



**HAL**  
open science

# Diabète de type 2 cétosique dans l'Océan Indien : étude de cas à La Réunion et à Mayotte entre le 1er janvier 2022 et le 31 décembre 2023

Amandine Lefebvre

## ► To cite this version:

Amandine Lefebvre. Diabète de type 2 cétosique dans l'Océan Indien : étude de cas à La Réunion et à Mayotte entre le 1er janvier 2022 et le 31 décembre 2023. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04785714

**HAL Id: dumas-04785714**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04785714v1>**

Submitted on 15 Nov 2024

**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.

**UNIVERSITE DE LA REUNION**

**UFR SANTE**

Année : 2024

N° : 2024LARE060M

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**DIABETE DE TYPE 2 CETOSIQUE DANS L'OCEAN INDIEN :  
ETUDE DE CAS A LA REUNION ET A MAYOTTE  
ENTRE LE 1<sup>ER</sup> JANVIER 2022 ET LE 31 DECEMBRE 2023**

Présentée et soutenue publiquement le 19/09/2024 à 18h à La Réunion

**Par LEFEBVRE Amandine**

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur FRANCO Jean-Marc**

**Membres du jury :**

**Monsieur le Docteur BUN René**

**Monsieur le Docteur SPECKHANN Breno**

**Assesseur :**

**Monsieur le Docteur GUNESS Pravesh Kumar**

**Directrice de thèse :**

**Madame le Docteur LE-MOULLEC Nathalie**

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ADA** : *American diabetes association*

**AEG** : Altération de l'état général

**Analogue du GLP-1** : Agoniste des récepteurs du *glucagon-like peptide 1*

**Anticorps anti-GAD** : Anticorps anti decarboxylase de l'acide glutamique

**Anticorps anti-IA2** : Anticorps anti *Islet Antigen Number 2*, apparenté à une tyrosine phosphatase

**Anticorps anti-ICA** : Anticorps anti-ilôts

**Anticorps anti-ZnT8** : Anticorps anti-transporteur du zinc de la cellule  $\beta$

**BU** : Bandelette urinaire

**CHM** : Centre hospitalier de Mayotte

**CHOR** : Centre hospitalier Ouest Réunion

**CHU** : Centre hospitalier universitaire

**CIM-10** : 10e révision de la classification statistique international des maladies et des problèmes de santé connexes

**CNIL** : Commission nationale de l'informatique et des libertés

**DIM** : Département d'informatique médicale

**DOM** : Départements d'outre-mer

**DT1** : Diabète de type 1

**DT2** : Diabète de type 2

**DT2C** : Diabète de type 2 cétosique

**FDR CV** : Facteurs de risque cardiovasculaires

**GHER** : Groupement hospitalier Est Réunion

**HTA** : Hypertension artérielle

**iDPP-4** : Inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase-4

**LADA** : *Latent autoimmune diabetes in adults*

**MODY** : *Maturity onset diabetes of the youth*

**NODAT** : *New onset diabetes after transplant*

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**RAC** : Rapport albuminurie/créatinurie

**SPP** : Syndrome polyuro-polydipsique

**SNIIRAM** : Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie

## TABLE DES MATIERES

<b>PREAMBULE</b>	07
<b>INTRODUCTION</b>	08
<b>1. Définition</b>	08
<b>2. Physiopathologie</b>	08
2.1. <i>Rappels physiopathologiques</i>	08
2.2. <i>Insulinorequérance transitoire</i>	00
2.3. <i>Classification A<math>\beta</math></i>	11
2.4. <i>Etiopathogénicité</i>	11
<b>3. Epidémiologie</b>	12
<b>4. Clinique / Paraclinique</b>	13
<b>5. Traitement</b>	14
<b>CONTEXTE DE RECHERCHE</b>	15
<b>METHODE</b>	16
<b>1. Design de l'étude</b>	16
<b>2. Choix des participants</b>	16
<b>3. Recueil des données</b>	18
<b>4. Analyse quantitative</b>	18
<b>5. Aspects éthiques et réglementaires</b>	18
1. Flow chart	19
2. Données cliniques	20
3. Données paracliniques	22
4. Thérapeutiques entreprises	24
5. Evolution clinique	24
<b>DISCUSSION</b>	28
<b>1. Analyse des principaux résultats</b>	28
<b>2. Comparaison des résultats avec les données de la littérature existante</b>	28
<b>3. Forces et limites de l'étude</b>	30
<b>4. Perspectives</b>	31
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	35
<b>ANNEXES</b>	40

## **TABLE DES FIGURES**

**Fig.1 Schéma explicatif de régulation de la glycémie**

**Fig.2 Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2**

**Fig 3. Flow chart**

**Fig 4. Répartition des patients inclus par hôpitaux**

**Fig 5. Evolution clinique du patient n°1**

## **TABLE DES TABLEAUX**

**Tab 1. Données cliniques des patients inclus**

**Tab 2. Données paracliniques des patients inclus**

**Tab 3. Traitement de sortie d'hospitalisation**

**Tab 4. Durée d'insulinothérapie**

**Tab 5. Délai entre la rémission glycémique et la rechute acidocétosique**

**Tab 6. Evaluation de la fonction rénale à distance de l'acidocétose inaugurale**

## PREAMBULE

En 1980, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'*American Diabetes Association* (ADA) définissent **deux classes principales de diabète** : le diabète insulino-dépendant de type 1 et le diabète non insulino-dépendant de type 2 (1,2).

Les nouvelles recommandations de l'OMS et de l'ADA de 1999 suppriment les termes d' « insulino-dépendance » et de « non insulino-dépendance » pour ne conserver que les mentions « **type 1** » et « **type 2** ». Apparaissent alors de nouvelles catégories de diabète telles que le **diabète gestationnel** et les « **autres types de diabète** » (3,4).

Pendant plusieurs années, cette classification n'a subi que peu de modifications. En 2016, suite aux progrès dans le domaine de la recherche génétique, l'ADA apporte plusieurs changements à la classification étiologique du diabète en incluant les formes monogéniques de diabète - *maturity onset diabetes of the youth* (MODY) ou encore le diabète néonatal mitochondrial. Parmi les diabètes de type 1, se distinguent une forme auto-immune comprenant le classique diabète de type 1 de l'enfant et le diabète auto-immun lent de l'adulte (LADA) d'une **forme idiopathique** plus rare aussi appelé diabète « insulino-dépendant intermittent » survenant plus fréquemment chez des patients ayant des ancêtres d'**origine africaine ou asiatique** (5).

Dans la littérature, de **nombreuses appellations** sont utilisées pour nommer ce type de diabète : diabète atypique, *flatbush diabetes*, diabète de type 1b, diabète insulino-dépendant intermittent ou par phase et plus récemment **diabète de type 2 cétosique**.

Néanmoins, le classement du diabète de type 2 cétosique parmi le diabète de type 1 est sujet à controverse du fait de caractéristiques épidémiologiques et d'un profil évolutif plus proches des patients diabétiques de type 2 (6,7).

## INTRODUCTION

### 1. Définition

Le **diabète** est un syndrome regroupant toutes les pathologies pourvoyeuses d'hyperglycémie chronique. Le diabète de **type 1** (DT1) correspond à une carence absolue en insuline du fait de la destruction des cellules  $\beta$  du pancréas endocrine. Le diabète de **type 2** (DT2) correspond à une altération des capacités d'insulinosécrétion et à l'apparition d'une insulino-résistance (8). Le terme de diabète acidocétosique est quant à lui introduit par Sobnwig et al. en 2002 (7). En 2005, ce terme évolue en diabète de **type 2 cétosique** (DT2C) (9,10).

Le DT2C est un syndrome qui se manifeste en premier lieu par un épisode de cétose ou d'acidocétose avec insulino-pénie comme dans le diabète de type 1. Cependant, les marqueurs immunologiques du diabète de type 1 sont absents (11). Il évolue ensuite vers une phase de rémission avec restauration d'une insulinosécrétion efficiente permettant l'arrêt de l'insulinothérapie (12). Selon certains rapports, une rechute acidocétosique survient chez 90% de ces patients, dans les 10 ans suivant l'épisode d'acidocétose initiale (13).

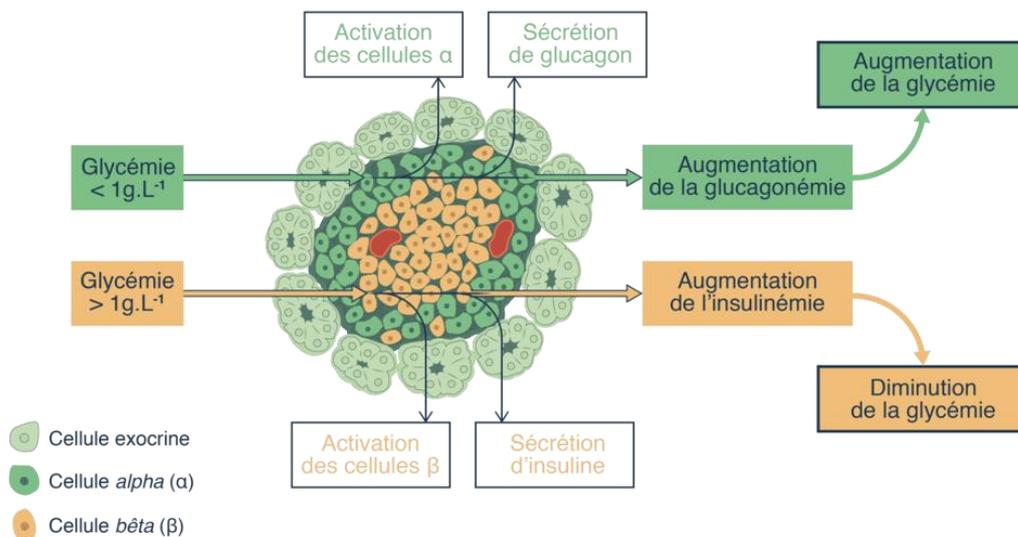
### 2. Physiopathologie

#### 2.1. *Rappels physiopathologiques*

Le pancréas est le principal organe impliqué dans la physiopathologie du diabète. Il est composé de cellules endocrines contenues dans les îlots de Langerhans et de cellules exocrines localisées au niveau des acini (**Annexe 1**).

