



HAL
open science

Étude de différences phénotypiques d'une population de patients diabétiques de type 1 lent en fonction de leurs immunotypes

Stéphanie Telo

► **To cite this version:**

Stéphanie Telo. Étude de différences phénotypiques d'une population de patients diabétiques de type 1 lent en fonction de leurs immunotypes . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01633847

HAL Id: dumas-01633847

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01633847v1>

Submitted on 13 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE

**ETUDE DES DIFFERENCES PHENOTYPIQUES D'UNE POPULATION
DE PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE 1 LENT EN FONCTION DE
LEURS IMMUNOTYPES**

Thèse d'exercice de Médecine présentée et soutenue publiquement

Le 31 août 2017

Par Stéphanie TELO

Née le 7 juin 1989 à Nice

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Médecine

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Patrick FENICHEL

Assesseurs : Monsieur le Professeur Bertrand CANIVET

Monsieur le Professeur Jean-Louis SADOUL

Madame le Docteur Viviane QUEYREL

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Nicolas CHEVALIER

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION	14
II.	MATERIELS ET METHODES	19
	1. Recueil de données	19
	2. Méthodes d'analyse statistique	22
III.	RESULTATS	23
	1. Constitution de notre cohorte	23
	2. Type d'anticorps	25
	3. Evaluation au diagnostic	25
	3.1. Age au diagnostic de diabète	25
	3.2. Sexe des patients	27
	3.3. Délai diagnostic diabète-diabète de type 1 lent	28
	3.4. Origine ethnique	29
	3.5. Antécédents familiaux de diabète	31
	3.6. Présence d'autres maladies auto-immunes	33
	3.7. Indice de masse corporelle	35
	3.8. Evaluation des paramètres métaboliques	37
	3.8.1. Hémoglobine glyquée	37
	3.8.2. Evaluation des réserves insuliniques	38
	3.8.3. Bilan lipidique	39
	3.9. Evaluation de la fonction rénale au diagnostic	40
	3.9.1. Débit de filtration glomérulaire	40
	3.9.2. Microalbuminurie	42

4.	Prise en charge thérapeutique	43
4.1.	Durée du traitement sans insuline	43
4.2.	Type du premier traitement insulinique	44
5.	Devenir des patients	45
5.1.	Indice de masse corporelle	45
5.2.	Hémoglobine glyquée	46
5.3.	Traitement	46
5.4.	Apparition de complications	48
IV.	DISCUSSION	49
1.	Biais potentiels de notre étude	50
2.	Concernant notre cohorte de patients	51
2.1.	Type d'anticorps	51
2.2.	Caractéristiques démographiques de notre cohorte	53
2.3.	Antécédents familiaux de diabète	54
2.4.	Présence d'autres maladies auto-immunes	54
2.5.	Indice de masse corporelle	55
2.6.	Le bilan du métabolisme glucidique et l'évaluation de la fonction rénale ...	56
2.7.	Délai diagnostique diabète-diabète de type 1 lent	57
3.	Implications cliniques thérapeutiques	58
4.	Conduite à tenir en pratique	60
V.	CONCLUSION	62
VI.	BIBLIOGRAPHIE	64

I. INTRODUCTION

Le diabète sucré est défini par une hyperglycémie chronique due à une carence en insuline et/ou une insulino-résistance.

Sa prévalence ne cesse d'augmenter, passant de 4,7 % de la population adulte dans le monde en 1980 à 8,5 % en 2014. On estime ainsi que dans le monde, 108 millions d'adultes étaient diabétiques en 1980, contre 422 millions en 2014 (65). Cette progression a été plus marquée dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires que dans les pays à revenus élevés, notamment cette dernière décennie. Selon une estimation de l'IDF (*International Diabetes Federation*), le diabète pourrait atteindre 640 millions de personnes en 2040, soit 1 adulte sur 10. En France, la prévalence atteint 4,4 millions de personnes en 2016 (55).

Il s'agit d'une maladie chronique grave qui représente, avec les maladies cardiovasculaires, les cancers et les maladies respiratoires, l'une des quatre maladies non transmissibles prioritaires ciblées par les dirigeants mondiaux, constituant ainsi un enjeu prioritaire pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans son programme mondial de santé publique (65).

L'impact socio-économique est majeur, lié en particulier à la morbi-mortalité qu'il engendre. En effet, si cette hyperglycémie chronique n'est pas bien contrôlée, elle peut être responsable de nombreuses complications micro et macro-angiopathiques entraînant une destruction irréversible de certaines fonctions. Ceci augmente notamment le risque de maladie cardio-vasculaires (le diabète étant la deuxième cause d'accident cardio-vasculaire), de maladie rénale chronique, de rétinopathie

(1ère cause de cécité avant 65 ans, 2% de cécité chez les patients diabétiques) et de neuropathie périphérique avec risque de plaies et d'amputations (1ère cause d'amputation non traumatique en France) (55). C'est ainsi qu'il est responsable de plus de 5,1 millions de décès par an dans le monde, soit 14000 morts par jour, 1 toutes les 7 secondes (55, 60). D'un point de vue financier, le diabète est responsable de coûts directs et indirects estimés à environ 16,7 milliards d'euros en France, 137 milliards d'euros en Europe soit 9 % des dépenses de santé et jusqu'à 591,7 milliards d'euros dans le monde (55).

Il existe plusieurs types de diabète sucré dont la physiopathologie, l'incidence, le mode de révélation et l'évolution naturelle diffèrent. Selon la classification de l'ADA (*American Diabetes Association*) (53), nous citerons :

1. Le diabète de type 1, lié à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices : les cellules béta des îlots de Langerhans pancréatiques, entraînant une carence en insuline ;
2. Le diabète de type 2, de loin le plus fréquent, principalement lié à une insulino-résistance associé à une perte progressive de l'insulino-sécrétion des cellules béta pancréatiques ;
3. Le diabète gestationnel, correspondant à un trouble de la tolérance glucidique, plus ou moins sévère, diagnostiquée au cours de la grossesse, au 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre, quelle que soit son évolution ultérieure ;
4. Les autres types de diabètes spécifiques :
 - Les diabètes génétiques liés à un défaut fonctionnel des cellules béta pancréatiques : Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY 1 à 6), diabètes mitochondriaux,...
 - Les diabètes génétiques liés à un défaut d'action de l'insuline : Lepréchaunisme, Diabètes lipoatrophiques,...
 - Les diabètes secondaires à des pancréatopathies : pancréatites, traumatisme pancréatique, pancréatectomie, néoplasie pancréatique,...

- Les diabètes secondaires à des endocrinopathies : acromégalie, syndrome de Cushing, glucagonome, hyperthyroïdie, phéochromocytome, somatostatine,...
- Les diabètes iatrogènes : corticothérapie, antirétroviraux, immunosuppresseurs, neuroleptiques atypiques,...
- Les diabètes secondaires à des infections : rubéole congénitale, cytomégalovirus,...
- Des formes moins classiques de diabète immunitaire : syndrome de Stiff-man, anticorps anti-récepteurs à l'insuline,...
- Des syndromes génétiques pouvant être associés à des diabètes : trisomie 21, syndrome de Klinefelter, syndrome de Turner, syndrome de Wolfram, syndrome de Prader-Willi, ataxie de Friedreich, chorée de Huntington, syndrome de Laurence-Moon-Biedl, la porphyrie,...

On dit classiquement que le diabète de type 1 survient chez un patient jeune, mince, sans antécédents familiaux, de façon bruyante et qu'il nécessite une insulinothérapie dès le début de la maladie en raison de l'importante destruction auto-immune des cellules bêta pancréatiques et donc l'insulinopénie qui en résulte. Par opposition, le diabète de type 2 survient en général chez un sujet d'âge plus mûr, en surpoids voire obèse, présentant une insulino-résistance et avec des antécédents familiaux de diabète. Les traitements de première intention seront pour lui d'abord les mesures hygiéno-diététiques, les antidiabétiques oraux et les analogues du GLP1. La place de l'insuline ne viendra qu'après échec ou contre-indication de ces traitements.

Mais en réalité, tout un éventail clinique pourrait être décrit et parmi des patients ayant un phénotype de diabète de type 2, certains sont en réalité de vrais diabétiques de type 1. C'est ce que l'on nomme le diabète de type 1 lent ou LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*). Celui-ci répond à la définition du diabète de type 1 par la présence d'au moins un anticorps témoignant

d'une auto-immunité dirigée contre le pancréas mais se révèle à un âge plus avancé et ne nécessite pas immédiatement le recours à une insulinothérapie.

La prévalence du LADA n'est pas encore bien définie et varie selon les études notamment en raison de potentiels biais de sélection mais elle est très probablement sous-estimée par la méconnaissance du statut auto-immun de certains patients initialement étiquetés diabétiques de type 2 d'après leur phénotype et le mode de révélation de leur diabète. Sa fréquence varie selon les études et les pays mais semble être plus élevée dans les pays nord européens que dans les pays du sud de l'Europe, d'Asie ou d'Amérique du Nord (28). L'étude européenne *Action LADA 7* (18) a estimé à 9,7 % la prévalence du LADA dans sa cohorte de patients initialement étiquetés diabétiques de type 2. Cette valeur est corrélée à celle retrouvée dans l'étude *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) à 10%.

Le LADA partage des caractéristiques immunologiques et génétiques communes au diabète de type 1 et au diabète de type 2 (42). De nombreuses études s'y sont intéressées, décrivant des populations de patients atteints en les comparant au diabète de type 1 ou 2. On sait ainsi que les patients LADA, comparativement aux diabétiques de type 2, ont tendance à avoir un début de la maladie à un âge plus précoce, un indice de masse corporelle plus faible avec moins de cas de syndromes métaboliques, une prévalence plus élevée d'autres maladies auto-immunes, un diabète moins bien équilibré et une nécessité de recours à une insulinothérapie plus précoce. Par rapport aux diabétiques de types 1, le LADA entraîne une destruction plus lente des cellules bêta pancréatiques, d'où un âge plus avancé de début de la maladie et une insulinothérapie requise plus tardivement. Il y a aussi moins de susceptibilité génétique HLA et moins d'auto-anticorps multiples.

Sur le plan immunologique, les anticorps anti-GAD (*anti-acide glutamique décarboxylase 65*), sont les plus fréquemment présents chez les patients atteints de LADA, mais d'autres autoanticorps sont aussi retrouvés, notamment les anti-IA2 (*anti-Islet Antigen number 2*), les ICA (*anti-îlots de Langerhans*), les IAA (*anti-insuline*) et les anti-ZnT8 (*anti-transporteur du zinc n°8*). Peu d'études se sont concentrées sur le type d'anticorps au sein de ces populations et leurs conséquences sur le plan immunologique et clinique.

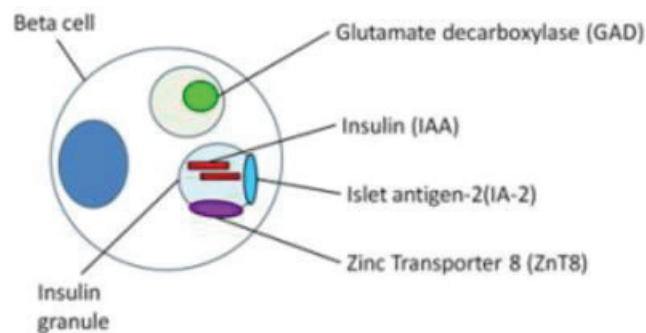


Figure 1 : Cibles des anticorps au niveau de la cellule bêta pancréatique

School of Clinical Sciences - University of Bristol (54)

Devant la très grande hétérogénéité phénotypique parmi les patients atteints de LADA, nous avons voulu tenter de mieux préciser leurs phénotypes en fonction de leur immunotypage. L'objectif de notre étude est donc de comparer les différences phénotypiques et le devenir d'une population de patients diabétiques de type 1 lent (équilibre glycémique, poids et apparition de complications), en fonction de leur statut auto-immun par rapport aux anticorps anti-GAD et anti-IA2.

II. MATERIELS ET METHODES

1. Recueil de données

Notre étude, rétrospective, monocentrique, a été réalisée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nice. Les patients ont été sélectionnés parmi des patients diabétiques ayant été hospitalisés dans les services d'endocrinologie-diabétologie des hôpitaux Archet et Pasteur du CHU de Nice.

Le diabète était défini selon les critères établis par l'Organisation Mondiale de la Santé :

- Glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l, confirmé à deux reprises,
- Ou glycémie ≥ 2 g/l, à n'importe quel moment de la journée, associé à des signes cliniques d'hyperglycémie.

Les critères d'inclusion étaient ceux définis par l'étude Action LADA (18) :

- Avoir un diabète déclaré après l'âge de 30 ans,
- Avoir la présence d'au moins un anticorps positif parmi les anti-GAD ou les anti-IA2,
- L'absence de traitement par insuline au moins pendant les 6 premiers mois suivant la découverte du diabète. Les patients pouvaient donc avoir bénéficié d'un traitement par mesures hygiéno-diététiques, anti-diabétiques oraux et/ou analogues du GLP-1 injectable.

Pour cela, nous avons pu obtenir, grâce à une recherche dans le logiciel du laboratoire d'hormonologie du CHU, le listing de tous les dosages d'anticorps anti-GAD et anti-IA2 ayant été réalisés entre le 01/11/2006, date de la création de ce logiciel et le 21/11/2016.

Le critère de jugement principal était l'étude des différences phénotypiques de nos patients selon leur statut auto-immun. Pour cela, nous avons constitué trois groupes, selon le type d'anticorps présent : AGAD (anticorps anti-GAD), AIA2 (anticorps anti-IA2) et AGAD/AIA2 (anticorps anti-GAD et anti-IA2). Nous avons ensuite recueilli la majorité des différentes données dans les dossiers patients du CHU puis complété les données manquantes en contactant les patients directement ou leur endocrinologue libéral.

