

A. Lokrou, M. Zakiri, J. Abodo
Service d'endocrinologie-diabétologie,
Centre hospitalo-universitaire de Yopougon,
Abidjan, Côte-d'Ivoire.

Le diabète sucré atypique à tendance cétosique : nouvelles observations colligées en Côte-d'Ivoire

Ketosis-prone atypical diabetes: New cases from Ivory Coast

Résumé

Ce travail a pour but de rapporter de nouveaux cas de diabète sucré atypique à tendance cétosique (DSATC) observés en Afrique sub-saharienne. Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur la période 2002-2004, ayant permis de colliger 44 cas de DSATC parmi les 896 patients présentant un diabète décompensé hospitalisés durant cette période, le DSATC représentait ainsi 4,9 % des cas. Les patients inclus présentaient un diabète caractérisé à l'admission par une acidocétose franche ou une cétose sans acidose, sans facteur déclenchant identifié. L'âge moyen des patients était de 45,0 (\pm 24,1) ans, avec une forte prédominance masculine (sex-ratio : 1,6). Une histoire familiale de diabète était retrouvée dans 34,1 % des cas. Une obésité était présente chez 28,6 % des patients et un surpoids chez 23,8 %. La glycémie capillaire moyenne à l'admission était de 4,35 (\pm 1,25) g/l. L'évolution rapidement favorable, a été par la suite marquée par l'apparition d'une rémission prolongée permettant de remplacer l'insuline par des antidiabétiques oraux, dans 88,6 % des cas.

Cette nouvelle série consacrée au DSATC est la première rapportée en Afrique sub-saharienne et témoigne vraisemblablement de l'émergence des diabètes atypiques sur ce continent.

Mots-clés : Acidocétose – diabètes atypiques – diabète sucré atypique à tendance cétosique – rémission insulinaire – Afrique sub-saharienne.

Summary

This study aim to describe new cases of ketosis-prone atypical diabetes (KPAD) observed in sub-Saharan Africa. Through a retrospective study on the 896 patients hospitalized for uncontrolled diabetes during 2002-2004, we identify 44 cases of KPAD, 4.9% of overall diabetes. Patients presented with overt or incipient ketoacidosis at admission without precipitating factor. Mean age was 45.0 (\pm 24.1) years with a strong male predominance (sex-ratio: 1.6). Family history of diabetes could be recorded in 34.1% of these cases. Obesity was reported in 28.6% of patients and overweight in 23.8%. Mean capillary glucose at admission was 435 (\pm 125) mg/dl. Further evolution was favorable with development of a prolonged insulin remission and use of oral antidiabetic drugs instead of insulin in 88.6% of cases.

This new series related to KPAD is the first one from sub-Saharan Africa and emphasizes the emergence of atypical diabetes in this continent.

Key-words: Ketoacidosis – atypical diabetes – ketosis-prone atypical diabetes – insulin remission – sub-Saharan Africa.

Correspondance :

Adrien Lokrou
Service d'endocrinologie-diabétologie
CHU de Yopougon
01 B.P. 4241
Abidjan 01
Côte-d'Ivoire
lokroua@yahoo.fr

Introduction

Le diabète sucré atypique à tendance cétosique (DSATC), également appelé diabète de type 2 cétosique, a été décrit pour la première fois, en 1987, par Winter *et al.*, publiant une série de cas de diabète de présentation atypique chez des adolescents noirs Afro-américains [1]. Cette étude a été suivie par d'autres publications aux États-Unis dans des populations Afro-américaines, puis en France, traduisant l'hétérogénéité souvent évoquée de la maladie diabétique. Il n'est apparu que depuis 1997 dans la classification internationale du diabète de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Mauvais-Jarvis *et al.* [2] ont rapporté, chez 111 patients issus de l'Afrique sub-saharienne et vivant en France, cette forme de diabète, initialement classée de type 1b. Il pourrait en fait s'agir d'un phénotype de diabète de type 2, comportant deux sous-groupes : l'un composé de patients non insulino-dépendants et l'autre, composé de sujets insulino-dépendants. Dans le premier sous-groupe, l'insuline peut être interrompue devant des épisodes d'hypoglycémie récurrents et/ou un contrôle glycémique optimal avec de très faibles doses d'insuline. Le second sous-groupe est par contre composé de patients chez qui le traitement insulinique ne peut être arrêté. En outre, ceux-ci requièrent des doses d'insuline deux fois supérieures à celles prescrites à la sortie d'hôpital aux sujets non insulino-dépendants, à l'effet de prévenir la décompensation métabolique et la survenue d'acidocétose.

