains avec un dysfonctionnement réversible des cellules β peuvent cesser l'insulinothérapie au long cours, alors que d'autres ont une perte progressive de fonctionnement des cellules β nécessitant de l'insuline en permanence. Il s'apparente à un diabète auto immun latent de l'adulte (LADA) mais avec un début cétosique. L'hypothèse de patients avec des épitopes spécifiques d'auto-anticorps anti-GAD65 avec une fonction β cellulaire préservée est aussi évoquée (56).

Type 2B : A-β+ : absence d'auto-anticorps et fonction β cellulaire préservée. Ce type était majoritaire dans l'étude (55% des patients). La plupart des diabétiques peut arrêter l'insulinothérapie pendant une longue période. C'est le type qui se rapproche le plus des autres définitions du DATC.

L'analyse de la réserve fonctionnelle β cellulaire à long terme (par dosage du peptide C) permet de préjuger de l'évolution du diabète cétosique (53 ; 57 ; 58).

Ainsi, Balasubramanyam *et al.* (54) ont comparé les 4 modèles de classification sur leurs capacités à prédire l'état de la réserve fonctionnelle des cellules β à long terme. La classification du « système Aβ » semble être la plus pertinente **(annexe D : table 2 et 3)**.

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude rétrospective a consisté en l'analyse du phénotype clinique, des données biologiques et de la prise en charge thérapeutique des patients DATC d'origine subsaharienne résidant en Seine-Maritime.

Par ailleurs, les données des patients DATC étudiés étaient comparées à celles de diabétiques de type 1 et de type 2.

III. PATIENTS ET METHODES

Cette étude rétrospective multicentrique a été réalisée dans 3 services d'endocrinologie adulte, au CHU de Rouen, au CH d'Elbeuf, et au CH du Havre. Les patients ont été suivis en hospitalisation à la découverte de la pathologie, puis en consultation au bout de quelques mois. Dans cette étude, les caractéristiques phénotypiques, biologiques et thérapeutiques de 3 groupes de patients (DATC ; DT1 ; DT2) étaient comparées.

A. PATIENTS

1. Diabétiques atypiques à tendance cétosique (DATC)

Pour le premier groupe, la population étudiée correspond à des patients nommés « diabétiques atypiques à tendance cétosique » ou une appellation équivalente. 16 patients ont été recensés dans 3 centres hospitaliers de Seine-Maritime afin d'obtenir un maximum de cas, sur une période s'étendant de 2004 à 2014.

Une recherche par le codage de la CIM-10 (Classification statistique Internationale des Maladies) n'a pu être réalisée, cette classification ne permettant pas de coder ce type de diabète. Ainsi, les dossiers ont été sélectionnés par des médecins hospitaliers ayant suivi des patients DATC, puis triés selon les critères énumérés ci-dessous. Tous les dossiers médicaux informatiques et papiers retenus ont été étudiés.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Patients hospitalisés en Seine-Maritime à la découverte du diabète,
- Patients suivis en consultation spécialisée ou en hospitalisation dans les 3 à 8 mois suivant la découverte de la pathologie,
- Originaires d'Afrique subsaharienne,

- Agés de plus de 18 ans,
- Découverte sur un mode aigu avec traitement initial par insulinothérapie,
- Dosage d'auto-anticorps négatifs (auto-anticorps anti-îlots de Langerhans, anti GAD et anti-IA2).

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Présence de signes d'auto-immunité (auto-anticorps positifs),
- Autres types de diabètes spécifiques de la classification ADA (52),
- Perdus de vue précoces.

2. Diabétiques de type 1 (DT1) et diabétiques de type 2 (DT2)

Parallèlement, 16 patients DT1 et 16 patients DT2 ont été étudiés afin de comparer leurs phénotypes avec celui des DATC. Les patients DT1 et DT2 étaient tous hospitalisés dans le service d'endocrinologie au CHU de Rouen à la découverte de la pathologie et suivis dans les 3 à 8 mois par un endocrinologue hospitalier à Rouen. Ils étaient âgés de plus de 18 ans au moment du diagnostic. La période de découverte du diabète était similaire entre les groupes.

Les données ont été recueillies par l'intermédiaire du logiciel informatique du CHU de Rouen (CDP2) et des dossiers médicaux papiers, après investigation par codage de la CIM-10. Cependant, il n'existe pas de code spécifique correspondant à la « découverte de diabète de type 1 » ou « de type 2 ».

2.1 : diabétiques de type 1

Pour les diabétiques de type 1, les codes suivants ont été utilisés :

- E10.1 : Diabète sucré insulinodépendant, avec acidocétose,
- E10.9 : Diabète sucré insulinodépendant, sans complication,
- E11.1 : Diabète sucré non insulinodépendant, avec acidocétose,
- E13.1 : Autres diabètes sucrés précisés, avec acidocétose,
- E14.1 : Diabète sucré, sans précision, avec acidocétose.

Les patients inclus ont été diagnostiqués « diabétiques de type 1 » lors du compte rendu hospitalier initial ou a postériori, avec un ou plusieurs dosages d'auto-anticorps positifs.

Les patients exclus étaient les perdus de vue précoces, et ceux n'appartenant pas au groupe « type 1A » **(annexe A)**.

2.2 : diabétiques de type 2

Pour les diabétiques de type 2, les codes suivants ont été utilisés :

- E11.1 : Diabète sucré non insulinodépendant, avec acidocétose,
- E11.10 : Diabète sucré non insulinodépendant insulinotraité, avec acidocétose,
- E11.18 : Diabète sucré non insulinodépendant non insulinotraité ou sans précision, avec acidocétose,
- E11.9 : Diabète sucré non insulinodépendant, sans complication,
- E11.98 : Diabète sucré non insulinodépendant non insulinotraité ou sans précision, sans complication,
- E14.1 : Diabète sucré, sans précision, avec acidocétose.

Les patients inclus ont été diagnostiqués « diabétiques de type 2 » lors du compte rendu hospitalier initial ou a postériori, avec des dosages d'auto-anticorps négatifs.

Les patients exclus étaient les perdus de vue précoces, et ceux n'appartenant pas au groupe « type 2 » **(annexe A)**.

B. METHODES

1. Recueil des données

Pour chaque patient des 3 groupes, des informations identiques sur la clinique, la para clinique et la thérapeutique ont été recueillies.

1.1 : données initiales relevées à la découverte du diabète

Les données initiales relevées à la découverte du diabète en milieu hospitalier sont :

- **Cliniques** : le sexe ; l'âge ; l'année de découverte ; l'origine géographique (pays ou région) ; le tabagisme (présent si actif ou sevré de moins de 3 ans) ; l'hypertension artérielle (connue ou découverte durant l'hospitalisation) ; les antécédents familiaux de diabète (quel que soit le type) ; le poids antérieur à l'apparition de la symptomatologie du diabète (kg) ; le poids à la découverte du diabète (kg) ; le Delta du poids (Δ poids= poids à la découverte-poids antérieur) ; la taille (mètres) ; l'IMC antérieur à l'apparition de la symptomatologie du diabète (kg/m²) ; l'IMC à la découverte du diabète (kg/m²) ; le Delta de l'IMC (Δ IMC= IMC à la découverte-IMC antérieur) ; la présence ou non de syndrome polyuro-polydipsique ; l'asthénie ; l'amaigrissement ; le périmètre abdominal (cm) ; la présence ou non d'un facteur déclenchant ou précipitant le diabète.

- **Paracliniques** : la dyslipidémie (TG≥1,5 g/l ; HDL <0,35 g/l ; LDL (g/l) selon les FDRCV) et confirmée (contrôlée à distance) ; le mode de découverte (cétosique, acidocétosique (pH < 7,35 et/ou bicarbonates < 18 mmol/l), ou autre) ; la glycémie initiale (g/l) ; la cétonémie (mmol/l) ; la cétonurie (nombre de croix) ; l'hémoglobine glyquée (%) ; les complications du diabète (rétinopathie, néphropathie, neuropathie, macro-angiopathie).

- **Thérapeutiques en sortie d'hospitalisation** : la dose d'insuline (UI/kg/Jour) ; la prescription ou non d'une insulinothérapie ; la prescription ou non d'antidiabétiques oraux ou d'autres antidiabétiques (analogues du GLP-1).

1.2 : données relevées lors du suivi du diabète

Les données relevées lors du suivi de chaque patient sont :

- **Cliniques** : durée moyenne de suivi en mois (M) ; le poids (kg) ; le Delta du poids (Δ poids= poids à la consultation-poids à la découverte) ; l'IMC à la

consultation (kg/m²) ; le Delta de l'IMC (Δ IMC= IMC à la consultation-IMC à la découverte) ; l'hypertension artérielle ancienne ou découverte.

- **Paracliniques** : l'hémoglobine glyquée (%) ; les complications du diabète (rétinopathie, néphropathie, neuropathie, macro-angiopathie).

- **Thérapeutiques** : la dose d'insuline (UI/kg/Jour) ; la prescription ou non d'une insulinothérapie ; la prescription ou non d'antidiabétiques oraux ou d'autres antidiabétiques (analogues du GLP-1) ; l'existence ou non d'hypoglycémies induites ; l'existence ou non d'hospitalisations inattendues pour déséquilibre du diabète.

2. Comparaison des effectifs

Les effectifs comparés étaient les patients « DATC » vs « DT1 » et les patients « DATC » vs « DT2 », à la découverte du diabète puis lors du suivi. Le groupe DT1 n'a jamais été comparé au groupe DT2.

Les données initiales (découverte du diabète) des patients DATC ont été confrontées à celles du suivi.

3. Méthodes statistiques

Les méthodes de calculs statistiques utilisées étaient le test de Student pour comparer les variables quantitatives, et le test de Khi-2 pour les variables qualitatives. Quand les effectifs n'ont pas permis d'utiliser le test de Khi-2, le test de Fisher était réalisé.

La moyenne, la médiane et la SEM (erreur standard de la moyenne) ont été calculées pour chaque variable quantitative.

Pour le test de Student, une valeur $p< 0,05$ est considérée comme significative (on peut affirmer avec moins de 5% de risque d'erreur que les moyennes sont significativement différentes).

Pour le test de Khi-2 et le test exact de Fisher, on considère aussi une valeur $p< 0,05$ comme significative (on peut affirmer avec moins de 5% de risque d'erreur qu'il existe une relation statistiquement significative entre les variables qualitatives étudiées).

Ces calculs statistiques ont été effectués avec le logiciel Excel et avec le site internet de statistiques de l'institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique UMR S 1136 (affilié à l'INSERM et l'Université Pierre et Marie Curie).

IV. RESULTATS

Trois groupes (DATC ; DT1 ; DT2) de 16 patients ont été formés.

Dans la cohorte des DATC, plusieurs patients ont été exclus de l'étude du fait de l'absence de dosage d'auto-anticorps ou de perdus de vue trop précoces. Idéalement, un suivi des patients entre 3 et 6 mois puis à 12 mois était souhaité, mais à cause d'une grande disparité des dates de suivi de consultation, les patients retenus n'étaient revus qu'entre 2,5 et 8 mois.

Il n'y avait pas de différence significative concernant la durée moyenne de suivi entre les 3 groupes de diabétiques (DATC= 5,1 ± 0,4 ; DT1= 4,8 ± 0,4 (p=0,63) ; DT2=4,2 ± 0,2 mois (p=0,06)). Les médianes ont montré une durée de suivi des patients de 5 mois pour le DATC, de 5 mois pour le DT1 et de 4 mois pour le DT2.

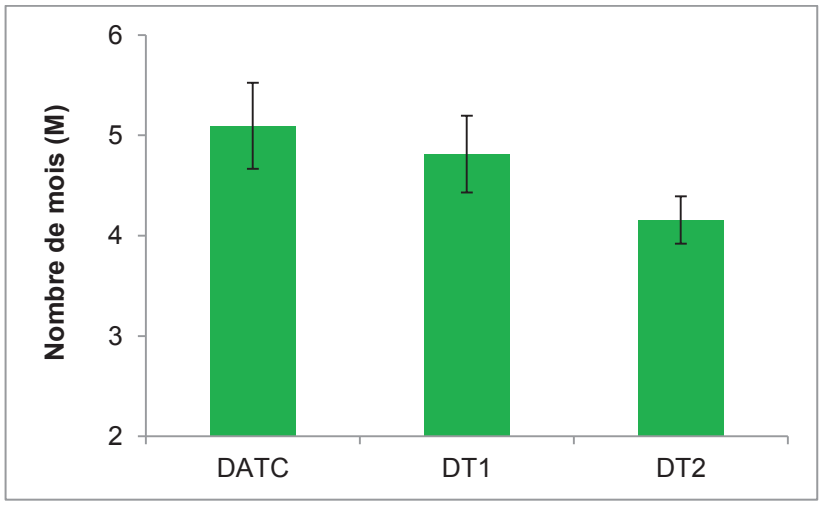


Figure 1 : durée moyenne de suivi (en mois) ± SEM.