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Age au diagnostic de diabète,
- Date du dosage des anticorps et par conséquent calcul du délai entre le diagnostic de diabète et le diagnostic de LADA,
- Valeur de ces anticorps,
- Sexe des patients,
- Origine ethnique,
- Antécédents familiaux de diabète,
- Antécédents personnels de maladie auto-immune,

- Au moment du diagnostic de LADA :
 - Poids, taille et donc calcul de l'indice de masse corporelle (IMC),
 - HbA1c,
 - Glycémie à jeun et post prandiale, Peptide C à jeun et post-prandial,
 - Bilan lipidique,
 - Evaluation de la fonction rénale par calcul de la clairance MDRD,
 - Microalbuminurie.
- La durée du traitement sans insuline,
- Lorsqu'il y a eu recours à une insulinothérapie, le type du premier schéma insulinique instauré,
- Pour le suivi de ces patients :
 - Date de la dernière consultation au CHU ou au cabinet de l'endocrinologue libéral,
 - Le poids du patient,
 - Son HbA1c,
 - Son traitement antidiabétique,
 - Si insulinothérapie : le schéma insulinique et la dose quotidienne en UI/Kg,
 - L'apparition éventuelle de complications micro ou macro-angiopathiques liées au diabète,
 - La durée de suivi au CHU.

2. Méthodes d'analyse statistique

Notre base de données a été établie grâce au logiciel Excel®. Les données ont d'abord été recueillies dans les dossiers et collectées dans cette base de données puis les patients ont été répartis dans l'un des trois groupes en fonction de leur immunotype : AGAD, AIA2 ou AGAD/AIA2.

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le test du Chi 2 pour la comparaison des données qualitatives entre deux groupes indépendants et le test de Wilcoxon - Mann Whitney ou le test exact de Fisher pour la comparaison des données quantitatives entre deux groupes indépendants.

Ainsi, nous avons comparé les différentes données comme suit : groupes AGAD vs AIA2, groupes AGAD vs AGAD/AIA2 et enfin groupes AIA2 vs AGAD/AIA2. Les résultats étaient considérés comme significatifs lorsque p était inférieur à 0,05.

III. RESULTATS

1. Constitution de notre cohorte de patients

Durant ces dix années, allant de la période du 01/11/2006 au 21/11/2016, 2261 patients ont bénéficié du dosage de ces anticorps.

Nous avons alors effectué un premier tri, en ne retenant que les patients ayant au moins un des deux anticorps positifs, soit 558 patients. Puis, en étudiant les dossiers, nous avons exclu 363 patients ne répondant pas aux critères d'inclusion prédéfinis, 189 car ils étaient âgés de moins de 30 ans au moment du diagnostic et 174 car leur diabète avait nécessité l'introduction d'une insulinothérapie dans les six premiers mois, dans la grande majorité des cas, dès le diagnostic. En outre, 14 patients n'ont pu être inclus car ils n'avaient pas réellement développé de diabète selon les définitions de la Haute Autorité de Santé (HAS). En effet, dans ces cas-là, le dosage des anticorps avait été réalisé soit devant la présence d'une autre maladie auto-immune, soit devant une glycémie à jeun un peu limite. Pour finir, nous avons aussi dû exclure 21 patients pour lesquels nous n'avions pas de données suffisantes, soit sur la période sans insulinothérapie, soit sur les différentes caractéristiques recueillies nécessaires pour l'étude.

Nous avons aussi pu inclure 13 autres patients répondant aux critères du LADA, ne faisant pas partie de ce listing initial car avaient bénéficié du dosage des anticorps avant 2006. Ceux-ci ont pu être retrouvés car ils avaient été récemment hospitalisés ou vus en consultation dans le service.

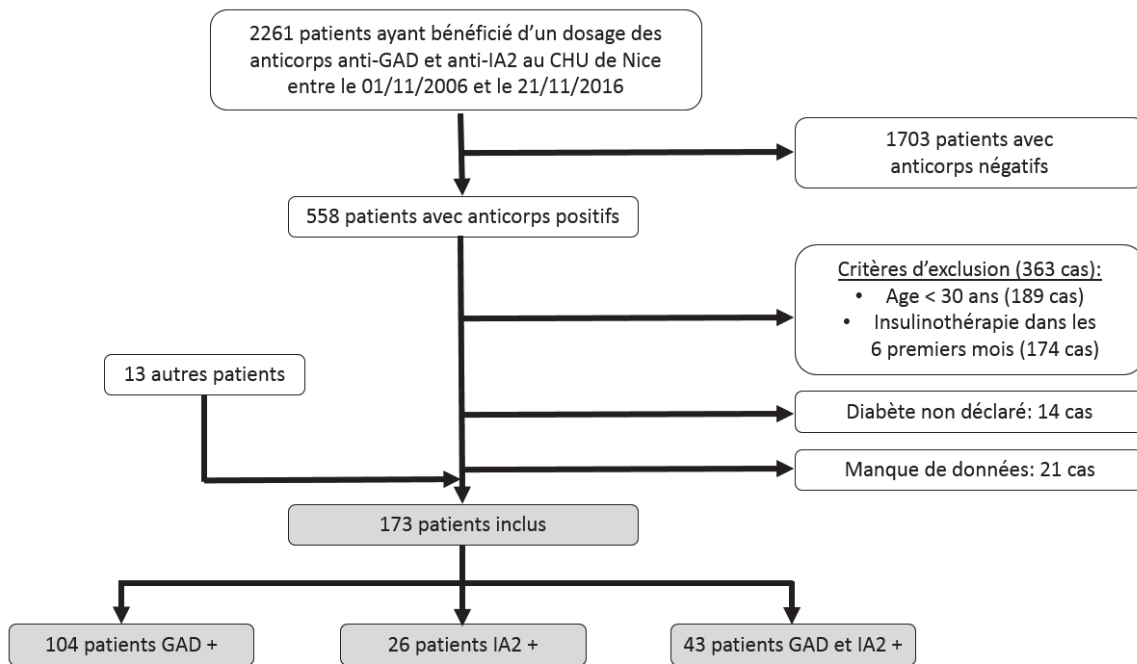


Figure 2 : Flow Chart de l'étude

Ainsi, nous avons pu constituer notre cohorte de 173 patients répondant aux critères pré-définis du LADA, dont 104 avec uniquement les anticorps anti-GAD positifs, 26 avec uniquement les anti-IA2 positifs et 43 avec à la fois les anti-GAD et les anti-IA2.

2. Type d'anticorps

Parmi nos 173 patients, 104/173 (60,12 %) étaient AGAD, 26/173 (15,03 %) étaient AIA2, tandis que 43/173 (24,85 %) étaient AGAD/AIA2. Ainsi, nous avons pu remarquer que l'anticorps GAD était le plus fréquemment rencontré, puisque présent chez 84,97 % de nos patients.

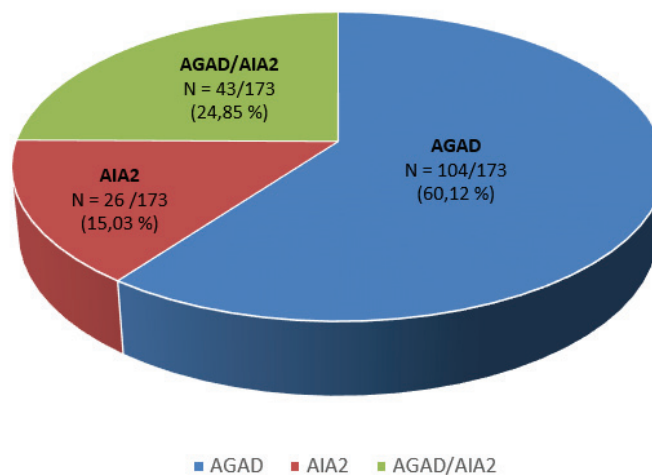


Figure 3 : Proportion de patients selon le type d'anticorps

3. Evaluation au diagnostic

3.1. Age au diagnostic de diabète

La moyenne d'âge de notre population totale était de 47,7 ans avec un âge minimum de 30 ans et maximum de 79 ans.

Dans le groupe AGAD, l'âge minimum était de 30 ans et le maximum de 79 ans avec un âge moyen de 46,5 ans et une médiane à 44 ans. Dans le groupe AIA2, l'âge minimum était de 31 ans et le maximum de 65 ans avec un âge moyen de 48,4 ans et une médiane à 50,5 ans. Enfin, dans le groupe AGAD/AIA2, l'âge minimum était de 32 ans, le maximum de 70 ans avec un âge moyen de 48,4 ans et une médiane à 50,1 ans.

Les patients AGAD étaient donc plus jeunes comparativement aux AGAD/AIA2 (46,5 ans versus 50,1 ans ; $p = 0,042$) et aux AIA2 (46,5 ans versus 48,4 ans ; $p = 0,61$).

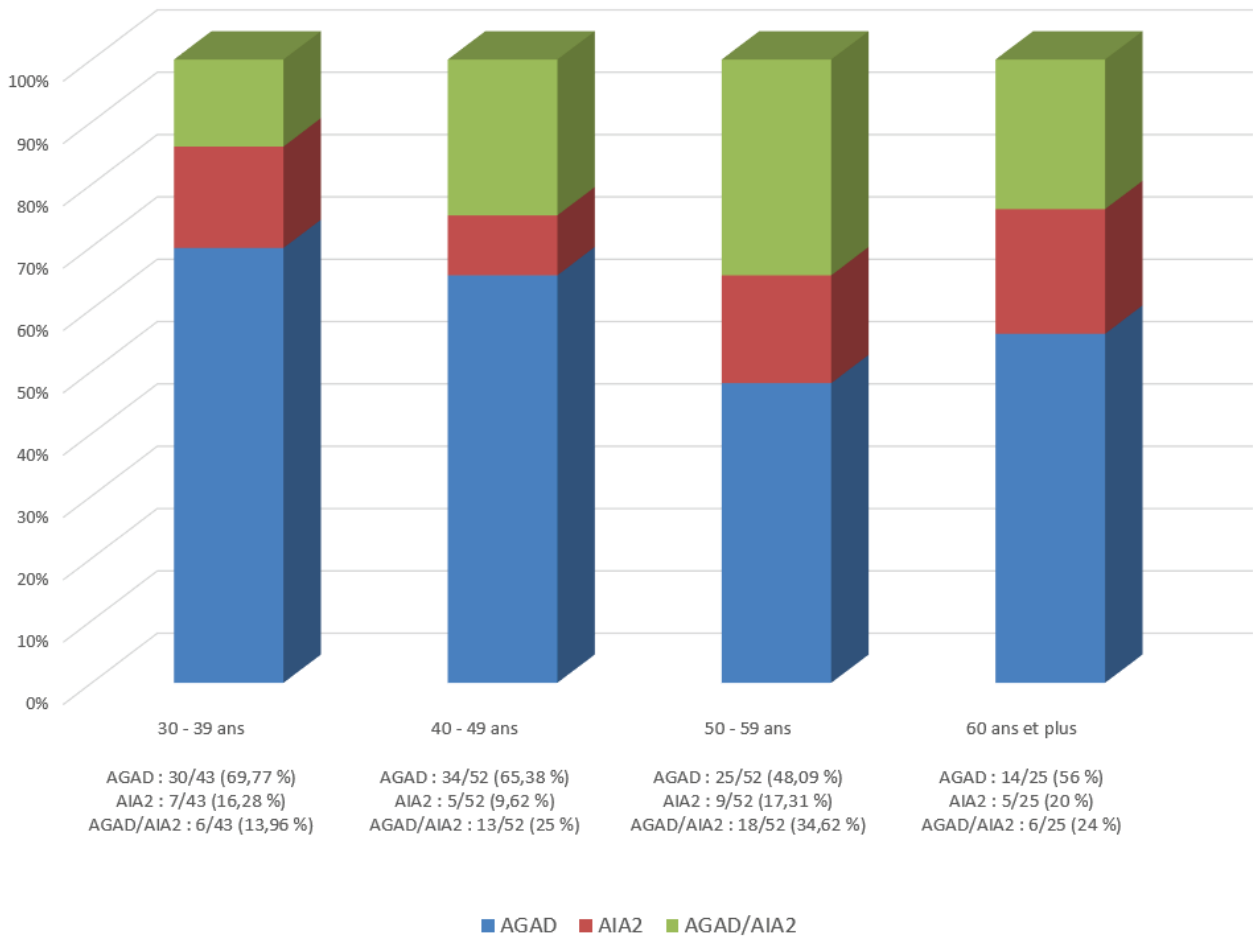


Figure 4 : Répartition par tranche d'âge en fonction du type d'anticorps

3.2. Sexe des patients

Le groupe AGAD était composé de 64 hommes pour 40 femmes, le groupe AIA2 de 18 hommes pour 8 femmes, tandis que le groupe AGAD/AIA2 comptait 16 hommes pour 27 femmes.

Nous pouvons notamment noter que le sexe/ratio était significativement inversé dans le groupe AGAD/AIA2 qui comprenait une majorité de femmes à 62,79 % contre 37,21 % d'hommes, comparativement aux groupes AGAD et AIA2 qui en comptaient respectivement 38,46 % ($p = 0.007$) et 30,77 % ($p = 0.0099$).

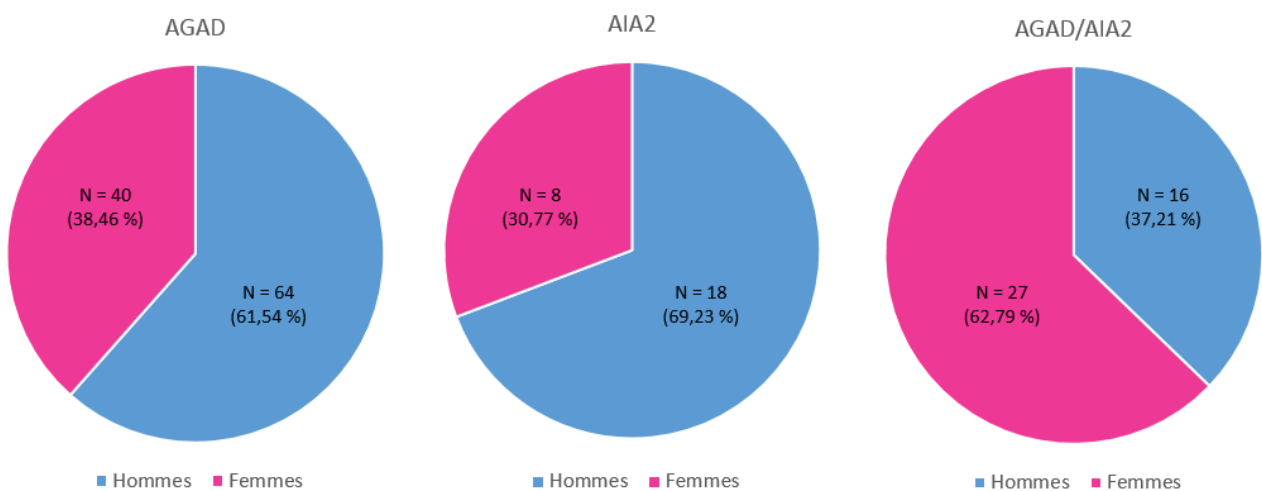


Figure 5 : Proportion Homme/Femme selon le type d'anticorps

3.3. Délai diagnostique diabète-diabète de type 1 lent

Nous avons calculé le délai entre le diagnostic de diabète à proprement parler et le diagnostic exact de LADA, correspondant à la date à laquelle le dosage des anticorps avait été effectué et par conséquent le cadre nosologique du diabète bien établi. Ce délai allait de 0 mois (c'est-à-dire que le dosage des anticorps avait été réalisé au moment du diagnostic de diabète), à un délai bien plus long de 360 mois, soit 30 ans.