Parmi les cellules endocrines se distinguent les cellules  $\alpha$ , productrices de glucagon, et les cellules  $\beta$ , à l'origine de la production d'insuline (**Annexe 2**).

**Fig.1 Schéma explicatif de régulation de la glycémie (14)**

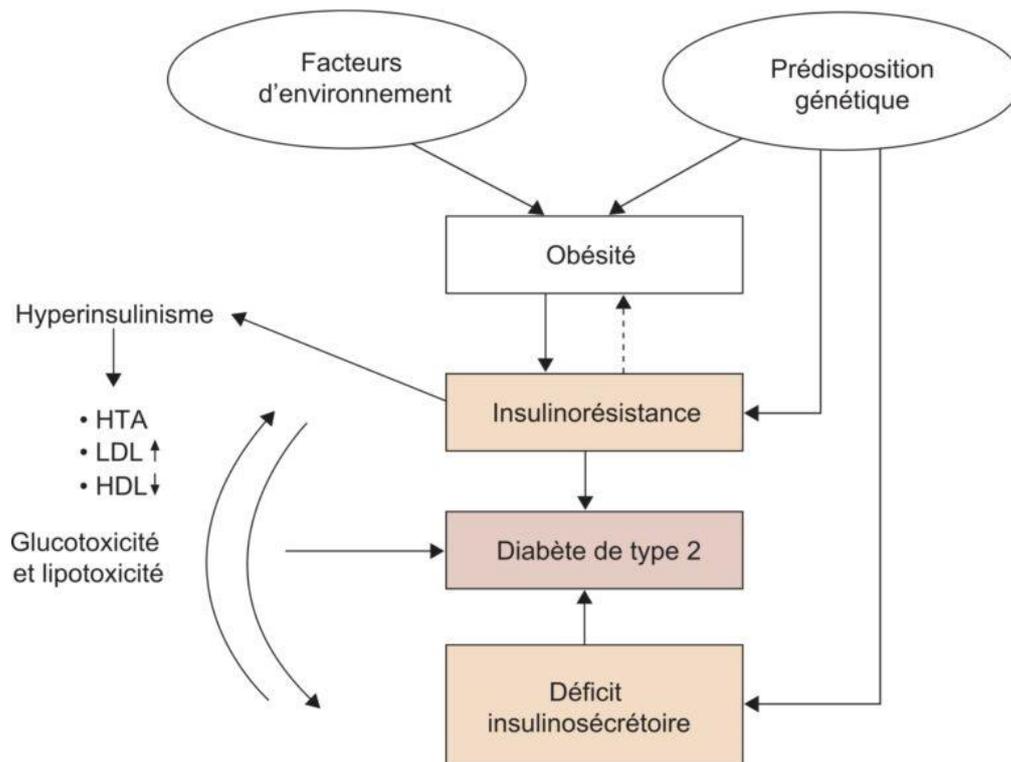


Dans un contexte d'hyperglycémie, il existe une activation des cellules  $\beta$  pancréatiques qui sécrètent l'insuline. Cette dernière induit une diminution de la glycémie par activation de la glycogénogénèse au niveau des muscles et du foie.

## 2.2. Insulinorequérance transitoire

La physiopathologie du DT2C se rapproche davantage de celle du DT2, bien qu'il ait longtemps été considéré comme un cas particulier du DT1. Initialement décrit dans les années 1960 (15,16), le diabète de type 2 cétosique se démarque des autres types de diabète par son insulinorequérance transitoire malgré l'absence d'auto-immunité (17,18). L'insulinorequérance transitoire résulte alors de deux mécanismes associés.

**Fig.2 Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2 (8)**



D'une part, il existe une **altération de l'insulinosécrétion**, en grande partie déterminée par des facteurs génétiques. Cette baisse de la production d'insuline induit un climat d'hyperglycémie qui altère encore d'avantage les capacités de production d'insuline : c'est le phénomène de **glucotoxicité**.

D'autre part, les patients DT2C présentent une **insulinorésistance** fortement influencée par des facteurs environnementaux. L'insulinorésistance correspond au besoin accru de l'organisme en insuline, pour obtenir une réponse de la part des organes cibles (muscles, foie, adipocytes). Elle se manifeste au niveau des adipocytes par une lipolyse excessive à l'origine d'une élévation des acides gras libres circulants. Ceux-ci aggravent alors les anomalies de sécrétion d'insuline préexistante, stimulent la glycogénolyse par le foie et inhibent l'absorption du glucose par les muscles : c'est la **lipotoxicité**.

### 2.3. Classification A $\beta$

Pour parvenir à différencier le DT2C des autres types de diabète, les chercheurs s'appuient sur différentes classifications : la classification ADA, le système basé sur l'IMC, la classification ADA modifiée et le système A $\beta$ .

Le **système A $\beta$**  repose sur la présence ou l'absence d'auto-anticorps (A+ ou A-) et la présence ou l'absence de réserve fonctionnelle des cellules béta-pancréatiques ( $\beta+$  ou  $\beta-$ ) (19). Il s'agit du système le plus précis pour décrire la réserve fonctionnelle des cellules béta-pancréatiques après survenue d'un épisode d'acidocétose (20,21). Ainsi, les patients diabétiques de type 2 cétosique appartiennent au **groupe A- $\beta+$**  : « A - » signifie que les patients DT2c ne possèdent pas d'auto-anticorps retrouvés dans le DT1 et «  $\beta+$  » fait référence à la persistance de cellules  $\beta$  fonctionnelles à distance de l'épisode aigu (insulinorequérance transitoire).

A noter que le niveau de réserve fonctionnelle des cellules béta-pancréatiques est estimable par dosage du peptide C à jeun ou par mesure de la réponse du peptide C au glucagon.

### 2.4. Etiopathogénicité

La spécificité du DT2C réside dans le caractère transitoire de l'insulinopénie. Son étiopathogénicité reste incertaine mais plusieurs études suggèrent que l'exposition prolongée des îlots de Langerhans à un **stress oxydatif intense** serait à l'origine de la dysfonction réversible des cellules  $\beta$  (22).

Le stress oxydatif intense résulterait d'anomalies métaboliques comme la glucotoxicité et la **lipotoxicité** précédemment décrites. La **glucotoxicité** serait même le facteur déterminant dans l'apparition d'un épisode acidocétosique (12,17,23).

Sur le plan génétique, il n'existe pas d'anomalie génétique propre au DT2C mais certaines spécificités génétiques telles que le **déficit en G6PD lié à l'X** favoriseraient une moins bonne réponse des cellules  $\beta$  au stress oxydatif (24).

Certains auteurs avancent qu'une infection virale par le virus **HHV-8** participerait à l'état de stress oxydatif observé chez les patients DT2C du fait de la réaction inflammatoire induite (25).

### 3. Epidémiologie

Le nombre de patients atteints de diabète augmente constamment dans toutes les régions du monde. En 2014, l'OMS dénombrait **422 millions** d'adultes atteints de diabète avec une augmentation de **8,5%** depuis 1980 (26).

Parmi les personnes atteintes de diabète, le **diabète de type 1** représente moins de 10% des patients diabétiques (5).

La prévalence mondiale du **diabète de type 2** est quant à elle estimée à **8,3%** en 2013. Ce type de diabète représente plus de 90% des patients diabétiques dans le monde. Sa prévalence est plus forte dans les pays asiatiques à savoir l'Inde et la Chine puis aux Etats-Unis (26,27). En France, les dernières estimations de prévalence du diabète de type 2 est de **4,6%** en 2012 pour atteindre **5%** de diabète traité en 2017. La prévalence du diabète à âge égal est alors plus élevée chez les hommes que chez les femmes avec un sex-ratio homme-femme de **1,5** (28).

Suite à la mise en place du Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM), il est possible de connaître la prévalence du diabète de type 2 traité pharmacologiquement en France et dans les départements d'outre-mer (DOM) hors Mayotte. La prévalence du diabète de type 2 ainsi déterminée y est plus élevée notamment à la Réunion où elle atteint **9,8%**. Inversement à la France métropolitaine, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement est plus élevée chez les femmes que chez les hommes avec un sex-ratio homme-femme de **0,9** à la Réunion (28).

A noter que les données susmentionnées ne prennent pas un compte les patients diabétiques de type 2 asymptomatiques ou non traités pharmacologiquement. Or, en France, la prévalence de diabète non diagnostiqué avoisine les **1%** (29).

A Mayotte, la prévalence du diabète, tous types confondus, est encore plus importante que dans les autres DOM-TOM avec un taux estimé à **12,1%** selon l'étude Unono Wa Maore en 2019. Cette pathologie prédomine chez les femmes (30).

Concernant le **diabète de type 2 cétosique**, sa prévalence dans le monde reste inconnue à ce jour mais elle augmente dans de nombreuses ethnies (9,31).

Les principales descriptions de ce diabète concernent des populations afro-américaines ou les patients d'origine africaine notamment d'Afrique Sub-saharienne (6,7,11,12,15–18,32–38).

Le diabète de type 2 cétosique a également été décrit dans des populations indiennes apaches (39), hispanophones (Amérique et Amérique latine) (19,40–44), caucasiennes (dont européenne et pakistanaise) (19,45–47), asiatiques (japonaise, chinoise, coréenne) (48–52).

Il existe peu de données épidémiologiques concernant ce type de diabète mais il concernerait **25 à 50%** des découvertes de diabète révélé par une acidocétose diabétique chez les patients afro-américains et hispanophones des Etats-Unis (9).