Il aurait été intéressant de recueillir les dosages de peptide C à jeun et post stimulation au glucagon, 2 semaines après résolution de l'acidocétose puis durant le suivi. Ces dosages auraient permis d'évaluer la réserve fonctionnelle des cellules β. Mais, cette recherche n'a pu être introduite dans l'étude car réalisée trop ponctuellement.

Dans la cohorte des diabétiques de type 2, tous les patients sauf un étaient hospitalisés initialement pour une découverte du diabète. Ceci témoigne du mode aigu de l'installation de la pathologie. Ces patients ne reflètent donc pas la majorité des diabétiques de type 2, généralement pris en charge en ambulatoire au moment du diagnostic.

A. PHENOTYPE DES PATIENTS

1. Hérédité

1.1 : origines

Dans la cohorte des patients DATC, tous les patients étaient originaires d'Afrique subsaharienne. Les pays d'origine différaient selon le centre Hospitalier de découverte du diabète. Au CHU de Rouen, 9 patients sur 11 venaient du Sénégal, 1 de Mauritanie, 1 de pays indéterminé. Au CH d'Elbeuf, le premier patient était Ivoirien et le second Congolais. Au CH du Havre, 1 patient DATC venait du Nigéria, 1 autre du Tchad, et le dernier d'un pays indéterminé **(annexe E)**.

Les diabétiques de type 1 étaient majoritairement d'origine caucasienne (9 sur 16), 2 patients venaient d'Afrique du Nord, 1 de Gambie, 4 de pays indéterminés.

Les diabétiques de type 2 étaient Caucasiens (14 sur 16).

1.2 : antécédents familiaux de diabète

Les résultats n'ont pas montré de lien statistique significatif entre le type de diabète étudié et la présence d'antécédents familiaux de diabète (figure 2). Il y avait une fréquence de 37,5% chez les patients DATC vs 31,3% chez les DT1 (p= 1), et une fréquence de 66,7% chez les DT2 (p= 0,21 entre DATC vs DT2).

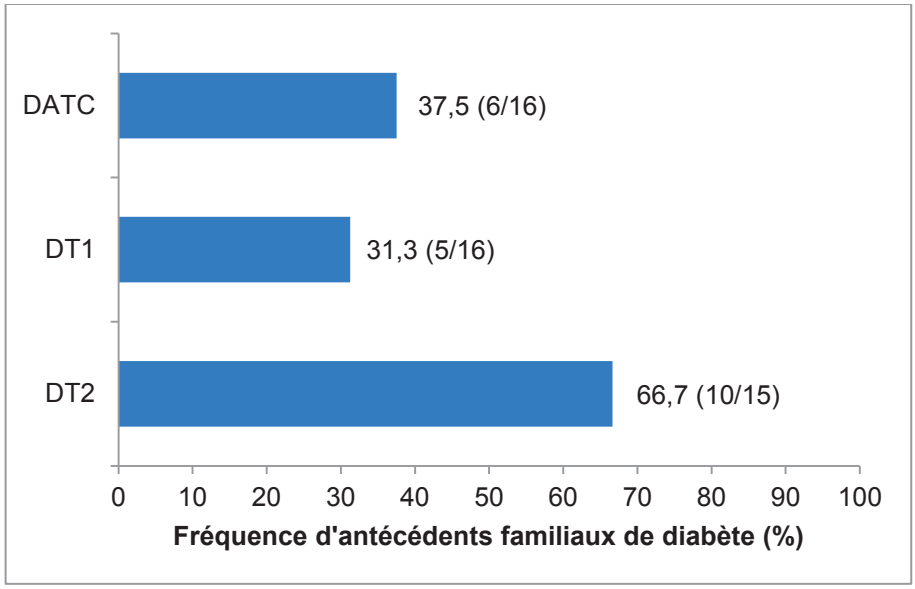


Figure 2 : Fréquence de patients aux antécédents familiaux de diabète selon le type de diabète.

2. Clinique

2.1 : à la découverte du diabète

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques initiales des 3 groupes de diabétiques étudiés

Caractéristiques initiales	DATC	DT1	DT2	Valeur p
Hommes	12/16 (75%)	9/16 (56,25%)	11/16 (68,75%)	NS
Age de découverte (ans)	42,9 ± 3,7	32,1 ± 2,6 *	47,7 ± 2,4	0,025
HTA	5/16 (31,25%)	0/16 (0%) *	6/16 (37,5%)	0,043
Tabac	3/16 (18,75%)	10/16 (62,5%) *	8/16 (50%)	0,031
Poids (kg)	74,7 ± 2,9	66,8 ± 3,7	98,8 ± 3,9 §	< 0,001
Taille (m)	1,733 ± 0,021	1,729 ± 0,023	1,726 ± 0,016	NS
IMC (kg/m²)	24,9 ± 1	22,2 ± 1	33,1 ± 1,1 §	< 0,001
Périmètre abdominal (cm)	90,4 ± 3,3	80,1 ± 3,7	113,7 ± 3,6 §	< 0,001
Perte de poids (kg)	6,3 ± 0,9	6,8 ± 0,8	5,2 ± 1,7	NS
Amaigrissement	16/16 (100%)	15/16 (93,75%)	9/13 (69,2%) §	0,03
Syndrome polyuro-polydipsique	16/16 (100%)	16/16 (100%)	14/16 (87,5%)	NS
Facteur déclenchant	3/16 (18,75%)	1/16 (6,25%)	2/16 (12,5%)	NS

Les variables quantitatives sont exprimés en moyenne ± SEM et les variables qualitatives en pourcentage. Une valeur p inférieure à 0,05 est considérée comme significative. NS correspond à un résultat non significatif. La présence d'un symbole témoigne d'une différence significative entre le groupe DATC vs le groupe DT1 (*) ou le groupe DT2 (§).

Les effectifs n'étaient pas complets pour les items « périmètre abdominal », « perte de poids », « amaigrissement », « découverte cétosique », faute de données dans les dossiers médicaux.

Dans le tableau 1, notons que 75% des DATC étaient des hommes, soit un sexe ratio Hommes/Femmes égal à 3.

L'âge moyen de découverte des DATC (42,9 ± 3,7 ans) se situait entre celui des DT1 (32,1 ± 2,6 ans, avec une valeur p= 0,025) et celui des DT2 (47,7 ± 2,4 ans).

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire, la présence d'HTA était statistiquement significativement inférieure chez les DT1 vs les DATC (p= 0,043), et similaire dans les groupes DATC et DT2. Le tabagisme (actif ou sevré de moins de 3 ans) était supérieur dans les groupes DT1 et DT2 par rapport aux DATC, de façon significative seulement chez les DT1 (p= 0,031).

Les résultats initiaux sur le morphotype des patients ont montré une taille quasi identique dans les 3 groupes. Le poids, l'IMC, et le périmètre abdominal des DATC étaient compris entre ceux des DT1 et des DT2. Ces critères étaient significativement supérieurs chez les patients DT2 (p< 0,001) comparativement aux DATC à la découverte du diabète.

Le syndrome polyuro-polydipsique et l'amaigrissement systématiques (100% des patients), ainsi qu'une perte de poids initiale importante (6,3 ± 0,9 kg) caractérisaient les DATC de l'étude. Ces 3 critères étaient moins prononcés dans la cohorte des DT2, pathologie d'installation plus progressive. L'asthénie n'a pas été reportée dans ce tableau, cette donnée n'étant pas suffisamment retrouvée dans les dossiers médicaux.

2.2 : au cours du suivi

La fréquence des facteurs de risque cardiovasculaire n'a pas changé à la consultation de suivi. Les seuls critères cliniques pertinents étudiés à quelques mois de la découverte étaient le poids et donc l'IMC.

La figure 3 ci-dessous montre chez les patients DATC que l'IMC de découverte du diabète (24,9 ± 1 kg/m²) était significativement inférieur à l'IMC antérieur à la pathologie (27,6 ± 1,2 kg/m²) avec p< 0,001, ainsi qu'à l'IMC évolutif (26,5 ± 1,4 kg/m²) avec une valeur p= 0,045.

Comparativement aux patients DT2, les patients DATC avaient un IMC moyen significativement inférieur à chaque étape du suivi : antérieur (p< 0,001), initial (p< 0,001), évolutif (p< 0,01).

Par rapport aux DT1, les patients DATC ont présenté un IMC moyen supérieur à chaque étape : antérieur (p= 0,06), initial (p= 0,07), évolutif (statistiquement significatif avec une valeur p= 0,025).

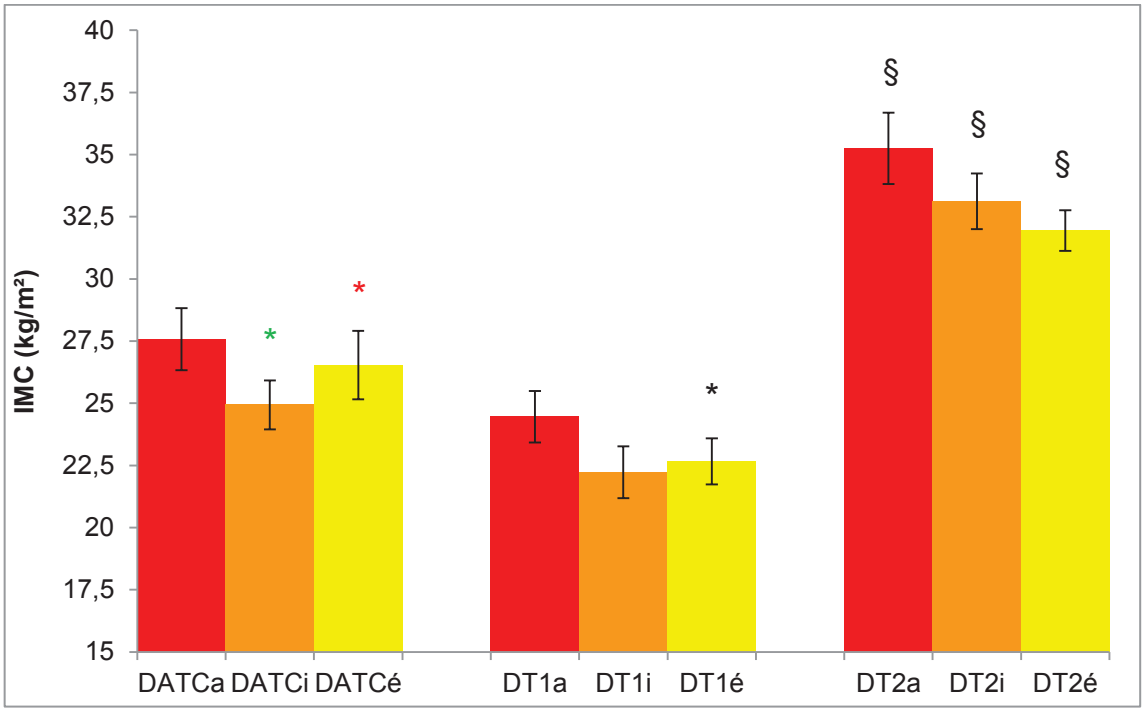


Figure 3 : évolution de l'IMC moyen ± SEM selon le type de diabète.

a : antérieur au diabète ; i : initial (découverte du diabète) ; é : évolutif (consultation de suivi)

* : p< 0,05 pour DATC vs DT1 ; § : p< 0,05 pour DATC vs DT2 ; * : p< 0,05 pour DATCa vs DATCi ou DATCé ; * : p< 0,05 pour DATCi vs DATCé

Le Δ de poids initial était égal au poids à la découverte du diabète – poids de la période antérieure au diabète. Le Δ de poids évolutif correspondait au poids à la période de suivi du diabète – poids à la découverte du diabète (figure 4).

Tous les Δ de poids initiaux moyens ont souligné une perte de poids à la découverte du diabète, sans différence significative entre les types de diabète (tableau 1). Les résultats des médianes du Δ poids initial confirmaient ceux-ci (DATC= -5,5 ; DT1= -6 ; DT2= -4).