Dans le groupe AGAD, ce délai était significativement plus long que dans le groupe AIA2, en moyenne 76,2 mois (0-360) versus 39,2 mois (0-174) ; $p = 0,006$. Celui-ci était aussi plus important que dans le groupe AGAD/AIA2 où la moyenne était de 52,8 mois (0-252), mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,25$).

Pour 38 patients, le diagnostic de LADA a été posé dès la découverte de diabète : 17 dans le groupe AGAD (16,35 %), 12 dans le groupe AIA2 (46,15 %) et 9 dans le groupe AGAD/AIA2 (20,93%), avec des différences statistiquement significatives entre le groupe AIA2 et le groupe AGAD ($p = 0.001$) et le groupe AGAD/AIA2 ($p = 0.027$).

Le diagnostic de LADA semble donc être beaucoup plus précoce dans le groupe AIA2.

3.4. Origine ethnique

Nous avons regroupé les différentes nationalités en sous-groupes selon les origines géographiques : caucasien (France, Italie, Espagne et Portugal), Afrique du Nord (Tunisie, Maroc, Algérie, Egypte), Afrique centrale et du Sud (Burkina, Somalie, Cap Vert, Comores, Madagascar), Balkans (Roumanie, Albanie, Croatie, Bulgarie, Russie) et Amérique du nord avec les U.S.A.

Dans le groupe AGAD, 66 patients étaient caucasiens, 24 étaient originaires d'Afrique du nord, quatre d'Afrique centrale ou du Sud et cinq des Balkans.

Parmi les patients AIA2, 15 étaient caucasiens, sept étaient originaires d'Afrique du nord, deux d'Afrique centrale ou du sud et un des Balkans.

Enfin, dans le groupe AGAD/AIA2, 34 patients étaient caucasiens, tandis que cinq étaient originaires d'Afrique du nord, un d'Afrique centrale et du sud, un des Balkans et un d'Amérique du Nord.

Nous n'avons pas pu recueillir les données pour cinq patients du groupe AGAD et pour un patient de chacun des deux autres groupes.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence de répartition dans les groupes mais il semble y avoir d'avantage de patients d'origine caucasienne dans le groupe AGAD/AIA2 comparativement aux groupes AGAD ($p = 0.088$) et AIA2 ($p = 0.061$).

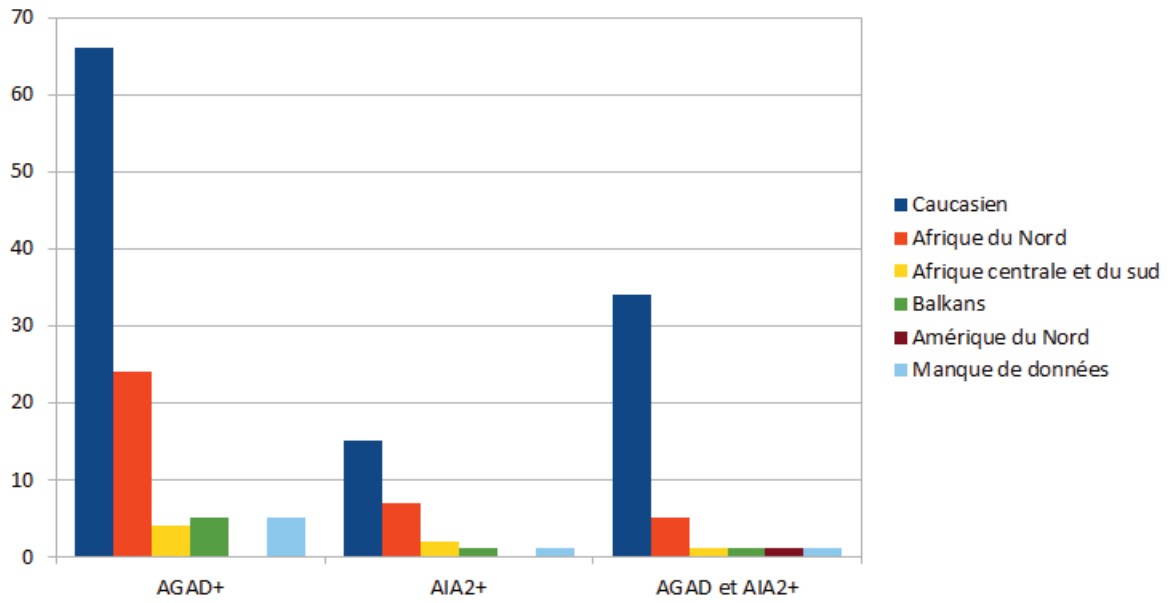


Figure 6 : Origine ethnique selon le type d'anticorps

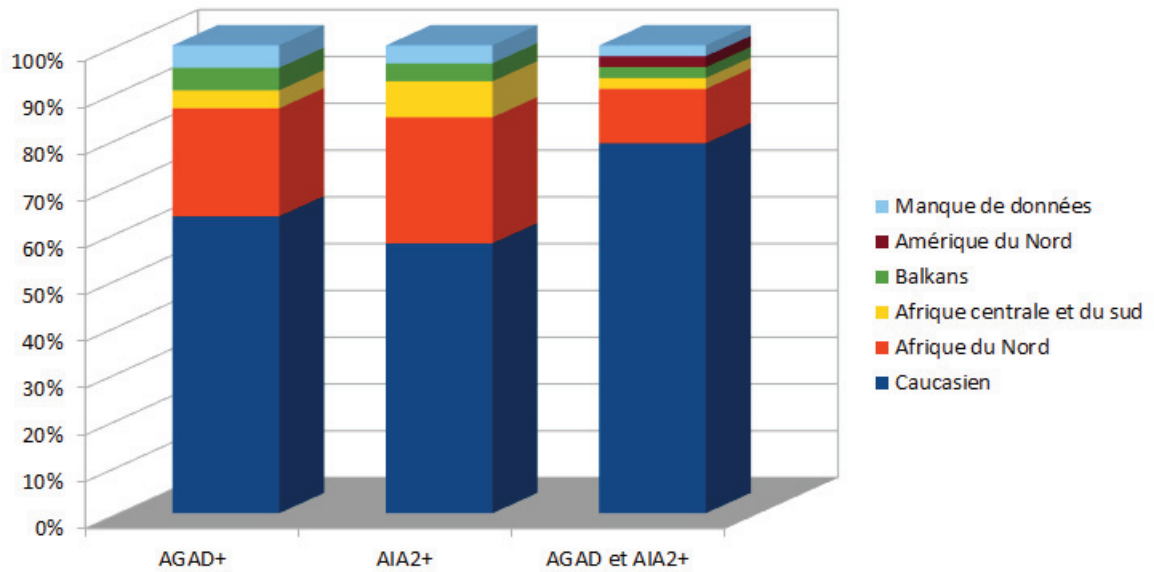


Figure 7 : Origine ethnique selon le type d'anticorps (ramené à 100%)

3.5. Antécédents familiaux de diabète

Nous avons recherché pour tous les patients, la présence d'au moins un antécédent familial de diabète et cela, quel que soit le statut auto-immun. Certains patients avaient d'ailleurs plusieurs apparentés atteints de diabète, à des degrés différents. Le cadre nosologique exact de ces diabètes n'était pas précisé dans les dossiers patients. Nous avons pu recueillir certains antécédents familiaux jusqu'au 4^{ème} degré.

Parmi les patients AGAD, 41/82 patients n'avaient aucun antécédent familial tandis que 41 en avaient (soit 50 %), dont 21 au premier degré, 28 au deuxième degré, trois au troisième degré et un au quatrième degré.

Sur les 26 patients AIA2, 10/23 n'avaient pas d'antécédent familial de diabète, tandis que 13/23 en avaient (soit 56,5 %) avec six ayant un antécédent au premier degré, neuf au deuxième degré et un au troisième degré.

Enfin, dans le groupe AGAD/AIA2, on comptait dix patients avec antécédents au premier degré, seize au deuxième degré et quatre au troisième degré. Seuls 14/38 patients ne notaient aucun autre cas dans leur famille. Il y avait donc au total 24/38 patients avec antécédents familiaux, soit 63,2 %.

Même si la proportion de patients avec antécédents familiaux de diabète semble plus importante dans le groupe AGAD/AIA2, il n'a pas été noté de différence statistiquement significative d'un groupe à l'autre.

	AGAD	AIA2	AGAD/AIA2	Significativité
Aucun antécédent familial	41/82 (50 %)	10/23 (43,5 %)	14/38 (36,8 %)	NS
Présence d'antécédents familiaux	41/82 (50%)	13/23 (56,5 %)	24/38 (63,2 %)	NS
1° degré	21/82	6/23	10/38	NS
2° degré	28/82	9/23	16/38	NS
3° degré	3/82	1/23	4/38	NS
4° degré	1/82	0/23	0/38	NS
Absence de donnée	22/104	3/26	5/43	NS

Tableau 1 : Antécédents familiaux de diabète

NB : le sous-total d'antécédents familiaux peut-être supérieur au total de patients en raison de certains antécédents multiples, à plusieurs degrés

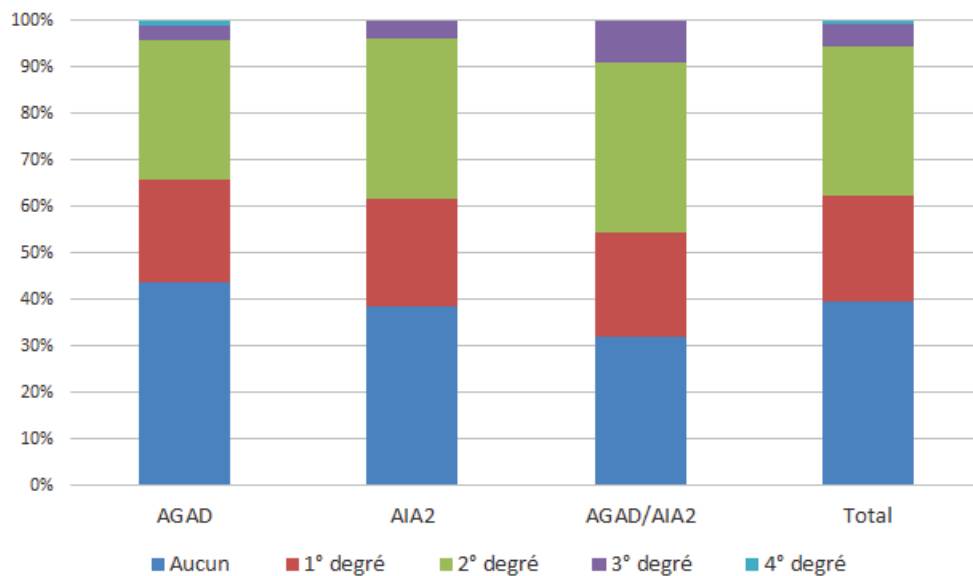


Figure 8 : Antécédents familiaux de diabète (ramené à 100%)

3.6. Présence d'autres maladies auto-immunes

Dans le groupe AGAD, parmi nos 104 patients, 72 ne présentaient aucune autre maladie auto-immune alors que 28 (28 %) présentaient au moins une autre maladie auto-immune. Certains d'entre eux en présentaient même plusieurs autres : cinq patients étaient atteints de deux autres pathologies auto-immunes et un patient en avait développé trois autres. Pour 4 patients de ce groupe, nous ne disposons pas de données suffisantes. Ainsi, il y avait 12 cas de thyroïdites de Hashimoto, cinq maladies de Basedow et cinq maladies de Biermer, quatre vitiligos, trois psoriasis, deux polyarthrites rhumatoïdes, une pseudo-polyarthrite rhizomélique, une maladie de Behcet, un syndrome de Gougerot-Sjögren et un cas d'anticorps antiphospholipide biologique.

Dans le groupe AIA2, sur les 26 patients, seuls 7 (26,92 %) présentaient une autre maladie auto-immune : quatre thyroïdites de Hashimoto, une rectocolite hémorragique, une polyarthrite rhumatoïde et une dermatopolymyosite. Aucun de ces patients ne présentait plus d'une autre maladie auto-immune.

Dans le groupe AGAD/AIA2, sur les 43 patients, 32 ne présentaient pas d'autre pathologie auto-immune. En revanche, 10 (23,26 %) patients en avaient développé une autre et un patient en avait développé deux autres. Nous avons relevé cinq thyroïdites de Hashimoto, deux maladies de Basedow, deux maladies de Biermer, un cas d'hépatite auto-immune et une myasthénie.

Il existe donc une grande variété dans le spectre auto-immun, avec toutefois, une majorité d'atteintes thyroïdiennes. Cependant, aucune différence n'a été statistiquement significative parmi l'ensemble de ces données relevées, que ce soit sur la présence ou le type de pathologie auto-immune associée.