Sa prévalence semble plus élevée chez les patients d'**origine afro-américaine et hispanique** (44,53) que chez les sujets d'origine caucasienne et asiatique (19,49,54).

#### 4. Clinique / Paraclinique

Les patients adultes présentant un diabète de type 2 cétosique possèdent bien souvent des **antécédents familiaux** de diabète de type 2. Ils sont d'**âge moyen** (40 ans au diagnostic) et sont souvent **obèses** avec un IMC moyen est compris entre 28 et 37 kg/m<sup>2</sup>. Il existe une **prévalence masculine** (12,17,18,45,55).

La prévalence masculine de cette pathologie semble indépendante du degré d'obésité et de l'âge de découverte. Ce sont davantage des facteurs hormonaux et la répartition des graisses ainsi que la modification de l'insulinosensibilité qui en découle qui semblent être responsable de cette différence de sex-ratio (42).

Le diabète de type 2 cétosique se déclare par une **cétose ou une acidocétose non provoquée** caractérisée par un syndrome polyuro-polydipsique et une perte de poids depuis moins de 4 à 6 semaines (12,17,45,55).

D'après les séries d'Umpierrez et al. la glycémie moyenne à l'admission est comprise **entre 38 et 40 mmol/L** (684 et 720 mg/dL), le pH se situe entre **7.22 et 7.25**, le taux moyen de bicarbonate se trouve entre **12 et 14 mmol/L** et l'HbA1c moyenne est comprise entre **12 et 14%** (17,32,55,56).

L'évolution clinique de ce diabète est marquée par une période de **rémission normoglycémique** dans les semaines suivant l'épisode initial d'acidocétose. Cette

rémission survient dans 40 à 70% des cas selon les études. Elle permet souvent l'arrêt de l'insulinothérapie (12,18,56).

## 5. Traitement

Lorsque les patients qui ont atteint la période de rémission normoglycémique ne sont traités que par **règles hygiéno-diététiques seules**, après arrêt de l'insulinothérapie, ils sont susceptibles de présenter des **rechutes** hyperglycémiques ou cétosiques dans plus de 60% des cas (jusqu'à 90% des cas selon les études) (17,34,56).

La durée de rémission normoglycémique s'allonge lorsque les patients sont traités par **biguanide ou sulfamide** après arrêt de l'insulinothérapie (12,17,56).

Cependant, la réponse des patients diabétiques de type 2 cétosique aux antidiabétiques oraux reste imprévisible et le risque de rechute acidocétosique persiste dans le temps. Ainsi, certains chercheurs recommandent le maintien d'une **insulinothérapie** au long cours (19,42,45).

## CONTEXTE DE RECHERCHE

L'île de La Réunion se situe au sud-ouest de l'Océan Indien, dans l'archipel des Mascareignes. Située au carrefour entre l'Asie et l'Afrique, sa population tire ses origines des populations de la côte d'Afrique de l'Est et notamment de Madagascar. La période de l'esclavage que connaît l'île du XVIIIème siècle permet un métissage avec d'autres populations tels que les indiens, chinois, malgaches et autres populations originaires d'Afrique.

Mayotte est le plus récent des départements français. Il est lui aussi localisé dans l'Océan Indien, plus exactement dans le canal du Mozambique. Sa population tire ses origines de la région bantoue venue d'Afrique. Plus récemment, l'île connaît une forte immigration en provenance des trois autres îles de l'archipel des Comores dont elle fait partie.

A ce jour, nous ne disposons d'aucune donnée concernant le diabète de type 2 cétosique chez les patients diabétiques de l'Océan Indien.

La recherche que nous menons est une étude d'épidémiologie descriptive d'envergure régionale. L'objectif principal est de démontrer l'existence de ce type de diabète et de décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients atteints de diabète de type 2 cétosique dans l'Océan Indien.

## METHODE

### 1. Design de l'étude

La recherche que nous menons est une étude d'épidémiologie descriptive rétrospective puisque l'inclusion s'effectue entre le 1<sup>er</sup> janvier 2022 et le 31 décembre 2023 parmi les dossiers de patients hospitalisés pour acidocétose diabétique.

Il s'agit d'une étude multicentrique d'envergure régionale puisque l'inclusion des patients se fait sur les deux sites Nord et Sud du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de la Réunion, le Centre Hospitalier Ouest Réunion (CHOR), le Groupement Hospitalier de l'Est Réunion (GHER) et le Centre Hospitalier de Mayotte (CHM).

L'objectif principal de cette étude est de démontrer l'existence de ce type de diabète dans l'Océan Indien et de décrire les caractéristiques épidémiologiques de ces patients.

### 2. Choix des participants

La population d'étude concerne tous les patients adultes (âge  $\geq 18$  ans) admis en hospitalisation dans l'un des établissements publics de santé de l'Océan Indien (CHU Nord, CHU Sud, CHOR, GHER, CHM).

Les patients doivent être admis en hospitalisation pour prise en charge d'un épisode de cétose ou d'acidocétose diabétique.

- Le diagnostic de **diabète** doit être évoqué devant l'apparition d'un syndrome polyuro-polydipsique, d'un amaigrissement inexpliqué, d'une somnolence voire d'un coma et doit être confirmé par une glycémie à jeun  $> 7$  mmol/L ( $> 1,26$  g/L) à deux reprises ou une glycémie  $> 11,1$  mmol/L ( $> 2$  g/L). (4,56)
- Le diagnostic d'**acidocétose diabétique** est défini par la présence d'une hyperglycémie  $> 13,9$  mmol (2,5 g/L), d'une acidose avec pH artériel  $< 7,30$  ou pH veineux  $< 7,25$  et d'une cétose avec présence de corps cétoniques urinaires  $> 80$  mg/dL ou présence d'une cétonémie (57).

- Le diagnostic de **diabète de type 2** repose quant à lui sur un antécédent personnel de diabète traité par règles hygiéno-diététiques seules ou antidiabétiques oraux et l'absence d'au moins deux auto-anticorps présents dans le diabète de type 1 à savoir les anticorps anti-GAD65, anti-IA2, anti-insuline, anti-ilots (anti-ICA) et/ou anti-ZnT8 (3,58)

Le codage informatique du séjour hospitalier correspondant, basé sur la 10<sup>ème</sup> révision de la classification internationale des maladies (CIM10), doit comprendre au moins un des codages suivants :

- **E11.10** : Diabète sucré de type 2 avec acidocétose
- **E11.18** : Diabète sucré de type 2 non insulino-traité ou sans précision avec acidocétose
- **E10.1** : Diabète de type 1 avec acidocétose

Sont exclus de la population d'étude : les enfants < 18 ans, les femmes enceintes et les patients atteints de diabète de type 1, c'est-à-dire les patients qui présentent un statut auto-immun positif pour au moins l'un des auto-anticorps suivants : anticorps anti-GAD65, anti-IA2, anti-ilôts (anti-ICA), anti-insuline, anti-ZnT8.

Sont également exclus de l'étude tous les patients diabétiques de type 2 hospitalisés pour cétose ou acidocétose diabétique avec présence d'un facteur précipitant cette décompensation à savoir : interruption de traitement par insuline, infection, présence d'un évènement cardiovasculaire récent ou tout autre facteur de stress.

La période d'inclusion s'étend du 1<sup>er</sup> janvier 2022 au 31 décembre 2023.

### **3. Recueil des données**

La sélection des dossiers se fait par l'intermédiaire du département d'informatique médical (DIM) qui relève tous les dossiers médicaux répondant aux codes informatiques CIM10 suivant : E11.10, E11.18 et E10.1.

L'accès aux dossiers se fait via un accès sécurisé dans les cinq hôpitaux publics de l'Océan Indien (CHU Nord, CHU Sud, CHOR, GHER, CHM).

Les données cliniques sont recueillies par Mme Amandine LEFEBVRE (interne) sous supervision du Dr Nathalie LE MOULLEC (directrice de thèse) par lecture des dossiers médicaux.

### **4. Analyse quantitative**

Dans le cadre d'une étude d'épidémiologie descriptive, nous avons utilisé l'exhaustivité des dossiers patient de la période 2022-2023 pour estimer la prévalence du DT2C, ce qui a permis de ne pas réaliser un calcul préalable du nombre de sujets nécessaires.

Les méthodes statistiques employées incluent le calcul du mode, de la médiane, de la moyenne et de l'écart-type. Ces mesures seront effectuées en collaboration avec le service de Santé Publique du CHU de La Réunion (Dr René BUN).

### **5. Aspects éthiques et réglementaires**

Une déclaration de conformité de la recherche a été réalisée auprès de La Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) sous le numéro 2230349.

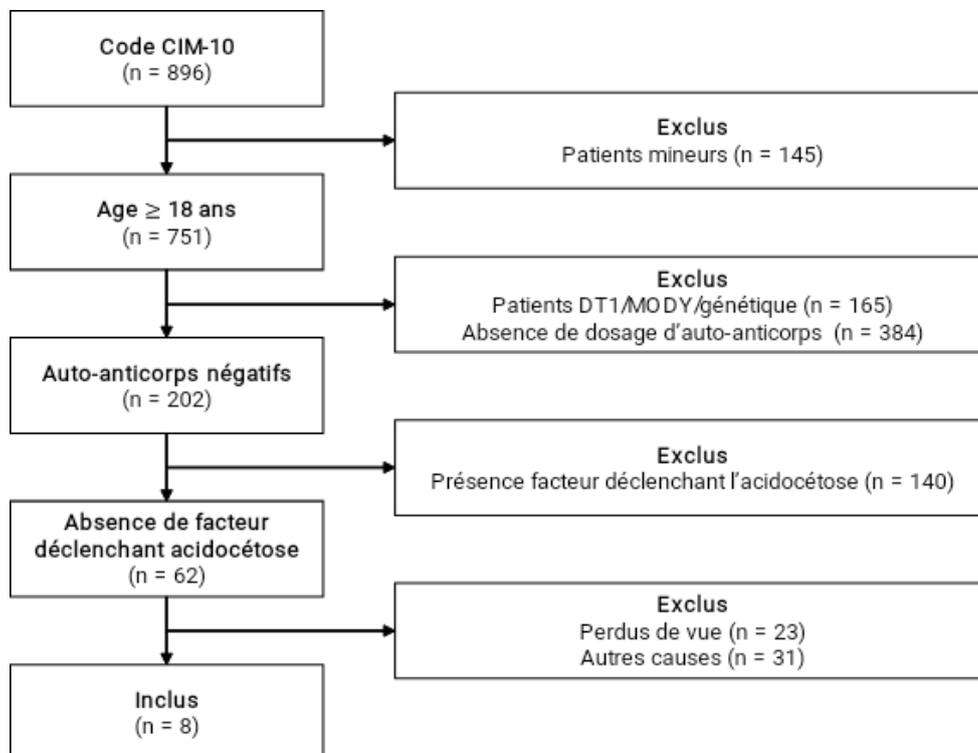
Les investigateurs de cette étude se sont engagés à respecter la méthodologie de référence MR004. Les participants inclus ont été anonymisés.