Lorsqu'on compare le DSATC au diabète de type 1 ou au diabète de type 2 classique, il présente les traits suivants : un âge moyen à l'admission comparable à celui des patients de type 2, mais de 14,6 ans au-dessus de celui des patients de type 1 ; une forte prédominance du sexe masculin ; un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé et des symptômes de décompensation métabolique (hyperglycémie, taux d'HbA1c, perte de poids et cétose ou acidocétose) plus sévères [2]. À cela s'ajoute un autre fait important, à savoir l'absence de facteurs déclenchants de l'acidocétose. En fait, les principales caractéristiques de ce diabète « africain » sont le début sur un mode de diabète de type 1 avec hyperglycémie majeure et

cétose et une évolution ultérieure sur un mode de diabète de type 2. Après l'initiation de l'insulinothérapie, une rémission prolongée est souvent possible, avec arrêt de l'insuline et le maintien d'un contrôle glycémique correct avec les mesures diététiques associées à un traitement par antidiabétiques oraux [2, 3] ; il existe néanmoins une forte probabilité de rechutes, de l'ordre d'environ 90 % sur 10 ans, du moins dans l'expérience du groupe français [2].

Dans notre service d'endocrinologie-diabétologie du Centre hospitalo-universitaire du CHU de Yopougon (Côte-d'Ivoire), nous observons cette forme de diabète, encore pratiquement absente de la littérature africaine consacrée à la maladie diabétique. De 2002 à 2004, nous avons hospitalisé 896 sujets présentant un diabète décompensé. Parmi eux, nous avons identifié 44 sujets présentant un tableau de DSATC.

Le but de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiocliniques, biochimiques, évolutives et thérapeutiques de ce groupe de sujets, et de le comparer à celui décrit par Mauvais-Jarvis *et al.* [2].

Patients et méthodes

Les patients ont été observés dans notre service d'endocrinologie-diabétologie qui est la seule structure où sont référés, en Côte-d'Ivoire, les diabétiques en déséquilibre glycémique. En cas de déséquilibre sévère, ces patients sont admis dans une salle d'urgences à l'effet d'y être mis sous insuline. En dehors d'une seringue électrique, cette unité d'urgences dispose de matériel de dosage de glycémie capillaire. Ainsi, chez les patients en acidocétose, nous pouvons contrôler la glycémie à un rythme horaire pendant qu'ils reçoivent de l'insuline en perfusion continue. Une fois que la glycémie décroît au-dessous de 2,50 g/l, ces patients sont transférés dans une salle de soins usuels. Après la sortie d'hôpital, nous les maintenons dans un premier temps sous insuline et les revoyons tous les 15 jours afin de décider à quel moment arrêter l'insuline au profit d'un traitement oral. Ce traitement oral est institué devant une glycémie < 1,20 g/l ou des signes

d'hypoglycémie récurrente. Les patients avec DSATC sont admis en cétose. Ainsi, devant la gravité du tableau clinique, nous leur administrons de l'insuline en perfusion continue à l'aide d'une seringue automatique à raison de 0,1 unité/kg/heure. C'est après cette période d'urgence que nous pouvons être fixés sur leur évolution ultérieure en raison, en général, de la régression rapide de leur état d'acidocétose. Par ailleurs, après leur sortie de l'hôpital, nous constatons un équilibre glycémique de plus en plus parfait malgré l'apport de doses décroissantes et faibles d'insuline et/ou des épisodes récurrents d'hypoglycémie. Cette situation de rémission nous amène à arrêter l'insuline chez des patients qui, par ailleurs, ne présentaient aucun facteur susceptible d'expliquer leur décompensation acidocétosique.

Le niveau socio-économique des patients a été évalué à l'aide de critères locaux proposés par la Banque mondiale (*tableau I*). En raison de nos conditions d'exercice, seule la glycémie capillaire a pu être dosée à l'admission en salle d'urgences et, en l'absence de détermination des gaz du sang, l'acidocétose a été évoquée sur les signes cliniques (*tableau II*) et la présence de corps cétoniques associés à une glycosurie massive. Un échantillon de patients (n = 24) a pu bénéficier du dosage du taux de C-peptide de base par le laboratoire de l'Hôpital universitaire de Denver, Colorado (États-Unis), ainsi que de la recherche des auto-anticorps anti-cytoplasme des cellules des îlots de Langerhans (anti-ICA), anti-insuline (anti-IAA) et anti-GAD (*glutamic acid decarboxylase*) par le laboratoire de GS. Eisenbarth (Barbara Davis Center, Denver, Colorado, États-Unis) selon la méthode décrite par Yu *et al.* [4].