Le Δ de poids évolutif moyen des DATC (4,1 ± 1,8 kg) a montré une reprise de poids au cours du suivi, il en était de même pour les DT1 (1,5 ± 1,8 kg). Quant aux DT2, ils continuaient à perdre du poids (-3,3 ± 1,9 kg) dans les mois qui ont suivi la découverte du diabète (valeur p= 0,007 pour DATC vs DT2).

L'analyse des médianes du Δ poids évolutif approuve ce résultat (DATC= 4 ; DT1= 1 ; DT2= -4).

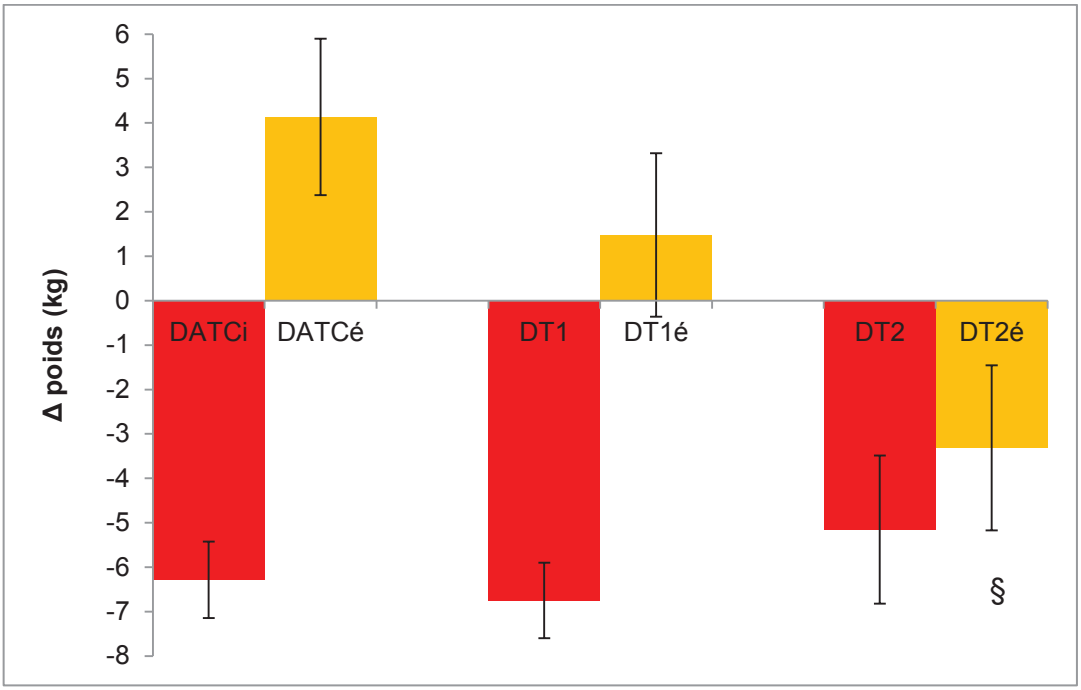


Figure 4 : Δ poids moyen ± SEM selon le type de diabète.

i : initial : Δ poids= poids à la découverte du diabète – poids antérieur au diabète

é : évolutif : Δ poids= poids du suivi – poids à la découverte du diabète

* : p< 0,05 pour DATC vs DT1 ; § : p< 0,05 pour DATC vs DT2

A l'analyse détaillée du poids au suivi : 38% des patients DATC avaient un poids supérieur à leur poids initial pré diabétique ; 31% avaient un poids supérieur à leur poids de découverte du diabète mais inférieur à leur poids initial ; 31% continuaient à perdre du poids après la découverte du diabète.

B. DONNEES PARACLINIQUES

1. A la découverte du diabète

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques initiales des 3 groupes de diabétiques étudiés

Caractéristiques initiales	DATC	DT1	DT2	Valeur p
Glycémie (g/l)	5,4 ± 0,5	4,6 ± 0,2	3,7 ± 0,2 §	0,007
Cétonurie (croix)	2,5 ± 0,4	2,9 ± 0,4	1,5 ± 0,5	NS
Découverte cétosique	13/16 (81,25%)	15/16 (93,75%)	9/14 (64,3%)	NS
Découverte acidocétosique	5/16 (31,25%)	6/16 (37,5%)	2/16 (12,5%)	NS
Hémoglobine glyquée (%)	13 ± 0,7	13,1 ± 0,6	12,8 ± 0,6	NS
Dyslipidémie	3/15 (20%)	0/14 (0%)	11/15 (73,3%) §	0,01

Les variables quantitatives sont exprimés en moyenne ± SEM et les variables qualitatives en pourcentage. Une valeur p inférieure à 0,05 est considérée comme significative. NS correspond à un résultat non significatif. La présence d'un symbole témoigne d'une différence significative entre le groupe DATC vs le groupe DT1 (*) ou le groupe DT2 (§).

Les effectifs retenus étaient partiels pour l'item « cétonurie » par manque de données dans les dossiers médicaux, et nous n'avons pas fait apparaître l'item « cétonémie » les effectifs étant d'autant plus faibles.

Les moyennes des glycémies à la découverte du diabète étaient supérieures chez les DATC (5,4 ± 0,5 g/l) comparativement aux DT1 (4,6 ± 0,2 g/l) et aux DT2 (3,7 ± 0,2 g/l), avec une valeur p= 0,007 significative pour les DT2. Il faut néanmoins pondérer ce résultat, avec l'analyse des médianes des glycémies montrant : DATC= 4,4 g/l ; DT1=4,6 g/l ; DT2=3,4 g/l. Ceci s'explique notamment par une valeur de glycémie très haute (10,75 g/l) chez un patient DATC.

Les données sur les cétonuries moyennes et le mode de découverte cétosique ont montré que les DATC se situaient entre les DT1 et les DT2, sans différence significative entre les groupes. Il en était de même pour le mode de découverte acidocétosique.

Les taux moyens d'hémoglobine glyquée à la découverte du diabète étaient similaires dans les 3 groupes. Les résultats des médianes différaient un peu avec des taux d'HbA1C : DATC= 12,4% ; DT1=13,1% ; DT2=13,5%.

La fréquence de patients atteints de dyslipidémie de 20% chez les DATC était comprise entre celle des DT1 (0%) et celle des DT2 (73,3%), avec une différence statistique significative à p= 0,01 par rapport aux DT2. Cette disparité s'explique notamment par un nombre de facteurs de risque cardiovasculaire plus important dans le groupe des DT2.

2. Au cours du suivi

Le taux moyen d'hémoglobine glyquée chez les DATC a significativement diminué entre la découverte du diabète (13 ± 0,7%) et la consultation de suivi (6,4 ± 0,3%) pour une valeur p< 0,001 (figure 5).

A la consultation de suivi, le taux moyen d'hémoglobine glyquée était significativement supérieur chez les DT1 (8 ± 0,5%) vs DATC (6,4 ± 0,3%) avec p= 0,025, et similaire entre les DT2 (6,3 ± 0,1%) vs DATC avec p= 0,77 (figure 5).

Ce résultat peut être nuancé par l'analyse des médianes (DATCé= 6,2% ; DT1é= 7,1% ; DT2é= 6,5%) et expliqué par le fait qu'un patient DT1 ait eu un taux d'HbA1C égal à 14% lors du suivi.

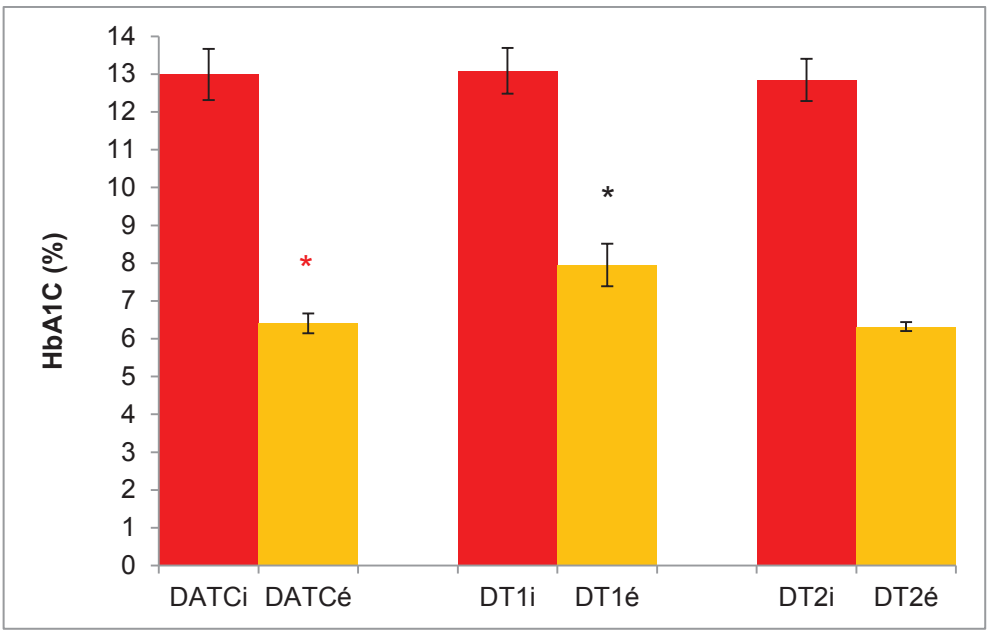


Figure 5 : HbA1C moyenne ± SEM en fonction du type de diabète.

i : initial (découverte du diabète) ; é : évolutif (consultation de suivi)

* : p< 0,05 pour DATC vs DT1 ; § : p< 0,05 pour DATC vs DT2 ; * : p< 0,05 pour DATCi vs DATCé

En termes de complications du diabète (rétinopathie, néphropathie, neuropathie, macro-angiopathie), aucune différence significative entre les groupes n'a été trouvée. Chez les DATC, 3 patients sur les 16 (18,75%) ont présenté une complication (neuropathie périphérique, néphropathie incipiens, cardiopathie). Chez les DT1, 1/16 (6,25%) avait une complication (neuropathie périphérique). Dans le groupe DT2, 3 patients sur 16 en avaient une (sténose carotidienne, cardiopathie, néphropathie incipiens).

C. THERAPEUTIQUE

1. A la découverte du diabète

Tableau 3 : Caractéristiques thérapeutiques initiales des 3 groupes de diabétiques étudiés

Caractéristiques initiales	DATC	DT1	DT2	Valeur p
Insulinothérapie à la sortie de l'hôpital	14/16 (87,5%)	16/16 (100%)	7/16 (43,75%) §	0,025
Dose d'insuline à la sortie (UI/kg/J) chez les patients insulinotraités	0,66 ± 0,08	0,69 ± 0,06	0,38 ± 0,07 §	0,037
Antidiabétiques oraux (ADO)	6/16 (37,5%)	2/16 (12,5%)	15/16 (93,75%) §	0,003
Patients traités par ADO :				
- Metformine	6/6 (100%)	2/2 (100%)	15/15 (100%)	NS
- Sulfamides hypoglycémiants	5/6 (83,3%)	1/2 (50%)	10/15 (66,7%)	NS
- Inhibiteurs DPP-4	0/6 (0%)	0/2 (0%)	3/15 (20%)	NS
Autres antidiabétiques (analogues GLP-1)	1/16 (6,25%)	0/16 (0%)	6/16 (37,5%)	NS

Les variables quantitatives sont exprimés en moyenne ± SEM et les variables qualitatives en pourcentage. Une valeur p inférieure à 0,05 est considérée comme significative. NS correspond à un résultat non significatif. La présence d'un symbole témoigne d'une différence significative entre le groupe DATC vs le groupe DT1 (*) ou le groupe DT2 (§).

Parmi les DATC, 100% des patients nécessitaient une insulinothérapie au début du séjour d'hospitalisation, et 87,5% en avaient à la sortie. Il y avait une différence statistique significative avec les DT2 (p= 0,025), qui étaient pour 43,75% d'entre eux sous insuline à la sortie. La dose d'insuline moyenne en unités/kg/Jour en sortie d'hospitalisation était similaire entre les DATC (0,66 ± 0,08) et les DT1 (0,69 ± 0,06) et significativement inférieure chez les DT2 (0,38 ± 0,07) avec p= 0,037. La majorité des patients DATC insulinotraités (65%) avait un schéma basal bolus à 4 injections en sortie d'hospitalisation

A contrario, la prise d'antidiabétiques oraux à la sortie de l'hôpital était significativement supérieure chez les DT2 (93,75%) vs les DATC (37,5%) avec p= 0,003. Celle des DT1 s'élevait à 12,5% des patients.