Conformément à l'article 14 du RGPD, chaque participant dont les données ont été traitées à des fins de recherche, a reçu une information individuelle par le biais d'une note d'information, transmise par voie postale.

## RESULTATS

### 1. Flow chart

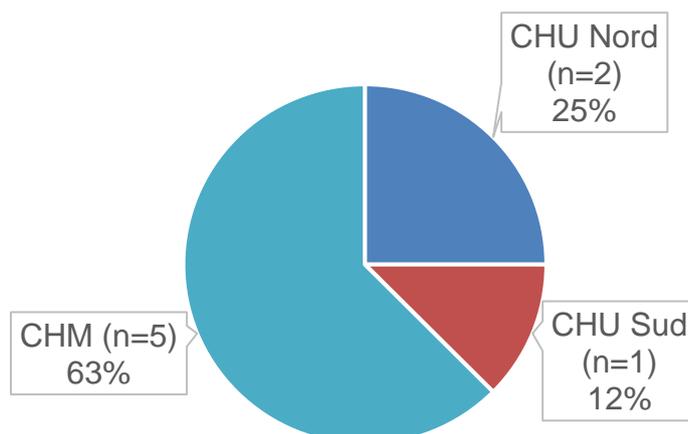
Fig 3. Flow chart



Sur les 896 patients éligibles, seuls 8 patients répondaient à l'ensemble des critères d'inclusion. Au total, 145 patients ont été exclus car il s'agissait de mineurs, 165 étaient atteints de diabète de type 1 et 364 patients n'ont bénéficié d'aucun dosage d'auto-anticorps.

Parmi les patients restants, 140 présentaient un facteur déclenchant d'acidocétose. Par ailleurs, 23 patients ont été exclus car perdus de vue et 31 autres patients ont été exclus pour d'autres causes (évolution clinique évocatrice de diabète de type 2 classique, absence de sevrage en insuline au décours de l'acidocétose initiale, diabète d'apparition secondaire à une transplantation ou diabète NODAT).

**Fig 4. Répartition des patients inclus par hôpitaux**



Sur les 8 patients inclus, 5 patients (62,5%) sont suivis au centre hospitalier de Mayotte, les autres patients sont quant à eux suivis à La Réunion.

## **2. Données cliniques**

L'échantillon de patients inclus comporte 6 hommes (75%) soit un sexratio égal à 3. L'âge médian est de 28 ans [24,5 ; 40].

Tous les patients sont non-fumeurs (100%). Un seul patient est atteint d'hypertension artérielle (12,5 %).

L'acidocétose diabétique est inaugurale pour 6 d'entre eux (75%). Six patients sur 8 (75%) possèdent des antécédents familiaux de diabète.

Parmi les patients, 4 rapportaient un syndrome polyuro-polydipsique (50%), 3 décrivaient une dyspnée avec polypnée (37,5%), 1 patient présentait des douleurs abdominales (12,5%) et 1 patient présentait des troubles de la conscience (12,5%).

Le poids médian est de 76,25 kg [69 ; 80,05] et l'IMC médian est mesuré à 26,4 kg/m<sup>2</sup> [24,6 ; 27,14].

**Tab 1. Données cliniques des patients inclus**

Patient	Sexe	Âge à la découverte du diabète (années)	ATCD personnels de diabète	ATCD familiaux DT2	FdR CV*	Poids à l'admission en hospitalisation (kg)	Taille à l'admission en hospitalisation (m)	IMC à l'admission en hospitalisation (kg/m <sup>2</sup> )	Signes cliniques à l'admission en hospitalisation
1	Masculin	40	Oui	Non	0	58,7	1,6	22,9296875	Vertiges, myalgies
2	Féminin	26	Non	Oui	0	71	1,62	27,05380277	Dyspnée, polypnée
3	Féminin	23	Non	Oui	0	63	1,55	26,2226847	Dyspnée, polypnée, somnolence
4	Masculin	40	Non	Non	HTA**	77	1,78	24,30248706	AEG+, SPP++, polyphagie
5	Masculin	30	Non	Oui	0	77	1,7	26,64359862	Douleurs abdominales, vomissements
6	Masculin	20	Non	Oui	0	89,2	1,55	37,12799168	AEG, SPP
7	Masculin	25	Non	Oui	0	92,8	1,84	27,41020794	AEG SPP
8	Masculin	44	Oui	Oui	0	75,5	1,75	24,65306122	AEG, SPP

\* Facteur de risque cardiovasculaire (FdR CV)

\*\* Hypertension artérielle (HTA)

+ Altération de l'état général (AEG)

\*\* Syndrome polyuro-polydipsique (SPP)

### 3. Données paracliniques

Dans l'échantillon, la glycémie médiane à l'admission est de 5,15 g/L [5 ; 6,9] et la cétonémie médiane est à 6 mmol/L [5,60 ; 6,25]. Le pH médian est de 7,01 [6,91 ; 7,15] et le taux médian de bicarbonates est mesuré à 3,9 mmol/L [3,30 ; 4,55]. L'HbA1c médiane est de 15,13% [12,57 ; 17,23].

Le dosage du peptide C à jeun, qui permet l'évaluation de la réserve fonctionnelle des cellules  $\beta$  pancréatiques, est disponible chez 5 patients de l'échantillon avec un taux médian évalué à 1,08 ng/mL [0,98 ; 1,38]. A noter que ce dosage a été réalisé au cours de l'hospitalisation initiale pour acidocétose inaugurale pour les 5 patients et que la glycémie contemporaine n'était connue que pour un seul de ces patients.

**Tab 2. Données paracliniques des patients inclus**

Patient	Glycémie à l'admission (g/L)	Cétonémie à l'admission (mmol/L)	pH artériel à l'admission	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> à l'admission (mmol/L)	HbA1c à l'admission (%)	Peptide C à jeun en cours d'hospitalisation (ng/mL)
1	3,6	1,8	7,43	29,8	17,65	NA
2	5,25	6	7,02	3,6	13,5	NA
3	7,45	NA mais cétonurie + à la BU*	6,8	NA	17,1	2,09
4	7	5,2	6,93	2,5	10,1	1,38
5	5,05	6,3	6,86	3,9	17,6	1,08
6	5	6	7	4,2	12,3	0,98
7	6,89	6,7	7,15	4,9	16,75	
8	4,9	6,2	7,15	3	12,66	0,77

\* Bandelette urinaire (BU)

#### 4. Thérapeutiques entreprises

Tous les patients de l'échantillon ont bénéficié d'une insulinothérapie au cours de l'hospitalisation (100%).

**Tab 3. Traitement de sortie d'hospitalisation**

Patient	Insulinothérapie	Antidiabétiques oraux
1		Metformine + Sitagliptine + Repaglinide
2	Lantus + Humalog	
3	Lantus + Humalog	
4	Lantus + Humalog	Metformine + Sitagliptine
5	Lantus + Humalog	Metformine
6	Lantus + Humalog	Metformine + Dulaglutide
7	Abasaglar	Metformine
8	Toujeo	Metformine + Diamicron

Sur les 8 patients sortis d'hospitalisation, 7 ont reçu une prescription d'insulinothérapie (87,5%), comportant au moins une insuline lente.

Cinq patients ont également été traités avec de l'insuline rapide (Humalog).

Par ailleurs, 6 patients ont reçu des antidiabétiques oraux, la majorité en combinaison : 4 ont pris de la metformine en association avec d'autres ADO.

La principale insuline lente prescrite est la Lantus (n=5). La seule insuline rapide prescrite est l'Humalog (n=5).

L'antidiabétique oral de première intention est un biguanide à savoir la metformine (n=6). Il est suivi par les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (iDPP-4), la sitagliptine (n=2), les glinides type repaglinide (n=1), les agonistes des récepteurs du *glucagon-like peptide 1* (analogue du GLP-1) comme le dulaglutide (n=1) et les sulfamides hypoglycémifiants tels le gliclazide (n=1).

#### 5. Evolution clinique

**Tab 4. Durée d'insulinothérapie**

Patient	Date début insulinothérapie	Date arrêt insulinothérapie	Durée insulinothérapie
1	02/2020	2021	10 mois
2	11/2021	07/2022	8 mois
3	02/2022	07/2022	5 mois
4	08/2022	11/2022	3 mois
5	10/2022	03/2024	17 mois
6	10/2023	01/2024	3 mois
7	01/2022	NA*	NA
8	2012	NA*	NA

\* Date d'arrêt de l'insulinothérapie non connue

La durée d'insulinothérapie n'est connue que pour 6 des 8 patients (75%). Sa durée médiane est de 6,5 mois [3,5 ;9,5].