Résultats

De 2002 (année d'ouverture de notre service) jusqu'en 2004, nous avons admis 896 sujets diabétiques présentant une décompensation métabolique. Parmi eux, nous avons identifié 44 sujets répondant aux critères de définition du DSATC. Leurs principales données démographiques et cliniques sont indiquées *tableau II*. La prévalence de cette affection était ainsi de

Tableau I : Évaluation du niveau socio-économique des 44 patients de notre série, selon les critères locaux édictés par la Banque mondiale [Rapport n° 15640-IVC, 1997].

| Critères | Points de score* |
|---|------------------|
| Revenu mensuel familial (Francs CFA) | |
| > 144 800 | 5 |
| 94 600-144 800 | 3 |
| < 94 600 | 1 |
| Résidence | |
| - ville | 5 |
| - village | 3 |
| - campement ou bidonville | 1 |
| Toilettes | |
| - modernes | 5 |
| - latrines | 3 |
| - sans latrines | 1 |
| Sources d'approvisionnement en eau | |
| - pompe | 5 |
| - source | 3 |
| - marigot | 1 |
| État nutritionnel | |
| - bon | 5 |
| - moyen | 3 |
| - mauvais | 1 |
| Propreté du corps | |
| - propre | 3 |
| - sale | 1 |

*Score (niveau selon le nombre de points) :

18-25 = niveau élevé ; 10-17 = niveau moyen ; < 10 = niveau faible.

Tableau II : Données démographiques et cliniques du diabète sucré atypique avec tendance à la cétose (DSATC) chez les 44 patients de notre série (n, %, ou moyenne ± déviation standard selon le cas).

| | |
|--|---------------------|
| Âge (années) | 45,0 ± 24,1 |
| Sexe (M/F) | 27/17 (61,4/38,6 %) |
| Niveau socio-économique | |
| - élevé | 6 (13,6 %) |
| - moyen | 14 (31,8 %) |
| - faible | 24 (54,6 %) |
| Histoire familiale de diabète | 15 (34,1 %) |
| Indice de masse corporelle*, IMC (kg/m²) | 27,2 ± 3,9 |
| - Obésité (IMC ≥ 30 kg/m ²) | 12 (28,6 %) |
| - Surpoids (25 ≤ IMC < 30 kg/m ²) | 10 (23,8 %) |
| Durée du diabète (années) | 0 |
| Déshydratation | 44 (100 %) |
| Obnubilation | 8 (18,2 %) |
| Coma | 3 (6,8 %) |
| Cétonurie | 44 (100 %) |
| Dyspnée acidosique de Küssmaul | 11 (25 %) |
| Facteurs déclenchant de la cétose | 0 |

* Données disponibles pour 42 patients.

4,9 %. L'âge variait de 11 à 70 ans, dont 18 patients (40,9 %) âgés de moins de 40 ans. L'indice de masse corporelle (IMC) variait de 18,1 à 45,0 kg/m² ; 32 patients (72,7 %) ont affirmé avoir perdu du poids, sans cependant pouvoir nous fournir de chiffres précis.

La cétose a été inaugurale dans tous les cas, sans notion de facteur déclenchant, comme nous l'avons déjà indiqué. La glycémie à l'admission variait de 1,42 à 6,48 g/l, mais, en moyenne, très élevée (4,35 ± 1,25 g/l). Tous les patients ont été réhydratés, et seulement 7 (15,9 %)

ont été alcalinisés. La perfusion continue d'insuline a duré 24,5 ± 17,9 heures (extrêmes : 2-72 heures). La dose d'insuline rapide nécessaire pour la disparition de la cétose a été de 106 ± 10 U (extrêmes : 12-595 U). Si la C-peptidémie de base était dans les normes du laboratoire chez les patients qui ont bénéficié de ce dosage, en revanche, les deux tiers de ces sujets étaient porteurs d'auto-anticorps avec une prédominance des anticorps anti-GAD (chez 57,1 % d'entre eux). Les principales données biologiques, thérapeutiques et évolutives de ces patients sont présentées *tableau III*.

