

## DirectLab n° 15 – mai 2015

Cher Docteur, Madame, Monsieur,

Ce numéro de DirectLab est entièrement consacré au **diabète** qui devient de plus en plus fréquent en raison du vieillissement de la population, de l'obésité et du mode de vie sédentaire<sup>1</sup>. Nous avons volontairement mis l'accent sur l'histoire du diabète et ses critères de diagnostic, la prévention, les complications et le traitement de cette maladie qui vous sont bien connus étant laissés volontairement de côté. Nous vous en souhaitons bonne lecture. *La Rédaction*

### LE DIABÈTE

#### Introduction

Le **diabète** est considéré par l'OMS comme l'épidémie du XXI<sup>ème</sup> siècle et sa prévalence ne cesse d'augmenter partout dans le monde. Au moins **un décès sur vingt** dans le monde est imputable au diabète (8<sup>ème</sup> cause dans les pays industrialisés) et les coûts y relatifs peuvent représenter jusqu'à 15 % des budgets annuels des soins de santé. En 2011, le diabète aurait généré dans le monde pour l'industrie pharmaceutique un chiffre d'affaires de 39 milliards de dollars. Pour le **diabète de type II**, dont le nombre de cas est estimé en Suisse à plus de 250'000, le coût annuel est évalué à plus de **1 milliard de francs**<sup>4</sup>.

#### Historique<sup>3</sup>

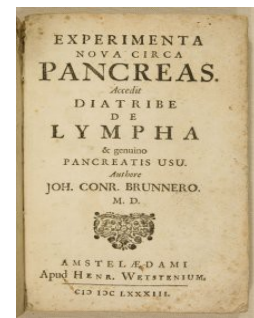
En Chine, l'existence du diabète est mentionnée 4000 avant J.-C. dans des livres de médecine. Les médecins indiens Susruta et Charaka, 2000 ans avant J.-C., remarquent que les mouches et les fourmis sont attirées par les urines de personnes atteintes d'une maladie étrange causant une soif intense et qui touche surtout les riches, amateurs d'aliments sucrés. A la même époque, la médecine chinoise observe que les chiens étaient attirés par des urines sucrées. Un papyrus égyptien, le Papyrus de Thèbes de 1500 ans avant J.-C., contient la première mention d'une maladie évoquant le diabète



*Papyrus d'Ebers*

en décrivant des patients ayant une soif intense et présentant un dépérissement entraînant la mort. Les analyses sur la momie de la reine pharaon **Hatshepsout** née il y a environ 1500 ans avant J.-C. (<http://eternelle-egypte.over-blog.com/article-11609333.html>) ont révélé qu'elle était obèse et diabétique. C'est à **Démétrios d'Apnée**, médecin grec vivant trois siècles avant notre ère que l'on doit le mot diabète,

« diabainen » signifiant «siphon», « qui passe au travers ». Il met en avant la polyurie des diabétiques, c'est-à-dire la fuite des urines caractéristique de la maladie. Le terme latin « **diabetes** » est attribué à **Arétée de Cappadoce** (premier siècle après J.-C.), célèbre médecin grec. Pendant des siècles, le diagnostic repose sur le goût sucré des urines que les médecins gouttaient, d'où le terme **diabetes mellitus**, diabète au goût de miel. Contredisant Gallien, le médecin anglais Thomas Willis (1621-1675) remarque que le diabète n'est pas une maladie rénale et introduit la distinction entre diabète sucré et diabète insipide. C'est au médecin suisse Johan Conrad Brunner que



*Johan Conrad Brunner (1653 - 1727)*

l'on doit la première mention de l'origine pancréatique de la maladie. Il s'est rendu célèbre en observant qu'après pancréatectomie, des chiens ont une soif extrême et urinent fréquemment, mais il est incapable de faire le lien entre le pancréas et le diabète. A 22 ans, un étudiant allemand, Paul Langerhans décrit en 1869 un



*Paul Langerhans*

groupe de cellules portant son nom, sans toutefois en comprendre la fonction. Il faut attendre 1889 pour que le lien entre pancréas et diabète soit établi par les médecins allemands Minkowski et Von Mering. Ils constatent que l'ablation du pancréas chez le chien entraîne l'apparition du diabète sucré.