	AGAD	AIA2	AGAD/AIA2	Significativité
Aucune autre maladie auto-immune	72/104	19/26	32/43	NS
1 autre maladie auto-immune	22/104	7/26	10/43	NS
2 maladies auto-immunes	5/104	0/26	1/43	NS
3 maladies auto-immunes	1/104	0/26	0/43	NS
Pas de données	4/104	0/26	0/43	NS
Thyroïdite de Hashimoto	12/100	4/26	5/43	NS
Maladie de Basedow	5/100	0/26	2/43	NS
Vitiligo	4/100	0/26	0/43	NS
Psoriasis	3/100	0/26	1/43	NS
Maladie de Biermer	5/100	0/26	2/43	NS
Rectocolite hémorragique	0/100	1/26	0/43	NS
Hépatite auto-immune	0/100	0/26	1/43	NS
Polyarthrite rhumatoïde	2/100	1/26	0/43	NS
Pseudo polyarthrite rhizomélisque	1/100	0/26	0/43	NS
Anticorps antiphospholipide biologique	1/100	0/26	0/43	NS
Dermatopolymyosite	0/100	1/26	0/13	NS
Myasthénie	0/100	0/26	1/43	NS
Syndrome de Gougerot-Sjögren	1/100	0/26	0/43	NS
Maladie de Behcet	1/100	0/26	0/43	NS

Tableau 2 : Présence d'autre maladie auto-immune en fonction du type d'anticorps

NB : le sous-total de MAI peut-être supérieur au total de patients en raison de la présence de plusieurs autres MAI chez certains patients

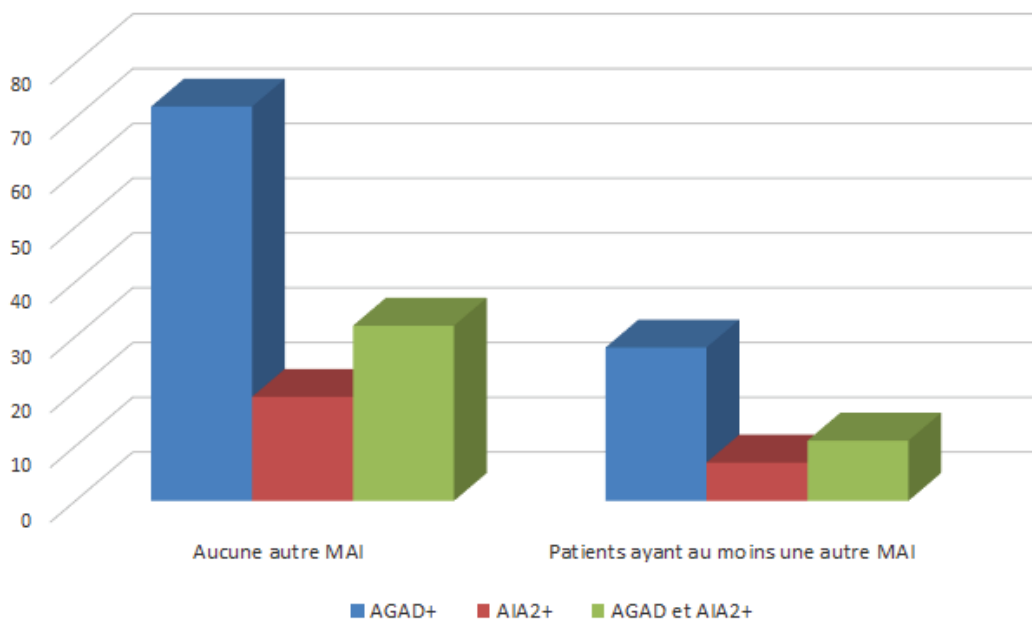


Figure 9 : Présence d'autre maladie auto-immune en fonction du type d'anticorps

3.7. Indice de masse corporelle

Dans le groupe AGAD, l'IMC minimum était de 16,8 kg/m² et le maximum de 42,2 kg/m² avec un IMC moyen de 25,1 kg/m² et une médiane à 24,5 kg/m². Dans le groupe AIA2, l'IMC minimum était de 20,1 kg/m² et le maximum de 39,5 kg/m² avec un IMC moyen de 28,7 kg/m² et une médiane à 27,85 kg/m². Enfin, dans le groupe AGAD/AIA2, l'IMC minimum était de 16,2 kg/m² et le maximum de 37,9 kg/m² avec un IMC moyen de 23,5 kg/m² et une médiane à 23 kg/m².

Les patients AIA2 avaient un IMC plus élevé, leur IMC moyen étant de 28,7 kg/m² (20,1 – 39,5) versus 25,1 kg/m² (16,8 – 42,2) dans le groupe AGAD ($p = 0.005$) et 23,5 kg/m² (16,2 – 37,9) dans le groupe AGAD/AIA2 ($p = 0.0004$).

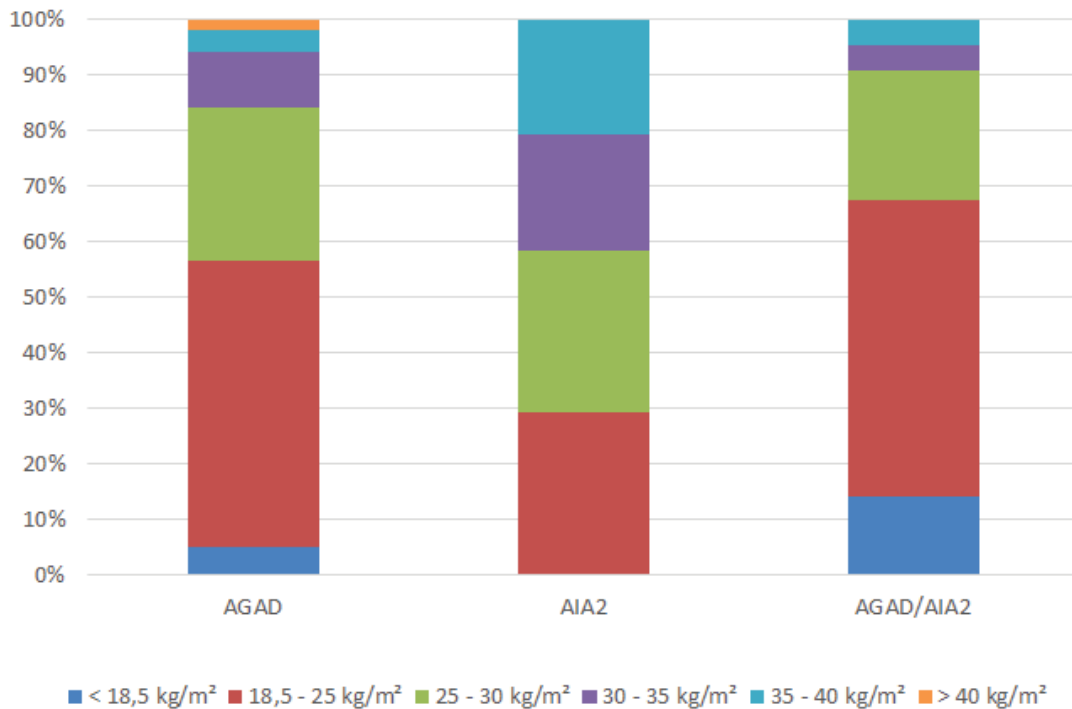


Figure 10 : Répartition par tranche d'IMC en fonction du type d'anticorps

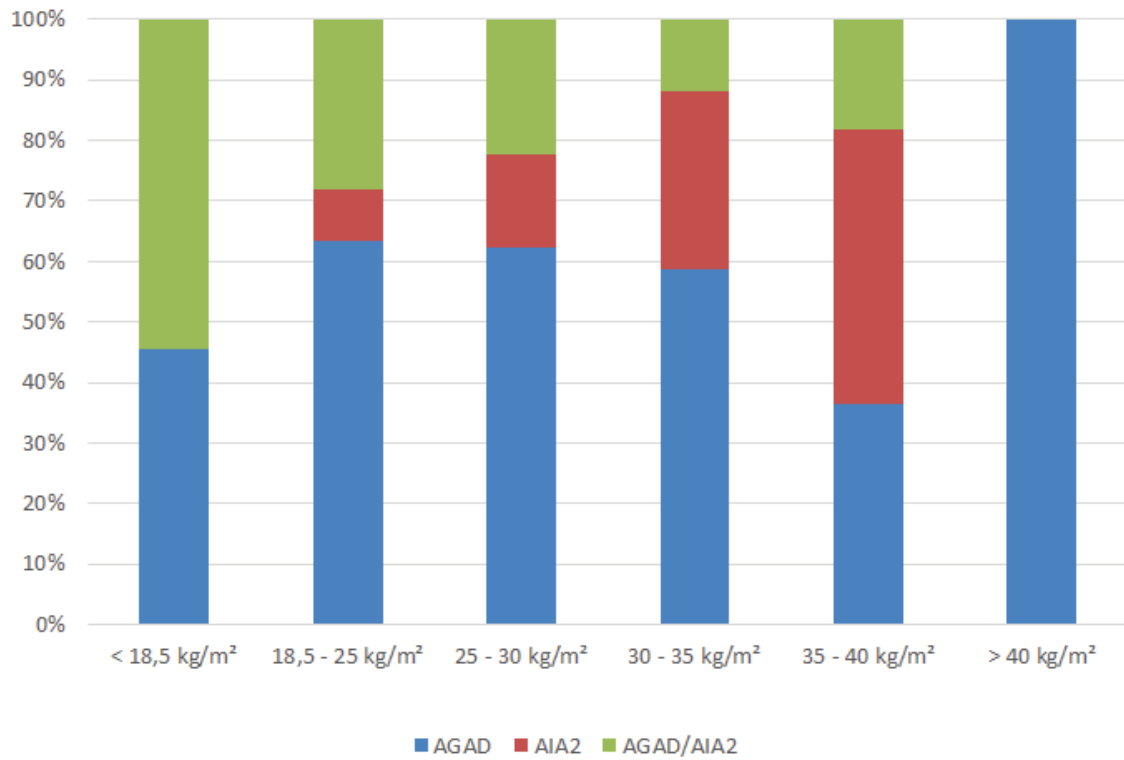


Figure 11 : Type d'anticorps retrouvé en fonction de l'IMC

3.8. Evaluation des paramètres métaboliques

3.8.1. Hémoglobine glyquée

Dans le groupe AGAD, l'HbA1c minimum était de 5,9 % et maximum de 15,8 % avec une moyenne de 9,95 % et une médiane de 9,6 %. Dans le groupe AIA2, l'HbA1c minimum était de 5,5 % et maximum de 16,6 % avec une moyenne de 10,88 % et une médiane de 10,5 %. Les patients du groupe AGAD/AIA2, avaient une HbA1c minimum était de 5,9 % et maximum de 18,4 % avec une moyenne de 11,01 % et une médiane de 10,4 %.

Il est important de souligner que dans la majorité des cas, ce dosage a été réalisé à l'occasion d'une hospitalisation pour déséquilibre glycémique du diabète, expliquant des hémoglobines glyquées parfois élevées. A noter que cette hospitalisation correspondait à la découverte du diabète pour 38 patients (17 dans le groupe AGAD, 12 dans le groupe AIA2 et 9 dans le groupe AGAD/AIA2).

L'HbA1c moyenne des patients du groupe AGAD était significativement plus basse que celle des patients AGAD/AIA2 ($p = 0.035$) mais pas celle des patients AIA2 ($p = 0.196$).

3.8.2. Evaluation des réserves insuliniques

- Glycémies veineuses à jeun et post-prandiales

Les glycémies veineuses moyennes à jeun et post-prandiales étaient respectivement de 1,33 g/l et 2,09 g/l dans le groupe AGAD, 1,51 g/l et 2,13 g/l dans le groupe AIA2 et 1,37 g/l et 2,21 g/l dans le groupe AGAD/AIA2. Il n'a pas été noté de différence statistiquement significative concernant ces données.

- Peptides C à jeun et post-prandiaux

Nous avons relevé les taux de peptide C plutôt que celui de l'insulinémie car c'est celui que nous dosons en pratique courante en raison du caractère peu reproductible du dosage de l'insulinémie, de problèmes pré-analytiques et de la nécessité d'envoyer ce dosage dans un autre laboratoire que celui de notre CHU.

Pour l'étude des données du peptide C, nous avons analysé les résultats relevés par rapport à un peptide C de référence < 50 pmol/l considéré comme égal à 1. Ainsi, un peptide C égal à 150 était converti en une valeur égale à 3, un peptide C égal à 500, en une valeur égale à 10,...

C'est ainsi que dans le groupe AGAD, le peptide C moyen à jeun correspondait à un coefficient de 5,09 (soit environ 255 pmol/l), contre 11,15 (soit environ 558 pmol/l) chez les AIA2 ($p = 0.0036$) et 3,94 (soit 197 pmol/l) chez les AGAD/AIA2 ($p = 0.0007$).

En post-prandial, les valeurs du peptide C étaient égales à un coefficient de 10,76 (soit 538 pmol/l) chez les AGAD contre 23,75 (soit 1187,5 pmol/l) chez les AIA2 ($p = 0.003$) et 8,94 (soit 447 pmol/l) chez les AGAD/AIA2 ($p = 0.005$).

Ces résultats suggèrent que les réserves insuliniques étaient plus élevées chez les patients AIA2 comparativement aux patients AGAD et surtout aux patients AGAD/AIA2.

3.8.3. Bilan lipidique

Le cholestérol total dans le groupe AIA2 était de 2,01 g/l versus 1,80 g/l dans le groupe AGAD ($p = 0.094$) et 1,92 g/l dans le groupe AGAD/AIA2 ($p = 0.728$).

Les triglycérides étaient significativement plus élevées dans le groupe AIA2 avec un taux moyen égal à 2,10 g/l versus 1,11 g/l dans le groupe AGAD ($p = 0.0008$) et 1,18 g/l dans le groupe AGAD/AIA2 ($p = 0.003$).

Concernant le HDL-cholestérol, il était significativement plus bas chez les patients AIA2 que chez les patients AGAD (0,41 vs 0,52 g/l ; $p = 0.008$) et AGAD/AIA2 (0,41 vs 0,57 g/l ; $p = 0.002$).

Le taux de LDL-cholestérol n'était en revanche pas différent selon les groupes : 1,16 g/l chez les AIA2 versus 1,06 g/l chez les AGAD ($p = 0.322$) et 1,12 g/l chez les AGAD/AIA2 ($p = 0.726$).