Discussion

Le DSATC est une forme de diabète atypique, désormais bien connue chez le sujet d'origine Africaine. Maldonado *et al.* [4], dans une étude portant sur 103 patients en acidocétose diabétique, ont conclu à l'existence d'au moins quatre syndromes phénotypiques qui pouvaient être différenciés par les auto-anticorps, le génotype HLA et la fonction insulinosécrétoire. Ils ont également identifié un sous-groupe ayant en commun certaines caractéristiques, telles qu'une histoire familiale de diabète, un surpoids ou une obésité et de survenue majoritairement chez le sujet Noir, en plus d'une acidocétose inaugurale de la maladie diabétique. Par ailleurs, il a été constaté que la rechute de l'acidocétose après cet épisode inaugural était rare, ce qui permettait de traiter ces patients par les seules mesures diététiques et/ou les hypoglycémiantes oraux.

De telles observations ont également été rapportées par Umpierrez *et al.* [6], chez 35 patients Afro-américains, obèses et en acidocétose. Au cours du suivi, il a été possible d'arrêter l'insuline chez 25 (71,4 %) d'entre eux, tout en conservant un bon équilibre métabolique. Cette insulino-rémission traduisant une insulino-dépendance phasique, est une des principales caractéristiques du DSATC [5-8]. Les travaux réalisés en France ont décrit cette forme de diabète chez des patients d'origine Africaine sub-saharienne et mis en lumière leurs aspects cliniques et physiopathologiques [2, 9-12]. Plus particulièrement, la cohorte de 111 patients obser-

vés par Mauvais-Jarvis *et al.* [2] sur une période de 10 ans, pouvait laisser augurer de la relative fréquence du DSATC en Afrique, bien que ne figurant pas encore dans la littérature à cette époque.

Notre série vient donc confirmer cette assertion, et offre l'occasion de se demander s'il s'agit de deux facettes d'une même affection ou de deux entités différentes chez des patients de même origine, mais d'extraction sociale différente. En pratique, les caractéristiques du DSATC observé en Côte-d'Ivoire, diffèrent assez peu de celles du DSATC rapporté par les auteurs français (tableau IV). En effet, les âges sont comparables : dans la série de Mauvais-Jarvis *et al.* [2], cet âge était proche de celui des diabétiques de type 2 ($39,6 \pm 11,8$ ans) et nettement supérieur à celui des patients de type 1 ($25,3 \pm 9,9$ ans). En revanche, les deux sous-groupes de DSATC déjà mentionnés, avaient des âges, en moyenne, comparables ($40,2 \pm 9,6$ ans et $38,8 \pm 8,6$ ans, respectivement) pour le DSATC non insulino-dépendant et le DSATC insulino-dépendant. En dehors de la similitude de l'âge moyen, les deux séries sont marquées par une forte prédominance masculine, ce qui confirme l'assertion de Mauvais-Jarvis *et al.*, indiquant que le DSATC est la seule forme de diabète humain avec une telle prédominance masculine [2]. La seule différence apparente réside dans la fréquence d'une histoire familiale de diabète. Toutefois, notre taux est vraisemblablement sous-estimé par le fait, qu'en Côte-d'Ivoire, le dépistage du diabète n'est pas courant chez des patients d'origine rurale prédominante ; de plus, la difficulté d'une anamnèse précise a également pu contribuer à cette sous-estimation. La prépondérance de la présence d'auto-anticorps dans notre série, notamment anti-GAD et anti-IAA, mériterait d'être confirmée, car notre étude n'a porté que sur un échantillon limité de la population. Cependant, il semble légitime de s'interroger sur l'existence possible de cas de diabète de type 1 de l'adulte, se révélant à l'occasion d'une cétose, dans notre série [13].

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent qu'il n'existe aucun conflit d'intérêt relatif au contenu de cet article.

Tableau III : Données biologiques, thérapeutiques et évolutives du diabète sucré atypique avec tendance à la cétose (DSATC) chez les 44 patients de notre série (n, %, ou moyenne \pm déviation standard selon le cas).

| | |
|---|------------------|
| Glycémie capillaire à l'admission (g/l) | 4,35 \pm 1,25 |
| Cétonurie massive | 18 (40,9 %) |
| Osmolarité plasmatique (mOsm/l) | 316,0 \pm 22,2 |
| C-peptidémie de base (ng/ml) | 1,69 \pm 0,93 |
| Présence d'auto-anticorps* (mesurés chez 24 patients) | 14 (60,9 %) |
| - anti-GAD | 57,1 % |
| - anti-ICA | 7,1 % |
| - anti-IAA | 42,9 % |
| Dose d'insuline quotidienne (en unités) | 36,2 \pm 15,5 |
| Durée de séjour à l'hôpital (jours) | 6,3 \pm 2,1 |
| Perfusion de l'insuline en salle d'urgences | 44 (100 %) |
| Décès | 0 |

* Anti-GAD : anti-Glutamic acid decarboxylase ; anti-ICA : anti-cytoplasme des cellules des îlots de Langerhans ; anti-IAA : anti-insuline.