La découverte de **l'insuline**, couronnée par un prix Nobel controversé est une véritable épopée et est due en fait à un physiologiste roumain **Nicolae Paulesco**. Au bénéfice d'une technique expérimentale impeccable et élève du français Etienne Lancereaux qui avait constaté une relation entre le diabète et une altération du pancréas, il conduit dès 1916 des expériences remarquables en injectant un extrait aqueux de pancréas qu'il appelle **pancréine** à un chien devenu diabétique par pancréatectomie.

## DirectLab n° 15 – mai 2015

Les symptômes du diabète ont été temporairement supprimés. La première guerre mondiale empêche Paulesco de faire connaître ses



*Nicolae Paulesco 1869 – 1931*

travaux qui ne paraissent finalement en français qu'en 1921. Pendant ce temps, de l'autre côté de l'Atlantique au Canada, Frederick Banting et Charles Best poursuivent des



*Leonard Thomson avant et après injection d'insuline*

travaux chez le chien sous la direction du professeur John MacLeod. En janvier 1922, ils injectent la première insuline au jeune Leonard Thomson. La glycémie tombe légèrement et c'est un semi-échec. Le chimiste James Collip, qui a rejoint l'équipe, est furieux car cette première insuline injectée à son insu est très impure, Banting étant un chercheur assez brouillon. La deuxième injection est un succès, car il s'agit cette fois d'une insuline de bœuf purifiée par Collip. En 1923, seuls Banting et MacLeod reçoivent le prix Nobel qu'ils partagent cependant avec Best et Collip, Paulesco étant injustement oublié. En 1955, Frederick Sanger, double prix Nobel en 1958 et 1980, élucide la structure de l'insuline, dont le gène humain est cloné en 1978. En 1980, l'insuline de porc est humanisée en modifiant le seul acide aminé qui la distingue de l'insuline humaine, tandis qu'en 1982, la première insuline humaine est obtenue par génie génétique.

### Prévalence

Selon l'OMS<sup>6</sup>, la prévalence mondiale du diabète en 2014 était estimée à 9 % chez les adultes âgés de 18 ans et plus. En 2012, on estimait que le diabète avait été la cause directe de 1,5 millions de décès et que plus de 80 % des décès se produisent dans des pays à faible revenu ou intermédiaire. L'OMS prévoit qu'en 2025 le nombre de diabétiques atteindra 350 millions et qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde.

### Classification et définitions

Les médecins intéressés par les autres formes de diabète que celles de type 1, type 2 ou gestationnel trouveront plus d'informations dans la Revue Médicale Suisse<sup>5</sup> d'où est tiré le tableau 2 :

**Tableau 2. Classification étiologique du diabète selon l'ADA<sup>5</sup>**

<b>1. Diabète de type 1</b> (destruction des cellules β, résultant généralement en un déficit absolu en insuline) A. médiation auto-immune B. idiopathique
<b>2. Diabète de type 2</b> (résistance à l'insuline et/ou défaut de sécrétion en insuline)
<b>3. Autres types spécifiques</b> A. Défauts génétiques de la fonction de la cellule β (MODY,...) B. Défauts génétiques de l'action de l'insuline (diabète lipotrophique,...) C. Atteintes du pancréas exocrine (néoplasie pancréatique, hémochromatose,...) D. Endocrinopathies (Cushing, acromégalie, hyperthyroïdie,...) E. Médicaments (glucocorticoïde,...) F. Infections (cytomégalovirus,...) G. Formes non communes de diabète immunomédié (Stiff-man syndrome,...) H. Autres syndromes génétiques parfois associés au diabète (syndrome de Down,...)
<b>4. Diabète gestationnel</b>

Rappelons que le LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) représente environ 10 % des diabètes de type 2 et les MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) entre 2 et 5 %.