Nous avons donc constaté un bilan lipidique différent dans le groupe AIA2, comparativement à celui observé dans les autres groupes, se rapprochant qualitativement d'une dyslipidémie de type IIb (mixte) comme celle observée habituellement dans le diabète de type 2.

	AGAD	AIA2	AGAD/AIA2
Cholestérol total (g/l)	1,80 (0,82 – 2,88)	2,01 (1,14 – 3,34)	1,92 (1,11 – 2,79)
Triglycérides (g/l)	1,11 (0,34 – 4,38)	2,10 (0,51 – 5,62)	1,18 (0,33 – 4,17)
HDL-cholestérol (g/l)	0,52 (0,17 – 1,2)	0,41 (0,21 – 0,76)	0,57 (0,24 – 0,97)
LDL-cholestérol (g/l)	1,06 (0,23 – 2,12)	1,16 (0,22 – 2,52)	1,12 (0,57 – 1,83)

Tableau 3 : Bilan lipidique en fonction du type d'anticorps. Valeurs exprimées en moyennes (minimum – maximum).

Données recueillies pour 100/104 patients AGAD, 24/26 patients AIA2 et 41/43 patients AGAD/AIA2.

3.9. Evaluation de la fonction rénale au diagnostic

3.9.1. Débit de filtration glomérulaire (DFG)

Le débit de filtration glomérulaire a été calculé à partir de la formule MDRD. Les données étaient disponibles pour 102/104 patients (98,08 %) du groupe AGAD, 25/26 patients (96,15 %) du groupe AIA2 et 43/43 patients (100 %) du groupe AGAD/AIA2.

Les résultats sont détaillés selon les stades de maladie rénale chronique définis par la classification KIDGO (*Kidney Diseases Improving Global Outcomes*) dans le tableau n° 3.

Stade	DFG (ml/min/1,73 m ²)	AGAD	AIA2	AGAD/AIA2	Significativité
DFG normal	≥ 90	65/102 (63,73 %)	14/25 (56 %)	30/43 (69,77 %)	NS
DFG légèrement diminué	entre 60 et 89	28/102 (27,45 %)	11/25 (44 %)	11/43 (25,58 %)	NS
MRC stade 3A Insuffisance rénale chronique modérée	entre 45 et 59	6/102 (5,88 %)	0/25 (0 %)	0/43 (0 %)	NS
MRC stade 3B Insuffisance rénale chronique modérée	entre 30 et 44	2/102 (1,96 %)	0/25 (0 %)	2/43 (4,65 %)	NS
MRC stade 4 Insuffisance rénale chronique sévère	entre 15 et 29	1/102 (0,98 %)	0/25 (0 %)	0/43 (0 %)	NS
MRC stade 5 Insuffisance rénale chronique terminale	< 15	0/102 (0 %)	0/25 (0 %)	0/43 (0 %)	NS
Donnée non disponible	-	2/104 (1,92 %)	1/26 (3,85 %)	0/43 (0 %)	NS

Tableau 4 : Débit de filtration glomérulaire et stade de la maladie rénale chronique en fonction du type d'anticorps

(DFG : Débit de Filtration Glomérulaire, MRC : Maladie Rénale Chronique)

A noter qu'aucun des 173 patients ne présentait d'insuffisance rénale chronique terminale c'est-à-dire un DFG < 15 ml/min/1,73m².

3.9.2. Microalbuminurie

Dans le groupe AGAD, 82 patients avaient une microalbuminurie négative, tandis que 14 avaient une microalbuminurie comprise entre 30 et 300 mg/j et deux présentaient une macroprotéinurie, c'est-à-dire supérieure à 300 mg/j.

Les patients AGAD/AIA2 avaient, pour 29 d'entre eux, une microalbuminurie négative, contre sept avec une microalbuminurie entre 30 et 300 mg/j et deux avec une macroprotéinurie.

Dans le groupe AIA2, aucun patient ne présentait de protéinurie et seulement six présentaient une microalbuminurie. Il y avait donc 14 patients dont la microalbuminurie était considérée comme négative, soit inférieure à 30 mg/j.

La microalbuminurie moyenne était de 57,2 mg/j dans le groupe AGAD/AIA2 contre 46,4 mg/j et 39 mg/j dans les groupes AGAD et AIA2. Aucune différence statistiquement significative n'a pu être observée.

Microalbuminurie	AGAD	AIA2	AGAD/AIA2	Significativité
< 30 mg/j	82/98 (83,67 %)	14/20 (70 %)	29/38 (76,32 %)	NS
30 – 300 mg/j	14/98 (14,29 %)	6/20 (30 %)	7/38 (18,42 %)	NS
> 300 mg/j	2/98 (2,04 %)	0/20 (0 %)	2/38 (5,26 %)	NS
Donnée non disponible	6/104 (5,77 %)	6/26 (23,08 %)	5/43 (11,63 %)	-

Tableau 5 : Microalbuminurie en fonction du type d'anticorps

4. Prise en charge thérapeutique des patients

4.1. Durée du traitement sans insuline

Nous avons recueilli, pour chacun des patients, le délai entre le début de la maladie et la date à laquelle a été instaurée une insulinothérapie. Pour les patients qui étaient encore sous mesures hygiéno-diététiques ou sous antidiabétiques oraux au moment du recueil de données, nous avons compté la durée entre le début du diabète et la date de l'étude en avril 2017.

Le délai moyen d'insulino-réquérance était de 45,54 mois (6 - 204), significativement plus long dans le groupe AGAD (53,2 mois [6 - 204]) comparativement au groupe AGAD/AIA2 (35,62 mois [6 - 120] ; $p = 0.045$) et au groupe AIA2 (47,79 mois [6 - 168] ; $p = 0.942$).

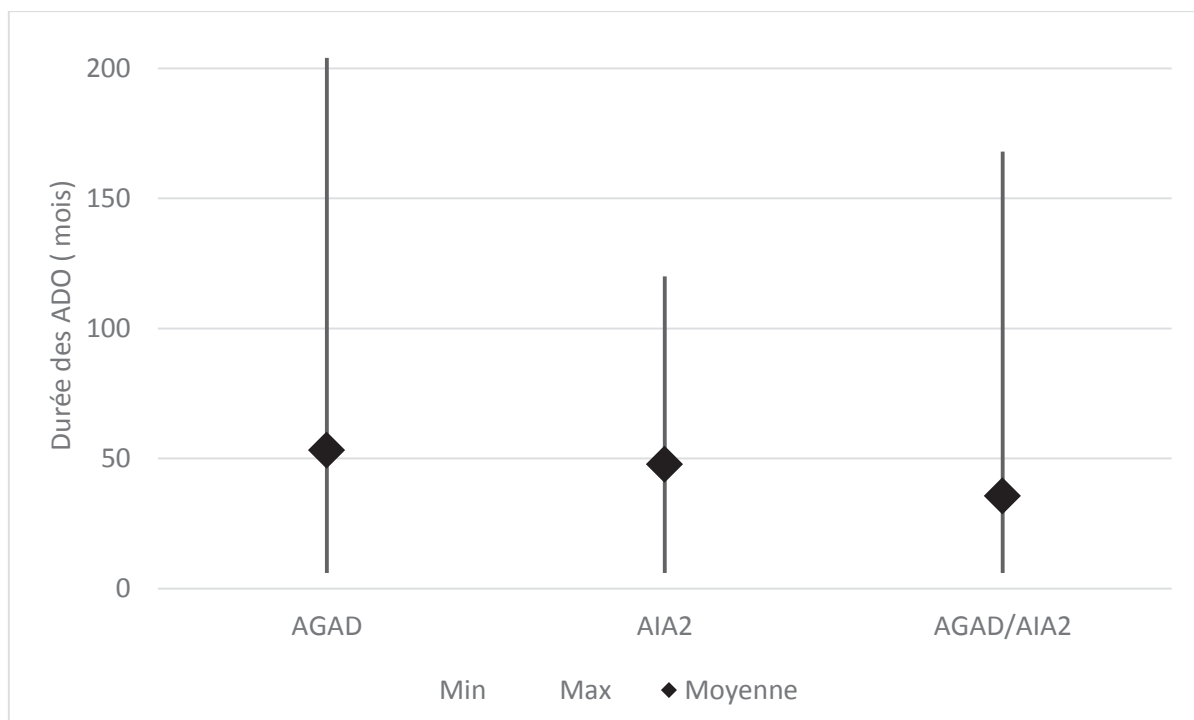


Figure 12 : Durée du traitement sans insuline en fonction du type d'anticorps

Données disponibles pour 100/104 patients AGAD, 24/26 patients AIA2 et 42/43 patients AGAD/AIA2

4.2. Premier traitement insulinique prescrit

Nous avons déterminé le premier schéma insulinique instauré aux patients, en différenciant plusieurs schéma possibles : insuline lente et ADO, insuline lente avec une injection d'insuline rapide et ADO, insulinothérapie par schéma basal/bolus, deux injections d'insuline mixte, deux injections d'insuline mixte et une injection d'insuline rapide et enfin les patients qui n'étaient pas classables dans ces catégories car toujours sous ADO au moment de l'étude. Aucune donnée n'était disponible pour 44 patients (25,43 %).

De manière générale, 44/129 traitements par insuline lente + ADO, 2/129 étaient sous une injection d'insuline lente + une injection d'insuline rapide et ADO, 28/129 traitements par insulinothérapie basal/bolus, 9/129 traitements par deux injections d'insuline mixte et 1/129 traitement par deux injections d'insuline mixte et une de rapide. Le détail en fonction du type d'anticorps est reporté dans le tableau n°6.

	Population totale	AGAD	AIA2	AGAD/AIA2	Significativité
Insuline lente + ADO	44/129 (34,11 %)	23/75 (30,67 %)	6/22 (27,27 %)	15/32 (46,88 %)	NS
Insuline lente + 1 injection d'insuline rapide + ADO	2/129 (1,55 %)	1/75 (1,33 %)	0/22 (0 %)	1/32 (3,13 %)	NS
Insulinothérapie schéma basal/bolus	28/129 (21,71 %)	18/75 (24 %)	0/22 (0 %)	10/32 (31,25 %)	*
2 injections d'insuline mixte	9/129 (6,98 %)	7/75 (9,33 %)	0/22 (0 %)	2/32 (6,25 %)	NS
2 injections d'insuline mixte + 1 injection d'insuline rapide	1/129 (0,78 %)	1/75 (1,33 %)	0/22 (0 %)	0/32 (0 %)	NS
Toujours sous ADO	45/129 (34,88 %)	25/75 (33,33 %)	16/22 (72,73 %)	4/32 (12,5 %)	*
Manque de données	44/173 (25,43 %)	29/104 (27,88 %)	4/26 (15,38 %)	11/43 (25,58 %)	-

Tableau 6 : Premier traitement insulinique en fonction du type d'anticorps

* Donnée statistiquement significative

Ceci suggère que les patients AIA2 étaient beaucoup plus nombreux à toujours bénéficier d'un traitement par antidiabétiques oraux seuls comparativement aux autres patients : 72,73 % versus 33,33 % pour les patients AGAD ($p = 0.001$) et 12,5 % pour les patients AGAD/AIA2 ($p < 0.0001$), alors que les patients AGAD/AIA2 étaient statistiquement beaucoup moins nombreux à être toujours sous ADO comparativement aux patients AIA2 mais aussi aux AGAD (12,5 % vs 33,3 % ; $p = 0.032$).

En outre, les patients AIA2 avaient beaucoup moins tendance à bénéficier d'une insulinothérapie par schéma basal/bolus que les AGAD (0 % versus 24 % ; $p = 0,011$) et les AGAD/AIA2 (0 % versus 31,25 % ; $p = 0.0034$).

5. Devenir des patients

Ces données ont été recueillies à partir du compte-rendu de la dernière hospitalisation ou consultation effectuée dans notre CHU ou auprès d'un de nos confrères en libéral. Toutefois, certains patients ont été perdus de vue, d'où certaines données manquantes.

5.1. Indice de masse corporelle

L'IMC moyen a augmenté par rapport à celui mesuré au diagnostic de LADA : + 0,31 kg/m² pour les AIA2 contre + 1,25 kg/m² pour les AGAD et + 1,23 kg/m² pour les AGAD/AIA2.

L'IMC moyen était de 26,7 kg/m² (16,23 – 42,59), significativement plus élevé chez les patients AIA2 (29,01 kg/m² [20,14 – 42,59]), comparativement à ceux du groupe AGAD (26,35 kg/m² [18 – 42,58]) ($p = 0,13$) et AGAD/AIA2 (24,73 kg/m² [16,23 – 39,92]) ($p = 0,02$).

5.2. Hémoglobine glyquée

L'HbA1c moyenne était de 8,72 % (4,9 – 18,4), sans différence significative entre les sous-groupes : 8,32 % chez les AGAD, 9,12 % chez les AIA2 et 8,71 % chez les AGAD/AIA2.

5.3. Traitements utilisés et posologies

Les traitements utilisés sont détaillés dans le tableau n°7. Les patients AIA2 ont davantage tendance à être traités par ADO seuls : 66,7 % versus 25,5 % pour les AGAD ($p < 0,001$) et 12,2 % pour les AGAD/AIA2 ($p < 0,001$). Les patients AGAD/AIA2 sont quant à eux, plutôt traités par insulinothérapie de type basal/bolus.

Pour les patients traités par insuline et pour lesquels nous disposions des données, nous avons calculé la posologie quotidienne d'insuline en UI/kg, qui ne différait pas selon les sous-groupes : 0,56 UI/kg dans le groupe AGAD, de 0,42 UI/kg dans le groupe AIA2 et de 0,58 UI/kg dans le groupe AGAD/AIA2.