Tous les patients traités par des antidiabétiques oraux étaient sous Metformine quel que soit le groupe. Chez les DATC, 5/6 (83,3%) étaient sous sulfamides hypoglycémiants vs 10/15 (66,7%) chez les DT2, et 1/2 (50%) chez les DT1.

Les inhibiteurs de la DPP-4 et les analogues de GLP-1 étaient plus prescrits chez les DT2 sans différence significative.

2. Au cours du suivi

Comme illustré dans la figure 6, il a été observé une diminution du recours à l'insulinothérapie chez les DATC en quelques mois ; initialement 87,5% des patients, puis 50% des patients lors du suivi (p= 0,054).

Le nombre de patients DATC sous insuline est resté inférieur à celui des DT1, et supérieur à celui des DT2 comme au début de la pathologie, mais cette fois sans différence significative.

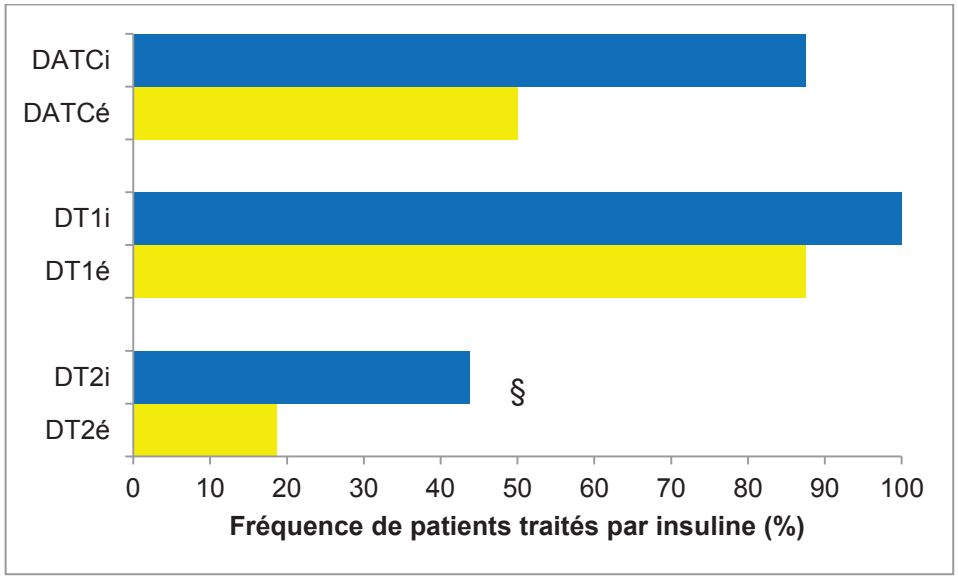


Figure 6 : Fréquence de patients traités par insuline en sortie d'hospitalisation ou de consultation selon le type de diabète.

i : initial (découverte du diabète) ; é : évolutif (consultation de suivi)

* : p< 0,05 pour DATC vs DT1 ; § : p< 0,05 pour DATC vs DT2

La dose d'insuline moyenne des patients DATC a significativement diminué entre la découverte et la consultation de suivi avec une valeur p= 0,007 (figure 7).

On a atteint lors du suivi, une dose moyenne d'insuline unitaire/kg/Jour chez les DATC= 0,29 ± 0,04 ; chez les DT2= 0,26 ± 0,06 ; chez les DT1= 0,5 ± 0,08 avec une différence mais non significative vs les DATC (valeur p= 0,06).

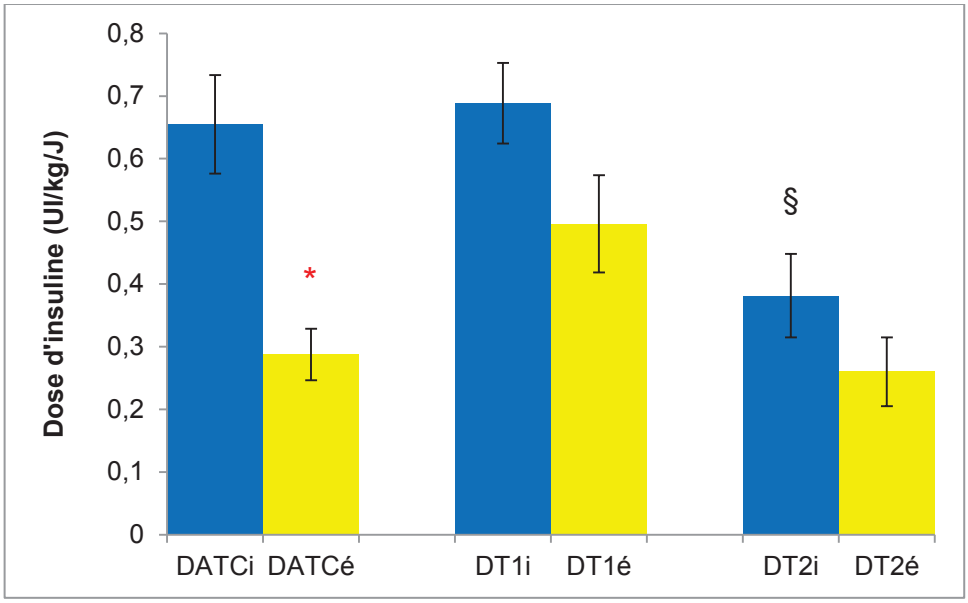


Figure 7 : Dose moyenne d'insuline (chez les patients insulinodépendants) ± SEM selon le type de diabète.

i : initial (découverte du diabète) ; é : évolutif (consultation de suivi)

* : p< 0,05 pour DATC vs DT1 ; § : p< 0,05 pour DATC vs DT2 ; * : p< 0,05 pour DATCi vs DATCé

La figure 8 montre que la fréquence d'administration d'antidiabétiques oraux ne changeait guère au cours de l'étude, avec une différence significative constante entre les DATC et les DT2.

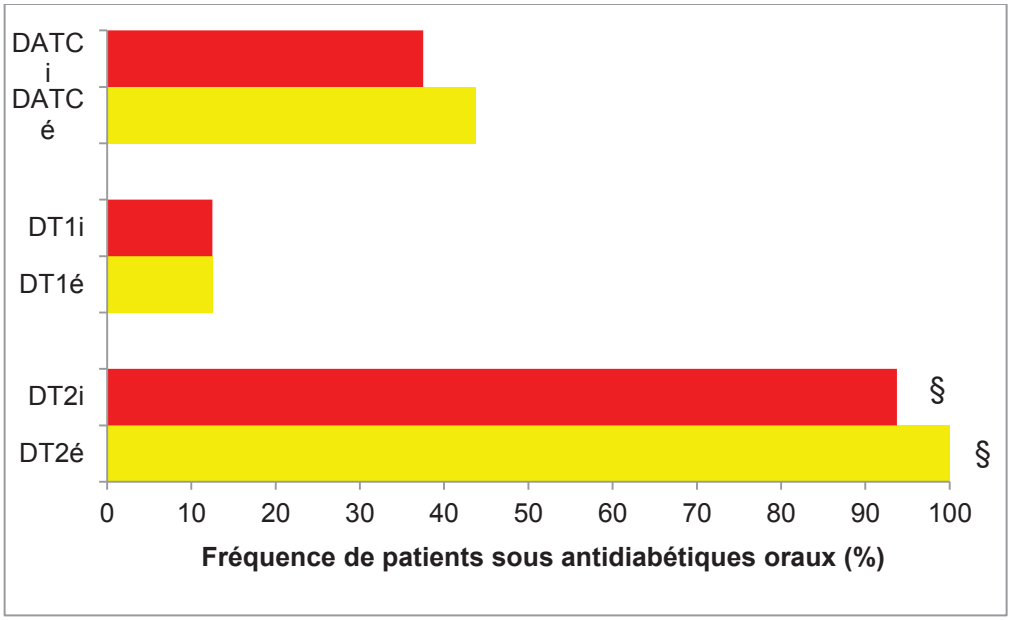


Figure 8 : Fréquence de patients traités par antidiabétiques oraux (ADO) en sortie d'hospitalisation ou de consultation selon le type de diabète.

i : initial (découverte du diabète) ; é : évolutif (consultation de suivi)

* : p< 0,05 pour DATC vs DT1 ; § : p< 0,05 pour DATC vs DT2

La prescription de sulfamides hypoglycémiants chez les DATC a nettement diminué au cours de l'étude, sans différence statistique significative (p= 0,10) (figure 9).

A contrario, chez les DT1 et les DT2 la prescription de sulfamides hypoglycémiants est restée comparable.

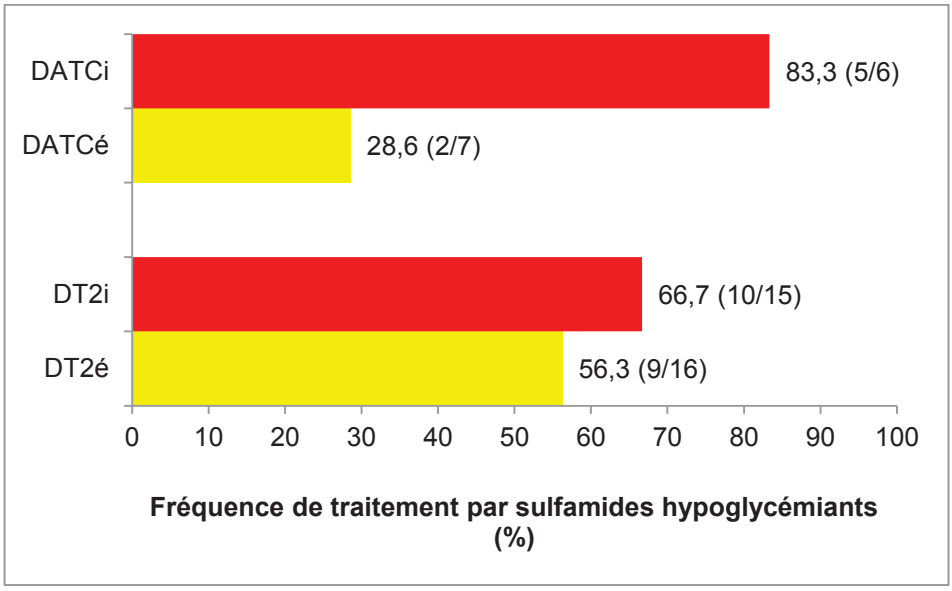


Figure 9 : Fréquence de patients traités par sulfamides hypoglycémiants (chez les patients sous ADO) selon le type de diabète.

i : initial (découverte du diabète) ; é : évolutif (consultation de suivi)

La fréquence de patients atteints d'hypoglycémies pendant le suivi était de 61,5% chez les DATC, soit plus importante que chez les DT2 (37,5%), mais moindre par rapport aux DT1 (73,3%), sans différence significative (figure 10).

Parmi les 8 patients DATC souffrant d'hypoglycémies, 5 étaient sous insuline, 3 avaient des sulfamides hypoglycémiants (dont un en association avec l'insuline), 1 patient était sous Répaglinide. Suite à cette iatrogénie médicamenteuse, les doses ont été diminuées, et certains traitements arrêtés.

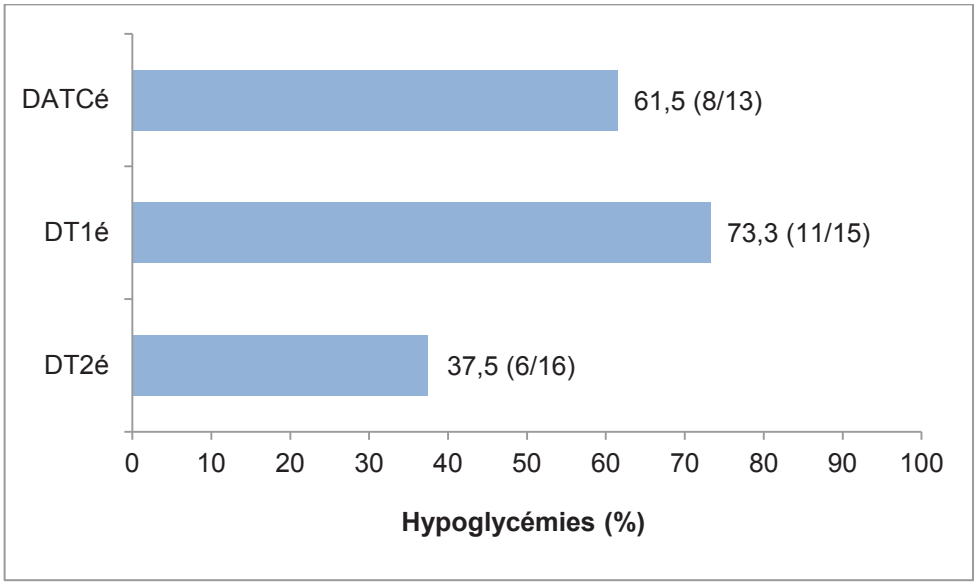


Figure 10 : Fréquence de patients souffrant d'hypoglycémies entre la découverte et la consultation de suivi du diabète.