### Diabète de type 1

Le diabète de type 1 (précédemment connu sous le nom de diabète insulino-dépendant, juvénile ou inné) est une maladie auto-immune

**Tableau 1. Caractéristiques cliniques des diabètes de types 1 et 2**

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
<b>Age du diagnostic</b>	Enfance et adolescence	Adulte
<b>Prévalence dans la population diabétique</b>	< 10%	> 90%
<b>Génétique</b>	Polygénique	Polygénique
<b>Début</b>	Rapide, aigu	Variable, souvent insidieux
<b>Acidocétose</b>	Fréquente	Rare
<b>Auto-immunité</b>	Présente pour type 1A	Absente
<b>Association HLA</b>	Oui	Non
<b>Obésité</b>	Non	Fréquente
<b>Acanthosis nigricans</b>	Absent	Souvent présent
<b>Caractère familial % de parents avec un diabète</b>	2-4%	80%
<b>Insulinosensibilité</b>	Normale	Diminuée
<b>Insulinosécrétion</b>	Très basse	Variable
<b>ADO</b>	Inefficace	Efficace
<b>Insulinothérapie</b>	Indispensable	20% des cas
<b>Complications chroniques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas avant 5 ans d'évolution</li> <li>• Complications à prédominance micro-angiopathique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déjà présente dans 30% des cas au moment du diagnostic</li> <li>• Complications à prédominance macro-angiopathique</li> </ul>

## DirectLab n° 15 – mai 2015

dans 90 % des cas qui touche environ 10 % des patients diabétiques. Il est caractérisé par une production insuffisante d'insuline en raison de la destruction quasiment totale des cellules bêta des îlots de Langerhans et exige une administration quotidienne d'insuline. Les causes, exceptées génétiques, ne sont pas connues, et en l'état des connaissances actuelles, il n'est pas évitable.

### Symptômes cliniques<sup>5</sup>

L'évolution est rapide et accélérée par les infections, stress et autres chocs. La maladie se manifeste également par une **polyurie** et une **polydipsie**. La **polyphagie** est moins constante mais elle contraste avec un **amaigrissement rapide** qui touche aussi bien la masse adipeuse que musculaire et qui explique l'**asthénie des diabétiques**. Les patients sont sensibles aux **infections urinaires et aux mycoses** et des **maux de tête et d'estomac** peuvent être souvent présents.

### Diabète de type 2

Le diabète de type 2 touche les deux sexes avec une discrète majorité masculine et concerne surtout des individus âgés de plus de 50 ans, mais il est toutefois en progression chez les sujets entre 30 et 50 ans. Il apparaît de plus en plus comme une complication fréquente de l'obésité de l'enfant, surtout aux USA. Ce diabète (précédemment appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité) résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme. Deux anomalies sont responsables de l'hyperglycémie :

- soit le pancréas fabrique toujours de l'insuline, mais pas suffisamment : c'est l'**insulinopénie**
- soit l'insuline agit mal et on parle alors d'**insulino-résistance**

La **prédisposition familiale** probablement d'origine génétique, le rôle majeur de l'**obésité** et de la **graisse abdominale** dans la genèse de l'insulino-résistance, une **alimentation déséquilibrée**, le **manque d'exercices physiques** et la **sédentarité** en sont le plus souvent la cause. Sa survenue est plus fréquente chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel et chez les sujets hypertendus ou dyslipidémiques. Lors de poussées hyperglycémiques, les symptômes évocateurs suivants peuvent être présents : prurit vulvaire, balanite, flou visuel, douleurs dans les membres inférieurs au repos ou au coucher, infections cutanées ou des muqueuses, bactériennes ou mycosiques, infections urinaires à répétitions ou néphropathies, micro et macroangiopathies.

Sournois et indolore, le développement du diabète de type 2 peut passer longtemps inaperçu et on estime qu'il s'écoule en moyenne **5 à 10 ans** entre l'apparition des hyperglycémies et le diagnostic.

### Diabète gestationnel<sup>7</sup>

Le diabète gestationnel est défini par des glycémies élevées pendant

la deuxième moitié de la grossesse, chez une femme ne présentant pas jusque là d'anomalies du métabolisme du glucose. Il est diagnostiqué **après la 24<sup>ème</sup> semaine de grossesse**, en général par un dépistage systématique, et disparaît après l'accouchement.