	Population totale		AGAD		AIA2		AGAD/AIA2	
	Au diagnostic	Au suivi	Au diagnostic	Au suivi	Au diagnostic	Au suivi	Au diagnostic	Au suivi
Insuline lente + ADO	44/129 (34,11 %)	29/167 (17,37 %)	23/75 (30,67 %)	17/102 (16,67 %)	6/22 (27,27 %)	6/24 (25 %)	15/32 (46,88 %)	6/41 (14,63 %)
Insuline lente + 1 injection d'insuline rapide + ADO	2/129 (1,55 %)	0/167 (0%)	1/75 (1,33 %)	0/102 (0 %)	0/22 (0 %)	0/24 (0 %)	1/32 (3,13 %)	0/41 (0 %)
Basal/Bolus	28/129 (21,71 %)	74/167 (44,31 %)	18/75 (24 %)	47/102 (46,08 %)	0/22 (0 %)	1/24 (4,17 %)	10/32 (31,25 %)	26/41 (63,41 %)
2 injections d'insuline mixte	9/129 (6,98 %)	7/167 (4,19 %)	7/75 (9,33 %)	5/102 (4,90 %)	0/22 (0 %)	1/24 (4,17 %)	2/32 (6,25 %)	1/41 (2,44 %)
2 injections d'insuline mixte + 1 injection d'insuline	1/129 (0,78 %)	2/167 (1,2 %)	1/75 (1,33 %)	2/102 (1,96 %)	0/22 (0 %)	0/24 (0 %)	0/32 (0 %)	0/41 (0 %)
Pompe à insuline	0/129 (0%)	8/167 (4,79 %)	0/75 (0 %)	5/102 (4,90 %)	0/22 (0 %)	0/24 (0 %)	0/32 (0 %)	3/41 (7,32 %)
Toujours sous ADO	45/129 (34,88 %)	47/167 (28,14 %)	25/75 (33,33 %)	26/102 (25,49 %)	16/22 (72,73 %)	16/24 (66,67 %)	4/32 (12,5 %)	5/41 (12,19 %)
Manque de données	44/173 (25,43 %)	6/173 (3,47 %)	29/104 (27,88 %)	2/104 (1,92 %)	4/26 (15,38 %)	2/26 (7,69 %)	11/43 (25,58 %)	2/43 (4,65 %)

Tableau Z: Comparaison des traitements au diagnostic et au suivi des patients en fonction du type d'anticorps

5.4. Apparition de complications dégénératives

Les données étaient disponibles pour 87/173 patients. D'une manière générale, nous avons recensé 19/87 cas de rétinopathie diabétique, 9/87 cas de cardiopathie, 26/87 cas de complications vasculaires à type de surcharge athéromateuse des troncs supra-aortiques ou des membres inférieurs, 15/87 cas de néphropathie diabétique dont 9 avec IRC et enfin 12/87 cas de neuropathie diabétique. Dans notre cohorte, 24/87 patients présentaient un diabète multi compliqué, tandis que 39/87 patients n'en présentaient aucune. Le détail des sous-groupes est exposé dans le tableau n°8. Il n'y a pas de différence statistique, probablement du fait des données manquantes.

	Population totale	AGAD	AIA2	AGAD/AIA2	Significativité
Aucune	39/87 (44,83 %)	19/52 (36,54 %)	5/11 (45,45 %)	15/24 (62,5 %)	NS
Rétinopathie diabétique	19/87 (21,84 %)	15/52 (28,85 %)	0/11 (0 %)	4/24 (16,67 %)	NS
Cardiopathie	9/87 (10,34 %)	3/52 (5,78 %)	4/11 (36,36 %)	2/24 (8,33 %)	NS
Vasculaire	26/87 (29,89 %)	20/52 (38,46 %)	2/11 (18,18 %)	4/24 (16,67 %)	NS
Néphropathie diabétique	15/87 (17,24 %)	11/52 (21,15 %)	0/11 (0 %)	4/24 (16,67 %)	NS
Dont néphropathie diabétique avec IRC	9/87 (10,34 %)	7/52 (13,46 %)	0/11 (0 %)	2/24 (8,33 %)	NS
Neuropathie diabétique	12/87 (13,79 %)	7/52 (13,46 %)	2/11 (18,18 %)	3/24 (12,5 %)	NS
Multi compliqué	24/87 (27,59 %)	16/52 (30,78 %)	2/11 (18,18 %)	6/24 (25 %)	NS
Manque de données	86/173 (49,71 %)	52/104 (50 %)	15/26 (57,69 %)	19/43 (44,19 %)	NS

Tableau 8 : Comparaison des complications liées au diabète en fonction du type d'anticorps

NB : le sous-total des complications peut-être supérieur au total de patients en raison de la présence de plusieurs complications chez certains patients

IV. DISCUSSION

L'originalité de notre étude a été de comparer nos patients entre eux selon leurs statuts auto-immuns, ce qui a rarement été réalisé puisque la plupart des études comparent le LADA au diabète de type 1 ou 2 ou bien comparent les patients LADA entre eux selon leurs taux d'anticorps anti-GAD. De plus, nous avons réussi à constituer une cohorte de patients assez développée du fait d'une période d'inclusion relativement importante de dix ans grâce au logiciel du CHU. Nous avons ainsi constaté que les patients AGAD ont tendance à être plus jeunes au moment du diagnostic de diabète mais à être diagnostiqués plus tardivement LADA. Les patients AGAD/AIA2 sont majoritairement des femmes, plus âgées et plus minces. Les patients AIA2, quant à eux, ont tendance à avoir un IMC plus élevé ainsi que des taux de triglycérides supérieurs et de HDL-cholestérol inférieurs, les rapprochant donc davantage du phénotype métabolique observé chez les patients diabétiques de type 2. Les réserves insuliniques des AGAD étaient plus importantes que celles des AGAD/AIA2 mais plus faibles que celles des AIA2. Néanmoins, le recours à l'insulinothérapie était plus tardif chez les patients AGAD.

1. Biais potentiels de notre étude

Cette étude ayant été réalisée sur des patients ayant séjourné dans un centre hospitalier universitaire, il peut y avoir un certain biais de recrutement, surestimant les cas complexes et très déséquilibrés au détriment de patients dont la situation, plus simple, a pu être traitée en exercice libéral.

Par ailleurs, les critères du LADA n'étant pas parfaitement codifiés, nous avons choisi de suivre les critères utilisés dans l'étude *Action LADA*, étude de référence de par l'importance de sa cohorte. Par ce choix pour lequel nous avons opté, il peut y avoir un certain biais de sélection.

En outre, plusieurs patients ont malheureusement été perdus de vue, ne permettant pas un recueil exhaustif des données pour le suivi et notamment les données à la dernière consultation. Nous disposons de données datant de moins d'un an pour seulement 89 patients parmi les 173 de notre cohorte. En outre, beaucoup de données concernant le bilan des complications du diabète manquaient malheureusement lors de la dernière consultation. Par conséquent, certaines tendances ont pu être observées mais n'ont pas pu être confirmées statistiquement.

Par ailleurs, en raison du caractère rétrospectif de notre étude, il y a forcément davantage de perte de données. Néanmoins, son caractère monocentrique permet une certaine homogénéisation des données par des pratiques qui sont globalement codifiées.

2. Concernant notre cohorte de patients

2.1. Type d'anticorps

L'anticorps AGAD était le plus fréquemment retrouvé parmi nos patients, ce qui concorde bien avec les différentes données de la littérature (18, 49).

Notre étude a porté sur les anticorps anti-GAD et anti-IA2 car ce sont ceux que nous dosons en pratique courante. Néanmoins, le LADA, et le diabète de type 1 en général, résultent d'une destruction auto-immune des cellules bêta pancréatiques dont le mécanisme, complexe et imparfaitement caractérisé, peut impliquer plusieurs anticorps : anti-GAD, anti-IA2, anti-îlots de Langerhans (ICA), anti-insuline (IAA) et anti-transporteur du zinc n°8 (ZnT8). Ce dernier est un antigène plus récemment découvert, décrit en 2004 par Chimienti et al. (9), pouvant être impliqué dans cette maladie auto-immune. Nous ne le dosons pas actuellement en pratique courante. Certains auteurs disent qu'il n'est positif qu'au début de la maladie. Plusieurs études ont montré une prévalence importante des anticorps anti-ZnT8, bien souvent supérieure à celle des AIA2 ou des anti-insuline, variant selon l'âge, le délai d'évolution de la maladie et l'origine ethnique (44, 59). Cette proportion importante d'anticorps anti-ZnT8, parfois unique marqueur d'auto-immunité chez certains patients, suggère donc qu'il pourrait être intéressant de les doser en pratique courante afin de ne pas méconnaître certains LADA. En effet, chez certains patients, il peut s'agir du seul anticorps détecté (jusqu'à 26 % de patients diabétiques insulino-dépendants négatifs pour les autres anticorps classiques étaient en réalité positifs pour l'anticorps ZnT8 dans l'étude de Wenzlau JM et al. (48)). Il a été montré que les anticorps anti-ZnT8 augmentent la sensibilité de détection du diabète de type 1 et du LADA, surtout couplés à la recherche des AGAD et des AIA2. La sensibilité du dosage du couple d'anticorps anti-GAD/anti-ZnT8 semble d'ailleurs supérieure à celle du couple anti-GAD/anti-IA2 (16).

La positivité de cet anticorps serait associée à un caractère plus agressif de la maladie avec une réduction plus importante de la quantité de cellules bêta et donc une insulino-réquérance plus précoce (23). L'absence de ce dosage dans notre cohorte pourrait être un biais d'interprétation quant à l'insulinorequérance plus volontiers observée dans le groupe AGAD.

Par ailleurs, le taux d'anticorps responsable de la maladie, quel qu'il soit, varie dans le temps avec une tendance à la diminution voire à la négativation au cours de l'évolution de la maladie (19). En effet, pour la plupart de patients, les anticorps persistent même après plusieurs années, mais plusieurs études ont montré que ceux-ci peuvent se négativer au fil du temps avec l'évolution du diabète (5). En outre, il a été constaté que, parfois, certains anticorps peuvent apparaître à distance du diagnostic de diabète, chez des patients initialement anticorps négatifs (4, 5, 27). Plusieurs cas de diabètes récemment diagnostiqués correspondant phénotypiquement à un diabète de type 1 ont été décrits avec des anticorps négatifs. C'est ainsi que Brooks-Worrell et al. ont montré une autre forme d'auto-immunité avec anticorps négatifs, médiée par une réponse des cellules T réactives aux îlots (7). Ceci contribue donc à la sous-estimation de la prévalence du LADA dans la population générale. Il est possible que parmi tous les patients figurant sur nos listings initiaux du CHU, certains aient été exclus de notre étude devant des anticorps anti-GAD ou anti-IA2 négatifs alors qu'ils présentaient réellement un diabète de type 1 lent.

Notre étude s'est concentrée sur le type d'anticorps, tentant d'analyser les différences phénotypiques des patients selon le type d'anticorps. Il pourrait être intéressant de pousser cette étude en analysant en différents sous-groupes les mêmes paramètres selon le taux d'anticorps en distinguant les taux élevés et faibles. C'est sur cette problématique que certaines études se sont penchées en analysant les caractéristiques des patients selon les taux d'anticorps. Ainsi, Maruyama et al. ont pu mettre en évidence que les patients ayant un taux d'anticorps élevé (AGAD \geq 10 UI/ml)

avaient tendance à être plus jeunes, avoir un IMC plus faible, une durée d'évolution de la maladie plus courte avec des taux de peptide C plus bas et davantage d'autres anticorps, comparativement aux patients avec un faible titre d'anticorps ou des patients diabétiques de type 2 avec par conséquent des anticorps négatifs (32). D'autres se sont aussi penchés sur cette problématique montrant que les patients à titre élevé d'anticorps ou ayant plusieurs anticorps dirigés contre le pancréas, présentaient une atteinte plus sévère de la fonction endocrine pancréatique et donc une insulinoresistance plus fréquente (17). Il semble donc exister une corrélation inversée entre le taux d'anticorps et le taux de peptide C (39). Au-delà du titre d'anticorps, c'est aussi la combinaison de plusieurs anticorps qui conditionne l'atteinte pancréatique et donc l'évolution de la maladie (31). En effet, la présence combinée d'anticorps AGAD et AIA2 accroît le risque de recours à l'insulinothérapie (6).

2.2. Caractéristiques démographiques de notre cohorte

L'âge moyen de notre population au moment du diagnostic de diabète était de 47,7 ans, ce qui est aussi concordant avec la revue de la littérature que nous avons effectuée : 47,4 ans dans l'étude Action LADA 7 de HAWA (18).

Il est intéressant de noter que la proportion homme/femme était inversée dans le groupe AGAD/AIA2 avec une majorité de femmes. Nous n'avons pas réussi à trouver de données à ce sujet dans la littérature.

Aucune donnée statistiquement significative concernant l'origine ethnique de nos patients n'a pu être observée, principalement en raison d'un biais de recrutement. Des tendances ont cependant commencé à se dessiner : il semble en effet que les patients AGAD/AIA2 soient davantage d'origine caucasienne. Il serait intéressant d'analyser ce critère à plus grande échelle avec notamment une étude multicentrique.

2.3. Antécédents familiaux de diabète

Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative d'un groupe à l'autre sur le plan de l'histoire familiale de diabète. Cependant, il est intéressant de noter la part importante d'antécédents familiaux de diabète, dans plus de 50 % des cas. Sur cette caractéristique, le LADA se rapproche donc d'avantage du diabète de type 2 que du diabète de type 1. Il est donc important de ne pas écarter l'étiologie auto-immune d'un diabète devant la présence de cas familiaux de diabète, même multiples.

2.4. Présence d'autres maladies auto-immunes

Il est important de souligner que la majorité de nos patients ne présentaient aucune autre maladie auto-immune lors du diagnostic de LADA. Par conséquent, bien qu'il y ait une association très fréquente de pathologies auto-immunes entre elles, constituant un spectre de maladies auto-immunes, il conviendra de ne pas écarter pour autant le diagnostic de LADA si aucun autre signe d'auto-immunité n'est retrouvé.

En étudiant les différentes autres maladies auto-immunes que présentaient nos patients, nous avons constaté une importante proportion de pathologies auto-immunes thyroïdiennes. Ceci est aussi retrouvé dans la littérature (15, 25, 35). En effet, dans le spectre de maladies auto-immunes souvent associées, la thyroïdite est fréquemment retrouvée chez les patients LADA. Kucera et al. ont décrit une prévalence des anticorps anti-TPO bien supérieure chez les patients LADA comparé aux diabétiques de types 2 et ce de façon significative (22,1 % versus 9,4% ; $p = 0,04$) (25). D'autres études concordent avec une prévalence comparable entre 20 et 30 % (15, 35). Notre étude a retrouvé des prévalences légèrement plus faibles allant de 15,38 % pour les AIA2, 16,28 % pour les AGAD/AIA2 à 17 % pour les AGAD, soit en moyenne 16,22 %.