**Tab 5. Délai entre la rémission glycémique et la rechute acidocétosique**

Patient	Date arrêt insulinothérapie	Date rechute acidocétosique	Délai arrêt-rechute	Traitement antidiabétique à la rechute
1	2021	10/2022	22 mois	Absence de traitement
2	07/2022	03/2023	8 mois	Absence de traitement
3	07/2022	Abs*	NA	
4	11/2022	06/2023	7 mois	Absence de traitement
5	03/2024	Abs**	NA	
6	10/2023	Abs***	NA	
7		11/2022		Absence de traitement
8		2017 2019 09/2023		ADO à chacune des rechutes

\* Absence de rechute. Jamais d'arrêt du traitement antidiabétique : monothérapie par Metformine puis relai par insuline pendant la grossesse.

\*\* Absence de rechute. Jamais d'arrêt du traitement antidiabétique : monothérapie par Metformine

\*\*\* Absence de rechute. Jamais d'arrêt du traitement antidiabétique : bithérapie par Metformine + Trulicity

Le délai entre la rémission glycémique que l'on considère atteinte au moment du sevrage en insuline et la rechute acidocétosique n'est connu que pour 3 des 8 patients (37,5%). Le délai médian est de 8 mois [7,5 ; 15].

Parmi les 8 patients de notre étude, 5 d'entre eux (62,5%) ont présenté une rechute cétosique ou acidocétosique dans les suites de la découverte de leur DT2C. Tous les patients étaient dépourvus de traitement antidiabétique au moment de la rechute sauf un patient qui a présenté trois rechutes acidocétosiques alors qu'il était traité par ADO. Parmi les trois patients qui n'ont pas présenté de rechute acidocétosique, tous étaient en cours de traitement antidiabétique oral par metformine. Ce traitement était en

monothérapie pour deux patients. Le dernier patient était sous bithérapie avec le dulaglutide.

**Tab 6. Evaluation de la fonction rénale à distance de l'acidocétose inaugurale**

Patient	Urée (mmol/L)	Créat ( $\mu$ mol/L)	CKD-Epi (mL/min)	Microalbuminurie (mg/L)	RAC* (mg/mmol)
1	4	57	119,8	< 5	< 2,11
2	< 0,8	54	145	19	7,6
3	5	46	156	< 7	< 1,03
4	2,5	67	139	NA	NA
5	6,6	141	66	13	5,91
6	1,9	42	163	29	1,24
7	5	74	122,1	159,9	7,03
8	5,7	72	99	47	5,56

\* Rapport albuminurie sur créatinurie (RAC)

Concernant les complications du diabète, quatre patients présentaient une néphropathie diabétique débutante (50%) définie par une microalbuminurie > 28 mg/L ou si < 28 mg/L, par un rapport albuminurie/créatinurie > 3 mg/mmol (57,58). A noter que le dosage de la microalbuminurie et le calcul du rapport albuminurie/créatinurie a été réalisé à distance de l'hospitalisation initiale pour l'intégralité des patients.

Seul un patient présentait une rétinopathie diabétique (12,5%).

## DISCUSSION

### 1. Analyse des principaux résultats

Notre étude épidémiologique portant sur les patients diabétiques de type 2 cétosique dans l'Océan Indien a mis en évidence plusieurs caractéristiques cliniques notables

Il y a **davantage de patients inclus à Mayotte** qu'à la Réunion.

Concernant la population étudiée, nous avons observé une **prédominance masculine** et un âge à la découverte de ce diabète **plus jeune** que celui habituellement rapporté pour le diabète de type 2 à la Réunion où l'âge moyen à la découverte est de 61,1 ans (59). Rappelons que le diabète de type 2 « classique » est longtemps silencieux et peut être méconnu plusieurs années avant le diagnostic.

La majorité des patients présentait des **antécédents familiaux de diabète de type 2** ainsi que des critères de **surpoids**.

Fait marquant, près de trois quarts des patients inclus ont présenté une **acidocétose inaugurale** à la découverte de diabète et la moitié avait présenté un syndrome polyuro-polydipsique.

En termes de biologie, les résultats témoignaient d'une **préservation partielle des fonctions des cellules  $\beta$  pancréatiques**.

Néanmoins, un taux élevé (plus de la moitié) de **rechutes** a été observé et ce, malgré l'instauration d'un traitement par insuline.

Enfin, l'étude souligne la fréquence de la **néphropathie diabétique** comme complication précoce pour la moitié de la population d'étude ce qui s'explique par la physiopathologie du DT2C impliquant une exposition prolongée à l'hyperglycémie.

### 2. Comparaison des résultats avec les données de la littérature existante

Les **caractéristiques épidémiologiques** de nos patients coïncident avec de nombreuses études prouvant que le patient DT2C correspond le plus souvent à un homme d'âge jeune (environ 40 ans), de phénotype obèse, présentant des

antécédents familiaux de diabète de type 2. A noter que l'IMC médian de nos patients était légèrement inférieur à celui d'autres études (12,17,18,45,55).

Aussi, l'**évolution clinique** de ce diabète, de l'acidocétose inaugurale jusqu'à la rechute cétosique après sevrage en insuline, concorde également avec les résultats d'autres recherches (12,17,18,34,56).

Concernant la **physiopathologie** du DT2C, le dosage du peptide C à jeun n'était disponible que pour très peu de patients mais confirmait la persistance d'une réserve fonctionnelle (19). Selon certains chercheurs, il serait plus pertinent de calculer le ratio peptide C/glycémie qui est plus précis pour prédire l'arrêt de l'insulinothérapie. Cependant, la valeur de ce ratio n'est pas standardisée à ce jour et nécessite la réalisation d'essais complémentaires (20,60–62).

Le **traitement** initial des patients atteints de DT2C correspond en tout point à celui des patients DT1 puisqu'il consiste en la prise en charge de l'acidocétose inaugurale avec introduction d'une insulinothérapie en continu (9). Ce fut le cas pour la totalité de nos patients. En revanche, la prise en charge se complexifie au moment de la sortie d'hospitalisation où s'observent de multiples schémas thérapeutiques. Il n'existe pas de recommandations claires dans la littérature mais la sortie sous insulinothérapie reste indiquée le temps de corriger la glucotoxicité à l'origine de la décompensation acidocétosique (63,64). Par la suite, certains auteurs recommandent d'introduire des antidiabétiques oraux, d'autant plus que les patients sont souvent porteurs d'un syndrome métabolique (35). Selon l'étude d'Umpierrez et al. (65), une fois l'état de normoglycémie atteint, la prescription de metformine ou de sitagliptine prolongerait la rémission des patients DT2C ce qui concorde avec les prescriptions de nos patients où la metformine est l'antidiabétique oral le plus prescrit. Certains investigateurs ont constaté que la réponse des patients DT2C aux antidiabétiques oraux reste imprévisible. De ce fait, ils recommandent le maintien d'un traitement par insulinothérapie au long cours (19,42,45). Cela pourrait expliquer les rechutes acidocétosiques survenues sous ADO pour l'un de nos patients.

A noter que la durée d'insulinothérapie chez les patients de notre étude était plus longue (12). Ce phénomène peut s'expliquer par une surestimation de la durée du traitement de par le caractère rétrospectif de l'étude. En effet, la date d'arrêt de l'insulinothérapie n'étant pas connue de façon précise, nous avons considéré la date d'arrêt comme étant la date de la première consultation médicale au cours de laquelle

le patient n'était plus traité par insuline (par exemple consultation en dispensaire pour Mayotte, passage aux urgences ou dans un autre service hospitalier pour La Réunion).

Enfin, notons qu'il existe une grande **différence de recrutement** des patients atteints de DT2C parmi les cinq hôpitaux de l'Océan indien. La plupart des cas sont issus de Mayotte ce qui peut s'expliquer par le fait que la prévalence de ce diabète est plus importante dans les populations originaires d'Afrique subsaharienne que dans les autres populations. Si la population mahoraise tire ses origines dans la région bantoue (66), la population réunionnaise a davantage été influencée par la traite des esclaves au cours du XVIIIème siècle avec un afflux d'esclaves d'origine Africaine mais aussi Indienne et Chinoise (67). Par ailleurs, le déficit en G6PD pourrait intervenir de façon prépondérante dans la physiopathologie du DT2C : il s'observe chez 42,3% des patients DT2C contre 16,9% chez les patients DT2 classiques (68). Ce déficit prédomine également chez les populations d'Afrique subsaharienne (69) et dans les régions endémiques d'infection à *Plasmodium falciparum*, que l'on observe dans l'archipel des Comores (70).

### 3. Forces et limites de l'étude

Cette étude, pionnière dans l'exploration du diabète de type 2 cétosique dans l'océan Indien, présente à la fois des forces et des limites.

La rareté du diabète de type 2 cétosique dans la région a limité la taille de notre échantillon et a rendu difficile l'homogénéisation des critères d'inclusion.

L'absence de consensus concernant les critères diagnostiques et la divergence de pratique clinique entre les différents sites de recrutement ont pu introduire des biais de sélection. Cela s'illustre dès l'inclusion des patients où un très grand nombre ont été exclus du fait de l'absence de dosage des auto-anticorps en contexte d'acidocétose.

Puisque le recrutement des patients était basé sur le codage informatique des séjours selon la classification CIM-10, il semble judicieux de questionner les modalités de ce codage. Si l'épisode d'acidocétose diabétique était facilement codé par nécessité d'une hospitalisation au décours, la cétose diabétique, bien que présente, a pu passer inaperçue au moment du codage du séjour hospitalier de passage aux urgences par exemple.

De plus, le contexte socio-économique particulier de Mayotte, marqué par l'immigration clandestine et des difficultés d'accès aux soins, a complexifié le suivi des patients. Ainsi, de nombreux patients ont été exclus car perdus de vue bien que l'hypothèse d'un DT2C ait été évoquée. Le retard à la prise en soins d'une décompensation acidocétosique a pu engendrer l'apparition de complications, infectieuses notamment, que nous avons à tort considérées comme facteur déclenchant de l'acidocétose.