Il s'agit d'une **insulino-résistance** liée à la sécrétion de **l'hormone lactogène** et de **l'hormone de croissance placentaire**.

La complication principale est le développement d'une hyperglycémie au 2<sup>ème</sup> trimestre. L'organogénèse est déjà effectuée et il n'existe donc pas de risque de **malformation foetale**, mais un risque de **macrosomie** (bébé de plus de 4 kg). A long terme, existe pour la femme un risque de **diabète de type 2 de 20 à 50 %** et pour **l'enfant un risque d'obésité et de diabète de type 2**.

### Critères de diagnostic

#### Diabète de type 1 et 2

Les critères de diagnostic du diabète<sup>8</sup>, revus par l'OMS en 2006, sont résumés dans le tableau 3 :

Tableau 3 Critères de classification selon l'OMS 2006	
Diabète	Seuils glycémiques mmol/l*
Glycémie plasma veineux à jeun ou Glycémie postprandiale plasma veineux	≥ 7,0 ≥ 11,0
Intolérance au glucose (ITG)	Seuils glycémiques mmol/l*
Glycémie plasma veineux à jeun ou Glycémie postprandiale plasma veineux	≥ 7,0 ≥ 7,8 et < 11,1
Hyperglycémie modérée à jeun (IFG)	Seuils glycémiques mmol/l*
Glycémie plasma veineux à jeun et si mesurée Glycémie postprandiale plasma veineux	6,1 à 6,9 < 7,8

\*La mesure du glucose doit obligatoirement se faire sur du **plasma veineux**. Le tube doit contenir un **inhibiteur de la glycolyse**, sinon on constate une diminution de 1 mmol/l par heure de délai avant le dosage.

La recommandation n° 6 de l'OMS (tableau 4) précise la place de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) comme test de diagnostic :

Tableau 4 Hyperglycémie provoquée selon l'OMS 2006	
➤	La glycémie à jeun ne détecte que 30 % des diabétiques
➤	l'HGPO est le seul moyen d'identifier certaines personnes avec ITG
➤	l'HGPO est souvent nécessaire pour confirmer ou exclure une anomalie de la tolérance au glucose chez des patients asymptomatiques
➤	l'HGPO doit être prescrite chez des patients ayant une glycémie à jeun de 6,1 à 6,9 mmol/l afin de déterminer la tolérance au glucose

## DirectLab n° 15 – mai 2015

En 2010, l'American Diabetes Association (ADA) a approuvé l'utilisation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) comme outil de diagnostic pour le diabète et le prédiabète (tableau 5)<sup>9</sup>. L'OMS a avalisée cette recommandation en 2011<sup>10</sup>, de même que la Société suisse d'endocrinologie (SSED)<sup>13</sup>. Rappelons que l'hémoglobine glyquée peut être standardisée selon deux normes internationales, celle du DCCT/NGSP et celle de l'IFCC de 1 à 2 % plus basse que la première. Notre laboratoire exprime les résultats selon cette deuxième norme voir DirectLab n° 1 : [https://www.proxilys.ch/directlab/download/proxilys\\_directlab\\_1.pdf](https://www.proxilys.ch/directlab/download/proxilys_directlab_1.pdf)

**Tableau 5** Seuils de l'hémoglobine glyquée %

Diabète	
Norme DCCT/NGSP	≥ 6,5
Norme IFCC	≥ 4,8
Prédiabète	
Norme DCCT/NGSP	entre 5,7 et 6,4
Norme IFCC	entre 3,9 et 4,6

### Diabète gestationnel

Dans les populations européennes, on estime que la prévalence du diabète gestationnel est de l'ordre de **3 à 6 %** de toutes les grossesses. Les facteurs de risque du diabète gestationnel sont : **l'âge maternel** (> 35 ans), le **surpoids maternel** avant la grossesse (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>), la **prise de poids excessive** pendant la grossesse, les **antécédents familiaux de diabète** au premier degré, les **antécédents de diabète gestationnel** ou de **macrosomie**, les **antécédents d'hypertension artérielle**.