Devant cette fréquence d'association auto-immunité pancréatique et auto-immunité thyroïdienne, il est important de bien penser à dépister une thyroïdite chez les patients LADA et ce peut-être de façon plus systématique au diagnostic et à l'occasion du suivi. La réciproque se justifie aussi.

2.5. Indice de masse corporelle

Nous avons pu remarquer que les IMC de nos patients se situaient souvent dans la fourchette du surpoids (27,72 % des AGAD, 29,17 % des AIA2 et 23,26 % des AGAD/AIA2). Il est aussi important de souligner que certains patients de cette étude présentaient même une obésité (15,84 % des AGAD, 41,67 % des AIA2 et 9,3 % des AGAD/AIA2).

Les patients AIA2 avaient un IMC moyen plus élevé que les autres. Il semble donc que ces patients aient un phénotype se rapprochant davantage de celui de patients diabétiques de type 2, d'où l'importance de ne pas écarter le diagnostic de LADA, par erreur, devant un patient en surpoids voire obèse, pouvant même présenter un syndrome métabolique. Nous avons d'ailleurs constaté davantage de dyslipidémies chez les patients AIA2 avec des taux de triglycérides plus hauts et des taux de HDL-cholestérol plus bas.

Néanmoins, ces données ayant été recueillies au moment d'une hospitalisation pour déséquilibre glycémique du diabète ou prise en charge d'un diabète inaugural : il existe donc probablement une sous-estimation de certaines catégories de poids du fait de la perte de poids fréquemment observée dans ces cas-là, liée au syndrome cardinal ou au syndrome polyuro-polydipsique.

2.6. Le bilan du métabolisme glucidique et l'évaluation de la fonction rénale

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant les HbA1c et les réserves insuliniques de nos patients selon leurs immunotypes.

Cependant, il est important de souligner que ces données ont été recueillies lors du passage au CHU à l'occasion de la découverte de leur diabète ou déséquilibre glycémique important, puisque c'est à cette occasion que la suspicion clinique de diabète atypique a motivé le dosage des anticorps.

Ainsi, il y a probablement une surestimation de l'hémoglobine glyquée et une très probable sous-estimation des réserves insuliniques liée à la glucotoxicité transitoire. Le bilan lipidique et la microalbuminurie sont dans ces cas-là, eux aussi surévalués de façon transitoire. Néanmoins, ce biais de mesure se retrouve de façon équivalente dans les trois groupes.

Nous avons constaté, lors du suivi de nos patients, des hémoglobines glyquées malheureusement trop élevées, bien supérieures aux objectifs souhaités. Cette tendance est fréquemment observée dans les études, confirmant que les patients LADA ont tendance à avoir un diabète beaucoup moins bien équilibré que les patients diabétiques de type 2 (1, 34). Ceci peut s'expliquer par un délai trop important entre le diagnostic de diabète à proprement parler et le typage du diabète. Ainsi, les patients étiquetés à tort diabétiques de type 2, sont pris en charge tel quel, selon les recommandations de l'HAS. Or, la physiopathologie étant différente, la stratégie thérapeutique doit l'être elle aussi, comme nous allons le détailler plus loin.

2.7. Délai diagnostique diabète-diabète de type 1 lent

Il est intéressant de constater l'importante différence entre les délais diagnostiques diabète/LADA avec notamment un délai bien plus court chez les patients AIA2. Ceci est d'autant plus surprenant que, comme nous l'avons noté précédemment, ils ont tendance à avoir un phénotype plus proche des patients diabétiques de type 2. Il apparaît donc paradoxal que le clinicien ait finalement dosé les anticorps, pensant à un diabète d'origine auto-immune.

3. Implications cliniques thérapeutiques

Comme nous l'avons souligné, l'équilibre glycémique de nos patients n'était très souvent pas à l'objectif attendu. Les schémas thérapeutiques étaient très variables avec des délais de recours à l'insulinothérapie différents, pouvant expliquer ces déséquilibres glycémiques chroniques.

Devant ces grandes disparités que nous avons constatées sur le délai de traitement sans insuline et le type de premier schéma insulinique instauré, nous pouvons nous interroger sur le moment optimal pour débiter une insulinothérapie. Bien que chaque patient soit différent et que la destruction des cellules béta-pancréatiques par les anticorps varie énormément et soit imprévisible, à quel moment introduire l'insuline ? Serait-ce dès le diagnostic de LADA ou dès que le patient présente des signes d'insulinopénie ? Faudrait-il débiter le traitement par un traitement mixte associant insuline basale et antidiabétiques oraux devant l'évolution lente du LADA ou au contraire instaurer d'emblée un schéma insulinique exclusif de type basal/bolus ? Aucun traitement n'est encore codifié, aucune guideline n'est établie pour le LADA.

Le LADA est très souvent initialement traité comme un diabète de type 2, pour lequel nous disposons de multiples classes thérapeutiques (insulino-sensibilisateurs, insulino-sécréteurs, inhibiteurs de la DPP-4, analogues du GLP1,...). En ce qui concerne les sulfamides, nous savons que leur mécanisme d'action consiste en une stimulation des cellules béta pancréatiques pour augmenter la sécrétion d'insuline. Ainsi, par cet effet, ils peuvent favoriser une détérioration plus rapide des cellules béta, activant la réponse immunitaire. Ils peuvent donc être responsables d'une insulinorequérance plus précoce (38). La metformine, quant à elle, agit en inhibant la néoglucogénèse et la glycolyse, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la

captation périphérique du glucose et en retardant l'absorption intestinale de ce dernier. La prise de metformine ne semble pas modifier l'évolution naturelle du LADA et pourrait même avoir un effet protecteur sur les cellules bêta en diminuant l'hyperstimulation pancréatique chez les patients non contrôlés par mesures hygiéno-diététiques seules (38). Le traitement par insuline réduit l'activité des cellules bêta pancréatiques, diminuant l'expression de l'antigène et le processus auto-immun et par conséquent un ralentissement de la destruction des cellules (38). La place des inhibiteurs de la DPP-4 n'est pas bien établie. Une étude prospective a comparé les effets de la sitagliptine associée à l'insuline par rapport à l'insuline seule. Il en ressort que dans le groupe traité par sitagliptine associé à l'insuline, il y avait un ralentissement du déclin de la fonction bêta pancréatique (51).

Certains travaux se sont concentrés sur l'évolution des besoins thérapeutiques de patients. Zampetti et al. (50) ainsi que Maruyama et al. (33) ont montré que les patients traités par sulfonyles dans la première année, devenaient plus rapidement insulino-requérants que les autres. A contrario, les patients ayant bénéficié d'une petite dose d'insuline de façon précoce évoluaient beaucoup plus lentement vers l'insulinodépendance. De plus, les patients insulinés précocement avaient tendance à avoir un meilleur contrôle glycémique et ce avec des doses plus faibles d'insuline comparativement aux patients insulinés plus tardivement.

En outre la positivité des anticorps anti-GAD semble fortement associée à l'insulinorequérance. Un taux élevé d'anticorps anti-GAD est fortement associé à l'évolution vers l'insulinorequérance (39, 50). Ainsi, il semble que pour les patients à titre élevé d'anticorps anti-GAD (> 20 U/ml), l'instauration précoce d'une insulinothérapie permette un meilleur équilibre glycémique ultérieur et des besoins insuliniques plus faibles que les patients insulinés plus tardivement (40, 43).

Comme le résumet Zampetti et al. (50), un taux élevé d'anticorps anti-GAD, un IMC < 25 kg/m², la présence d'anticorps anti-ZnT8 et anti-IA2 ainsi qu'un traitement par sulfonyles la première année augmentent la progression vers l'insulinorequérance des patients LADA.

Par conséquent, bien que le traitement optimal du LADA ne soit pas encore parfaitement codifié, il apparait qu'il ne faut pas chercher à trop retarder la mise en route de l'insuline, surtout lorsque le taux d'anticorps est élevé. Il semble qu'il faudrait aussi éviter les sulfonyles (33). En effet, une instauration précoce d'insuline permet une meilleure préservation des fonctions des cellules béta-pancréatiques et un meilleur contrôle métabolique.

4. Conduite à tenir en pratique

Il conviendra de rechercher un LADA dès la moindre suspicion de diabète un peu plus atypique qu'un classique diabète de type 2, c'est-à-dire devant un tableau clinique ne correspondant pas totalement à un diabète de type 2 ou bien devant un diabète mal équilibré. Il est surtout impératif de ne pas exclure ce diagnostic devant un patient en surpoids ou obèse, avec syndrome métabolique, aux antécédents familiaux de diabète et ne présentant aucune maladie auto-immune. En effet, le profil de patient peut être très variable et peut se rapprocher dans certain cas, surtout chez les patients IA2, d'un phénotype de diabète de type 2.

Comme nous l'avons souligné, l'anticorps anti-GAD est le plus fréquemment retrouvé, néanmoins, il peut parfois être absent, de même que l'anticorps anti-IA2. Par conséquent, devant une suspicion clinique forte de LADA avec ces deux anticorps négatifs, il sera important de rechercher la présence d'anticorps anti-ZnT8.

Bien que la prise en charge thérapeutique ne soit pas encore parfaitement codifiée, il ressort de la revue de littérature qu'une insulinothérapie précoce pourrait être indiquée afin de permettre un meilleur équilibre glycémique ultérieur par une meilleure préservation des cellules bêta pancréatiques. La metformine et les inhibiteurs de la DPP-4 semblent eux aussi avoir un effet protecteur. A contrario, il faudra éviter les sulfamides hypoglycémisants dans cette indication. Par conséquent, il semble indiqué d'instaurer une insulinothérapie quasiment d'emblée chez les patients LADA ou du moins dès l'échec de la metformine plus ou moins associée aux inhibiteurs de la DPP-4.

V. CONCLUSION

La prévalence du LADA est largement sous-estimée, devant des patients étiquetés à tort diabétiques de type 2. Le développement du LADA est conditionné par de multiples facteurs génétiques et environnementaux intriqués. Tout un éventail clinique se dessine, mêlant à des degrés divers, insulinopénie et insulino-résistance.

Notre étude a montré que le phénotype des patients LADA est bien dépendant de l'atteinte auto-immune. Les patients AGAD ont tendance à être plus jeunes au moment du diagnostic tandis que les patients AGAD/AIA2 sont majoritairement des femmes, plus âgées et plus minces. Le phénotype des patients AIA2 se rapproche quant à lui davantage de celui des diabétiques de type 2 et d'un syndrome métabolique.

Quel que soit l'immunotype, il y a une fréquence d'association atteinte thyroïdienne auto-immune et LADA d'où l'importance du dépistage d'une dysthyroïdie associée et inversement.

Le diagnostic de LADA est suspecté sur un faisceau d'argument comprenant l'âge, la présence de maladie auto-immune, l'absence d'antécédents familiaux de diabète, un IMC normal, une insulino-résistance... Toutefois, nous l'avons montré, chacun de ces critères peut être trompeur et rapprocher ces patients, à tort, d'un diabète de type 2, c'est pourquoi l'absence d'un de ces arguments, ne doit pas conduire à écarter trop prématurément un LADA. Ainsi, au moindre doute, devant un tableau clinique non typique de diabète de type 2, il sera important de réaliser un dosage des anticorps.

Le recours à l'insulinothérapie est très variable mais devant les déséquilibres glycémiques observés, il conviendrait de mieux codifier les pratiques en évitant les sulfonylurées pour plutôt privilégier la metformine, les inhibiteurs de la DPP-4 et surtout l'insulinothérapie, afin de préserver davantage les cellules bêta pancréatiques et permettre un meilleur contrôle métabolique ultérieur.

Au-delà du type d'anticorps présent, l'atteinte est aussi liée à la multitude d'anticorps et à leurs taux car ils sont les principaux prédictors de la destruction des cellules bêta pancréatiques.

Il serait intéressant d'étendre cette étude à plus grande échelle avec un travail multicentrique car l'atteinte auto-immune, les phénotypes et les attitudes thérapeutiques varient selon les régions.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Andersen CD, Bennet L, Nyström L, Lindblad U, Lindholm E, Groop L, et al. Worse glycaemic control in LADA patients than in those with type 2 diabetes, despite a longer time on insulin therapy. *Diabetologia*. févr 2013;56(2):252-8.
2. Andersen MK, Härkönen T, Forsblom C, Groop P-H, Knip M, Tuomi T. Zinc transporter type 8 autoantibodies (ZnT8A): prevalence and phenotypic associations in latent autoimmune diabetes patients and patients with adult onset type 1 diabetes. *Autoimmunity*. juin 2013;46(4):251-8.
3. Basile KJ, Guy VC, Schwartz S, Grant SFA. Overlap of genetic susceptibility to type 1 diabetes, type 2 diabetes, and latent autoimmune diabetes in adults. *Curr Diab Rep*. 2014;14(11):550.
4. Borg H, Gottsäter A, Fernlund P, Sundkvist G. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and beta-cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes*. juin 2002;51(6):1754-62.
5. Borg H, Marcus C, Sjöblad S, Fernlund P, Sundkvist G. Islet cell antibody frequency differs from that of glutamic acid decarboxylase antibodies/IA2 antibodies after diagnosis of diabetes. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. janv 2000;89(1):46-51.
6. Bottazzo GF, Bosi E, Cull CA, Bonifacio E, Locatelli M, Zimmet P, et al. IA-2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71). *Diabetologia*. avr 2005;48(4):703-8.
7. Brooks-Worrell BM, Reichow JL, Goel A, Ismail H, Palmer JP. Identification of Autoantibody-Negative Autoimmune Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. janv 2011;34(1):168-73.
8. Carlsson A, Sundkvist G, Groop L, Tuomi T. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA). *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2000;85(1):76-80.
9. Chimienti F, Devergnas S, Favier A, Seve M. Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules. *Diabetes*. sept 2004;53(9):2330-7.
10. Davies H, Brophy S, Fielding A, Bingley P, Chandler M, Hilldrup I, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in South Wales: incidence and characterization. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. nov 2008;25(11):1354-7.
11. Decochez K, Tits J, Coolens JL, Gaal LV, Krzentowski G, Winnock F, et al. High frequency of persisting or increasing islet-specific autoantibody levels after diagnosis of type 1 diabetes presenting before 40 years of age. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Care*. 1 juin 2000;23(6):838-44.
12. Djekic K, Mouzeyan A, Ipp E. Latent Autoimmune Diabetes of Adults Is Phenotypically Similar to Type 1 Diabetes in a Minority Population. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2012;97(3):E409-13.