Aussi, le caractère rétrospectif de l'étude limite la qualité des données collectées.

Bien que la taille de notre échantillon soit relativement réduite, elle a permis d'obtenir une première estimation de la prévalence de cette pathologie dans la région et apporte des éléments précieux pour mieux comprendre cette pathologie dans un contexte insulaire. Malgré ces limitations, nos résultats constituent une base solide pour de futures recherches à plus grande échelle. Les résultats obtenus, tout en devant être interprétés avec prudence, soulignent la nécessité de poursuivre les recherches pour mieux caractériser cette pathologie et développer des stratégies de prise en charge adaptées.

#### 4. Perspectives

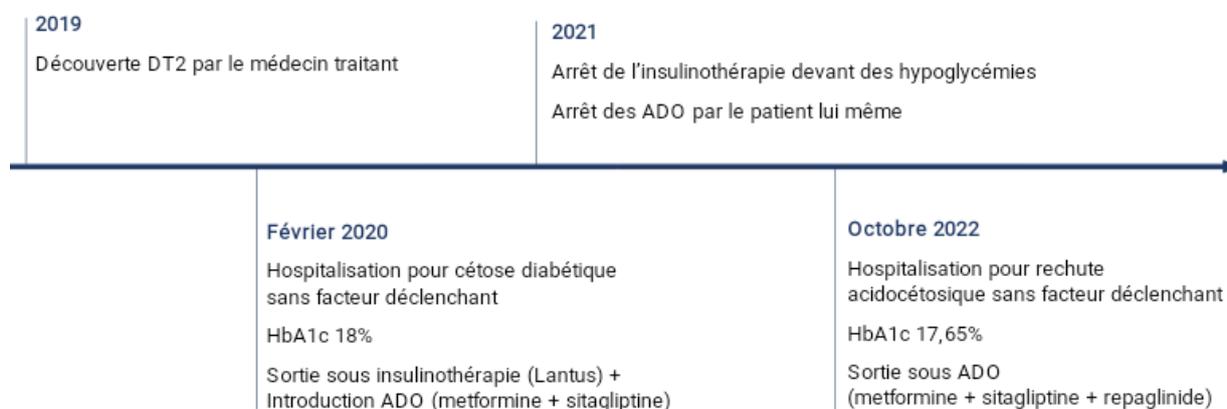
Le diabète est une pathologie hétérogène où la frontière entre chacun des types 1 et 2 demeure floue et incertaine notamment lorsque la maladie se déclare à l'âge adulte. C'est pourquoi le DT2C a été alternativement attribué à chacun de ces types.

Si le recours au **dosage des auto-anticorps** doit être systématique pour toute acidocétose, il convient d'évoquer un DT2C devant toute acidocétose inaugurale sans facteur déclenchant survenant chez un patient adulte et pour lequel les auto-anticorps spécifiques du DT1 sont négatifs. Dans ce cas, l'insulinothérapie introduite en hospitalisation est à sevrer de façon progressive en ambulatoire avec introduction concomitante d'un traitement antidiabétique oral afin de prévenir le risque de rechute cétosique caractéristique de ce type de diabète.

Compte tenu de l'**évolution clinique atypique** de ce type de diabète, le diagnostic de DT2C est également à évoquer chez tout patient diabétique de type 2 qui présente des périodes inexplicables d'insulinopénie avec nécessité de recours à l'insuline,

suivies de périodes de rémission normoglycémique permettant l'arrêt de l'insulinothérapie.

**Fig 5. Evolution clinique du patient n°1**



Le suivi des patients DT2C est en partie superposable à celui recommandé pour les patients diabétique de type 2 avec dosage de l'HbA1c de façon trimestrielle et dépistage des complications micro et macro vasculaires par le médecin traitant de façon annuelle (57).

Récemment, une équipe de chercheurs scandinaves (71) a mis au point une nouvelle classification du diabète découvert à l'âge adulte en intégrant l'évaluation de l'insulinopénie et la mesure de l'insulinorésistance par **dosage du peptide C à jeun et après stimulation glycémique**. Cette classification, plébiscitée par d'autres (72,73), a permis de définir différents clusters (74) : un cluster où il existe une évolution rapide vers l'insulinodépendance définitive ; un cluster où les patients sont insulino-résistants et où l'incidence de complications diabétiques notamment rénales augmente ; un dernier cluster où les sujets sont relativement âgés et de poids normal ou peu augmenté présentant un risque d'évolution tardive vers l'insulinorequérance. Cette classification renforce l'impact du dosage du peptide C à jeun et après stimulation glycémique dans le diagnostic du DT2c. Ce même dosage constitue une aide à l'instauration d'un schéma thérapeutique adapté au profil de chaque patient.

En pratique, pour tout patient adulte hospitalisé pour une acidocétose diabétique non provoquée, il convient de revoir le patient en médecine primaire dans un délai de 3 mois après l'acidose. L'insulinothérapie sera à réévaluer selon la surveillance glycémique pluriquotidienne et le dosage de l'HbA1c réalisé à 3 mois. Les résultats des auto-anticorps sont également à récupérer. Si le statut auto-immun du patient s'avère négatif, le dosage du peptide C à jeun et après stimulation glycémique, concomitant d'une mesure de la glycémie, pourront être proposés afin de déterminer la réserve fonctionnelle  $\beta$  pancréatique du patient. Au cours du sevrage en insuline, il est recommandé d'introduire un traitement antidiabétique oral afin de prévenir le risque de rechute acidocétosique. En cas de doute diagnostique et du fait de la difficulté de caractérisation du phénotype du patient, le recours à un avis spécialisé demeure pertinent.

Il est primordial de rappeler que l'éducation thérapeutique du patient demeure la pierre angulaire de la prise en soins de ce diabète dans la mesure où une bonne compréhension de la physio-pathologie permet la poursuite d'un traitement antidiabétique, et ce malgré l'excellent équilibre glycémique lors des phases de rémission.

Enfin, afin d'approfondir nos connaissances sur ce diabète, il serait intéressant de **comparer les patients** DT2C de l'Océan Indien avec d'autres patients DT1 et DT2 de la même région. Ce travail, déjà réalisé par Grégoire Brunel en Seine-Maritime (75), laisse à penser que l'acidocétose inaugurale des patients DT2C est plus sévère que celle des patients DT1.

## CONCLUSION

Le DT2C s'avère être une entité clinique complexe et hétérogène, mais présente dans une région géographique restreinte comme l'Océan Indien. Sa caractérisation est difficile et il n'existe pas de recommandations précises concernant son diagnostic ni son traitement.

Nos résultats soulignent la nécessité d'une prise en charge précoce et adaptée de ces patients, souvent jeunes et en surpoids. L'instauration rapide d'une insulinothérapie associée à un suivi étroit apparaît essentielle pour prévenir les complications aiguës et chroniques.

Nos résultats justifient la mise en place d'études épidémiologiques à plus grande échelle, ainsi que de recherches fondamentales pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de cette maladie dans notre contexte insulaire.

Etant donné qu'il n'existe pas de recommandations précises pour diagnostic et traitement, les professionnels de santé de première ligne doivent être sensibilisés à la présentation atypique du DT2C, notamment chez les jeunes patients. Une meilleure connaissance de cette pathologie permettra d'améliorer le diagnostic précoce et d'instaurer rapidement un traitement adapté. La formation continue des professionnels de santé est essentielle pour optimiser la prise en charge de ces patients complexes.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes*. 1979 Dec 1;28(12):1039–57.
2. World Health Organization. Diabetes mellitus : report of a WHO study group [meeting held in Geneva from 11 to 16 February 1985] [Internet]. World Health Organization; 1985 [cited 2024 Aug 3]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/39592>
3. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997 Jul 1;20(7):1183–97.
4. Alberti KGMM, Zimmet PZ, WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med*. 1998 Jul;15(7):539–53.
5. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Jan 1;39(Supplement\_1):S13–22.
6. Sobngwi E, Gautier JF. Adult-onset idiopathic Type I or ketosis-prone Type II diabetes: evidence to revisit diabetes classification. *Diabetologia*. 2002 Feb;45(2):283–5.
7. Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Mbanya JC, Gautier JF. Diabetes in Africans. Part 2: Ketosis-prone atypical diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2002 Feb;28(1):5–12.
8. Société Française d'Endocrinologie. Diabète de type 2 [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cited 2024 Aug 3]. Available from: <https://www.s fendocrino.org/diabete-de-type-2/>
9. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative Review: Ketosis-Prone Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Mellitus*. :9.
10. Umpierrez GE. Ketosis-Prone Type 2 Diabetes: Time to revise the classification of diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Dec 1;29(12):2755–7.
11. Winter WE, Maclaren NK, Riley WJ, Clarke DW, Kappy MS, Spillar RP. Maturity-Onset Diabetes of Youth in Black Americans. *N Engl J Med*. 1987 Feb 5;316(6):285–91.
12. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, Riveline JP, Kevorkian JP, Vaisse C, et al. Ketosis-Prone Type 2 Diabetes in Patients of Sub-Saharan African Origin. *Diabetes*. 2004 Mar 1;53(3):645–53.
13. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited 2024 Aug 3]. 36 p. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/325182>
14. La régulation de la glycémie : Résumé et révision - SVT | SchoolMouv [Internet]. [cited 2024 Aug 4]. Available from: <https://www.schoolmouv.fr/cours/la-regulation-de-la-glycemie-2/fiche-de-revision>
15. Dodu SR. Diabetes in the tropics. *Br Med J*. 1967 Jun 17;2(5554):747–50.
16. Kwaku Adadevoh B. “Temporary diabetes” in adult Nigerians. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1968 Jan;62(4):528–30.
17. Umpierrez GE, Casals MMC, Gebhart SSP, Mixon PS, Clark WS, Phillips LS. Diabetic Ketoacidosis in Obese African-Americans. 1995;44:6.