Longtemps pratiqué, le test de O'Sullivan (surcharge de 50 g de glucose) est maintenant abandonné en raison de sa faible sensibilité (60–80 %)<sup>7</sup>. Les recommandations du groupe d'experts de l'ADPSG<sup>11</sup> ont été reprises par l'OMS, l'International Diabetes Federation et ont été également avalisées par la Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique, de même que par la Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie<sup>12</sup>.

Ces recommandations sont de réaliser le dépistage chez toutes les femmes enceintes, à jeun depuis au moins minuit la veille, **entre 24 et 28 semaines** de grossesse. La stratégie est résumée dans le tableau 6:

**Tableau 6** Stratégie de dépistage du diabète gestationnel<sup>11</sup>

Mesure glycémique	Seuil glycémique mmol/l
Glycémie veineuse à jeun	≥ 5,1
Glycémie (T60 min) après surcharge 75 g de glucose	≥ 10,0
Glycémie (T120 min) après surcharge 75 g de glucose	≥ 8,5

### Perspectives

Dans un article publié sur le site Internet de la revue Nature<sup>14</sup> le professeur genevois P. Herrera a montré sur des souris atteintes de **diabète type 1** que le pancréas parvient à compenser une éventuelle perte de cellules bêta en ramenant l'intégralité des cellules delta à un stade immature. A partir de cet état indifférencié, elles se multiplient de nouveaux, se spécialisent et reconstituent les deux populations de cellules.

La greffe d'îlots de Langerhans, le **pancréas artificiel**, la **pompe à insuline** sont également porteurs de grands espoirs thérapeutiques.

### Références

- OMS : <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr86/fr/>
- American Diabeted Association. Diagnosis and Classification of Diabets Mellitus. Diabetes Care 2009 ; 32 (Suppl.) S62-S7
- [http://www.lmlcd.com/index.php?option=com\\_content&view=article&id=317&Itemid=118](http://www.lmlcd.com/index.php?option=com_content&view=article&id=317&Itemid=118)
- Supplément du Bulletin des médecins suisse n° 51/52, 19.12.2001
- Gariani K, Hagon-Traub I, Philippe J. : Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 1248-53
- OMS : Diabète. Aide mémoire n° 312, janvier 2015 : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/>
- L. Ramyeard, M. Boulvain, : Fortbildung 2012, 11-13 : [www.tellmed.ch/include\\_php/previewdoc.php?file\\_id=10264](http://www.tellmed.ch/include_php/previewdoc.php?file_id=10264)
- Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia Report of a WHO/IDF consultation 14 January 2006
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American diabetes association. Diabetes Care 2011;34 (Suppl. 1):S62-9.
- Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus Abbreviated report of a WHO consultation 14 January 2011
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel : International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy : Diabetes Care 2010 Mar; 33(3): 676-682. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2827530/>
- C. Tran, J. Philippe, M. Boulvain : Prise en charge du diabète gestationnel : nouvelles connaissances et perspectives futures : Rev Med Suisse 2011:1250-1254 <http://www.revmed.ch/rms/2011/RMS-298/Prise-en-charge-du-diabete-gestationnel-nouvelles-connaissances-et-perspectives-futures>
- K. Gariani, C. Tran, J. Philippe : Hémoglobine glyquée : nouvel outil de dépistage ? Rev Med Suisse 2011:1238-42 <http://www.revmed.ch/rms/2011/RMS-298/Hemoglobine-glyquee-nouvel-outil-de-depistage>
- Campus n° 119 Actus 2015

Alain Aellig

Biologiste FAMH

### VERSION EN LIGNE DU DIRECTLAB

Les numéros de Directlab sont accessibles en ligne sur la page d'accueil. Par rapport à la version papier, ils présentent le gros avantage par un clic sur les liens Internet cités dans les articles ou dans les référence bibliographiques d'avoir accès à de nombreuses informations complémentaires.