Tableau IV : Comparaison des données des patients, recueillies au cours du diabète sucré atypique avec tendance à la cétose (DSATC) en Côte-d'Ivoire et en France.

| | DSATC en Côte-d'Ivoire | DSATC en France [D'après réf. 2] |
|---|------------------------|----------------------------------|
| Population (n) | 44 | 111 |
| Âge (ans), m \pm DS | 45,0 \pm 24,1 | 39,1 \pm 9,5 |
| Sexe (M/F), n (%) | 27/17 (61,4/38,6 %) | 84/27 (75,7/24,3 %) |
| Histoire familiale de diabète (n, %) | 15 (34,1 %) | 75 (67,6 %) |
| Indice de masse corporelle IMC (kg/m ²), m \pm DS | 27,2 \pm 3,9 | 24,9 \pm 4,8 |
| - Obésité (n, %) IMC \geq 30 kg/m ² | 12/42 (28,6 %) | 20 (20,6 %) |
| - Surpoids (n, %) 25 \leq IMC < 30 kg/m ² | 10/42 (23,8 %) | 28 (28,9 %) |
| Insulino-rémission (n, %) | 39 (88,6 %) | 84 (75,7 %) |

m \pm DS : moyenne \pm déviation standard.

Conclusion

Cette série de diabète sucré atypique avec tendance à la cétose (DSATC) est la première portant sur une population vivant en Afrique noire. En effet, les séries publiées jusqu'à maintenant portent sur des sujets Noirs Afro-américains aux États-Unis, ou sur des sujets originaires d'Afrique sub-saharienne mais vivant en France ; seuls Belhadi *et al.* [3] ont rapporté quelques cas observés au Maghreb. Notre travail confirme l'hétérogénéité de la maladie diabétique et traduit sans doute l'émergence de formes atypiques de ce désordre métabolique en Afrique. Il s'agit avant tout d'une acidocétose diabétique d'évolution singulière, avec une insulino-rémission observée chez la plupart des patients. Cette caractéristique doit, à côté de l'absence de facteur déclenchant de l'acidocétose, permettre d'identifier le DSATC. Mais surtout notre série, bien que relativement réduite, devrait inciter à la mise en œuvre en Afrique, d'une étude multicentrique, avec pour objectifs de préciser la prévalence de ce phénotype de diabète, de caractériser ses mécanismes physiopathologiques et d'identifier une éventuelle cause génétique [11, 12].

Références

[1] Winter WE, Maclaren NK, Riley WJ, et al. Maturity-onset diabetes of youth in black Americans. *N Engl J Med* 1987;316:285-91.

[2] Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical physiopathology and natural history of beta-cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes* 2004;53:645-53.

- [3] Belhadi L, Chadli A, Bennis L, et al. Diabète atypique avec tendance à la cétose ou diabète « africain » : à propos de deux cas. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007;68:470-4.
- [4] Yu L, Cuthbertson DD, Eisenbarth GG, Krischer JP. Diabetes Prevention Trial 1: prevalence of GAD and ICA512 (IA-2) autoantibodies by relationship to proband. *Ann N Y Acad Sci* 2002;958:254-8.
- [5] Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5090-8.
- [6] Umpierrez GE, Casals MM, Gebhart SP, et al. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* 1995;44:790-5.
- [7] Umpierrez GE, Murphy MB, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Diabetes Spectrum* 2002;15:28-36.
- [8] Kitabchi AE. Ketosis-prone diabetes-a new subgroup of patients with atypical type 1 and type 2 diabetes? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5087-9.
- [9] Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, et al. Diabetes in Africans. Part 2: Ketosis-prone atypical diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2002;28:5-12.
- [10] Sobngwi E, Gautier JF. Adult-onset idiopathic Type 1 or ketosis-prone Type 2 diabetes: evidence to revisit diabetes classification. *Diabetologia* 2002;45:283-5.
- [11] Sobngwi E, Vexiau P, Levy V, et al. Metabolic and immunogenetic prediction of long-term insulin remission in African patients with atypical diabetes. *Diabet Med* 2002;19:832-5.
- [12] Mauvais-Jarvis F, Smith SB, Le May C, et al. PAX4 gene variations predispose to ketosis-prone diabetes. *Hum Mol Genet* 2004;13:3151-9.
- [13] Gill GV, Mbanya JC, Ramaiya KL, Tesfaye S. A sub-Saharan African perspective of diabetes. *Diabetologia* 2009;52:8-16.