Au cours du suivi à court terme, les hospitalisations inattendues mettant en cause le diabète ont été comptabilisées.

Chez les DATC, 1 patient sur 16 a été hospitalisé pour hypoglycémie sévère sous sulfamide hypoglycémiant. Chez les DT1, 3 patients sur 16 ont été admis précocement suite à des hyperglycémies. Chez les DT2, 1 patient sur 16 était hospitalisé pour hypoglycémies sous insuline.

V. DISCUSSION

Le DATC est une pathologie de faible prévalence pour laquelle il est difficile de faire le diagnostic. L'absence de consensus concernant sa classification est un obstacle supplémentaire à la réalisation d'études sur le DATC.

Par conséquent, il est intéressant de comparer les résultats obtenus dans notre étude avec les données de la littérature sur le DATC. Afin d'améliorer la prise en charge globale de ces patients, quelques perspectives ont été explorées.

A. DONNEES IMMUNOLOGIQUES

Dans l'étude, le choix était d'inclure dans le groupe DATC uniquement des patients avec des dosages d'auto-anticorps négatifs. Dans la littérature, les patients DATC sont habituellement caractérisés par l'absence d'auto-anticorps (6 ; 19). Les études qui ont montré des dosages d'auto-anticorps positifs chez des patients DATC ont généralement conclu à une erreur de diagnostic (17).

L'association entre le DATC et la présence d'allèles HLA spécifiques étant controversée (6 ; 7 ; 15 ; 16) et rarement cherchée en pratique clinique, celle-ci n'a pas été abordée au cours de notre étude.

B. DONNEES PHENOTYPIQUES ET BIOLOGIQUES

1. Données phénotypiques

1.1 : hérédité

Les patients DATC inclus dans notre étude sont originaires d'Afrique subsaharienne, comme dans les principales recherches cliniques effectuées sur le DATC en France. Nos données rapportent une fréquence de 37,5% de patients DATC aux antécédents

familiaux de diabète contre 67,6% dans l'étude référente parisienne de Mauvais-Jarvis (19). Il est difficile d'expliquer une telle différence de fréquence entre les études. Il est possible que les patients soient issus de milieux socio-économiques distincts, et originaires de pays d'Afrique subsaharienne différents (la prévalence du diabète est variable selon le pays (1)).

Ainsi dans notre étude, la fréquence d'antécédents familiaux de diabète chez les DATC est proche de celle des DT1, tandis que cette fréquence est comparable à celle des DT2 selon Mauvais-Jarvis (19). Notons que nos groupes de patients (DATC ; DT1 ; DT2) n'ont pas été appariés sur leurs origines ethniques contrairement aux patients (DATC ; DT1 ; DT2) de l'étude de Mauvais-Jarvis.

Les recherches américaines sur le DATC ont été faites chez des patients Afro-américains, dont les caractéristiques socio-culturelles et génétiques sont différentes des populations étudiées en France. La prévalence du diabète aux Etats-Unis est plus importante qu'en Europe ou en Afrique (1). Logiquement, la fréquence d'antécédents familiaux de diabète chez les DATC Afro-américains est plus élevée (autour de 80%) (17).

1.2 : clinique

Les hommes sont plus souvent atteints par le DATC dans notre étude (75%) comme dans les différentes séries (entre 58 et 76%) (17).

L'âge moyen de découverte du DATC dans notre travail (42,9 ± 3,7 ans) est similaire aux autres études (entre 35 et 45 ans) (17). Il est inférieur à celui des DT2, et significativement supérieur à celui des DT1 comme dans la littérature (19 ; 53).

Dans notre recherche, l'hypertension artérielle est présente chez 31,25% des DATC, fréquence élevée pour une population de cet âge. Cependant, les Africains subsahariens sont plus souvent touchés par l'HTA, et ce d'autant plus en milieu urbain (59).

L'IMC de découverte du DATC de notre cohorte calculé à 24,9 ± 1 kg/m² est similaire à celui trouvé dans les études françaises (entre 25 et 26 kg/m²), mais diffère par rapport aux études américaines (entre 29 et 37 kg/m²). Le morphotype de la

population aux USA étant très différent de celui observé en France, nous n'avons pas pu projeter nos résultats d'IMC sur les recherches américaines.

La perte de poids initiale et le syndrome polyuro-polydipsique sont constamment présents chez les DATC confirmant le mode d'installation aigu de la pathologie.

A la découverte du diabète, l'IMC et le périmètre abdominal dans notre groupe de DATC étaient supérieurs à ceux des DT1 et significativement inférieurs à ceux des DT2. Dans la littérature, l'IMC de découverte des DATC est également compris entre celui des DT1 et celui des DT2 (l'IMC des DT2 est cependant moins élevé que dans notre cohorte).

Au cours du suivi, les patients DATC ont généralement repris du poids, mais 62% d'entre eux n'ont pas atteint leur poids initial pré diabétique.

Pour certains auteurs (7 ; 18) le poids n'est pas un facteur prédictif de survenue d'une rémission. Ils montrent que les patients DATC en phase de rémission peuvent encore perdre du poids (33%), le maintenir (33%), ou retrouver leur poids initial pré diabétique (33%). Mauvais-Jarvis *et al.* (19) ont constaté sur 3 ans, un maintien du même poids pour les patients en rémission, et une prise de poids progressive chez ceux présentant une rechute cétosique (68,2% des patients en rechute avaient eu une augmentation moyenne du poids de 3,1% en 3 ans).

2. Données biologiques

Comme dans les données littéraires, nous observons dans notre cohorte de DATC, une glycémie initiale supérieure à 5 g/l (5,4 ± 0,3 g/l) et un taux d'HbA1C à la découverte autour de 13%. La cétonurie initiale est pratiquement toujours présente. Ces critères confirment le mode d'installation aigu de la pathologie.

Le taux d'HbA1C à la découverte n'est pas discriminant dans notre étude et quasi égal dans les 3 groupes de patients. Rappelons que les DT2 dans notre travail étaient tous hospitalisés à la découverte de leur diabète (installation aigue de la pathologie), alors que le diagnostic et la prise en charge initiale des DT2 sont généralement faits en ambulatoire. Dans la littérature, le taux d'HbA1C moyen des

DATC est significativement plus élevé que celui des DT2 découverts sur un mode non cétosique (19).

Lors du suivi, le taux d'HbA1C a fortement diminué chez nos patients DATC. L'HbA1C est similaire entre les DATC et les DT2, et significativement supérieur chez les DT1. Maldonado (53) a également constaté un taux d'HbA1C significativement supérieur chez les DT1 comparativement aux DATC à 6 mois puis 12 mois de suivi.

Les complications du diabète constatées à la découverte sont de même fréquence dans nos groupes DATC et DT2, et moindres chez les DT1. Nous n'avons pas trouvé de données dans la littérature rapportant la fréquence des complications du DATC lors du suivi de la pathologie. Par ailleurs, Sobngwi (14) a observé que les complications micro vasculaires sont plus fréquentes chez les diabétiques (de tout type) d'origine africaine par rapport aux caucasiens.

C. THERAPEUTIQUE

A la découverte du DATC, les patients ont normalement recours à l'insuline (25). Puis, des hypoglycémies sont observées chez la majorité des patients (sous insuline ou sulfamides hypoglycémiants), nécessitant une adaptation rapide du schéma thérapeutique. Ces résultats ont été constatés dans notre étude comme dans les données littéraires.

La phase de rémission est définie par un sevrage en insuline avec une HbA1C inférieure à 6,5% pendant plus de 3 mois. Dans la littérature, cette rémission a été observée chez 48 à 75% des patients selon les études (17), elle débute en moyenne entre 9 et 14 semaines après la découverte du diabète. Elle peut se prolonger des années (19).

La durée de suivi de nos patients, très courte (en moyenne 5 mois) et hétérogène (2,5 mois à 8 mois), n'a pas permis de faire de conclusions en termes de fréquence de rémission du DATC.

Tout au long de notre étude, le nombre de patients DATC sous Metformine était constant. Par contre, la prescription de sulfamides hypoglycémiants a diminué du fait d'hypoglycémies induites.

D. CLASSIFICATIONS

Parmi les quatre principales classifications, celle du « système Aβ » semble être la plus appropriée (54). D'une part, elle différencie les groupes de diabétiques cétosiques selon la présence ou non d'auto-anticorps (A+ ; A-). D'autre part, elle étudie la réserve fonctionnelle de la cellule β (β+ ; β-) permettant de présager l'évolution du diabète cétosique. Pour cela, il faut réaliser le dosage du peptide C à jeun et après stimulation au glucagon, 2 semaines après la résolution de l'acidocétose puis de façon itérative à distance.

Mais le coût et la faisabilité en pratique clinique de ces dosages répétés du peptide C sont des freins à la réalisation du « système Aβ » (60). De plus, cette classification du « système Aβ » serait moins précise quand on l'applique dans une population d'origine uniquement Caucasienne (61).

La « classification française (ou ADA modifiée) » (19) distingue les patients DATC en 2 groupes, selon l'insulinodépendance à long terme : le groupe des DATC non insulinodépendants qui présente des périodes de rémission, et le groupe des DATC insulinodépendants qui n'a pas de rémission durable. Cette classification est plus facile à mettre en place que celle du « système Aβ », mais a l'inconvénient de classer les patients de manière rétroactive.

Dans notre étude, la durée moyenne de suivi des DATC n'a pas permis de classer les patients selon le modèle français. Pour autant, on différenciait un groupe de DATC insulinodépendants (50% des patients) d'un groupe de DATC non insulinodépendants. Le taux moyen d'HbA1C était supérieur dans le groupe de DATC insulinodépendant (6,8% vs 6%).

E. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE

1. Limites

Cette étude rétrospective porte sur un effectif limité. La recherche des patients à inclure dans le projet n'a pas toujours été aisée par manque de données dans les dossiers médicaux.

La courte durée de suivi des patients et l'absence de dosage du peptide C n'ont pas permis d'étudier l'évolution à terme du DATC dans notre département.

L'absence d'appariement des différents groupes sur l'origine ethnique des patients peut constituer une limite de l'étude. D'autre part, les patients DT1 et DT2 sont issus d'un même centre hospitalier (Rouen) alors que les DATC ont été sélectionnés dans 3 centres hospitaliers.

2. Forces

Dans la littérature, aucune étude multicentrique portant sur le DATC Africain n'a été retrouvée dans notre département.

Les patients diabétiques dont le diagnostic était incertain ont été éliminés de la sélection afin d'éviter des biais de classement. Tous les patients inclus dans le groupe DATC ont des origines géographiques similaires, c'est-à-dire l'Afrique subsaharienne.

Cette étude a permis de comparer le phénotype et la prise en charge thérapeutique de 3 groupes de diabétiques (DATC vs DT1 et DATC vs DT2), à la découverte de la pathologie en milieu hospitalier, et à court terme en consultation spécialisée.

F. PERSPECTIVES

1. Aide au diagnostic

A la découverte d'un diabète, certains critères permettent d'orienter vers le diagnostic de DATC chez le patient originaire d'Afrique subsaharienne.

Tout d'abord, il est nécessaire de vérifier l'absence des auto-anticorps anti-îlots de Langerhans, anti GAD, anti-IA2.

Le diagnostic est plus fréquent chez les hommes, d'un âge moyen compris entre 35 et 45 ans. Le morphotype de ces patients est plus proche des DT1 que des DT2, avec un IMC à la limite du surpoids (25 kg/m²) et un périmètre abdominal à 90 ± 3 cm. La perte de poids et le syndrome polyuro-polydipsique sont toujours présents.