13. Faccinetti NI, Guerra LL, Steinhardt AP, Iacono RF, Frechtel GD, Trifone L, et al. Characterization of zinc transporter 8 (ZnT8) antibodies in autoimmune diabetic patients from Argentinian population using monomeric, homodimeric, and heterodimeric ZnT8 antigen variants. *Eur J Endocrinol*. 1 févr 2016;174(2):157-65.
14. Fukui M, Nakano K, Maruya E, Saji H, Ohta K, Ohta M, et al. Diagnostic significance of antibodies to glutamic acid decarboxylase in Japanese diabetic patients with secondary oral hypoglycemic agents failure. *Clin Immunol Immunopathol*. nov 1997;85(2):182-6.
15. Gambelunghe G, Forini F, Laureti S, Murdolo G, Toraldo G, Santeusano F, et al. Increased risk for endocrine autoimmunity in Italian type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mai 2000;52(5):565-73.
16. Garnier L, Marchand L, Benoit M, Nicolino M, Bendelac N, Didier-Wright C, et al. Apport diagnostique des anticorps anti-ZnT8 chez les patients avec diabète auto-immun. *Ann Endocrinol*. 1 sept 2016;77(4):267.
17. Genovese S, Bazzigaluppi E, Gonçalves D, Ciucci A, Cavallo MG, Purrello F, et al. Clinical phenotype and beta-cell autoimmunity in Italian patients with adult-onset diabetes. *Eur J Endocrinol*. mars 2006;154(3):441-7.
18. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, et al. Adult-Onset Autoimmune Diabetes in Europe Is Prevalent With a Broad Clinical Phenotype. *Diabetes Care*. avr 2013;36(4):908-13.
19. Hermitte L, Atlan-Gepner C, Mattei C, Dufayet D, Jannot MF, Christofilis MA, et al. Diverging evolution of anti-GAD and anti-IA-2 antibodies in long-standing diabetes mellitus as a function of age at onset: no association with complications. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. juill 1998;15(7):586-91.
20. Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, Esquerda A, Capel I, Puig-Domingo M, et al. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes: action LADA 9. *BMC Endocrine Disorders* [Internet]. 2015 [cité 8 août 2017];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4297398/>
21. Huang G, Sun G, Yang L, Li X, Xiang Y, Zhou Z. Effects of rare islet autoantibodies on islet function in patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 26 mai 2015;95(20):1563-7.
22. Huang G, Xiang Y, Pan L, Li X, Luo S, Zhou Z. Zinc transporter 8 autoantibody (ZnT8A) could help differentiate latent autoimmune diabetes in adults (LADA) from phenotypic type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. juill 2013;29(5):363-8.
23. Juusola M, Parkkola A, Härkönen T, Siljander H, Ilonen J, Åkerblom HK, et al. Positivity for Zinc Transporter 8 Autoantibodies at Diagnosis Is Subsequently Associated With Reduced β -Cell Function and Higher Exogenous Insulin Requirement in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 janv 2016;39(1):118-21.
24. Kasuga A, Maruyama T, Ozawa Y, Takei I, Falorni A, Lernmark Å, et al. Antibody to the Mr 65,000 Isoform of Glutamic Acid Decarboxylase are Detected in Non-Insulin-Dependent Diabetes in Japanese. *J Autoimmun*. 1 févr 1996;9(1):105-11.

25. Kučera P, Nováková D, Běhanová M, Novák J, Tlaskalová-Hogenová H, Anděl M. Gliadin, endomysial and thyroid antibodies in patients with latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Clin Exp Immunol.* 1 juill 2003;133(1):139-43.
26. Kumar A, de Leiva A. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in Asian and European populations. *Diabetes Metab Res Rev.* juill 2017;33(5).
27. Landin-Olsson M, Arnqvist HJ, Blohmé G, Littorin B, Lithner F, Nyström L, et al. Appearance of islet cell autoantibodies after clinical diagnosis of diabetes mellitus. *Autoimmunity.* 1999;29(1):57-63.
28. Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RDG. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabet Med.* juill 2015;32(7):843-52.
29. Liu L, Li X, Xiang Y, Huang G, Lin J, Yang L, et al. Latent Autoimmune Diabetes in Adults With Low-Titer GAD Antibodies: Similar Disease Progression With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 janv 2015;38(1):16-21.
30. Lu J, Hou X, Zhang L, Hu C, Zhou J, Pang C, et al. Associations between clinical characteristics and chronic complications in latent autoimmune diabetes in adults and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* mai 2015;31(4):411-20.
31. Maioli M, Pes GM, Delitala G, Puddu L, Falorni A, Tolu F, et al. Number of autoantibodies and HLA genotype, more than high titers of glutamic acid decarboxylase autoantibodies, predict insulin dependence in latent autoimmune diabetes of adults. *Eur J Endocrinol.* 1 oct 2010;163(4):541-9.
32. Maruyama T, Nakagawa T, Kasuga A, Murata M. Heterogeneity among patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev.* nov 2011;27(8):971-4.
33. Maruyama T, Shimada A, Kanatsuka A, Kasuga A, Takei I, Yokoyama J, et al. Multicenter prevention trial of slowly progressive type 1 diabetes with small dose of insulin (the Tokyo study): preliminary report. *Ann N Y Acad Sci.* nov 2003;1005:362-9.
34. Mollo A, Hernandez M, Marsal JR, Esquerda A, Rius F, Blanco-Vaca F, et al. Latent autoimmune diabetes in adults is perched between type 1 and type 2: evidence from adults in one region of Spain. *Diabetes Metab Res Rev.* sept 2013;29(6):446-51.
35. Nouri N, Hamma SA, Mansouri F, Lakehal A, Malek R, Lezzar A. Fréquence de la thyroïdite autoimmune dans une série de diabétiques LADA de la ville de Constantine. /data/revues/00034266/v74i4/S0003426613005465/ [Internet]. 14 sept 2013 [cité 13 juill 2017]; Disponible sur: <http://www.em-onsulte.com/en/article/835524/references/#bib0005>
36. Park Y, Hong S, Park L, Woo J, Baik S, Nam M, et al. LADA prevalence estimation and insulin dependency during follow-up. *Diabetes Metab Res Rev.* nov 2011;27(8):975-9.
37. Pollak F, Vásquez T. Latent autoimmune diabetes in adults. *Rev Med Chil.* nov 2012;140(11):1476-81.
38. Pozzilli P, Mario UD. Autoimmune Diabetes Not Requiring Insulin at Diagnosis (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult). *Diabetes Care.* 1 août 2001;24(8):1460-7.

39. Radtke MA, Midthjell K, Nilsen TIL, Grill V. Heterogeneity of Patients With Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Linkage to Autoimmunity Is Apparent Only in Those With Perceived Need for Insulin Treatment. *Diabetes Care*. févr 2009;32(2):245-50.
40. Rosário PWS, Reis JS, Fagundes TA, Calsolari MR, Amim R, Silva SC, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): usefulness of anti-GAD antibody titers and benefit of early insulinization. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. févr 2007;51(1):52-8.
41. Serban A, Boitard C, Larger E. P142 Anticorps anti-ZnT8 dans le diabète de type 1 : analyse sur un groupe de 185 patients. *Diabetes Metab*. 1 mars 2014;40:A62-3.
42. Steck AK, Eisenbarth GS. Genetic Similarities Between Latent Autoimmune Diabetes and Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 1 mai 2008;57(5):1160-2.
43. Takino H, Yamasaki H, Abiru N, Sera Y, Abe T, Kawasaki E, et al. Antibodies to GAD in Japanese patients classified as Type 2 diabetes at diagnosis. High titre of GAD Ab is a predictive marker for early insulin treatment—report of west Japan (Kyushu, Yamaguchi, Osaka) study for GAD Ab(+) diabetes. *Diabet Med*. 1 sept 2002;19(9):730-4.
44. Trabucchi A, Faccinetti NI, Guerra LL, Puchulu FM, Frechtel GD, Poskus E, et al. Detection and characterization of ZnT8 autoantibodies could help to screen latent autoimmune diabetes in adult-onset patients with type 2 phenotype. *Autoimmunity*. mars 2012;45(2):137-42.
45. Tsuruoka A, Matsuba I, Toyota T, Isshiki G, Nagataki S, Ikeda Y. Antibodies to GAD in Japanese diabetic patients: a multicenter study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1 juin 1995;28(3):191-9.
46. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *The Lancet*. 1 nov 1997;350(9087):1288-93.
47. Wang J, Miao D, Babu S, Yu J, Barker J, Klingensmith G, et al. Prevalence of autoantibody-negative diabetes is not rare at all ages and increases with older age and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2007;92(1):88-92.
48. Wenzlau JM, Moua O, Sarkar SA, Yu L, Rewers M, Eisenbarth GS, et al. SIC30A8 is a major target of humoral autoimmunity in type 1 diabetes and a predictive marker in prediabetes. *Ann N Y Acad Sci*. déc 2008;1150:256-9.
49. Xiang Y, Huang G, Shan Z, Pan L, Luo S, Yang L, et al. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies are dominant but insufficient to identify most Chinese with adult-onset non-insulin requiring autoimmune diabetes: LADA China study 5. *Acta Diabetol*. 2015;52(6):1121-7.
50. Zampetti S, Campagna G, Tiberti C, Songini M, Arpi ML, Simone GD, et al. High GADA titer increases the risk of insulin requirement in LADA patients: a 7-year follow-up (NIRAD study 7). *Eur J Endocrinol*. 1 déc 2014;171(6):697-704.
51. Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Sitagliptin Maintains β -Cell Function in Patients With Recent-Onset Latent Autoimmune Diabetes in Adults: One Year Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mai 2014;99(5):E876-80.

52. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, Jia W, Ning G, Huang G, et al. Frequency, Immunogenetics, and Clinical Characteristics of Latent Autoimmune Diabetes in China (LADA China Study). *Diabetes*. févr 2013;62(2):543-50.
53. ADA Classification and Diagnosis of Diabetes - S11.full.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2017]. Disponible sur: http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/40/Supplement_1/S11.full.pdf
54. Bristol U of. Islet cell autoantibodies | School of Clinical Sciences | University of Bristol [Internet]. [cité 28 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.bristol.ac.uk/clinical-sciences/research/diabetes/research/autoantibodies/>
55. Centre européen d'étude du diabète - Les chiffres [Internet]. Centre Européen d'Etude du Diabète. [cité 12 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/>
56. Chiffres clés | Société Francophone du Diabète [Internet]. [cité 12 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.sfdiabete.org/presse/chiffres-cles>
57. Le poids des complications liées au diabète en France en 2013. Synthèse et perspectives [Internet]. [cité 8 mars 2017]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2015/34-35/pdf/2015_34-35_1.pdf
58. Les anticorps anti ZnT8, nouveaux biomarqueurs du déclin de la fonction bêta-cellulaire dans le diabète de type 1 - bibliosfd-1601-bgaborit.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.sfdiabete.org/sites/sfd.prod/files/files/ressources/bibliosfd-1601-bgaborit.pdf>
59. Masson E. Les anticorps anti-ZnT8 [Internet]. EM-Consulte. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/907362/article/les-anticorps-anti-znt8>
60. ONG Santé Diabète / NGO Health Diabetes - Le diabète en chiffres [Internet]. [cité 8 mars 2017]. Disponible sur: <https://santediabete.org/fr/le-diabete-en-chiffres>
61. SFEndocrino - CEEDMM [Internet]. [cité 12 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.s fendocrino.org/article/693/item-ue8-ot-245-diabete-sucre-de-types-1-et-2-de-l-enfant-et-de-l-adulte>
62. Update on diabetes classification [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25456640>
63. Utilisation en pratique clinique des marqueurs d'auto-immunité antipancréatique [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/19493.pdf>
64. WHO - Informations diabète [Internet]. [cité 12 mars 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/campaigns/world-health-day/2016/WHD2016_Infographic_diabetes_fr.pdf
65. WHO - RAPPORT MONDIAL SUR LE DIABÈTE [Internet]. [cité 12 mars 2017]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204875/1/WHO_NMH_NVI_16.3_fre.pdf

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Objectifs

Le diabète LADA est caractérisé par une destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas plus lente que dans le diabète de type 1. Nous avons déterminé le phénotype clinique de patients en fonction de leur statut auto-immun (anticorps anti-GAD [AGAD] et anti-IA2 [AIA2] seuls ou associés).

Patients et Méthodes

Etude rétrospective, monocentrique, incluant 173 patients avec LADA (âge > 30 ans, 6 mois sans insulinothérapie et positivité d'au moins un anticorps), comparés en sous-groupes selon: âge au diagnostic, sexe, origine ethnique, antécédents familiaux, présence de maladies auto-immunes, durée des traitements oraux, IMC, HbA1c, bilans lipidique et rénal.

Résultats

104 patients étaient AGAD, 26 AIA2 et 43 AGAD/AIA2. L'âge moyen au diagnostic était plus élevé dans le groupe AGAD/AIA2 (50 vs 46 ans ; $p = 0.042$). Le groupe AGAD/AIA2 comprenait 62,8% de femmes contre 38,5% parmi les AGAD ($p = 0.007$) et 30,8% parmi les AIA2 ($p = 0.009$). Les patients AIA2 avaient un IMC et des taux de triglycérides plus élevés.

Les réserves insuliniques des patients AGAD étaient plus importantes que celles des patients AGAD/AIA2 mais plus faibles que celles des patients AIA2. La durée du traitement oral était significativement plus longue dans le groupe AGAD (53,2 vs 35,6 mois pour le groupe AGAD/AIA2; $p = 0.045$).

Discussion

Le phénotype des patients avec LADA est donc dépendant de l'atteinte auto-immune avec un phénotype métabolique proche du diabète de type 2 pour les patients AIA2 mais avec un recours plus précoce à l'insuline que dans la population AGAD.