18. McFarlane SI, Chaiken RL, Hirsch S, Harrington P, Lebovitz HE, Banerji MA. Near-normoglycaemic remission in African-Americans with Type 2 diabetes mellitus is associated with recovery of beta cell function: Original articles. *Diabetic Medicine*. 2001 Jan;18(1):10–6.
19. 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  $\beta$ -Cell Functional Classification, Prospective Analysis, and Clinical Outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003 Nov 1;88(11):5090–8.
20. 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. *Diabetes Care*. 2006 Dec 1;29(12):2575–9.
21. Banerji MA, Dham S. A comparison of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Nat Rev Endocrinol*. 2007 Jul;3(7):506–7.
22. Umpierrez GE, Smiley D, Gosmanov A, Thomason D. Ketosis-Prone Type 2 Diabetes: Effect of Hyperglycemia on  $\beta$ -Cell Function and Skeletal Muscle Insulin Signaling. *Endocrine Practice*. 2007 May;13(3):283–90.
23. Poitout V, Robertson RP. Minireview: Secondary  $\beta$ -Cell Failure in Type 2 Diabetes—A Convergence of Glucotoxicity and Lipotoxicity. *Endocrinology*. 2002 Feb;143(2):339–42.
24. Sobngwi E, Gautier JF, Kevorkian JP, Villette JM, Riveline JP, 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 Aug;90(8):4446–51.
25. Sobngwi E. Ketosis-Prone Type 2 Diabetes Mellitus and Human Herpesvirus 8 Infection in Sub-Saharan Africans. *JAMA*. 2008 Jun 18;299(23):2770.
26. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. *Diabetes Care*. 2004 May 1;27(5):1047–53.
27. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. 6th edition | IDF Diabetes Atlas [Internet]. [cited 2024 Aug 4]. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/sixth-edition/>
28. Mandereau-Bruno L. Prevalence of pharmacologically-treated diabetes (all types) in France in 2015. Territorial and socio-economic disparities. 2017;
29. Bonaldi C, Vernay M, Roudier C, Salanave B, Castetbon K, Fagot-Campagna A. O68 Prévalence du diabète chez les adultes âgés de 18 à 74 ans résidant en France métropolitaine. Étude nationale nutrition santé, 2006-2007. *Diabetes & Metabolism*. 2009 Mar;35:A18.
30. Azaz A. Diabetes and prediabetes in Mayotte: Estimations of prevalence and population characteristics. 2019;
31. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of Ketosis-Prone Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2008 May;29(3):292–302.
32. 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. *Diabetes Care*. 1999 Sep 1;22(9):1517–23.

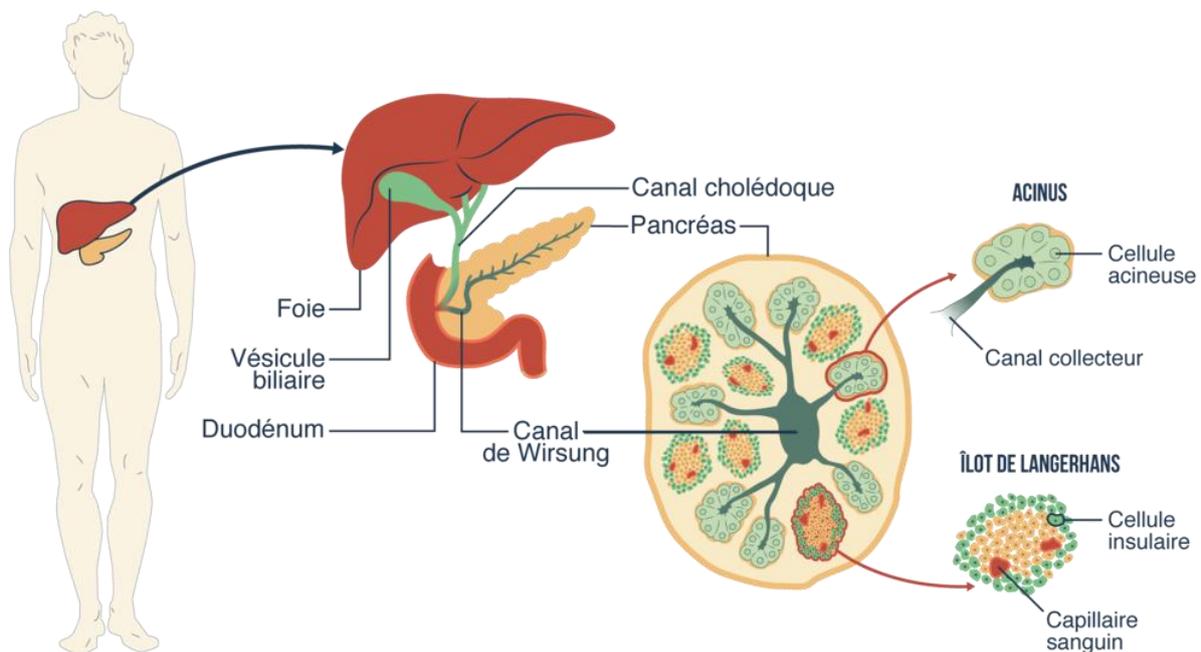
33. Banerji MA, Chaiken RL, Huey H, Tuomi T, Norin AJ, Mackay IR, et al. GAD Antibody Negative NIDDM in Adult Black Subjects With Diabetic Ketoacidosis and Increased Frequency of Human Leukocyte Antigen DR3 and DR4 Flatbush Diabetes. 1994;43:5.
34. Banerji MA, Chaiken RL, Lebovitz HE. Long-Term Normoglycemic Remission in Black Newly Diagnosed NIDDM Subjects. 1996;45:5.
35. 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. *Diabet Med*. 2002 Oct;19(10):832–5.
36. Oli JM. Remittant diabetes mellitus in Nigeria. *Trop Geogr Med*. 1978 Mar;30(1):57–62.
37. Ducorps M, Ndong W, Jupkwo B, Belmejdoub G, Thiolet C, Mayaudon H, et al. Diabetes in Cameroon. Classification difficulties in Africa. *Med Trop (Mars)*. 1996;56(3):264–70.
38. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Zeitler PS. Diabetic Ketoacidosis Among Obese African-American Adolescents With NIDDM. *Diabetes Care*. 1997 Apr 1;20(4):484–6.
39. Wilson C, Krakoff J, Gohdes D. Ketoacidosis in Apache Indians With Non—Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Archives of Internal Medicine*. 1997 Oct 13;157(18):2098–100.
40. Balasubramanyam A, Zern JW, Hyman DJ, Pavlik V. New profiles of diabetic ketoacidosis: type 1 vs type 2 diabetes and the effect of ethnicity. *Arch Intern Med*. 1999 Oct 25;159(19):2317–22.
41. Westphal SA. The occurrence of diabetic ketoacidosis in non-insulin-dependent diabetes and newly diagnosed diabetic adults. *The American Journal of Medicine*. 1996 Jul;101(1):19–24.
42. Piñero-Piloña A, Litonjua P, Aviles-Santa L, Raskin P. Idiopathic Type 1 Diabetes in Dallas, Texas. *Diabetes Care*. 2001 Jun 1;24(6):1014–8.
43. Pinto ME, Villena JE, Villena AE. Diabetic Ketoacidosis in Peruvian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Practice*. 2008 May;14(4):442–6.
44. Ramaldes LA de L, Santos SS dos, Sa JR de, Dualib PM, Dib SA. The first series of cases of ketosis-prone type 2 diabetes (flatbush diabetes) in Brazilian adults. *Archives of Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2021 Feb 25 [cited 2022 Dec 2]; Available from: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2359-39972021005003201&lng=en&nrm=iso&tlng=en](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972021005003201&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
45. Maldonado MR, Otiniano ME, Lee R, Rodriguez L, Balasubramanyam A. Characteristics of Ketosis-Prone Diabetes in a Multiethnic Indigent Community. *Ethnicity & Disease*. 2004;14(2):243–9.
46. Pitteloud N, Philippe J. Characteristics of Caucasian type 2 diabetic patients during ketoacidosis and at follow-up. *Schweiz Med Wochenschr*. 2000 Apr 22;130(16):576–82.
47. Jabbar A, Farooqui K, Habib A, Islam N, Haque N, Akhter J. Clinical characteristics and outcomes of diabetic ketoacidosis in Pakistani adults with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2004 Aug;21(8):920–3.
48. Aizawa T, Katakura M, Taguchi N, Kobayashi H, Aoyagi E, Hashizume K, et al. Ketoacidosis-onset noninsulin dependent diabetes in Japanese subjects. *Am J Med Sci*. 1995 Nov;310(5):198–201.
49. Yamada K, Nonaka K. Diabetic Ketoacidosis in Young Obese Japanese Men. *Diabetes Care*. 1996 Jun 1;19(6):671–671.