La découverte se fait presque toujours sur un mode cétosique ou acidocétosique avec une glycémie initiale élevée, dépassant souvent les 5 g/l. L'HbA1C initiale comprise entre 12% et 14% ne permet pas de distinguer le DATC du DT1 ou du DT2 découverts dans le même contexte (mode d'installation aigu de la pathologie avec prise en charge initiale hospitalière). La décroissance de l'HbA1C est souvent importante chez les DATC (HbA1C< 6,5%) lors du suivi à court terme.

Les patients DATC nécessitent tous une insulinothérapie en début d'hospitalisation, et presque tous à la sortie, avec une dose unitaire/kg/jour élevée (0,66 ± 0,08 en moyenne). Les antidiabétiques oraux sont parfois prescrits durant la première hospitalisation.

Des épisodes d'hypoglycémies fréquemment constatés les premiers mois conduisent à la diminution voire à l'arrêt de l'insuline et des sulfamides hypoglycémiants.

2. Facteurs prédictifs de rémission et de rechute

L'amélioration rapide de l'insulino sécrétion, la découverte du DATC en l'absence de facteur déclenchant, et la bonne compliance du patient à son traitement et aux modalités du suivi sont des facteurs prédictifs de rémission (16 ; 17 ; 19 ; 57 ; 58).

Le poids n'est pas à priori un facteur présageant la survenue d'une rémission (7 ; 18). Mais à long terme, une prise de poids progressive (supérieure à 3,1%) tendrait à augmenter le risque de rechute (19).

L'hyperglycémie chronique favorise aussi les rechutes (19).

L'analyse de la réserve fonctionnelle de la cellule β à 12 mois et plus (dosage du peptide C en réponse au glucagon) est un très bon élément prédictif de l'évolution à terme du DATC (19 ; 53 ; 57 ; 58).

Le rôle des antidiabétiques oraux dans la prolongation de la durée de rémission n'est pas certain (13). Par contre, le traitement par régime seul serait un facteur de risque de rechute (18 ; 26). En effet, l'absence de traitement médicamenteux incite les patients à croire que le diabète est « guéri » et entraine des négligences en termes de régime et de suivi biologique. Il est donc important de maintenir un suivi régulier avec le patient quel que soit son traitement.

Enfin, la survenue d'une rechute cétosique n'est pas synonyme d'une insulino-requérance définitive. Les patients peuvent avoir de nouveaux épisodes de rémissions prolongées après les rechutes.

3. Proposition de prise en charge thérapeutique

Balasubramanyam *et al.* (55) proposent le protocole thérapeutique suivant.

A la découverte du DATC cétosique ou acidocétosique, l'insulinothérapie est indispensable comme pour tout type de diabète.

Deux semaines après la résolution de l'épisode cétosique ou acidocétosique, un premier contrôle clinique et biologique doit être effectué. Le dosage du peptide C à jeun et post glucagon par voie intraveineuse permet de déterminer l'état de la réserve fonctionnelle des cellules β. Si le taux de peptide C à jeun est ≥ 1ng/ml (≥0,33 nmol/l) ou post-glucagon ≥1,5ng/ml (≥0,5 nmol/l), la réserve des cellules β est « préservée ». Dans le cas contraire, la réserve est « absente ».

Les patients DATC avec une réserve « absente » doivent poursuivre l'insulinothérapie.

Les patients avec une réserve « préservée » peuvent diminuer de 50% leur insulinothérapie si les glycémies capillaires sont bonnes (à jeun/pré prandiales entre 0,9 et 1,3 g/l et au coucher/post prandiales < 1,8 g/l). Ces patients sont revus au bout d'une semaine, puis une troisième fois en consultation (entre 1 et 4 semaines après). Ils peuvent alors arrêter l'insuline si les glycémies capillaires restent dans les objectifs, et doivent être éduqués à la recherche de cétonurie en cas d'hyperglycémie > 2g/l. Si les glycémies s'élèvent sans cétonurie, la prescription d'antidiabétiques oraux est recommandée. Si une cétonurie est présente avec l'hyperglycémie, il faut reprendre l'insuline.

Puis tous les 6 mois, il est recommandé de réévaluer la réserve fonctionnelle des cellules β par le dosage du peptide C afin d'adapter au mieux le schéma thérapeutique.

VI. CONCLUSION

Les résultats obtenus sur le DATC dans notre département sont superposables à ceux retrouvés dans les études françaises chez l'adulte originaire d'Afrique subsaharienne. Ils confirment le phénotype complexe du DATC, avec certaines caractéristiques proches du DT1 et d'autres du DT2.

Le diagnostic de cette pathologie est difficile mais important pour une prise en charge optimale. En effet, les hypoglycémies fréquentes (61,5% des patients) et parfois sévères dans les premiers mois suivant la découverte du DATC nécessitent une adaptation rapide du schéma thérapeutique. Il parait donc indispensable de proposer aux patients DATC une surveillance rapprochée durant cette période.

Au cours de l'évolution de cette pathologie les rechutes cétosiques sont habituelles, mais celles-ci n'ont pu être observées dans notre étude (courte période de suivi des patients).

Les recherches doivent être poursuivies afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques du DATC et améliorer la prise en charge des patients.

VII. ANNEXES

A. CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE DES DIABETES SELON L'ADA (52)

I. Type 1 diabetes (β-cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)

A. Immune mediated

B. Idiopathic

II. Type 2 diabetes (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)

III. Other specific types

A. Genetic defects of b-cell function : MODY, Transient neonatal diabetes, Permanent neonatal diabetes, Mitochondrial DNA, Others

B. Genetic defects in insulin action : Type A insulin resistance, Leprechaunism, Rabson-Mendenhall syndrome, Lipoatrophic diabetes, Others

C. Diseases of the exocrine pancreas : Pancreatitis, Trauma/pancreatectomy, Neoplasia, Cystic fibrosis, Hemochromatosis, Fibrocalculous pancreatopathy, Others

D. Endocrinopathies : Acromegaly, Cushing's syndrome, Glucagonoma, Pheochromocytoma, Hyperthyroidism, Somatostatinoma, Aldosteronoma, Others

E. Drug or chemical induced : Vacor, Pentamidine, Nicotinic acid, Glucocorticoids, Thyroid hormone, Diazoxide, β-Adrenergic agonists, Thiazides, Dilantin, ɣ-Interferon, Others

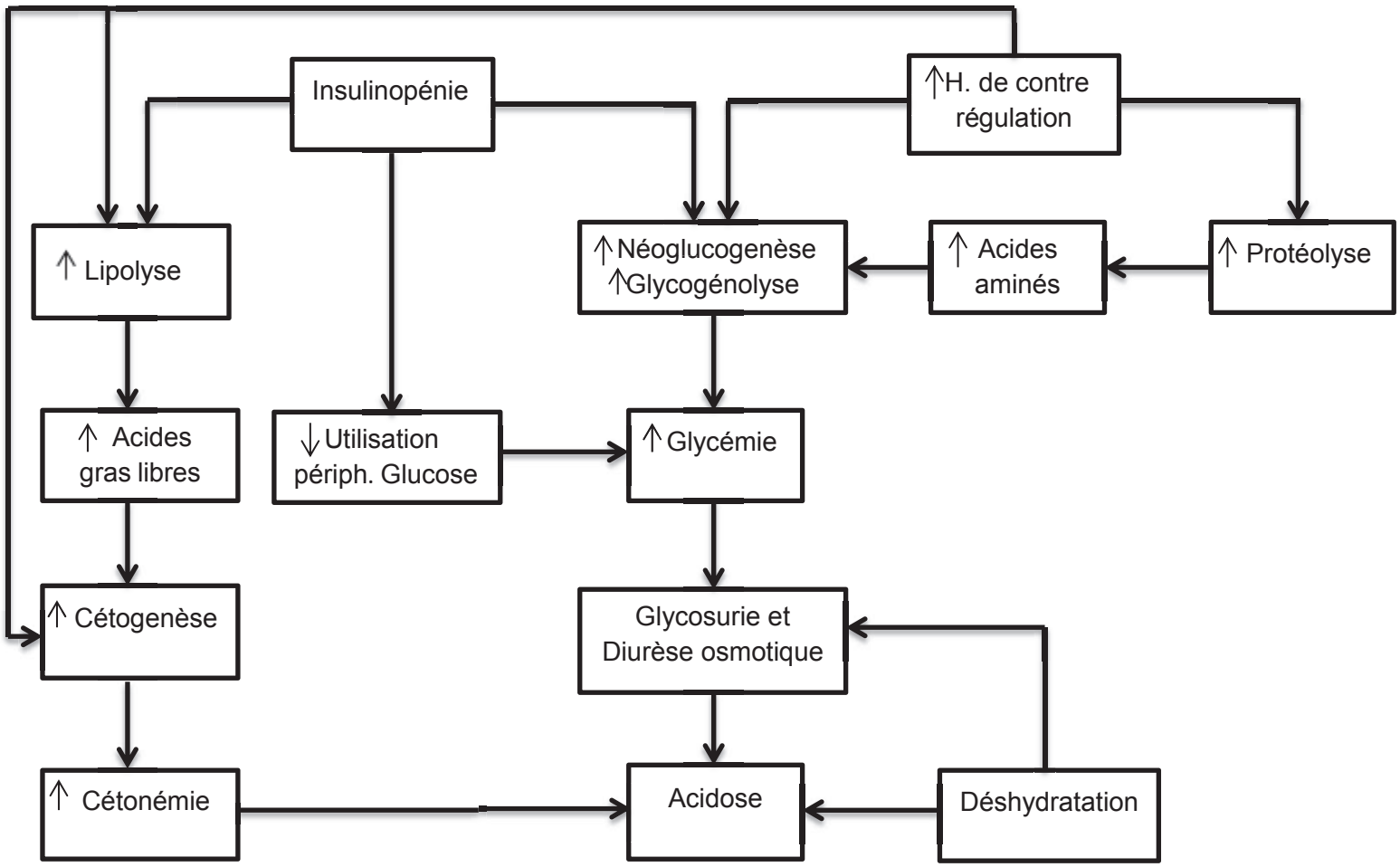
F. Infections : Congenital rubella, Cytomegalovirus, Others

G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes : "Stiff-man" syndrome, Anti-insulin receptor antibodies, Others

H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes : Down syndrome, Klinefelter syndrome, Turner syndrome, Wolfram syndrome, Friedreich ataxia, Huntington chorea, Laurence-Moon-Biedl syndrome, Myotonic dystrophy, Porphyria, Prader-Willi syndrome, Others

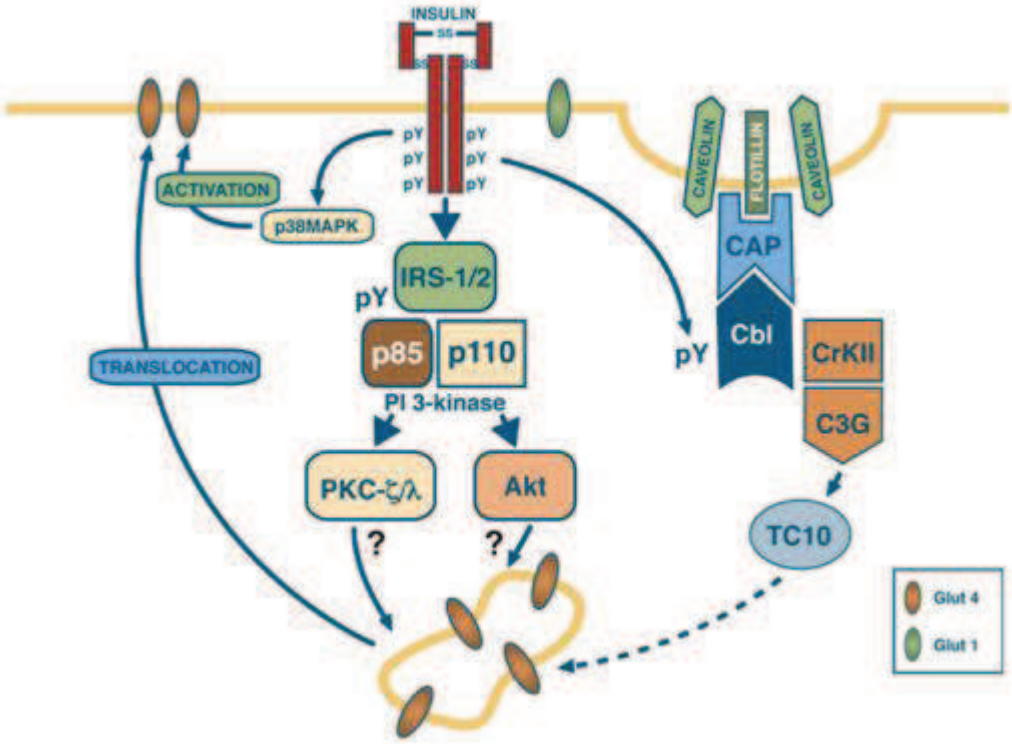
IV. Gestational diabetes mellitus

B. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACIDOCETOSE DIABETIQUE



C. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA SIGNALISATION INTRACELLULAIRE DE L'INSULINE (62)

L'insuline se fixe à son récepteur cellulaire puis suite à une cascade de réactions enzymatiques, elle entraine indirectement la translocation du transporteur du glucose GLUT 4, des vésicules intracellulaires jusqu'à la membrane plasmatique. Ceci permet l'entrée du glucose dans la cellule. L'Akt-2 est impliquée dans ce processus.



D. CLASSIFICATION DU SYSTEME Aβ (54)

Table 1: Clinical characteristics of the 294 patients

Data are means ± SD, means ± SD (range), and n (%).

Age at presentation	38 ± 11
Age at diagnosis of diabetes	33 ± 14
Years with diabetes (range)	4.1 ± 7.3 (0–45)
Male	175 (60)
Ethnicity	
African American	132 (45)
Hispanic	128 (44)
Caucasian	32 (11)
Asian	2 (<1)
Precipitating factor	
Acute illness	54 (18)
Noncompliance	105 (36)
New-onset diabetes (unprovoked DKA)	135 (46)
BMI (kg/m^2)	29.4 ± 8.7 (16.9–63.9)
Distribution of BMI	
Lean (BMI < 25 kg/m^2)	112 (39)
Overweight (BMI 25–29.9 kg/m^2)	69 (24)
Obese (BMI ≥30 kg/m^2)	109 (37)
Baseline A1C	13.4 ± 2.5

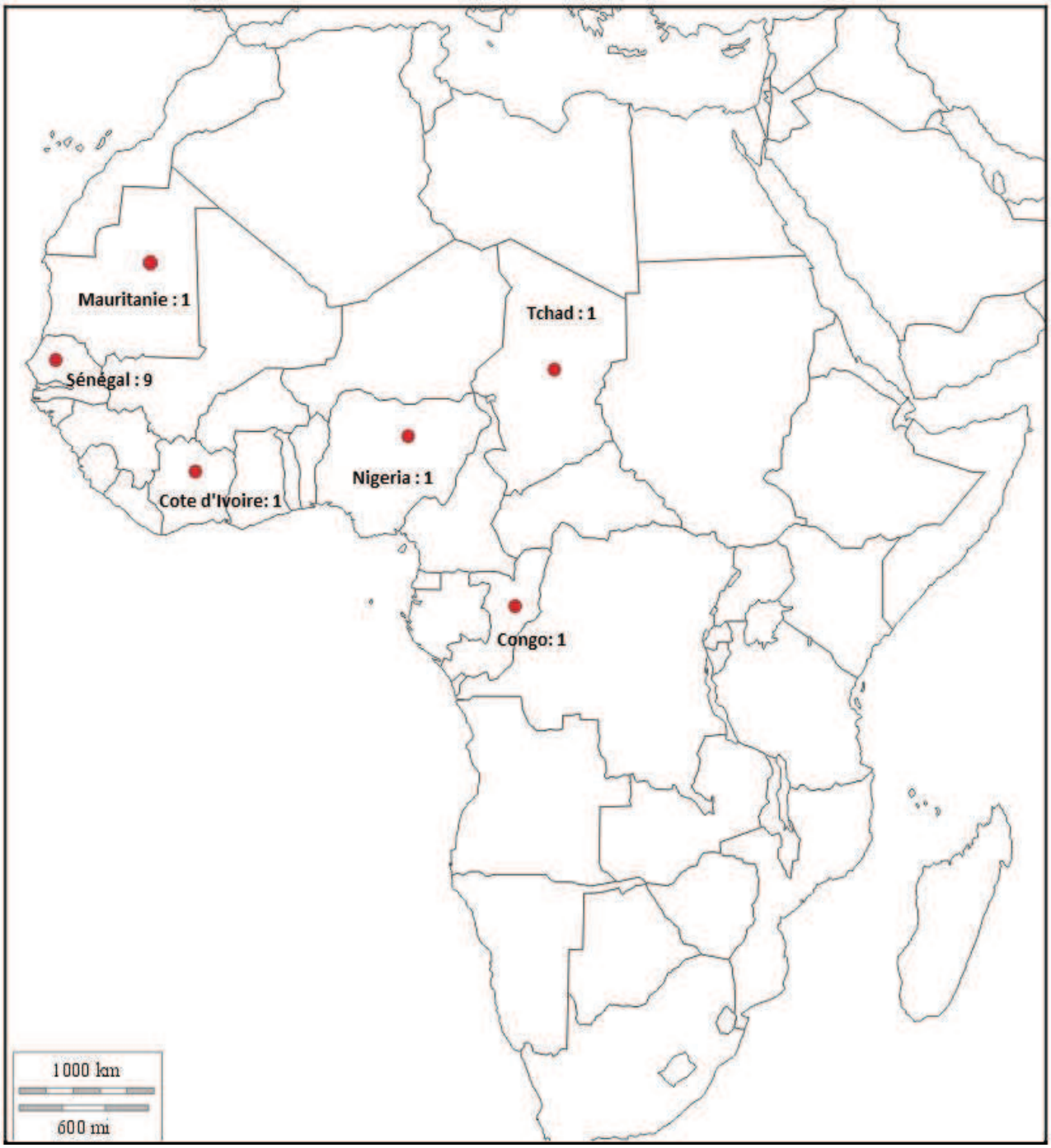
Table 2: Distribution of KPD subtypes by the four classification schemes

	All 294 subjects presenting with DKA followed for >12 months	Subset of 135 patients with new-onset diabetes
Aβ		
A+β+	5%	7%
A−β+	55%	74%
A+β−	19%	6%
A−β−	21%	13%
Modified ADA (french)		
KPD-NID	19%	23%
KPD-ID	57%	64%
Type 1a	24%	13%
BMI based		
Lean	63%	36%
Obese	37%	64%
ADA		
Type 1a	24%	13%
Type 1b	76%	87%

Table 3: Accuracy of the four classification schemes in defining KPD

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
All 294 subjects presenting with DKA				
Aβ	99.4	95.9	97.1	99.2
Modified ADA (french)	31.6	99.2	98.2	51.1
BMI based	67.3	85.8	78.6	77.2
ADA	48.8	94.2	71.9	28.1
135 subjects presenting with DKA and new-onset diabetes				
Aβ	99.1	95.5	99.1	95.5
Modified ADA (french)	34.5	100	100	22.5
BMI based	72.2	76.2	94.3	33.3
ADA	89.7	22.7	85.9	29.4

E. REPRESENTATION CARTOGRAPHIQUE DES ORIGINES DES PATIENTS DATC DE L'ETUDE



VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes Research and Clinical Practice. 2014 ; 103(2):137‑49.

2. Winter WE, Maclaren NK, Riley WJ, Clarke DW, Kappy MS, Spillar RP. Maturity-Onset Diabetes of Youth in Black Americans. New England Journal of Medicine. 1987 ; 316(6):285-91.

3. Dodu SR. Diabetes in the tropics. BMJ. 1967 ; 2(5554):747‑50.

4. Adadevoh BK. « Temporary diabetes » in adult Nigerians. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1968 ; 62(4):528‑30.

5. Oli JM. Remittant diabetes mellitus in Nigeria. Trop Geogr Med. 1978 ; 30(1):57‑62.

6. Banerji MA, Chaiken RL, Huey H, Tuomi T, Norin AJ, Mackay IR, *et al.* GAD Antibody Negative NIDDM in Adult Black Subjects with Diabetic Ketoacidosis and Increased Frequency of Human Leukocyte Antigen DR3 and DR4: Flatbush. Diabetes. 1994 ; 43(6):741‑5.

7. Umpierrez GE, Woo W, Hagopian WA, Isaacs SD, Palmer JP, Gaur LK, *et al.* Immunogenetic analysis suggests different pathogenesis for obese and lean African-Americans with diabetic ketoacidosis. Dia Care. 1999 ; 22(9):1517‑23.

8. Aizawa T, Katakura M, Taguchi N, Kobayashi H, Aoyagi E, Hashizume K, *et al.* Ketoacidosis-onset noninsulin dependent diabetes in Japanese subjects. The American journal of the medical sciences. 1995 ; 310(5):198‑201.

9. Tan KC, Mackay IR, Zimmet PZ, Hawkins BR, Lam KS. Metabolic and immunologic features of Chinese patients with atypical diabetes mellitus. Dia Care. 2000 ; 23(3):335‑8.

10. Pitteloud N, Philippe J. Characteristics of Caucasians type 2 diabetic patients during ketoacidosis and at follow-up. Schweizerische Medizinische Wochenschrift. 2000 ; 130(16):576‑82.

11. Balasubramanyam A, Zern JW, Hyman DJ, Pavlik V. New profiles of diabetic ketoacidosis: type 1 vs type 2 diabetes and the effect of ethnicity. Archives of internal medicine. 1999 ; 159(19):2317‑22.

12. Westphal SA. The occurrence of diabetic ketoacidosis in non-insulin-dependent diabetes and newly diagnosed diabetic adults. The American Journal of Medicine. 1996 ; 101(1):19‑24.

13. Piñero-Piloña A, Litonjua P, Aviles-Santa L, Raskin P. Idiopathic Type 1 Diabetes in Dallas, Texas A 5-year experience. Dia Care. 2001 ; 24(6):1014‑8.

14. Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Mbanya JC, Gautier JF. Diabetes in Africans. Part 1: epidemiology and clinical specificities. Diabetes & metabolism. 2001 ; 27(6):628‑34.

15. Nalini R, Gaur LK, Maldonado M, Hampe CS, Rodriguez L, Garza G, *et al.* HLA Class II Alleles Specify Phenotypes of Ketosis-Prone Diabetes. Dia Care. 2008 ; 31(6):1195‑200.

16. Nalini R, Ozer K, Maldonado M, Patel SG, Hampe CS, Guthikonda A, *et al.* Presence or absence of a known diabetic ketoacidosis precipitant defines distinct syndromes of « A-β+ » ketosis-prone diabetes based on long-term β-cell function, human leukocyte antigen class II alleles, and sex predilection. Metabolism. 2010 ; 59(10):1448‑55.

17. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative Review: Ketosis-Prone Type 2 Diabetes Mellitus. Ann Intern Med. 2006 ; 144(5):350‑7.

18. Umpierrez G, Casals MMC, Gebhart SSP, Mixon PS, Clark WS, Phillips L. Diabetic Ketoacidosis in Obese African-Americans. Diabetes. 1995 ; 44(7):790‑5.

19. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, Riveline J-P, Kevorkian J-P, Vaisse C, *et al.* Ketosis-Prone Type 2 Diabetes in Patients of Sub-Saharan African Origin

Clinical Pathophysiology and Natural History of β-Cell Dysfunction and Insulin Resistance. Diabetes. 2004 ; 53(3):645‑53.

20. Gosmanov AR, Smiley D, Robalino G, Siqueira JM, Peng L, Kitabchi AE, *et al.* Effects of Intravenous Glucose Load on Insulin Secretion in Patients With Ketosis-Prone Diabetes During Near-Normoglycemia Remission. Dia Care. 2010 ; 33(4):854‑60.

21. Greenbaum CJ, Havel PJ, Taborsky GJ, Klaff LJ. Intra-islet insulin permits glucose to directly suppress pancreatic A cell function. J Clin Invest. 1991 ; 88(3):767‑73.

22. Xu E, Kumar M, Zhang Y, Ju W, Obata T, Zhang N, *et al.* Intra-islet insulin suppresses glucagon release via GABA-GABA A receptor system. Cell metabolism. 2006 ; 3(1):47‑58.

23. Choukem S-P, Sobngwi E, Boudou P, Fetita L-S, Porcher R, Ibrahim F, *et al.* β- and α-Cell Dysfunctions in Africans With Ketosis-Prone Atypical Diabetes During Near-Normoglycemic Remission. Dia Care. 2013 ; 36(1):118‑23.