50. Nagasaka S, Ishikawa SE, Itabashi N, Rokkaku K, Saito T. Ketoacidosis-Onset Type 2 Diabetes in Japanese: Association with the widespread distribution of soft drinks and vending machines. *Diabetes Care*. 1998 Aug 1;21(8):1376–7.
51. Seok H, Jung CH, Kim SW, Lee MJ, Lee WJ, Kim JH, et al. Clinical characteristics and insulin independence of Koreans with new-onset type 2 diabetes presenting with diabetic ketoacidosis: Diabetes Presenting with Ketoacidosis in Koreans. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Sep;29(6):507–13.
52. Tan KC, Mackay IR, Zimmet PZ, Hawkins BR, Lam KS. Metabolic and immunologic features of Chinese patients with atypical diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2000 Mar 1;23(3):335–8.
53. Smiley D, Chandra P, Umpierrez GE. Update on diagnosis, pathogenesis and management of ketosis-prone Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Management*. 2011 Nov;1(6):589–600.
54. Yan SH, Sheu WH, Song YM, Tseng LN. The occurrence of diabetic ketoacidosis in adults. *Intern Med*. 2000 Jan;39(1):10–4.
55. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Casals MM, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med*. 1997 Mar 24;157(6):669–75.
56. Umpierrez GE, Clark WS, Steen MT. Sulfonylurea Treatment Prevents Recurrence of Hyperglycemia in Obese African-American Patients With a History of Hyperglycemic Crises. *Diabetes Care*. 1997 Apr 1;20(4):479–83.
57. Haute Autorité de Santé. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète [Internet]. 2014 [cited 2024 Aug 26]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete)
58. Manuel de Néphrologie 9<sup>e</sup> édition. Néphropathies diabétiques - Chapitre complet PDF [Internet]. 2020 [cited 2024 Aug 26]. Available from: <https://cuen.fr/manuel2/spip.php?article55>
59. ORS La Réunion. Tableau de bord Le diabète à La Réunion [Internet]. 2015 [cited 2024 Aug 26]. Available from: <https://www.ors-reunion.fr/le-diabete-a-la-reunion.html>
60. Jahoor F, Hsu JW, Mehta PB, Keene KR, Gaba R, Mulukutla SN, et al. Metabolomics Profiling of Patients With A-β+ Ketosis-Prone Diabetes During Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes*. 2021 Aug 1;70(8):1898–909.
61. Fernandez R, Misra R, Nalini R, Hampe CS, Ozer K, Balasubramanyam A. Characteristics of patients with ketosis-prone-diabetes (KPD) presenting with acute pancreatitis: implications for the natural history and etiology of a KPD subgroup. *Endocr Pract*. 2013;19(2):243–51.
62. Yang D, Patel S, Szlachcic WJ, Chmielowiec J, Scaduto D, Putluri N, et al. Pancreatic Differentiation of Stem Cells Reveals Pathogenesis of a Syndrome of Ketosis-Prone Diabetes. *Diabetes*. 2021 Oct;70(10):2419–29.
63. Gaba R, Gambhire D, Uy N, Gonzalez EV, Iyer D, Hampe CS, et al. Factors associated with early relapse to insulin dependence in unprovoked A-β+ Ketosis-Prone Diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29(7):918–22.
64. Gupta P, Liu Y, Lapointe M, Yotsapon T, Sarat S, Cianflone K. Changes in circulating adiponectin, leptin, glucose and C-peptide in patients with ketosis-prone diabetes. *Diabet Med*. 2015 May;32(5):692–700.

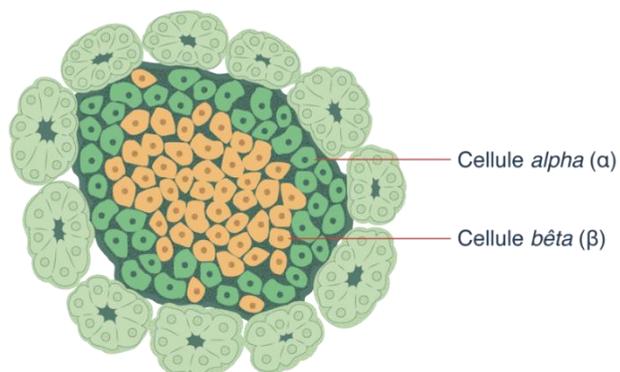
65. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. Randomized Study of Basal-Bolus Insulin Therapy in the Inpatient Management of Patients With Type 2 Diabetes (RABBIT 2 Trial). *Diabetes Care*. 2007 Sep 1;30(9):2181–6.
66. Pauly M. Acoua - Antsiraka Boira, la nécropole aux perles, Direction des affaires culturelles de la Préfecture de Mayotte, collection "Patrimoines cachés", 2014, 63p. 2014 [cited 2024 Aug 10]; Available from: [https://www.academia.edu/10502678/Acoua\\_Antsiraka\\_Boira\\_la\\_n%C3%A9cropole\\_aux\\_perles\\_Direction\\_des\\_affaires\\_culturelles\\_de\\_la\\_Pr%C3%A9fecture\\_de\\_Mayotte\\_collection\\_Patrimoines\\_cach%C3%A9s\\_2014\\_63p](https://www.academia.edu/10502678/Acoua_Antsiraka_Boira_la_n%C3%A9cropole_aux_perles_Direction_des_affaires_culturelles_de_la_Pr%C3%A9fecture_de_Mayotte_collection_Patrimoines_cach%C3%A9s_2014_63p)
67. Labache L. Les relations interethniques à la Réunion. *casec*. 1999;31(1):101–15.
68. Sobngwi E, Gautier JF, Kevorkian JP, Villette JM, Riveline JP, 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Aug;90(8):4446–51.
69. PNDS. Haute Autorité de Santé. 2022 [cited 2024 Aug 10]. Déficit en G6PD (Glucose-6-Phosphate Deshydrogenase) ou FAVISME. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2800207/fr/deficit-en-g6pd-glucose-6-phosphate-deshydrogenase-ou-favisme](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2800207/fr/deficit-en-g6pd-glucose-6-phosphate-deshydrogenase-ou-favisme)
70. Greene LS. G6PD deficiency as protection against falciparum malaria: An epidemiologic critique of population and experimental studies. *Am J Phys Anthropol*. 1993;36(S17):153–78.
71. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018 May;6(5):361–9.
72. Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AG, Hattersley AT. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019 Jun;7(6):442–51.
73. Li X, Yang S, Cao C, Yan X, Zheng L, Zheng L, et al. Validation of the Swedish Diabetes Re-Grouping Scheme in Adult-Onset Diabetes in China. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 Oct 1;105(10):e3519–28.
74. Monnier L, Fève B, Halimi S. Classifications des diabètes qui surviennent chez l'adulte : actualisation. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2021 Nov 1;15(7):687–92.
75. Brunel G. Le diabète atypique à tendance cétosique de l'adulte originaire d'Afrique subsaharienne : étude de 16 patients recensés en Seine-Maritime. 2015 Jun 4;85.

## ANNEXES

### ANNEXE 1. Schéma anatomique du pancréas (14)



### ANNEXE 2. Schéma histologique d'un îlot de Langerhans (14)



## 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. »

## Diabète de type 2 cétosique dans l'Océan Indien : étude de cas à La Réunion et à Mayotte entre le 1<sup>er</sup> janvier 2022 et le 31 décembre 2023

### Résumé

**Introduction :** Le diabète de type 2 cétosique (DT2C) est une entité clinique complexe et hétérogène difficile à caractériser. S'il prédomine dans des populations originaires d'Afrique subsaharienne, il n'existe aucune étude de ce diabète dans l'Océan Indien. L'objectif est de démontrer l'existence de ce type de diabète dans l'Océan Indien et de décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients atteints de DT2C.

**Méthode :** Etude d'épidémiologie descriptive, rétrospective avec inclusion de patients majeurs, hospitalisés dans les hôpitaux publics de La Réunion et de Mayotte pour acidocétose ou cétose diabétique, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2022 et le 31 décembre 2023. Les méthodes statistiques employées incluent les calculs de mode, médiane, moyenne et écart-type.

**Résultats :** Parmi les 8 patients inclus, il existe une prédominance masculine et l'IMC médian les classe en surpoids. L'âge de découverte est plus jeune que la moyenne rapportée dans les autres études. 75 % des patients ont présenté une acidocétose inaugurale d'un diabète; l'acidocétose était sévère avec une HbA1c médiane à 15,13%. Malgré la préservation partielle de la fonction  $\beta$  pancréatique, des rechutes s'observent dans 62,5% des cas. L'insulinothérapie est le traitement initial de choix. Un relai par antidiabétique oraux est assuré dans plus de la moitié des cas. La néphropathie diabétique représentait une complication précoce chez 50 % des patients.

**Conclusion :** Le DT2C est une entité clinique rare mais présente dans l'Océan Indien. Comparativement à la littérature, nos résultats s'alignent sur la description classique des patients DT2C. La fréquence des rechutes justifie une prise en soins précoce.

**Discipline :** Médecine générale

**Mots-Clés :** Diabète de type 2 cétosique, Océan Indien, Epidémiologie, Etude de cas

## Ketosis Prone Diabete in the Indian Ocean: A Case Study in Reunion Island and Mayotte from January 1, 2022, to December 31, 2023

### Abstract

**Introduction:** Ketosis prone diabete (KPD) is a complex and heterogeneous clinical entity that is difficult to characterize. While it is predominant in populations originating from Sub-Saharan Africa, there are no studies on this type of diabetes in the Indian Ocean. The objective is to demonstrate the existence of this type of diabetes in the Indian Ocean and to describe the epidemiological characteristics of patients with KPD.

**Method:** This is a descriptive, retrospective epidemiological study that includes adult patients hospitalized in public hospitals in La Réunion and Mayotte for diabetic ketoacidosis or ketosis, between January 1, 2022, and December 31, 2023. The statistical methods employed include calculations of mode, median, mean, and standard deviation.

**Results:** Among the 8 patients included, there is a male predominance, and the median BMI classifies them as overweight. The age of onset is younger than the average reported in other studies. Seventy-five percent of patients presented with inaugural diabetic ketoacidosis; the ketoacidosis was severe with a median HbA1c of 15.13%. Despite partial preservation of pancreatic  $\beta$ -cell function, relapses were observed in 62.5% of cases. Insulin therapy is the initial treatment of choice. A switch to oral antidiabetic agents is provided in more than half of the cases. Diabetic nephropathy represented an early complication in 50% of patients.

**Conclusion:** KPD is a rare but present clinical entity in the Indian Ocean. Compared to the literature, our results align with the classical description of KPD patients. The frequency of relapses justifies early management.

**Discipline:** General Medicine

**Keywords:** Ketosis prone diabete, Indian Ocean, Epidemiology, Case study