24. Choukem S-P, Sobngwi E, Fetita L-S, Boudou P, Kerviler ED, Boirie Y, *et al.* Multitissue Insulin Resistance Despite Near-Normoglycemic Remission in Africans With Ketosis-Prone Diabetes. Dia Care. 2008 ; 31(12):2332‑7.

25. Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Mbanya JC, Gautier JF. Diabetes in Africans. Part 2: Ketosis-prone atypical diabetes mellitus. Diabetes & metabolism. 2002 ; 28(1):5‑12.

26. Umpierrez GE, Clark WS, Steen MT. Sulfonylurea Treatment Prevents Recurrence of Hyperglycemia in Obese African-American Patients With a History of Hyperglycemic Crises. Dia Care. 1997 ; 20(4):479‑83.

27. Shih DQ, Screenan S, Munoz KN, Philipson L, Pontoglio M, Yaniv M, *et al.* Loss of HNF-1α Function in Mice Leads to Abnormal Expression of Genes Involved in Pancreatic Islet Development and Metabolism. Diabetes. 2001 ; 50(11):2472‑80.

28. Navalón-García K, Mendoza-Alcantar L, Díaz-Vargas ME, Martínez-Godínez MA, Reyna-Garfias H, Aguilar-Salinas CA, *et al.* HNF-1α G574S is a functional variant with decreased transactivation activity. Diabetic Medicine. 2006 ; 23(12):1295‑300.

29. Boutin P, Gresh L, Cisse A, Hara M, Bell G, Babu S, *et al.* Missense mutation Gly574Ser in the transcription factor HNF-1alpha is a marker of atypical diabetes mellitus in African-American children. Diabetologia. 1999 ; 42(3):380‑1.

30. Mauvais-Jarvis DF, Boudou P, Sobngwi E, Riveline JP, Kevorkian JP, Villette JM, *et al.* The polymorphism Gly574Ser in the transcription factor HNF-1α is not a marker of adult-onset ketosis-prone atypical diabetes in Afro-Caribbean patients. Diabetologia. 2003 ; 46(5):728‑9.

31. Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Torres M, Oliver G, Gruss P. The Pax4 gene is essential for differentiation of insulin-producing β cells in the mammalian pancreas. Nature. 1997 ; 386(6623):399‑402.

32. Biason-Lauber A, Boehm B, Lang-Muritano M, Gauthier BR, Brun T, Wollheim CB, *et al.* Association of childhood type 1 diabetes mellitus with a variant of PAX4: possible link to beta cell regenerative capacity. Diabetologia. 2005 ; 48(5):900‑5.

33. Brun T, Wollheim CB, Gauthier BR. Pax4, un allié des cellules bêta contre le diabète? médecine/sciences. 2005 ; 21(4):358‑9.

34. Mauvais-Jarvis F, Smith SB, May CL, Leal SM, Gautier J-F, Molokhia M, *et al.* PAX4 gene variations predispose to ketosis-prone diabetes. Hum Mol Genet. 2004 ; 13(24):3151‑9.

35. Jensen JN, Hansen L, Ekstrøm CT, Pociot F, Nerup J, Hansen T, *et al.* Polymorphisms in the neurogenin 3 gene (NEUROG) and their relation to altered insulin secretion and diabetes in the Danish Caucasian population. Diabetologia. 2001 ; 44(1):123-6.

36. Louet J-F, Smith SB, Gautier J-F, Molokhia M, Virally M-L, Kevorkian J-P, *et al.* Gender and neurogenin3 influence the pathogenesis of ketosis-prone diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2008 ; 10(10):912‑20.

37. Umpierrez G, Smiley D, Gosmanov A, Thomason D. Ketosis-Prone Type 2 Diabetes: Effect of Hyperglycemia on β-Cell Function and Skeletal Muscle Insulin Signaling. Endocrine Practice. 2007 ; 13(3):283‑90.

38. Osman AA, Pendergrass M, Koval J, Maezono K, Cusi K, Pratipanawatr T, *et al.* Regulation of MAP kinase pathway activity in vivo in human skeletal muscle. American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism. 2000 ; 278(6):E992 ‑9.

39. Cefalu WT. Insulin Resistance: Cellular and Clinical Concepts. Exp Biol Med (Maywood). 2001 ; 226(1):13‑26.

40. Gosmanov AR, Umpierrez GE, Karabell AH, Cuervo R, Thomason DB. Impaired expression and insulin-stimulated phosphorylation of Akt-2 in muscle of obese patients with atypical diabetes. American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism. 2004 ; 287(1):E8‑15.

41. Gosmanov AR, Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell AH, Thomason DB. Beta cell function and muscle insulin signaling in obese African Americans with atypical diabetes. Diabetes. 2003 ; 52(Suppl 1):A287.

42. Umpierrez GE, Smiley D, Robalino G, Peng L, Gosmanov AR, Kitabchi AE. Lack of Lipotoxicity Effect on β-Cell Dysfunction in Ketosis-Prone Type 2 Diabetes. Dia Care. 2010 ; 33(3):626‑31.

43. Carpentier A, Mittelman SD, Bergman RN, Giacca A, Lewis GF. Prolonged elevation of plasma free fatty acids impairs pancreatic bêta-cell function in obese nondiabetic humans but not in individuals with type 2 diabetes. Diabetes. 2000 ; 49(3):399‑408.

44. Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, Pratipanawatr T, Berria R, Pratipanawatr W, *et al.* A Sustained Increase in Plasma Free Fatty Acids Impairs Insulin Secretion in Nondiabetic Subjects Genetically Predisposed to Develop Type 2. Diabetes. 2003 ; 52(10):2461‑74.

45. Tanaka Y, Gleason CE, Tran POT, Harmon JS, Robertson RP. Prevention of glucose toxicity in HIT-T15 cells and Zucker diabetic fatty rats by antioxidants. PNAS. 1999 ; 96(19):10857‑62.

46. Laight DW, Desai KM, Gopaul NK, Änggård EE, Carrier MJ. Pro-oxidant challenge in vivo provokes the onset of NIDDM in the insulin resistant obese Zucker rat. British Journal of Pharmacology. 1999 ; 128(2):269‑71.

47. Sobngwi E, Gautier J-F, Kevorkian J-P, Villette J-M, Riveline J-P, Zhang S, *et al.* High Prevalence of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency without Gene Mutation Suggests a Novel Genetic Mechanism Predisposing to Ketosis-Prone Diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005 ; 90(8):4446‑51.

48. Sobngwi E, Choukem SP, Agbalika F, Blondeau B, Fetita L-S, Lebbe C, *et al.* Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus and human herpesvirus 8 infection in sub-Saharan Africans. JAMA. 2008 ; 299(23):2770‑6.

49. Tesfaye S, Cullen DR, Wilson RM, Woolley PD. Diabetic ketoacidosis precipitated by genital herpes infection. Diabetes research and clinical practice. 1991 ; 13(1):83‑4.

50. Deocampo A, Bradford BJ. Genital herpes and diabetic ketoacidosis : A patient Report. Commentary. Clinical pediatrics. 1999 ; 38(11):661‑3.

51. Schulz TF. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8): epidemiology and pathogenesis. J Antimicrob Chemother. 2000 ; 45(suppl 4):15‑27.

52. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2013 ; 36(Supplement_1):S67‑74.

53. Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, D'Amico S, Iyer D, Hammerle LP, *et al.* Ketosis-Prone Diabetes: Dissection of a Heterogeneous Syndrome Using an Immunogenetic and β-Cell Functional Classification, Prospective Analysis, and Clinical Outcomes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003 ; 88(11):5090‑8.

54. Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez L, Hampe CS, Gaur L, Lernmark Å, *et al.* Accuracy and Predictive Value of Classification Schemes for Ketosis-Prone Diabetes. Dia Care. 2006 ; 29(12):2575‑9.

55. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of Ketosis-Prone Diabetes Mellitus. Endocrine Reviews. 2008 ; 29(3):292‑302.

56. Oak S, Gaur LK, Radtke J, Patel R, Iyer D, Ram N, *et al.* Masked and Overt Autoantibodies Specific to the DPD Epitope of 65-kDa Glutamate Decarboxylase (GAD65-DPD) Are Associated With Preserved β-Cell Functional Reserve in Ketosis-Prone Diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014 ; 99(6):E1040‑4.

57. Sobngwi E, Vexiau P, Levy V, Lepage V, Mauvais-Jarvis F, Leblanc H, *et al.* Metabolic and immunogenetic prediction of long-term insulin remission in African patients with atypical diabetes. Diabetic Medicine. 2002 ; 19(10):832-5.

58. Maldonado MR, Otiniano ME, Cheema F, Rodriguez L, Balasubramanyam A. Factors associated with insulin discontinuation in subjects with ketosis-prone diabetes but preserved β-cell function. Diabetic Medicine. 2005 ; 22(12):1744-50.

59. Fourcade L, Paule P, Mafart B. Hypertension artérielle en Afrique Subsaharienne Actualité et perspectives. Médecine tropicale. 2007 ; 67(7):559-67.

60. Umpierrez GE. Ketosis-Prone Type 2 Diabetes Time to revise the classification of diabetes. Diabetes Care. 2006 ; 29(12):2755‑7.

61. Fernández C, Giménez M, Díaz G, Conget I. Accuracy and Predictive Value of Classification Schemes for Ketosis-Prone Diabetes Response to Balasubramanyam *et al.* Dia Care. 2007 ; 30(9):e96‑e96.

62. Bergeron S. La régulation du métabolisme du glucose par la protéine tyrosine phosphatase SHP-1. Université Laval ; 2007.

RESUME

Introduction : Depuis quelques décennies, des études rapportent l'existence d'un diabète « atypique » prédominant dans les populations d'origine africaine. Ce diabète a des caractéristiques particulières compliquant sa prise en charge et sa classification. Il a été nommé « diabète atypique à tendance cétosique » (DATC) dans notre étude. L'objectif principal était d'étudier le phénotype des patients DATC originaires d'Afrique subsaharienne et leur prise en charge thérapeutique dans notre département.

Méthodes : Cette étude rétrospective comparait 16 patients DATC originaires d'Afrique subsaharienne, avec 16 diabétiques de type 1 (DT1) et 16 diabétiques de type 2 (DT2) non appariés. Les patients étaient tous hospitalisés à la découverte du diabète et suivis pendant quelques mois. Les données cliniques, biologiques et thérapeutiques ont été analysées dans ces 3 groupes.

Résultats : 75% des patients DATC étaient des hommes. L'âge moyen de découverte des DATC (42,9 ± 3,7 ans) était significativement différent des DT1 (32,1 ± 2,6 ans). Le poids, l'IMC (24,9 ± 1 kg/m²) et le périmètre abdominal (90 ± 3 cm) étaient supérieurs à ceux des DT1 et significativement inférieurs aux DT2. Au cours du suivi, il y a eu une reprise de poids pour les DATC et les DT1, contrairement aux DT2. Biologiquement, la glycémie initiale moyenne était plus haute dans le groupe DATC (5,4 ± 0,5 g/l). Dans les 3 groupes, la découverte du diabète s'est principalement faite sur un mode cétosique, avec une valeur élevée de l'HbA1C (environ 13%). Lors du suivi, le taux d'HbA1C a significativement diminué chez les DATC (6,4 ± 0,3 % avec p< 0,001). Sur le plan thérapeutique, les patients DATC sont sortis de l'hôpital sous insuline (87,5%) avec une forte dose moyenne (0,66 ± 0,08 unités/kg/J). Il y avait une différence significative avec les DT2 sur ces données. Dans le groupe DATC, l'insulinothérapie et la prescription de sulfamides hypoglycémiants étaient moins fréquentes au bout de quelques mois, et la dose moyenne d'insuline significativement inférieure à la dose initiale (p= 0,007). La fréquence de patients DATC atteints d'hypoglycémies durant le suivi était élevée (61,5%).

Conclusion : Cette étude confirme le phénotype complexe des patients DATC originaires d'Afrique subsaharienne, proche du DT1 sur certains aspects et du DT2 sur d'autres. Les hypoglycémies fréquentes chez les DATC et parfois sévères, nécessitent une surveillance particulière. Il est donc important de diagnostiquer ce diabète afin d'adapter le suivi et le traitement. D'autres recherches semblent nécessaires pour comprendre les mécanismes physiopathologiques du DATC et améliorer sa prise en charge.

Mots clés : diabète ; atypique ; Africain ; tendance à la cétose.